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

РЕМЕДИУМ ГРУППА

медицинский совет

2021 | № 1

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ПЕДИАТРИЯ

для непрерывного медицинского образования педиатров

PEDIATRICS НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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

медицинский совет

2021 | №1

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Педиатрия

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
Ведущие редакторы: Людмила Головина, Ксения Кириллова, Ирина Филиппова, Наталья Шпынова
Ответственный секретарь: Мария Панарина
Корректоры: Мария Манзюк, Сергей Палилов, Янина Шаповалова, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:
Марина Ткачева, Андрей Качалин,
podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:
105005, Россия, г. Москва,
набережная Академика Туполева, дом 15, корп. 2
e-mail: remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25
(многоканальный).
Для корреспонденции:
Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»: www.remedium.ru
Сайт журнала: www.med-sovet.pro
Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.
Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.
Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.
Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение материалов допускается с указанием ссылки на журнал. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Отпечатано в типографии ООО «Графика»
Адрес типографии: Москва, ул. Новолесная, 5.
Дата выхода в свет 26 февраля 2021 г.
Тираж 40 000 экз.
Цена свободная.
Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита АВС

© Медицинский совет, 2021

Год основания журнала: 2007
Периодичность: 21 выпуск в год

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

Журнал индексируется в системах:

eLIBRARY.RU Google Scholar Dimensions СОЦИОНЕТ DOAJ Directory of Open Access Journals Scopus

Перечень тематических выпусков журнала

№1	Педиатрия *Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна*	28.02.2021
№2	Неврология/ревматология *Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич*	28.02.2021
№3	Акушерство и гинекология *Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович*	31.03.2021
№4	Терапия *Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович*	31.03.2021
№5	Гастроэнтерология *Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович*	30.04.2021
№6	Оториноларингология *Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович*	30.04.2021
№7	Эндокринология *Гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна*	30.04.2021
№8	«Дерматология/косметология» *Гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна*	31.05.2021
№9	Онкология *Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович* при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2021
№10	Неврология/ревматология *Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич*	30.06.2021
№11	Педиатрия *Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна*	30.06.2021
№12	Поликлиника *Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович*	31.07.2021
№13	Акушерство и гинекология *Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович*	30.09.2021
№14	Кардиология *Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович*	30.09.2021
№15	Гастроэнтерология *Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич*	30.09.2021
№16	Пульмонология *Гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич*	31.10.2021
№17	Педиатрия *Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна*	31.10.2021
№18	Оториноларингология *Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович*	30.11.2021
№19	Неврология/ревматология *Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич*	30.11.2021
№20	Онкология *Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович* при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2021
№21	Поликлиника *Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович*	30.12.2021

2021 | № 1

medical council
meditsinskiy sovet

SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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

Pediatrics

Founder and publisher:
REMEDIUM GROUP LLC

Editor in Chief:
Aydar 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
Lead editors: Lyudmila Golovina, Ksenia Kirillova, Irina Filippova, Natalya Shpynova
Executive Secretary: Mariya Panarina
Correctors: Mariya Manzyuk, Sergey Palilov, Yanina Shapovalova, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:
Marina Tkacheva, Andrey Kachalin,
podpiska@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler©

Address of the founder and editorial office:
15, Bldg. 2, Akademik Tupolev Nab., Moscow, 105005, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

Tel./fax: +7 (495) 780-34-25 (multi-line).
Correspondence address:
Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:
www.remedium.ru
Website of the journal: www.med-sovet.pro
The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage.
Certificate of Registration of Print Media No.ФС77-30814 of December 26, 2007
Catalogue Press of Russia – subscription index 88144.
Russian Post Catalog – subscription index П5802

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office, exclusive (property) rights belong to the editorial office from the date of receipt of materials. Any reproduction of materials is allowed with reference to the magazine.
The editorial board is not responsible for the content of advertisements.
Any reproduction of materials is allowed with reference to the magazine

Printing house "Graphica" Ltd.: 5 Novolesnaya, Moscow.
The Issue was sent to the printer on February 26, 2021.
The circulation is 40,000 copies. Free market price.
The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2021

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:

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА eLIBRARY.RU · Google Scholar · Dimensions · СОЦИОНЕТ · DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS · Scopus

List of thematic issues of the journal

№1	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	28.02.2021
№2	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	28.02.2021
№3	Obstetrics and Gynecology *Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh*	31.03.2021
№4	Therapy *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	31.03.2021
№5	Gastroenterology *Issue chief editor Igor' V. Mayev*	30.04.2021
№6	Otorhinolaryngology *Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin*	30.04.2021
№7	Endocrinology *Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova*	30.04.2021
№8	Dermatology / Cosmetology *Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova*	31.05.2021
№9	Oncology *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov* *with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology*	30.06.2021
№10	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	30.06.2021
№11	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	30.06.2021
№12	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	31.07.2021
№13	Obstetrics and Gynecology *Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh*	30.09.2021
№14	Cardiology Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov	30.09.2021
№15	Gastroenterology *Issue chief editor Oleg N. Minushkin*	30.09.2021
№16	Pulmonology *Issue chief editor Sergey N. Avdeyev*	31.10.2021
№17	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	31.10.2021
№18	Otorhinolaryngology *Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev*	30.11.2021
№19	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	30.11.2021
№20	Oncology *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov* *with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology*	30.11.2021
№21	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	30.12.2021

медицинский совет
2021 | № 1
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

Главный редактор журнала:

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

Главный редактор номера:

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

Редакционный совет:

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

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

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

Андреев Д.Н., к.м.н., Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

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*)

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

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

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

Доля О.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Жукова О.В., д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы; (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

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*)

Корсунская И.М., д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*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 имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

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

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

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

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

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

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

Сания Колачек (Sania Kolacek; Kolaček, Sanja), больница Загреба (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*)

Фриго Н.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

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

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

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

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

2021 | № 1

medical council
meditsinskiy sovet
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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

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; 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 Reumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

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

D.N. Andreev, Cand. of Sci. (Med.), A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia (*Gastroenterology*)

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

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

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

A.A. Vizel, 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*)

O.V. Dolya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

O.V. Zhukova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

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*)

I.M. Korsunskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia) (*dermatovenerology*)

A.I. Kryukov, Dr. of Sci., Prof., Sverzhevskiy 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**. Melnikova,** 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., 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., 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., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)

S.V. Ryazantsev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of Russian Federation, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (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., 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, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (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) (*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 Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 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, Belarus) (*Surgery*)

Sania 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. Voino-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*)

N.V. Frigo, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

E.G. Khilkevich, Dr. of Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

M.V. Shestakova, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., 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*)

медицинский совет 2021 | № 1
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)
16+

Содержание

Новости. Открытия и события 8

Неонатология

И.Н. Захарова, И.И. Пшеничников, Т.М. Творогова
Пеленочный дерматит: дифференциальная диагностика и вопросы профилактики 14

О.А. Милованова, Д.Ю. Амирханова, А.К. Миронова, М.М. Джуккаева, О.А. Комиссарова, Г.Г. Авакян
Риски формирования неврологической патологии у глубоконедоношенных детей: обзор литературы и клинические случаи. 20

И.И. Рюмина
Смеси на основе козьего молока при выборе искусственного вскармливания новорожденного и ребенка первого года жизни. . . 30

Здоровый ребенок

И.Н. Захарова, С.В. Долбня, В.А. Курьянинова, Л.Я. Климов, Ш.О. Кипкеев, А.Н. Цуцаева, А.В. Ягупова, Е.А. Енина, Л.Л. Автандилян, Р.А. Атанесян, А.А. Дятлова, М.Е. Пономарёва, А.А. Карасёва
Роль витамина D в формировании здоровья детей дошкольного возраста 37

О.Е. Челпаченко, Е.И. Данилова, И.Н. Чайникова
Элиминационно-ирригационная терапия для поддержания гомеостаза носовой полости у детей раннего возраста 50

Пульмонология, ЛОР

А.И. Сафина, О.В. Шарипова, И.Я. Лутфуллин, О.С. Наумова, М.А. Даминова
Современные возможности интерферонов в лечении детей с COVID-19. 59

Д.А. Тулупов, Е.П. Карпова
Возможности комбинированных назальных препаратов в лечении острой ринологической патологии у детей. 67

А.Р. Денисова
Эффективность симптоматической терапии ОРИ у детей 72

С.В. Николаева, Д.В. Усенко, Ю.Н. Хлыповка, С.В. Шабалина, А.В. Горелов
Респираторные инфекции сочетанной этиологии в клинической практике педиатра 78

В.Н. Дроздов, К.И. Арефьев, С.Ю. Сереброва, И.А. Комиссаренко, Е.В. Ших А.К. Стародубцев, Т.В. Марин, С.С. Шаронова
Ингаляционное введение антибиотиков как способ повышения эффективности и безопасности терапии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и легких 84

Т.Г. Маланичева, Н.В. Зиатдинова, Г.С. Гатауллина
Эффективность элиминационно-ирригационной терапии у детей с аллергическим ринитом и рекуррентными респираторными заболеваниями. 93

Э.Л. Рашитова, А.М. Закирова, Т.Б. Мороз, Д.Т. Шаяпова, А.Г. Кадриев, А.А. Кадриев
Исследование эффектов растительного препарата с комплексным действием в терапии кашля у школьников 100

И.В. Колтунцева, С.В. Баирова, Л.В. Сахно
Современные подходы к лечению ринофарингита в практике участкового педиатра 108

В.М. Делягин
Специфическая терапия и экстренная профилактика гриппа 116

Гастроэнтерология

А.А. Ипатов, М.Г. Ипатова
Коррекция функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей. Фокус на восстановлении микроэкологии и моторики кишечника. 125

Г.Б. Бекмурзаева, И.М. Османов
Поражение поджелудочной железы у детей с нефротическим синдромом. 134

А.В. Горелов, В.А. Петров, Н.В. Родионова
Выбор лечебного питания у детей при кишечных инфекциях. 143

Е.В. Каннер, А.В. Горелов, М.Л. Максимов, И.Д. Каннер, Н.М. Лапкин
Современные подходы к профилактике и регидратационной терапии антибиотик-ассоциированной диареи у детей на фоне ОРИ. 149

Дерматология

О.Б. Тамразова, Н.Ф. Дубовец, А.В. Тамразова, С.П. Селезнев
Роль эмолентов в профилактике кожных заболеваний у детей раннего детского возраста 158

Н.М. Шарова, С.В. Кукало
Опыт лечения дерматита у детей. Клинические примеры. 168

Аллергология и иммунология

Н.Г. Колосова, И.В. Гребенева, В.Д. Денисова
Тиотропий: эффективность и безопасность при бронхиальной астме у детей 175

С.В. Царев
Хронический ринит у детей – не локальная проблема 182

А.Н. Пампура, И.Н. Захарова, Е.Е. Варламов, М.А. Симакова
Острая крапивница: дифференциальная диагностика и лечение. 187

В.Н. Дроздов, К.И. Арефьев, С.Ю. Сереброва, И.А. Комиссаренко, Е.В. Ших, А.К. Стародубцев
Эффективность и безопасность антигистаминных препаратов при атопическом дерматите у детей. 193

Е.Ф. Глушкова, Т.Н. Суровенко
Всегда ли легко детям с легкой астмой? 203

Клинический случай/практика

О.В. Зайцева, С.В. Зайцева, Э.Э. Локшина, Д.В. Хаспеков, Н.В. Ткаченко, Н.А. Шолохова, Е.В. Куликова, Х.Ю. Симановская, А.Ю. Томилова, А.Т. Баркинхоев, Т.Ю. Беляева
Внебольничные пневмонии у детей в эпоху пандемии COVID-19. Что изменилось? 214

Л.Д. Панова
Роль мультиштаммового иммунопробиотика в неспецифической сезонной профилактике острых респираторных инфекций у часто болеющих детей в организованных коллективах 220

Т.Ю. Максимычева, Е.И. Кондратьева, Н.Д. Одинаева
Опыт использования полуэлементных продуктов для энтерального питания у детей с муковисцидозом. 228

И.Н. Захарова, И.Б. Ершова, Т.М. Творогова, Ю.Г. Глушко
Стресс у детей и подростков – проблема сегодняшнего дня 237

Х.М. Вахитов, А.Г. Махмутова, Л.Ф. Вахитова
Опыт применения комплексного биорегуляционного препарата у детей раннего возраста 249

Школа педиатра

И.Н. Захарова, Н.Г. Сугян
Пробиотики для профилактики острых респираторных инфекций у детей: возможности применения 254

Л.С. Старостина
Помощь в контроле боли у детей: советы педиатра. 263

С.С. Григорян, Т.И. Гаращенко
Противовирусный растительный препарат как актуальное средство лечения респираторных вирусных инфекций у взрослых и детей 270

Трудный диагноз

А.А. Новак, Ю.Л. Мизерницкий
Первичная цилиарная дискинезия: состояние проблемы и перспективы 276

Д.Б. Эктов, М.И. Пыков, А.Л. Валов, М.С. Молчанова, Б.Л. Кушнир, А.В. Мартыненкова
Гемодинамика в почечном трансплантате у детей при различных морфологических изменениях в отдаленном посттрансплантационном периоде 286

2021 | № 1
medical council
meditsinskiy sovet
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL
ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

16+

Content

Content

News, discoveries and events 8

Neonatology

I.N. Zakharova, I.I. Pshenichnikova, T.M. Tvorogova
Diaper dermatitis: differential diagnosis and prevention issues 14

O.A. Milovanova, D.Y. Amirkhanova, A.K. Mironova, M.M. Dzhukkayeva, O.A. Komissarova, G.G. Avakyan
The risk of forming neurological disease in extremely premature infants: a review of literature and clinical cases 20

I.I. Ryumina
Goat's milk-based formula when choosing artificial feeding for a newborn and a first-year baby 30

Healthy child

I.N. Zakharova, S.V. Dolbnya, V.A. Kuryaninova, L.Ya. Klimov, S.O. Kipkeev, A.N. Tsutsaeva, A.V. Yagupova, E.A. Enina, L.L. Avtandilyan, R.A. Atanesyan, A.A. Dyatlova, M.E. Ponomareva, A.A. Karaseva
Role of vitamin D in pre-school children's health 37

O.E. Chelpachenko, E.I. Danilova, I.N. Chainikova
Elimination and irrigation therapy to optimize the state of the nasal microbiome in children. 50

Bronchopulmonology, otorhinolaryngology

A.I. Safina, O.V. Sharipova, I.Ya. Lutfullin, O.S. Naumova, M.A. Daminova
Modern opportunities of interferons in treatment of children with COVID-19. 59

D.A. Tulupov, E.P. Karpova
Topical antibiotics for acute rhinosinusitis in children 67

A.R. Denisova
Effectiveness of symptomatic treatment of ARI in children. 72

S.V. Nikolaeva, D.V. Usenko, Y.N. Khlypovka, S.V. Shabalina, A.V. Gorelov
Respiratory infections of combined etiology in the clinical practice of the pediatrician. 78

V.N. Drozdov, K.I. Arefev, S.Y. Serebrova, I.A. Komissarenko, E.V. Shikh, A.K. Starodubtsev, T.V. Marin, S.S. Sharonova
Inhaled antibiotics to improve efficacy and safety in the treatment of upper airway and lung inflammatory diseases 84

T.G. Malanicheva, N.V. Ziatdinova, G.S. Gataullina
Efficiency of elimination-irrigation therapy in children with allergic rhinitis and recurrent respiratory 93

E.L. Rashitova, A.M. Zakirova, T.B. Moroz, D.T. Shayapova, A.G. Kadriev, A.G. Kadriev
Research of effects of plant preparation with integrated action in cough therapy in school children. 100

I.V. Koltuntceva, S.V. Bairova, L.V. Sakhno
Modern approaches to the treatment of rhinopharyngitis in the practice of a district pediatrician. 108

W.M. Delyagin
Specific therapy and emergency prevention of flu. 116

Gastroenterology

A.A. Ipatov, M.G. Ipatova
Management of functional gastrointestinal disorders in children. Focus on restoring intestinal microenvironment and motility 125

G.B. Bekmurzaeva, I.M. Osmanov
Pancreatic lesion in children with nephrotic syndrome 134

A.V. Gorelov, V.A. Petrov, N.V. Rodionova
Choice of paediatric medical nutrition in intestinal infections 143

E.V. Kanner, A.V. Gorelov, M.L. Maksimov, I.D. Kanner, N.M. Lapkin
Modern approaches to the prevention and rehydration therapy of antibiotic-associated diarrhea affected by ARI in children 149

Dermatology

O.B. Tamrazova, N.F. Dubovets, A.V. Tamrazova, S.P. Seleznev
Role of emollients in the prevention of skin diseases in young children 158

N.M. Sharova, S.V. Kukalo
Experience in the treatment of dermatitis in children. Clinical examples 168

Allergology and Immunology

N.G. Kolosova, I.V. Grebeneva, V.D. Denisova,
Tiotropium: efficacy and safety in pediatric bronchial asthma 175

S.V. Tsarev
Chronic rhinitis in children is not a local problem 182

A.N. Pampura, I.N. Zakharova, E.E. Varlamov, M.A. Simakova
Acute urticaria: differential diagnosis and treatment 187

V.N. Drozdov, K.I. Arefev, S.Yu. Serebrova, I.A. Komissarenko, E.V. Shikh, A.K. Starodubtsev
Efficacy and safety of antihistamines in children with atopic dermatitis 193

E.F. Glushkova, T.N. Surovenko
Is it always easy for children with mild asthma? 203

Clinical case/practice

O.V. Zaytseva, S.V. Zaytseva, E.E. Lokshina, D.V. Khaspekov, N.V. Tkachenko, N.A. Sholokhova, E.V. Kulikova, K.Yu. Simonovskaya, A.U. Tomilova, A.T. Barkinkhoev, T.Yu. Belyaeva
Community-acquired pneumonia in children in the era of the COVID-19 pandemic. What has changed? 214

L.D. Panova
The role of multistraine probiotics in non-specific seasonal prevention of acute respiratory infections in children with recurrent URTI in organized teams 220

Ta.Y. Maksimycheva, E.I. Kondratyeva, N.D. Odinaeva
Experience of using semi-elemental formulas for enteral nutrition in children with cystic fibrosis 228

I.N. Zakharova, I.B. Ershova, T.M. Tvorogova, Y.V. Glushko
Stress in children and adolescent is a burning issue of today 237

K.M. Vakhitov, A.G. Makhmutiva, L.F. Vakhitova
Experience of using a complex bioregulatory drug in young children 249

Pediatrician school

I.N. Zakharova, N.G. Sugyan
Probiotics for prevention of acute respiratory infections in children: therapeutic potential. 254

L.S. Starostina
Help in controlling pain in children: pediatrician's tips 263

S.S. Grigoryan, T.I. Garashchenko,
Antiviral plant preparation as a topical treatment for respiratory viral infections in adults and children. 270

Difficult diagnosis

A.A. Novak, Yu.L. Mizernitskiy
Primary ciliary dyskinesia: state of the problem and prospects. 276

D.B. Ektov, M.I. Pykov, A.L. Valov, M.S. Molchanova, B.L. Kushnir, A.V. Martynenkova
Hemodynamics in renal transplant in children with various morphological changes in the long-term post-transplant period. . . . 286

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-14-19

Обзорная статья / Review article

Пеленочный дерматит: дифференциальная диагностика и вопросы профилактики

И.Н. Захарова, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru
И.И. Пшеничникова✉**,** ORCID: 0000-0002-0058-3803, e-mail: nivieria@gmail.com
Т.М. Творогова, ORCID: 0000-0001-5249-1452, e-mail: tvort@mail.ru
Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме
Кожа новорожденных и детей грудного возраста отличается структурно-функциональной незрелостью. Пеленочный дерматит — одно из наиболее распространенных заболеваний кожи в данном возрастном периоде. Это состояние имеет сложную и многофакторную этиологию. Взаимодействие нескольких причин, включая высокую влажность под подгузником, мацерацию кожи и длительный контакт с раздражителями, приводит к разрушению незрелого эпидермального барьера, микробной инвазии и воспалению. Дифференцировать пеленочный дерматит следует с аллергическим контактным дерматитом, кандидозом, атопическим дерматитом, себорейным дерматитом, псориазом. Эффективными мерами профилактики пеленочного дерматита являются обеспечение сухости кожи, уменьшение трения, ограничение времени контакта с мочой и фекалиями, а также местное применение защитных средств. На сегодняшний день среди всех представленных на рынке одноразовых подгузников доказанной эффективностью в профилактике пеленочного дерматита обладают высококачественные одноразовые подгузники, разработанные и выпускаемые японской компанией KAO Corporation.

Ключевые слова: пеленочный дерматит, дети первого года жизни, дифференциальная диагностика, профилактика, декспантенол, одноразовые подгузники

Для цитирования: Захарова И.Н., Пшеничникова И.И., Творогова Т.М. Пеленочный дерматит: дифференциальная диагностика и вопросы профилактики. *Медицинский совет.* 2021;(1):14–19. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-14-19.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diaper dermatitis: differential diagnosis and prevention issues

Irina N. Zakharova, ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru
Irina I. Pshenichnikova✉**,** ORCID: 0000-0002-0058-3803, e-mail: nivieria@gmail.com
Tatiana M. Tvorogova, ORCID: 0000-0001-5249-1452, e-mail: tvort@mail.ru
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract
The skin of newborns and infants is characterized by structural and functional immaturity. Diaper dermatitis is one of the most common skin conditions in this age period. This condition has a complex and multifactorial etiology. The interaction of several causes, including high humidity under the diaper, skin maceration, and prolonged contact with irritants, leads to destruction of the immature epidermal barrier, microbial invasion, and inflammation. Diaper dermatitis should be differentiated from allergic contact dermatitis, candidiasis, atopic dermatitis, seborrheic dermatitis, psoriasis. Effective measures to prevent diaper dermatitis are to keep the skin dry, reduce friction, limit the time of contact with urine and feces, as well as the topical application of protective products. Today, of all the disposable diapers on the market, the high quality disposable diapers developed and produced by the Japanese company KAO Corporation are proven effective in preventing diaper dermatitis.

Keywords: diaper dermatitis, infants, differential diagnosis, prevention, dexpanthenol, disposable diapers

For citation: Zakharova I.N., Pshenichnikova I.I., Tvorogova T.M. Diaper dermatitis: differential diagnosis and prevention issues *Meditsinskiy sovet* = *Medical Council*. 2021;(1):14–19. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-14-19.

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

© Захарова И.Н., Пшеничникова И.И., Творогова Т.М., 2021

ВВЕДЕНИЕ

Кожа является самым крупным органом человека, выполняющим множество жизненно важных функций, в числе которых поддержание гомеостаза воды и электролитов, терморегуляция, синтез витаминов, иммунологический надзор. Кожа служит барьером для неблагоприятных воздействий внешней среды, включая ультрафиолетовое излучение, токсины, инфекции; выполняет косметическую функцию. Представляя собой крупнейший сенсорный орган, кожа играет важную роль в формировании привязанности между матерью и ребенком [1].

Кожа новорожденных и детей грудного возраста имеет структурные и функциональные отличия по сравнению с кожей взрослого человека. Толщина эпидермиса у детей первого года жизни меньше, чем у взрослых, на 20%. Во-первых, за счет малого размера корнеоцитов, во-вторых, за счет небольшой толщины рогового слоя, который на 30% тоньше, чем у взрослых [2].

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ КОЖИ НОВОРОЖДЕННОГО

Дерма у детей первого года жизни тонкая и малоэластичная, ее слои развиты слабо. Сосочковый слой хорошо дифференцирован только в области ладоней и подошв. Ткани дермы отличаются высокой гидрофильностью, что сопровождается задержкой воды и минеральных веществ [3]. Базальная мембрана слабо дифференцирована, рыхлая и тонкая, что делает связь между эпидермисом и дермой не очень прочной. Как следствие этих особенностей естественная амортизационная способность кожи снижена.

Производство меланина меланоцитами рогового слоя у детей грудного возраста снижено, вследствие чего кожа более восприимчива к повреждениям, вызванным ультрафиолетом.

Отношение площади поверхности кожи ребенка грудного возраста к его массе выше, чем у взрослого (700 см^2/кг по сравнению с 250 см^2/кг у взрослого) [4], а это означает, что локальные процессы в значительной степени отражаются на состоянии организма в целом.

К моменту рождения эпидермальный барьер уже способен противостоять влияниям внеутробной среды, но развитие его не завершено; оно продолжается в течение первых лет жизни [4–6].

Для младенческой кожи характерны высокая трансэпидермальная потеря влаги (ТЭВЛ), сниженное содержание в корнеоцитах натурального увлажняющего фактора (НУФ), а значит, пониженная гидратация рогового слоя. Эти особенности отражают менее эффективную барьерную функцию эпидермиса [7, 8].

Значительную роль в поддержании эпидермального барьера играет кислотная мантия. Это защитная пленка на поверхности кожи, состоящая из кожного сала, пота и органических кислот. Кислый pH не только регулирует пролиферацию бактерий на поверхности кожи, но также влияет на функцию pH-чувствительных ферментов, которые участвуют в формировании межклеточного липидного матрикса – элементарного компонента барьера эпидермальной проницаемости. Путем регуляции pH-чувствительной активности сериновых протеаз, ответственных за деградацию корнеодесмосом, кислый pH принимает участие в контроле процессов десквамации.

У младенцев pH поверхности кожи выше, чем у взрослых [9]. Корнеоциты рогового слоя непрочно связаны между собой и легко отторгаются (физиологический паракератоз). Средства для ухода, содержащие щелочные компоненты, могут разрушать кислотную мантию кожи, нарушая процессы формирования эпидермального барьера и повышая его проницаемость [10, 11].

Вследствие несовершенства эпидермального барьера кожа ребенка первого года жизни легко подвергается мацерации, уязвима ко многим раздражающим воздействиям, особенно в области подгузника, где комбинация факторов, включая повышенную влажность, трение, контакт с мочой и фекалиями, может приводить к развитию местной воспалительной реакции – пеленочного дерматита (ПД) [12].

ПЕЛЕНОЧНЫЙ ДЕРМАТИТ

ПД является одним из наиболее распространенных заболеваний кожи у новорожденных и детей первого года жизни и может вызывать значительный дискомфорт и стресс как у младенцев, так и у лиц, осуществляющих уход [13]. В той или иной степени проблема затрагивает от 50 до 65% детей первого года жизни [14].

В развитии ПД имеет значение множество факторов [15]. Отдельное место в их числе занимает общая незрелость структур кожи, особенно недостаточное развитие эпидермального барьера [16].

Недавнее исследование 1 791 ребенка в возрасте от 2 до 18 мес. показало, что ведущую роль в развитии ПД играют повышенный уровень pH и высокая влажность кожи под подгузником [17].

Продолжительный контакт с мочой или фекалиями (которые содержат pH-чувствительные протеазы и липазы) способствует повышению pH кожи, повреждает кислотную мантию, нарушает целостность рогового слоя и приводит к изменениям микробиома кожи [12, 18].

Кожа в области подгузника длительно находится в условиях чрезмерной влажности, что вызывает мацерацию — влажное разрыхление, пропитывание и набухание эпидермиса, который становится уязвим к повреждениям [15]. И наконец, трение способствует деградации структур рогового слоя, ухудшая и без того незрелую барьерную функцию [19, 20].

Перечисленные факторы предрасполагают кожу к микробной инвазии и воспалению. У детей с ПД часто выявляются *Candida albicans, Staphylococcus aureus, Streptococcus spp., Escherichia coli* и *Bacteroides spp.* [21].

В зависимости от степени тяжести ПД проявляется в виде сухости, гиперемии, появления папул, отека и изъязвления в области контакта с подгузником (*рис. 1*).

При ПД легкой степени определяется слабое покраснение, занимающее менее 10% поверхности кожи, покрытой подгузником, с наличием или отсутствием единичных

● ***Рисунок 1.*** Пеленочный дерматит [22]
● ***Figure 1.*** Diaper dermatitis [22]



рассеянных папул, легкого блеска и сухости. Как правило, ПД легкой степени не вызывает значительного дискомфорта у ребенка и легко купируется.

При среднетяжелом и тяжелом течении ПД ребенка беспокоят боль и дискомфорт. Поражение может занимать площадь от 10 до 50% кожи под подгузником. Наблюдаются гиперемия разной степени, отек, могут присутствовать папулы, изъязвления, пустулы. Как правило, тяжелое течение ПД является проявлением какого-либо основного заболевания: дефицита питательных веществ, синдрома кишечной мальабсорбции, врожденных аномалий развития мочевых путей или кишечника и др.

Дифференцировать ПД следует с аллергическим контактным дерматитом, кандидозом, атопическим дерматитом, себорейным дерматитом, псориазом.

Аллергический контактный дерматит (*рис. 2*) обычно развивается при использовании новых средств ухода и поражает все участки кожи, на которые наносился продукт. После прекращения контакта поражения могут сохраняться от 2 до 4 нед.

Для кандидозного дерматита (*рис. 3*) характерно появление множественных сливающихся везикулезных элементов на гиперемированном фоне. В дальнейшем везикулы вскрываются, на их месте образуются крупноочаговые эрозивные поверхности с четко контурированными фестончатыми краями, обрамленными белым венчиком отслоившегося эпидермиса. Характерно наличие большого числа дочерних элементов, которые распространяются на участки непораженной кожи [24].

● ***Рисунок 2.*** Аллергический контактный дерматит [23]
● ***Figure 2.*** Allergic contact dermatitis [23]



● ***Рисунок 3.*** Кандидоз кожи в области подгузника [22]
● ***Figure 3.*** Skin candidiasis in the diaper area [22]



Атопический дерматит (*рис. 4*) отличается упорным рецидивирующим течением. Высыпания локализуются преимущественно на лице, поражая кожу щек и лба, могут распространяться на разгибательные поверхности плеч, предплечий и голеней. Кожа ягодиц и генитальной области поражается редко. Высыпания представлены эритематозными, отечными папулами, склонными к образованию сплошных очагов поражений. По мере прогрессирования заболевания формируются лихеноидные папулы и очаги лихенификации.

● ***Рисунок 4.*** Проявления атопического дерматита в области подгузника [22]
● ***Figure 4.*** Manifestations of atopic dermatitis in the diaper area [22]



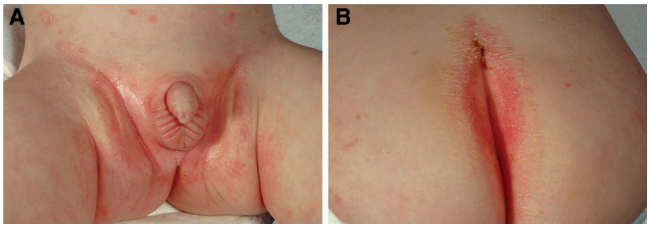
Себорейный дерматит (*рис. 5*) поражает до 10% детей в течение первых 6–9 мес. жизни. Представлен в основном эритемой и жирными чешуйками, чаще всего возникает на коже головы, но может распространяться на лицо, ушные раковины, шею и реже на область гениталий.

● ***Рисунок 5.*** Себорейный дерматит в аногенитальной области [23]
● ***Figure 5.*** Seborrheic dermatitis in the anogenital region [23]



Область подгузника является типичным местом локализации младенческого псориаза (*рис. 6A, B*), который проявляется в виде резко очерченных красных бляшек с характерным поражением складок. Заподозрить диагноз помогут связь с перенесенной стрептококковой инфекцией, а также наличие псориатических очагов в местах типичной локализации: волосистой части головы, области пупка, наружных слуховых проходах, периаурикулярной и перианальной зонах [22].

● ***Рисунок 6.*** Псориатическое поражение кожи в области подгузника [22]
● ***Figure 6.*** Psoriatic skin lesions in the diaper area [22]



Исследование особенностей ухода за детьми грудного возраста в Китае, США и Германии (n = 1 791) установило, что сложившиеся нормы ухода за младенцами в Китае способствуют наименьшей распространенности и легкому течению ПД по сравнению с Германией и США. Малая распространенность ПД, наблюдаемая в Китае, ассоциировалась с низкой относительной влажностью в подгузнике и сохранной функцией эпидермального барьера в этой области. Об этом свидетельствовали низкие значения pH и небольшой уровень ТЭПВ кожи под подгузником.

Особенности ухода за детьми в Китае включали более частую смену подгузников, особенно в ночное время. Значимо чаще использовались профилактические средства местного действия. После дефекации кожа ребенка тщательно очищалась при помощи воды и средств для купания, но при этом после смены подгузника только с мочой очищения не проводилось [17].

Таким образом, ключевым моментом профилактики ПД является поддержание барьерной функции кожи: обеспечение ее сухости, уменьшение трения, максимальное ограничение времени контакта с мочой и фекалиями, а также оптимальное использование профилактических средств местного действия.

Большое значение имеет выбор одноразовых подгузников, которые должны обладать особыми свойствами, защищающими незрелый эпидермальный барьер от повреждения. В числе этих свойств хорошая воздухопроницаемость, высокая способность абсорбировать испражнения, мягкость прилегающих к телу частей и отсутствие протеканий.

Подгузники не должны плотно прилегать к коже или стеснять движения. Распределение влаги должно быть равномерным. Материалы, из которых изготовлен подгузник, должны быть мягкими и гипоаллергенными. Не приветствуется применение отдушек или пропитки лосьонами, особенно в подгузниках для новорожденных. Это связано как с высокой проницаемостью эпидермального барьера, так и с риском развития раздражения или аллергической реакции.

Всем перечисленным требованиям соответствуют подгузники Merries® – уникальная разработка лидера на рынке товаров по уходу за кожей младенцев – компании KAO Corporation.

Для них характерна очень высокая степень впитывания жидкости. Расположенный внутри впитывающий слой поглощает объем влаги, в 200–300 раз превышающий его собственный вес. Внутри него предусмотрены специальные каналы, которые способствуют быстрому распределению жидкости и ее равномерному впитыванию.

Шелковистый и пористый гипоаллергенный внутренний слой подгузников Merries® имеет волнообразную фактуру, поскольку представлен выпуклыми ячейками разного размера. Это значительно сокращает контакт с кожей, равномерно распределяет влагу, пропуская при этом воздух.

Опубликованные результаты проведенного недавно многоцентрового клинического исследования, в котором приняли участие крупные клиники в шести регионах Российской Федерации, продемонстрировали высокую эффективность подгузников Merries® в отношении профилактики ПД у детей первых месяцев жизни [25]. В исследование были включены не только здоровые доношенные новорожденные, но также недоношенные с очень низкой и экстремально низкой массой тела и дети с расстройствами стула.

Ежедневная оценка состояния кожи на ягодицах, в области половых органов, анальной области, в зоне паховых складок показала, что тщательное выполнение общих рекомендаций по уходу за ребенком в сочетании с применением одноразовых подгузников Merries® способно эффективно предотвратить развитие ПД даже в таких особенно сложных случаях, как глубокая недоношенность и экстремально низкая масса тела.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ПД — одно из наиболее распространенных заболеваний кожи у новорожденных и детей грудного возраста. Это состояние имеет сложную и многофакторную этиологию. Взаимодействие нескольких причин, включая высокую влажность под подгузником, мацерацию кожи и длительный контакт с раздражителями, приводит к разрушению эпидермального барьера, микробной инвазии и воспалению. Эффективными мерами профилактики ПД являются обеспечение сухости кожи, уменьшение трения, ограничение времени контакта с мочой и фекалиями, а также местное использование защитных средств. На сегодняшний день среди всех представленных на рынке одноразовых подгузников доказанной эффективностью в профилактике ПД обладают высококачественные одноразовые подгузники Merries®.

Поступила/Received 25.12.2020
Поступила после рецензирования/Revised 12.01.2021
Принята в печать/Accepted 12.01.2021

Список литературы

1. Blume-Peytavi U., Kanti V. Prevention and treatment of diaper dermatitis. *Pediatrc Dermatol*. 2018;35(S1):19–23. doi: 10.1111/pde.13495.
2. Stamatas G.N., Nikolovski J., Luedtke M., Kollias N., Wiegand B.C. Infant skin microstructure assessed in vivo differs from adult skin in organization and at the cellular level. *Pediatr Dermatol*. 2010;27(2):125–131. doi: 10.1111/j.1525-1470.2009.00973.x.
3. Горланов И.А. (ред.). *Детская дерматовенерология*. М.; 2017. 512 с.
4. Nikolovski J., Stamatas G.N., Kollias N., Wiegand B.C. Barrier function and water-holding and transport properties of infant stratum corneum are different from adult and continue to develop through the first year of life. *J Invest Dermatol*. 2008;128(7):1728–1736. doi: 10.1038/sj.jid.5701239.
5. Fluhr J.W., Darlenski R., Lachmann N., Baudouin C., Msika P., De Belilovsky C., Hachem J.P. Infant epidermal skin physiology: adaptation after birth. *Br J Dermatol*. 2012;166(3):483–490. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10659.x.
6. Stamatas G.N., Nikolovski J., Mack M.C., Kollias N. Infant skin physiology and development during the first years of life: a review of recent findings based on in vivo studies. *Int J Cosmet Sci*. 2011;33(1):17–24. doi: 10.1111/j.1468-2494.2010.00611.x.
7. Chiou Y.B., Blume-Peytavi U. Stratum corneum maturation. *Skin Pharmacol Physiol*. 2004;17(2):57–66. doi: 10.1159/000076015.
8. Nakagawa N., Sakai S., Matsumoto M., Yamada K., Nagano M., Yuki T. et al. Relationship between NMF (lactate and potassium) content and the physical properties of the stratum corneum in healthy subjects. *J Invest Dermatol*. 2004;122(3):755–763. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.22317.x.
9. Захарова И.Н., Касьянова А.Н., Мачнева Е.Б. Уход за кожей детей раннего возраста. Новые инновационные подходы. *Медицинский совет*. 2018;(2):42–51. doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-42-51.
10. Cork M.J., Danby S.G., Vasilopoulos Y., Hadgraft J., Lane M.E., Moustafa M. et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(8):1892–1908. doi: 10.1038/jid.2009.133.
11. Hachem J.P., Crumrine D., Fluhr J., Brown B.E., Feingold K.R., Elias P.M. pH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion. *J Invest Dermatol*. 2003;121(2):345–353. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12365.x.
12. Šikić Pogačar M., Maver U., Marčun Varda N., Mičetić-Turk D. Diagnosis and management of diaper dermatitis in infants with emphasis on skin microbiota in the diaper area. *Int J Dermatol*. 2018;57(3):265–275. doi: 10.1111/ijd.13748.
13. Stamatas G.N., Tierney N.K. Diaper dermatitis: etiology, manifestations, prevention, and management. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(1):1–7. doi: 10.1111/pde.12245.
14. Blume Peytavi U., Hauser M., Lünnemann L., Stamatas G.N., Kottner J., Garcia Bartels N. Prevention of diaper dermatitis in infants – a literature review. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(4):413–429. doi: 10.1111/pde.12348.
15. Atherton D.J. Understanding irritant napkin dermatitis. *Int J Dermatol*. 2016;55(1 Suppl.):7–9. doi: 10.1111/ijd.13334.
16. Kanti V., Günther M., Stroux A., Sawatzky S., Henrich W., Abou-Dakn M. et al. Influence of sunflower seed oil or baby lotion on the skin barrier function of newborns: A pilot study. *J Cosmet Dermatol*. 2017;16(4):500–507. doi: 10.1111/jocd.12302.
17. Carr A.N., DeWitt T., Cork M.J., Eichenfield L.F., Fölster-Holst R., Hohl D. et al. Diaper dermatitis prevalence and severity: Global perspective on the impact of caregiver behavior. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(1):130–136. doi: 10.1111/pde.14047.
18. Merrill L. Prevention, treatment and parent education for diaper dermatitis. *Nurs Womens Health*. 2015;19(4):324–337. doi: 10.1111/1751-486X.12218.
19. Ludriksone L., Garcia Bartels N., Kanti V., Blume-Peytavi U., Kottner J. Skin barrier function in infancy: a systematic review. *Arch Dermatol Res*. 2014;306(7):591–599. doi: 10.1007/s00403-014-1458-6.
20. Odio M., Thaman L. Diapering, diaper technology, and diaper area skin health. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(1 Suppl.):9–14.. doi: 10.1111/pde.12501.
21. Bonifaz A., Rojas R., Tirado-Sánchez A., Chávez-López D., Mena C., Calderón L., María P.O. Superficial mycoses associated with diaper dermatitis. *Mycopathologia*. 2016;181(9–10):671–679. doi: 10.1007/s11046-016-0020-9.
22. Fölster-Holst R. Differential diagnoses of diaper dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(1 Suppl.):10–18. doi: 10.1111/pde.13484.
23. Cohen B. Differential diagnosis of diaper dermatitis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2017;56(5S):16–22. doi: 10.1177/0009922817706982.
24. Буслаева Г.Н. Клиническая картина и лечение кандидоза кожи у новорожденных и детей раннего возраста. *Клиническая дерматология и венерология*. 2008;(3):21–25. Режим доступа: https://medi.ru/info/5043.
25. Захарова Н.И., Якорнова Г.В., Леонова И.А. Эпидермальная протекция. *StatusPraesens. Педиатрия и неонатология*. 2019;(1):64–72. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=40629642.

References

1. Blume-Peytavi U., Kanti V. Prevention and treatment of diaper dermatitis. *Pediatrc Dermatol*. 2018;35(S1):19–23. doi: 10.1111/pde.13495.
2. Stamatas G.N., Nikolovski J., Luedtke M., Kollias N., Wiegand B.C. Infant skin microstructure assessed in vivo differs from adult skin in organization and at the cellular level. *Pediatr Dermatol*. 2010;27(2):125–131. doi: 10.1111/j.1525-1470.2009.00973.x.
3. Gorlanov I.A. (ed.). *Pediatric dermatovenerology*. Moscow; 2017. 512 p. (In Russ.).
4. Nikolovski J., Stamatas G.N., Kollias N., Wiegand B.C. Barrier function and water-holding and transport properties of infant stratum corneum are different from adult and continue to develop through the first year of life. *J Invest Dermatol*. 2008;128(7):1728–1736. doi: 10.1038/sj.jid.5701239.
5. Fluhr J.W., Darlenski R., Lachmann N., Baudouin C., Msika P., De Belilovsky C., Hachem J.P. Infant epidermal skin physiology: adaptation after birth. *Br J Dermatol*. 2012;166(3):483–490. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10659.x.
6. Stamatas G.N., Nikolovski J., Mack M.C., Kollias N. Infant skin physiology and development during the first years of life: a review of recent findings based on in vivo studies. *Int J Cosmet Sci*. 2011;33(1):17–24. doi: 10.1111/j.1468-2494.2010.00611.x.
7. Chiou Y.B., Blume-Peytavi U. Stratum corneum maturation. *Skin Pharmacol Physiol*. 2004;17(2):57–66. doi: 10.1159/000076015.
8. Nakagawa N., Sakai S., Matsumoto M., Yamada K., Nagano M., Yuki T. et al. Relationship between NMF (lactate and potassium) content and the physical properties of the stratum corneum in healthy subjects. *J Invest Dermatol*. 2004;122(3):755–763. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.22317.x.
9. Zakharova I.N., Kasyanova A.N., Machneva E.B. Skin care in young children: innovative approaches. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(2):42–51. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-42-51.
10. Cork M.J., Danby S.G., Vasilopoulos Y., Hadgraft J., Lane M.E., Moustafa M. et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(8):1892–1908. doi: 10.1038/jid.2009.133.
11. Hachem J.P., Crumrine D., Fluhr J., Brown B.E., Feingold K.R., Elias P.M. pH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion. *J Invest Dermatol*. 2003;121(2):345–353. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12365.x.
12. Šikić Pogačar M., Maver U., Marčun Varda N., Mičetić-Turk D. Diagnosis and management of diaper dermatitis in infants with emphasis on skin microbiota in the diaper area. *Int J Dermatol*. 2018;57(3):265–275. doi: 10.1111/ijd.13748.
13. Stamatas G.N., Tierney N.K. Diaper dermatitis: etiology, manifestations, prevention, and management. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(1):1–7. doi: 10.1111/pde.12245.

14. Blume Peytavi U., Hauser M., Lünnemann L., Stamatas G.N., Kottner J., Garcia Bartels N. Prevention of diaper dermatitis in infants – a literature review. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(4):413–429. doi: 10.1111/pde.12348.
15. Atherton D.J. Understanding irritant napkin dermatitis. *Int J Dermatol*. 2016;55(1 Suppl.):7–9. doi: 10.1111/ijd.13334.
16. Kanti V., Günther M., Stroux A., Sawatzky S., Henrich W., Abou-Dakn M. et al. Influence of sunflower seed oil or baby lotion on the skin barrier function of newborns: A pilot study. *J Cosmet Dermatol*. 2017;16(4):500–507. doi: 10.1111/jocd.12302.
17. Carr A.N., DeWitt T., Cork M.J., Eichenfield L.F., Fölster-Holst R., Hohl D. et al. Diaper dermatitis prevalence and severity: Global perspective on the impact of caregiver behavior. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(1):130–136. doi: 10.1111/pde.14047.
18. Merrill L. Prevention, treatment and parent education for diaper dermatitis. *Nurs Womens Health*. 2015;19(4):324–337. doi: 10.1111/1751-486X.12218.
19. Ludriksone L., Garcia Bartels N., Kanti V., Blume-Peytavi U., Kottner J. Skin barrier function in infancy: a systematic review. *Arch Dermatol Res*. 2014;306(7):591–599. doi: 10.1007/s00403-014-1458-6.
20. Odio M., Thaman L. Diapering, diaper technology, and diaper area skin health. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(1 Suppl.):9–14.. doi: 10.1111/pde.12501.
21. Bonifaz A., Rojas R., Tirado-Sánchez A., Chávez-López D., Mena C., Calderón L., María P.O. Superficial mycoses associated with diaper dermatitis. *Mycopathologia*. 2016;181(9–10):671–679. doi: 10.1007/s11046-016-0020-9.
22. Fölster-Holst R. Differential diagnoses of diaper dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(1 Suppl.):10–18. doi: 10.1111/pde.13484.
23. Cohen B. Differential diagnosis of diaper dermatitis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2017;56(5S):16–22. doi: 10.1177/0009922817706982.
24. Buslaeva G.N. Clinical manifestations and treatment of Candida infection of the skin in newborns and younger-aged children. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Clinical Dermatology and Venereology.* 2008;(3):21–25. (In Russ.) Available at: https://medi.ru/info/5043/.
25. Zakharova N.I., Yakornova G.V., Leonova I.A. Epidermal protection. *StatusPraesens. Pediatriya i neonatologiya = StatusPraesens. Pediatrics and Neonatology*. 2019;(1):64–72. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=40629642.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Пшеничникова Ирина Игоревна, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: bassarida@gmail.com

Творогова Татьяна Михайловна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: tvort@mail.ru

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Irina I. Pshenichnikova, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: nivieria@gmail.com

Tatiana M. Tvorogova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: tvort@mail.ru

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-20-29

Риски формирования неврологической патологии у глубоконедоношенных детей: обзор литературы и клинические случаи

О.А. Милованова[1]✉, e-mail: olga_a_milovanova@mail.ru, **Д.Ю. Амирханова[2], А.К. Миронова[3], М.М. Джуккаева[1], О.А. Комиссарова[4], Г.Г. Авакян[5]**

[1] Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
[2] Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
[3] Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28
[4] Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
[5] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Недоношенные дети являются группой риска по формированию поражений центральной нервной системы, в связи с чем повышение выживаемости детей с очень низкой массой тела при рождении и экстремально низкой массой тела при рождении привело к увеличению распространенности неврологического дефицита у глубоконедоношенных детей.
Цель. Обобщение данных литературы и демонстрация редких клинических наблюдений глубоконедоношенных детей, ассоциированных с неблагоприятным неврологическим исходом в результате воздействия различных перинатальных факторов.
Материалы и методы. Для литературного обзора использовались данные полнотекстовых научных исследований из международных научных баз данных (МНБД). У двух обследованных сибсов мужского пола, рожденных на сроке 27 нед. гестации с весом 980 и 970 г, длиной тела 34 и 33 см, оценкой по шкале Апгар 5/7 и 6/7 баллов соответственно, изучено влияние анте-, интра- и постнатальных факторов риска на неврологический исход заболевания. Проведен анализ анамнестических данных и результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования; катамнестическое наблюдение составило 24 скорректированных месяца жизни.
Результаты. В представленных наблюдениях выявлено сочетание различных анте-, интра- и постнатальных факторов риска, приводящих к поражению ЦНС у глубоконедоношенных детей. Полученные результаты свидетельствуют о том, что недоношенность и экстремально низкая масса тела при рождении сами по себе не являются единственными факторами риска формирования неврологических нарушений, однако отягощенный неонатальный период (врожденный сепсис, бронхолегочная дисплазия, ателектаз легкого, неонатальные судороги, верифицированное по данным НСГ/МРТ головного мозга внутрижелудочковое кровоизлияние 2-й степени с двух сторон) способствовал формированию неврологической патологии у второго обследованного сибса. Полученные результаты можно считать предварительными, необходимо более масштабное исследование.
Заключение. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что недоношенность, экстремально низкая масса тела при рождении и низкая оценка по шкале Апгар не являются единственными факторами риска формирования неврологических нарушений. Для развития тяжелого перинатального поражения ЦНС, формирования неблагоприятных неврологических исходов и тяжелой задержки моторного и психоречевого развития у глубоконедоношенных детей необходимо сочетание нескольких значимых анте-, интра- и постнатальных факторов риска. Прогноз неврологического исхода у глубоконедоношенного ребенка требует длительного динамического наблюдения и комплексного подхода с использованием клинико-инструментальных методов диагностики. Полученные результаты можно считать предварительными, требующими проведения дополнительных, более масштабных исследований.

Ключевые слова: глубоконедоношенные дети, экстремально низкая масса тела при рождении, очень низкая масса тела при рождении, неврологические исходы, моторное и психоречевое развитие

Для цитирования: Милованова О.А., Амирханова Д.Ю., Миронова А.К., Джуккаева М.М., Комиссарова О.А., Авакян Г.Г. Риски формирования неврологической патологии у глубоконедоношенных детей: обзор литературы и клинические случаи. *Медицинский совет.* 2021;(1):20–29. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-20-29.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The risk of forming neurological disease in extremely premature infants: a review of literature and clinical cases

Olga A. Milovanova[1]✉, e-mail: olga_a_milovanova@mail.ru, **Dzhenneta Y. Amirkhanova[2], Alyona K. Mironova[3], Maryam M. Dzhukkayeva[1], Olga A. Komissarova[4], Georgii G. Avakyan[5]**

[1] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia
[2] Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia
[3] Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia
[4] Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia
[5] Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

© Милованова О.А., Амирханова Д.Ю., Миронова А.К., Джуккаева М.М., Комиссарова О.А., Авакян Г.Г., 2021

Abstract

Introduction. Premature infants are at risk of developing central nervous system malformations; therefore, increased survival rates among infants with very low birth weight and extremely low birth weight have contributed to the rise in prevalence of neurologic deficit in extremely premature infants.

Purpose. To summarize the literature data and demonstrate rare family clinical observations of preterm infants associated with adverse neurological outcomes as a result of exposure to various perinatal factors.

Materials and methods. For the literature review, we used data from full-text scientific research from international scientific databases. The influence of ante-, intra-, and postnatal risk factors on the neurological outcome of the disease was studied in two male sibs born at 27 weeks of gestation with a weight of 980 and 970 grams, a body length of 34 and 33 cm, and an Apgar score of 5/7 and 6/7, respectively. The analysis of anamnestic data and results of clinical and laboratory-instrumental examination was performed; the catamnestic observation was 24 adjusted months of life.

Results. The presented observations revealed a combination of various ante-, intra-and postnatal risk factors that lead to CNS damage in preterm infants. The obtained results indicate that prematurity and extremely low birth weight are not the only risk factors for neurological disorders, but the burdened neonatal period (congenital sepsis, bronchopulmonary dysplasia, lung atelectasis, neonatal convulsions, and 2-degree intraventricular hemorrhage verified by USC/MRI of the brain on both sides) contributed to the formation of neurogolic pathology in the second examined sibs. The results obtained can be considered preliminary, and a larger study is needed.

Conclusion. Thus, the obtained results indicate that prematurity, extremely low birth weight and low Apgar score are not the only risk factors for the formation of neurological disorders. A combination of several significant ante-, intra-, and postnatal risk factors is necessary for the development of severe perinatal CNS damage, the formation of adverse neurological outcomes, and severe delay in motor and psycho - speech development in preterm infants. The prognosis of neurological outcome in a preterm baby requires long-term dynamic monitoring and a comprehensive approach using clinical and instrumental diagnostic methods. The results obtained can be considered preliminary, requiring additional more extensive research.

Keywords: preterm infants, extremely low birth weight, very low birth weight, neurological outcomes, motor and psycho-speech development

For citation: Milovanova O.A., Amirkhanova D.Y., Mironova A.K., Dzhukkayeva M.M., Komissarova O.A., Avakyan G.G. The risk of forming neurological disease in extremely premature infants: a review of literature and clinical cases. *Meditsinskiy sovet* = *Medical Council*. 2021;(1):20–29. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-20-29.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), каждый год рождается около 15 млн недоношенных детей [1]. На долю преждевременных родов на сроке с 22-й по 28-ю нед. гестации приходится 5–7%, с 29-й по 34-ю нед. – 33–42%, с 35-й по 37-ю нед. – 50–60% [2]. Недоношенные дети являются группой риска по формированию поражений центральной нервной системы (ЦНС), в связи с чем повышение выживаемости детей с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела при рождении (ЭНМТ) привело к увеличению распространенности неврологического дефицита у глубоконедоношенных детей.

Согласно данным Н.П. Шабалова, недоношенный ребенок – это ребенок, родившийся на сроке менее 37 полных недель гестации. По степени недоношенности в зависимости от срока гестации дети делятся на следующие группы: крайне недоношенный (менее 28 нед.); сильно недоношенный: от 28 до 31 нед. 6 дней; умеренно недоношенный: от 32 до 33 нед. 6 дней; слегка недоношенный: от 34 до 36 нед. 6 дней. Дети из группы крайне недоношенных и сильно недоношенных объединяются в группу глубоконедоношенных детей [3].

Степень тяжести поражения ЦНС у недоношенных детей зависит от влияния различных перинатальных факторов, где наиболее важную роль играет инфекционно-воспалительный фактор [4]. Согласно данным метаанализа, проведенного H.-Y. Jiang et al. в 2016 г., инфекционные заболевания матери во время беременности повышают риск развития расстройств аутистического спектра [5]. Из всех инфекционных агентов одним из наиболее значимых является цитомегаловирусная инфекция, которая оказывает негативное влияние на неврологические исходы новорожденных как при пренатальном, так и при постнатальном воздействии [6]. Другой инфекционный агент – стрептококк группы А – также имеет критическое значение при беременности, поскольку может приводить к развитию неврологических и психиатрических заболеваний, в т. ч. синдрома дефицита внимания и гиперактивности, дискинезии различного характера и других нарушений [7, 8].

К настоящему времени недостаточно изучено влияние анте-, интра- и постнатальных факторов на неврологический исход у глубоконедоношенных детей; в отечественной и зарубежной медицинской литературе представлены фрагментарные данные, что и определило цель данной работы.

Цель: обобщение данных литературы и демонстрация редких семейных клинических наблюдений глубоконедоношенных детей, ассоциированных с неблагоприятным неврологическим исходом в результате воздействия различных перинатальных факторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для литературного обзора использовались данные полнотекстовых научных исследований, полученные из открытых источников. Поиск осуществлялся в Pubmed/Google, Национальной электронной библиотеке (НЭБ) E-Library с использованием ключевых слов «глубоконе-

доношенные дети», «экстремально низкая масса тела при рождении», «очень низкая масса тела при рождении», «неврологические исходы», «моторное и психоречевое развитие».

У двух обследованных сибсов мужского пола, рожденных на сроке 27 нед. гестации с весом 980 и 970 г, длиной тела 34 и 33 см, оценкой по шкале Апгар 5/7 и 7/7 баллов соответственно, изучено влияние анте-, интра- и постнатальных факторов риска на неврологический исход заболевания. Проведен анализ анамнестических данных; комплексное медико-генетическое, неврологическое и лабораторно-инструментальное обследования; катамнестическое наблюдение составило 24 скорректированных месяца жизни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Неврологические изменения у обследованных глубоконедоношенных детей

К ведущим факторам риска развития патологических состояний у глубоконедоношенных детей со стороны нервной системы, влияющих на отдаленный прогноз заболевания, относится: осложненное течение беременности, оппортунистические инфекции матери, врожденная инфекция, тяжелая асфиксия, функционирующий артериальный проток, дыхательные нарушения, совокупность различных ятрогенных факторов. Вне зависимости от типа инфекционного агента наиболее неблагоприятные неврологические исходы наблюдаются при неонатальном (врожденном) сепсисе [9], что нашло подтверждение в описанном нами клиническом наблюдении. Негативное влияние сепсиса особенно ярко выражено у недоношенных детей [10]. Согласно литературным данным, неонатальный сепсис приводит к значимым двигательным и когнитивным нарушениям в различном возрасте, в т. ч. к развитию детского церебрального паралича (ДЦП) [9–11], задержке психоречевого и моторного развития.

Наиболее изученными факторами риска манифестации эпилепсии у недоношенных детей являются отягощенный по эпилепсии семейный анамнез, перенесенные инфекционные поражения ЦНС, травмы головного мозга, перинатальный инсульт, фетальный алкогольный синдром и некоторые генетические факторы [12]. Согласно данным национального регистра Японии, эпилепсия в первые три года жизни развивается у 1,7% детей, рожденных с очень низкой массой тела (ОНМТ), что, по-видимому, в первую очередь связано с развитием сепсиса, тяжелыми внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ВЖК) и кистозной перивентрикулярной лейкомаляцией [13]. Сходные данные были получены и в других исследованиях [14]. При рождении детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) риск возникновения эпилепсии в возрасте до 7 лет жизни возрастает до 8,6% [15].

Наиболее известные факторы риска развития ДЦП у недоношенных детей включают ранний гестационный возраст и ЭНМТ при рождении, мужской пол ребенка, задержку роста плода (ЗРП), многоплодие, инфекционные осложнения неонатального периода (в первую очередь сепсис), потребность в хирургическом лечении, в приеме стероидных препаратов после рождения, в высокочастотной вентиляции легких, наличие паренхиматозного кровоизлияния или повреждения белого вещества головного мозга в неонатальном периоде [16]. Согласно данным метаанализа A. Pascal et al., в группе детей, рожденных с ОНМТ при рождении, частота развития ДЦП составляет 6,8% [17].

Двигательные нарушения, возникающие при недоношенности, могут проявляться в виде различных форм нарушений движений и расстройств координации. В оценке ранних исходов (18–30 мес. скорректированного возраста) наиболее значимым состоянием, приводящим к инвалидизации и социальной дезадаптации, является ДЦП [16].

Недоношенные дети зачастую страдают от нарушений зрения и слуха [16]. В зависимости от выборки пациентов и качества оказания медицинской помощи частота значительных нарушений зрения у глубоконедоношенных детей может достигать 4,6%, а общее число детей с поражением зрительного анализатора составляет около 25% [18]. Частота значительных нарушений слуха у глубоконедоношенных детей варьирует от 0,9 до 2,5%, а суммарная частота нарушений слуха тяжелой и средней степени тяжести может превышать 5% [16].

Нам представляется интересным остановиться на двух семейных случаях – сибсы мужского пола (дихориальная диамниотическая двойня).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент М., 2-й сибс из дихориальной диамниотической двойни, скорректированный возраст 24 мес. жизни.

Жалобы. Со слов родителей, у мальчика отмечается нарушение моторного и психоречевого развития. *Анамнез жизни и заболевания.* Мальчик от 1-й самостоятельной многоплодной беременности. Течение беременности: 1-й триместр: угроза прерывания в 4–5 нед. гестации (Утрожестан, Но-шпа), 2-й триместр: угроза прерывания в 17–18 нед. гестации (Утрожестан, магнезиальная терапия, Дюфастон), в 23 нед. гестации проведена хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности, с 25-й нед. гестации – угроза преждевременных родов. Роды первые, оперативные на сроке 27 нед. гестации путем экстренного кесарева сечения в связи с начавшейся родовой деятельностью. Масса тела при рождении 970 г, длина тела 33 см, окружность головы 22 см, окружность груди 21 см, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Состояние после рождения тяжелое, с рождения и до 66 сут. жизни находился на респираторной поддержке (искусственная вентиляция легких – ИВЛ). На 3-и сут. диагностирована врожденная пневмония, по данным гемокультуры выявлен стрептококк группы В. У ребенка в динамике отмечались повторные эпизоды бронхоспазмов, апноэ, повторные ателектазы правого легкого. По тяжести состояния проводилась инотропная терапия кардиотоническими препаратами в возрастных дозах с 3 до 31 сут. жизни. На 20-е сут. жизни отмечалась стойкая гипергликемия (уровень глюкозы 16,2 ммоль/л), на фоне

инфузионной терапии инсулином на 22-е сут. жизни – снижение уровня глюкозы до 6,9 ммоль/л. На 48-е сут. жизни по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови обнаружен цитомегаловирус (ЦМВ), что было расценено как приобретенная форма ЦМВ-инфекции, проводилась терапия ганцикловиром. По данным ультразвукового исследования сердца у ребенка диагностирован гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток, самопроизвольное закрытие артериального протока произошло на 29-е сут. жизни. Ребенку проводились повторные трансфузии свежезамороженной плазмы, трансфузии отмытых эритроцитов, трансфузия тромбоконцентрата.

В неонатальном периоде ребенок регулярно осматривался врачом-неврологом, в неврологическом статусе в динамике отмечалось выраженное угнетение ЦНС, диффузная мышечная гипотония, гипорефлексия. В возрасте 4 сут. жизни у ребенка отмечались повторяющиеся пароксизмы в виде тонического напряжения конечностей в сочетании с заведением глазных яблок вверх длительностью до 3 мин.

По данным амплитудно-интегрированной ЭЭГ (аЭЭГ) в постконцептуальном возрасте (ПКВ) 27 нед. зарегистрирован прерывистый паттерн с включением иктальной эпилептиформной активности.

По данным НСГ в ПКВ 28 нед. выявлено ВЖК 2-й степени с двух сторон (*рис. 1а*), по данным МРТ головного мозга в ПКВ 36 нед. верифицированы последствия ВЖК 2-й степени в виде выраженного расширения внутренних ликворных пространств в сочетании с незначительным расширением наружных ликворных пространств (*рис. 1б*).

Консультация врача-генетика. Заключение: данных за генетическую патологию не выявлено. Кариотип нормальный мужской ХУ.

В связи с развитием повторных судорожных пароксизмов была начата противоэпилептическая терапия бензодиазепином в дозе 0,6 мл/сут. На 9-е сут. жизни, учитывая сохраняющиеся пароксизмы в виде тонического напряжения конечностей в сочетании с заведением глазных яблок вверх, наличие иктальной эпилептиформной активности по данным аЭЭГ, невозможность перорального введения медикаментозных препаратов и отсутствие зарегистрированной в Российской Федерации парентеральной формы фенобарбитала, в противоэпилептическую терапию добавлена вальпроевая кислота в дозе 15 мг/кг/сут. С 28-х сут. жизни в связи с прогрессирующей тромбоцитопенией и отсутствием клинического эффекта произведена отмена вальпроевой кислоты и бензодиазепина, с учетом начала перорального вскармливания назначен фенобарбитал в дозе 10 мг/кг/сут per os, гамма-оксимасляная кислота в дозе 30 мг/кг/ч, с 47-х сут. жизни на фоне терапии барбитуратами клинические и электроэнцефалографические проявления судорожного синдрома были купированы. При динамическом наблюдении в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей повторных судорог не отмечалось, противоэпилептическая терапия была отменена, в возрасте 104 сут. жизни ребенок в удовлетворительном состоянии выписан домой.

Диагноз при выписке

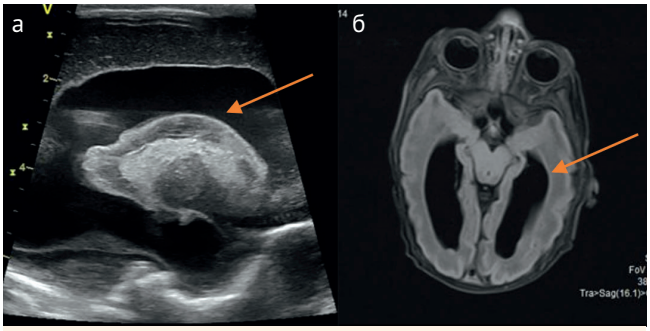
Врожденный сепсис (стрептококк группы В). Врожденная пневмония. ДВС-синдром. Приобретенная ЦМВ-инфекция. Ателектаз верхней доли правого легкого. Бронхолегочная дисплазия средней тяжести. Гемодинамически значимый открытый артериальный проток (самостоятельное закрытие). ВЖК 2-й степени с двух сторон. Кровоизлияние в мозжечок. Неонатальные судороги. Анемия недоношенных. Транзиторная гипергликемия недоношенных. Ретинопатия недоношенных 2-й степени. Экстремально низкая масса тела при рождении. Недоношенность 27 нед.

Неврологический статус пациента М., скорректированный возраст 6 мес.

Сознание сохранено. Общемозговой, менингеальной симптоматики нет. Окружность головы (ОГ) 42 см, большой родничок (б/р) 1,5 х 1,5 см. Черепно-мозговая иннервация (ЧМИ): обоняние ориентировочно не нарушено. Зрение ориентировочно не снижено. Фотореакции живые, симметричные. Страбизм непостоянный, расходящийся с двух сторон. Движения глазных яблок в полном объеме. Лицевая мускулатура симметричная. Слух ориентировочно сохранен. Нистагма нет. Бульбарных нарушений нет. Положение головы, плеч по средней линии. Объем активных и пассивных движений не снижен. Мышечный тонус – выраженная диффузная симметричная гипотония во всех группах мышц, при смене положения тела в пространстве появляются дистоничные установки верхних конечностей. Сухожильно-периостальные рефлексы высокие со всех конечностей, симметричные, рефлексогенные зоны расширены с нижних конечностей. Безусловно-рефлекторная деятельность сформирована в соответствии со скорректированным возрастом. Моторные навыки – голову удерживает, переворачивается со спины на живот в обе стороны. Высшие корковые функции: активное гуление, элементы лепета, улыбается, смеется, реагирует на родителей, прислушивается к речи, интересуется игрушками, тянется к предметам, пытается захватывать игрушки обеими руками, рассматривает кар-

● ***Рисунок 1.*** Данные нейровизуализации пациента М. в неонатальном периоде

● ***Figure 1.*** Neuroimaging data of patient M. in the neonatal period



а – нейросонография пациента М., ПКВ 28 нед. (сагиттальное сечение). На представленных изображениях показано ВЖК 2-й степени в сочетании с расширением бокового желудочка; б – МР-томография головного мозга пациента М., ПКВ 36 нед. (фронтальное сечение). Вентрикуломегалия.

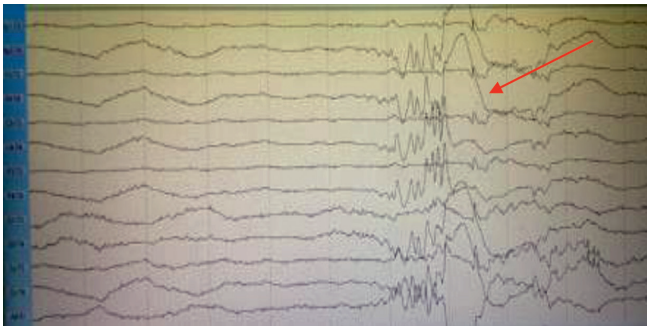
тинки. На осмотр реагирует негативным плачем, увеличением объема движений.

Оценка моторного и психопредречевого развития по шкале ментального развития Гриффитс – актуальный возраст развития 2 мес.

Результаты обследования

ЭЭГ – на фоне угнетения биоэлектрической активности (БЭА) головного мозга, несформированности основных корковых ритмов регистрируется эпилептиформная активность в виде комплексов «острая – медленная волна, полипик – медленная волна в правой височной области»; индекс представленности менее 5%; иктальная эпилептическая активность не зарегистрирована (*рис. 2*).

● ***Рисунок 2.*** ЭЭГ пациента М., СВ 6 мес.
● ***Figure 2.*** EEG of patient M., corrected age of 6 months old.



Консультация окулиста – сходящееся двустороннее косоглазие, частичная атрофия зрительных нервов обоих глаз.

Диагноз «Последствия перинатального поражения ЦНС смешанного генеза, синдром мышечной дистонии, синдром двигательных нарушений. Задержка моторного и психопредречевого развития средней степени тяжести. Неонатальные судороги в анамнезе. Сходящееся двустороннее косоглазие. Частичная атрофия зрительных нервов обоих глаз. Недоношенность 27 нед. ЭНМТ при рождении».

Дополнительно из анамнеза известно, что в возрасте 11,5–12 скорректированных месяцев жизни родители ребенка стали отмечать появление эпизодов в виде заведения глазных яблок вверх и в стороны с кратковременной остановкой двигательной активности до пяти приступов в день, через несколько дней после начала присоединились симметричные клонические подергивания конечностей.

Неврологический статус пациента М., скорректированный возраст 12 мес.

Во время осмотра выявлены единичные кратковременные пароксизмы в виде заведения глазных яблок вверх и вправо длительностью до 2 с. Сознание сохранено. Общемозговой и менингеальной симптоматики нет. ОГ 44,5 см, б/р 1,0 х 1,0 см. ЧМИ: обоняние ориентировочно не нарушено. Зрение ориентировочно не снижено. Фотореакции живые, симметричные. Страбизм непостоянный, расходящийся с двух сторон. Движения глазных яблок в полном объеме. Лицевая мускулатура симметричная. Слух ориентировочно сохранен. Нистагма нет. Бульбарных нарушений нет. Положение головы, плеч по средней линии. Объем активных и пассивных движений не снижен. Мышечный тонус – диффузная симметричная гипотония во всех группах мышц, при смене положения тела в пространстве отмечается нарастание мышечного тонуса в дистальных отделах нижних конечностей, формирование дистоничных установок верхних конечностей. Сухожильно-периостальные рефлексы высокие со всех конечностей, симметричные, рефлексогенные зоны расширены. Спонтанный рефлекс Бабинского с двух сторон. Моторные навыки – голову держит, переворачивается со спины на живот и с живота на спину в обе стороны, не сидит, не ползает, не стоит у опоры. Высшие корковые функции: лепет эмоционально окрашенный, улыбается, смеется, реагирует на родителей, прислушивается к речи, частично понимает интонационно окрашенную речь, на имя не откликается, инструкции не выполняет, интересуется игрушками, тянется и захватывает предметы, перекладывает игрушки из руки в руку, пинцетный захват и указательный жест не сформированы, во время кормления не удерживает бутылочку, не пользуется ложкой и чашкой. На осмотр реагирует негативным плачем.

Оценка моторного и психоречевого развития по шкале ментального развития Гриффитс – актуальный возраст развития 5 мес.

Результаты обследования

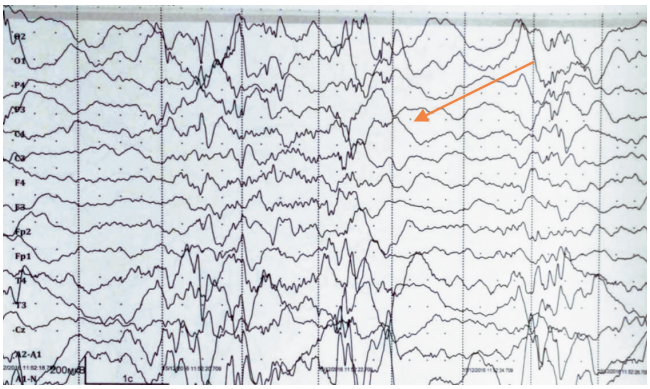
ЭЭГ-мониторинг сна в течение 2 ч – выявлена мультирегиональная эпилептиформная активность в виде высокоамплитудных комплексов «острая – медленная волна, пик-, полипик-волна в обоих полушариях, с амплитудным и индексным преобладанием в центрально-теменно-височных отведениях с двух сторон» (*рис. 3*).

Консультация врача-эпилептолога

Диагноз «Структурная эпилепсия с фокальными моторными приступами».

Назначена противоэпилептическая терапия вальпроевой кислотой в дозе 40–50 мг/кг/сут, добавлен в терапию леветирацетам в дозе 30 мг/кг/сут, что привело к купированию эпилептических приступов. Через 3 нед. от начала терапии леветирацетамом у ребенка возобнови-

● ***Рисунок 3.*** ЭЭГ-мониторинг пациента М., СВ 12 мес.
● ***Figure 3.*** EEG monitoring of patient M., corrected age of 12 months old.



лись судорожные приступы в виде заведения глазных яблок вверх в сочетании с клоническими подергиваниями конечностей длительностью до 1 мин с частотой до 10 раз в сутки. Доза вальпроевой кислоты была увеличена до 50 мг/кг/сут. На фоне проводимой противоэпилептической терапии в течение 3 нед. клинические проявления судорожных пароксизмов сохранялись, по данным ЭЭГ-мониторинга не отмечалось положительной динамики, в связи с чем было принято решение о замене леветирацетама на барбитураты с начальной дозы 5 мг/кг/сут до терапевтической дозы 8–10 мг/кг/сут с положительной динамикой.

МРТ головного мозга, скорректированный возраст 12 мес.

Диффузная корково-подкорковая субатрофия больших полушариев, вторичная вентрикуломегалия при сохранной ликвородинамике, атрофическая редукция объема зрительных бугров, остаточная постгипоксическая лейкопатия перивентрикулярных зон.

Консультация окулиста – сходящееся двустороннее косоглазие, частичная атрофия зрительных нервов обоих глаз.

Диагноз «Последствия перинатального поражения ЦНС смешанного генеза, синдром мышечной дистонии, синдром двигательных нарушений. Тяжелая задержка моторного и психопредречевого развития. Структурная эпилепсия с фокальными моторными приступами. Угроза формирования ДЦП. Сходящееся двустороннее косоглазие. Частичная атрофия зрительных нервов обоих глаз. Недоношенность 27 нед. ЭНМТ при рождении».

Неврологический статус пациента М., скорректированный возраст 24 мес.

Сохраняются выявленные ранее нарушения двигательно-рефлекторной сферы и высших корковых функций; дополнительно отмечалось появление кратковременной опоры на передний край стопы при вертикализации, появление слогового лепета.

Оценка моторного и психоречевого развития по шкале ментального развития Гриффитс – актуальный возраст развития 8 мес.

Результаты обследования

ЭЭГ – задержка формирования возрастных ритмов, типичная эпилептиформная активность не зарегистрирована.

МРТ головного мозга – диффузная корково-подкорковая субатрофия больших полушариев, вентрикуломегалия (*рис. 4*).

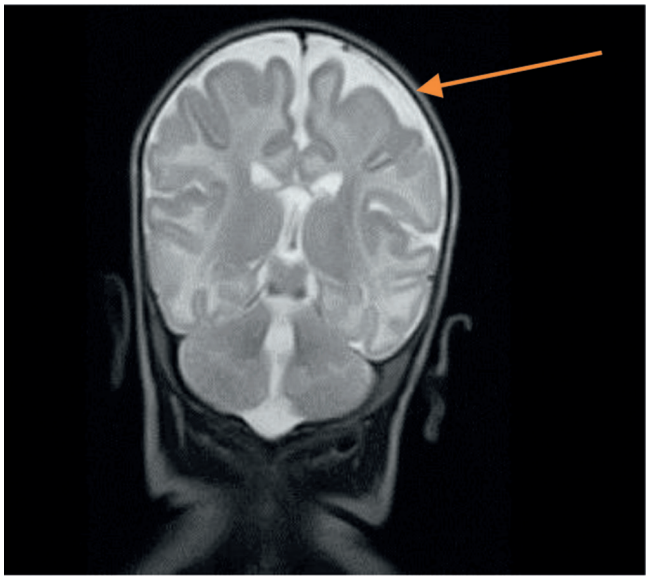
Консультация логопеда-дефектолога – нарушение мышечного тонуса органов речевого аппарата по типу гипотонии, системное тяжелое недоразвитие речи.

Консультация окулиста – частичная атрофия зрительных нервов обоих глаз.

Общее заключение

Таким образом, на основании данных анамнеза, динамического неврологического наблюдения, результатов обследования ребенку в возрасте 24 скорректированных месяцев жизни был выставлен диагноз «Детский церебральный паралич, атонически-астатическая форма. Структурная эпилепсия, стадия клинико-медикаментозной ремиссии. Задержка моторного и психоречевого развития тяжелой степени. Сходящееся двустороннее косоглазие. Частичная атрофия зрительных нервов обоих глаз. Недоношенность 27 нед. ЭНМТ при рождении».

● ***Рисунок 4.*** МР-томография головного мозга пациента М., СВ 24 мес. (фронтальное сечение)
● ***Figure 4.*** The brain MRI of patient M., corrected age



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент Д., 1-й сибс из дихориальной диамниотической двойни, скорректированный возраст 24 мес. жизни.

Жалобы. Со слов родителей, беспокойный сон, негативно реагирует на осмотр врачей.

Анамнез жизни и заболевания. Мальчик от 1-й самостоятельной многоплодной беременности. Течение беременности: 1-й триместр: угроза прерывания в 4–5 нед. гестации (Утрожестан, Но-шпа), 2-й триместр: угроза прерывания в 17–18 нед. гестации (Утрожестан, магнезиальная терапия, Дюфастон), в 23 нед. гестации проведена хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности, с 25-й нед. гестации угроза преждевременных родов. Роды первые, оперативные на сроке 27 нед. гестации путем экстренного кесарева сечения в связи с начавшейся родовой деятельностью. Масса тела при рождении 980 г, длина тела 34 см, окружность головы 23 см, окружность груди 21 см, оценка по шкале Апгар 5/7 баллов. Состояние после рождения тяжелое, до 21 сут. жизни находился на респираторной поддержке (неинвазивная ИВЛ Biphasic, CPAP). На 3-и сут. жизни, учитывая клинические и лабораторно-инструментальные данные, выставлен диагноз «Врожденная пневмония», начата антибактериальная терапия. В кардиотонической поддержке не нуждался. На 52-е сут. жизни был обследован на ЦМВ-инфекцию в связи с выявлением генома ЦМВ у второго ребенка из двойни; выявлен

геном в анализе мочи ребенка, выставлен диагноз «Приобретенная форма ЦМВ-инфекции», специфическая терапия не проводилась.

За время нахождения в неонатальном стационаре ребенок неоднократно осматривался врачом-неврологом. В динамике неврологический статус соответствовал гестационному возрасту.

По данным аЭЭГ в возрасте 4 сут. жизни зарегистрирован прерывистый паттерн с нормальным вольтажем, без эпилептиформной активности.

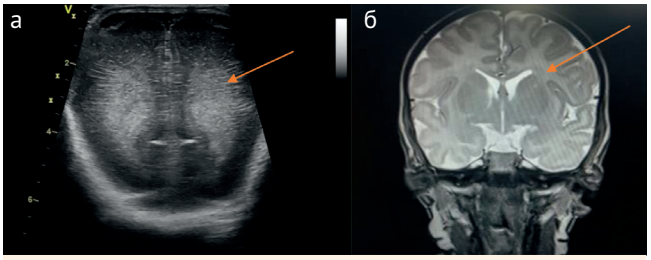
По данным НСГ в ПКВ 28 нед. выявлено выраженное повышение эхогенности перивентрикулярных зон с двух сторон (признаки структурной незрелости) (*рис. 5а*).

По результатам МРТ головного мозга в ПКВ 36 нед. – признаки структурной незрелости; очаговых изменений вещества мозга не выявлено (*рис. 5б*).

Консультация врача-генетика

Данных за генетическую патологию не выявлено.

● ***Рисунок 5.*** Данные нейровизуализации пациента Д. в неонатальном периоде
● ***Figure 5.*** Neuroimaging data of patient D. in a 24-month neonatal period (frontal view)



а – НСГ пациента Д., ПКВ 28 нед. (аксиальное сечение);
б – МР-томография головного мозга пациента Д., ПКВ 36 нед. (аксиальное сечение).

Кариотип нормальный мужской ХУ.

На 62-е сут. жизни ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии. Диагноз при выписке «Врожденная пневмония. Анемия недоношенных. Гипербилирубинемия недоношенных. Приобретенная ЦМВ-инфекция, бессимптомное течение. Экстремально низкая масса тела при рождении. Недоношенность 27 нед.».

Неврологический статус пациента Д., скорректированный возраст 6 мес.

Сознание сохранено. Общемозговой, менингеальной симптоматики нет. ОГ 44,5 см, б/р 1,5 х 1,5 см. ЧМИ: без очаговой симптоматики. Объем активных и пассивных движений не снижен. Мышечный тонус физиологический, симметричный. Сухожильно-периостальные рефлексы живые, симметричные. Безусловно-рефлекторная деятельность сформирована в соответствии со скорректированным возрастом. Моторные навыки – голову держит, переворачивается, сидит. Высшие корковые функции: активный лепет, улыбается, смеется, дифференцирует своих и чужих, откликается на имя, реагирует на отражение в зеркале, прислушивается к речи, интересуется игрушками, захватывает и манипулирует предметами, выделяет любимую игрушку, слушает музыку. На осмотр реагирует увеличением двигательной активности, смехом, лепетом.

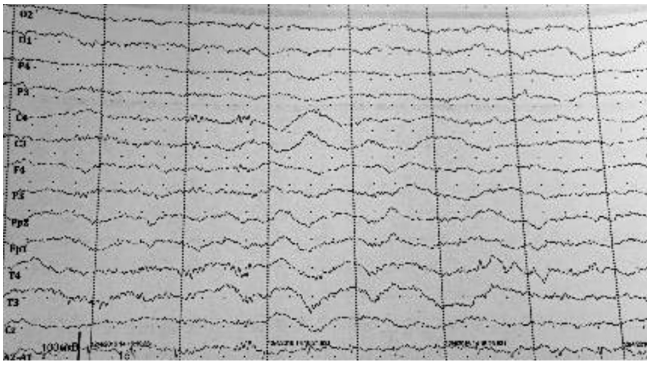
Оценка моторного и психопредречевого развития по шкале ментального развития Гриффитс – актуальный возраст развития 6 мес.

Результаты обследования

ЭЭГ – БЭА головного мозга соответствует возрастной норме, типичная эпилептиформная активность не зарегистрирована (*рис. 6*).

Диагноз. На момент осмотра в неврологическом статусе общемозговой, менингеальной, очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Моторное и психопредречевое развитие соответствует скорректированному возрасту. Недоношенность 27 нед. ЭНМТ при рождении.

● ***Рисунок 6.*** ЭЭГ пациента Д., СВ 6 мес.
● ***Figure 6.*** EEG of patient M., corrected age of 6 months old.



В возрасте 12, 24 скорректированных месяцев жизни в неврологическом статусе не выявлено общемозговой, менингеальной, очаговой симптоматики, показатели моторного и психоречевого развития соответствовали скорректированному возрасту. По данным инструментального обследования (МРТ головного мозга, ЭЭГ) патологические изменения отсутствовали.

Общее заключение

Таким образом, на основании данных анамнеза, динамического неврологического наблюдения, результатов обследования было установлено, что неврологический статус, моторное и психоречевое развитие пациента соответствовало возрастной норме на всех этапах наблюдения в возрасте 6, 12 и 24 скорректированных месяцев жизни.

ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие современных перинатальных технологий привело к повышению показателей выживаемости глубоконедоношенных детей. Однако у выживших детей часто диагностируются различные неврологические нарушения.

Патогенез повреждения головного мозга недоношенного ребенка в перинатальном периоде является сложным и мультифакторным. Как известно, головной мозг

глубоконедоношенного ребенка имеет ряд анатомо-физиологических особенностей: терминальный тип кровоснабжения, отсутствие ауторегуляции мозгового кровотока, низкую скорость кровотока в белом веществе, которые при наличии повреждающего фактора способствуют формированию структурного церебрального дефекта [19].

К ведущим факторам риска развития патологических состояний у глубоконедоношенных детей со стороны нервной системы, влияющих на отдаленный прогноз заболевания, относятся: осложненное течение беременности, оппортунистические инфекции матери, врожденная инфекция, тяжелая асфиксия, функционирующий артериальный проток, дыхательные нарушения, совокупность ятрогенных факторов (переливание препаратов группы крови, болезненные терапевтические манипуляции, длительность и инвазивность искусственной вентиляции легких и др.) [20].

Одной из ключевых особенностей функционирования иммунной системы у глубоконедоношенных детей является доминирование провоспалительных процессов над противовоспалительными, что приводит к генерализации инфекционного процесса и дальнейшему формированию системной воспалительной реакции, которая в конечном итоге способствует поражению головного мозга и дополнительно других систем организма [21, 22]. В последние годы в формировании перинатального поражения ЦНС большое внимание уделяется инфекционному процессу в неонатальном периоде, что нашло подтверждение в нашем исследовании. У второго сибса, по данным анализа гемокультуры, подтверждено течение врожденного сепсиса, вызванного стрептококком группы В, по данным ПЦР подтверждено наличие приобретенной ЦМВ-инфекции.

Действие повреждающих факторов на незрелый мозг определяет разнообразие сочетаний двигательных и сенсорных расстройств с различными сроками манифестации, корректная оценка которых возможна только в процессе динамического наблюдения и комплексного клинико-инструментального обследования ребенка [23]. Данные совпадают с полученными в нашем исследовании результатами: у второго сибса из дихориальной диамниотической двойни сформировались двигательные нарушения в виде атонически-астатической формы ДЦП.

По данным S. Walsh, недоношенность является одним из факторов риска развития структурной эпилепсии, однако это утверждение все еще остается недостаточно изученным и требует проведения дальнейших клинических исследований [24]. В настоящее время не разработан клинический алгоритм, позволяющий с высокой точностью предположить развитие эпилепсии у глубоконедоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ в детском или более позднем возрасте [25].

В представленных нами двух клинических наблюдениях отмечался отягощенный акушерский анамнез, неблагополучный анте-, интра- и постнатальный периоды: многоплодная беременность, угроза прерывания в течение всей беременности, хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности в 3-м триместре, экстренное кесарево сечение на сроке 27 нед. гестации, экстремально низкая масса тела при рождении и среднетяжелая асфиксия при рождении у обоих сибсов. Состояние после рождения оценивалось как тяжелое в обоих клинических наблюдениях. Однако в дальнейшем выявлены принципиальные различия в течении неонатального периода у обследованных пациентов.

В первом клиническом наблюдении у второго сибса из дихориальной диамниотической двойни в неонатальном периоде диагностирован врожденный сепсис, вызванный стрептококком группы В, врожденная пневмония, которые характеризовались волнообразным течением. Приобретенная ЦМВ-инфекция обусловила проведение длительной этиотропной терапии ганцикловиром. Диагностированные повторные ателектазы легкого и бронхолегочная дисплазия увеличили длительность ИВЛ. ВЖК 2-й степени с двух сторон и кровоизлияние в мозжечок, диагностированные по данным НСГ и МРТ головного мозга, привели к формированию диффузной корково-подкорковой атрофии и обусловили развитие неврологического дефицита, трансформацию неонатальных судорог в структурную фокальную эпилепсию. Ретинопатия недоношенных 2-й степени явилась основной причиной нарушений зрения, выявленных при динамическом катамнестическом наблюдении.

Во втором клиническом наблюдении у первого сибса из дихориальной диамниотической двойни в неонатальном периоде диагностирована врожденная пневмония, которая разрешилась на 14-е сут. жизни; приобретенная ЦМВ-инфекция имела бессимптомное течение. Выявленные по данным НСГ проявления структурной незрелости разрешились в ПКВ 35 нед. По данным МРТ головного мозга в ПКВ 36 нед. отсутствовал церебральный дефект.

В ходе катамнестического наблюдения у первого обследованного пациента диагностированы выраженные неврологические нарушения в виде формирования атонически-астатической формы ДЦП, структурной фокальной эпилепсии, тяжелой задержки моторного и психоречевого развития, ЧАЗН, тогда как моторное и психоречевое развитие второго пациента соответствовало скорректированному возрасту, что является подтверждением высокой степени значимости влияния перинатальных факторов риска на формирование тяжелых неврологических исходов у глубоконедоношенных детей, что соответствует данным отечественных и зарубежных авторов [20, 22, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что недоношенность, экстремально низкая масса тела при рождении и низкая оценка по шкале Апгар не являются единственными факторами риска формирования неврологических нарушений.

Для развития тяжелого перинатального поражения ЦНС, формирования неблагоприятных неврологических

исходов и тяжелой задержки моторного и психоречевого развития у глубоконедоношенных детей необходимо сочетание нескольких значимых анте-, интра- и постнатальных факторов риска.

Прогноз неврологического исхода у глубоконедоношенного ребенка требует длительного динамического наблюдения и комплексного подхода с использованием клинико-инструментальных методов диагностики. Полученные результаты можно считать предварительными, требующими проведения дополнительных, более масштабных исследований.

Поступила / Received 11.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 25.01.2021
Принята в печать / Accepted 27.01.2021

Список литературы

1. Howson C.P., Kinney M.V., Lawn J.E. (ed.). Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. World Health Organization. Geneva; 2012. 126 p. Available at: https://who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf.
2. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е. (ред.). *Акушерство: национальное руководство*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 1088 с. Режим доступа: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970433652.html.
3. Иванов Д.О., Капустина О.Г., Мавропуло Т.К., Оболонский А.И., Сурков Д.Н. *Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям, родившимся в сроках гестации 22–27 недель*. 2016. 99 с. Режим доступа: http://www.raspm.ru/files/22-27.pdf.
4. Rogers E.E., Hintz S.R. Early neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants. *Semin Perinatol*. 2016;40(8):497–509. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.002.
5. Jiang H.Y., Xu L.L., Shao L., Xia R.M., Yu Z.H., Ling Z.X. et al. Maternal infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2016;58:165–172. doi: 10.1016/j.bbi.2016.06.005.
6. Gunkel J., de Vries L.S., Jongmans M., Koopman-Esseboom C., van Haastert I.C., Eijsermans M.C.J. et al. Outcome of Preterm Infants With Postnatal Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics*. 2018;141(2):e20170635. doi: 10.1542/peds.2017-0635.
7. Demirkaya S.K., Demirkaya M., Yusufoğlu C., Akin E. Atomoxetine Use in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Comorbid Tic Disorder in Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(1):104–105. doi: 10.1089/cap.2016.0065.
8. Wang H.C., Lau C.I., Lin C.C., Chang A., Kao C.H. Group A Streptococcal Infections Are Associated With Increased Risk of Pediatric Neuropsychiatric Disorders: A Taiwanese Population-Based Cohort Study. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(7):e848–854. doi: 10.4088/JCP.14m09728.
9. Savioli K., Rouse C., Susi A., Gorman G., Hisle-Gorman E. Suspected or known neonatal sepsis and neurodevelopmental delay by 5 years. *J Perinatol*. 2018;38(11):1573–1580. doi: 10.1038/s41372-018-0217-5.
10. Hentges C.R., Silveira R.C., Procianoy R.S., Carvalho C.G., Filipouski G.R., Fuentefria R.N. et al. Association of late-onset neonatal sepsis with late neurodevelopment in the first two years of life of preterm infants with very low birth weight. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(1):50–57. doi: 10.1016/j.jped.2013.10.002.
11. Alshaikh B., Yusuf K., Sauve R. Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants with neonatal sepsis: systematic review and meta-analysis. *J Perinatol*. 2013;33(7):558–564. doi: 10.1038/jp.2012.167.
12. Zelnik N., Konopnicki M., Bennett-Back O., Castel-Deutsch T., Tirosh E. Risk factors for epilepsy in children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(1):67–72. doi: 10.1016/j.ejpn.2009.06.002.
13. Matsushita Y., Sakai Y., Torio M., Inoue H., Ochiai M., Yasuoka K. et al. Association of perinatal factors of epilepsy in very low birth weight infants, using a nationwide database in Japan. *J Perinatol*. 2019;39(11):1472–1479. doi: 10.1038/s41372-019-0494-7.
14. Jackson D.C., Lin J.J., Chambers K.L., Kessler-Jones A., Jones J.E., Hsu D.A. et al. Birth weight and cognition in children with epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(6):901–908. doi: 10.1111/epi.12622.
15. Falchi M., Palmas G., Pisano T., Meloni M., Gaspa G., Puddu M. et al. Incidence of epilepsy in extremely low-birthweight infants (<1,000 g): a population study of central and southern Sardinia. *Epilepsia*. 2009;50(S1):37–40. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01968.x.
16. Vincer M.J., Allen A.C., Joseph K.S., Stinson D.A., Scott H., Wood E. Increasing prevalence of cerebral palsy among very preterm infants: a population-based study. *Pediatrics*. 2006;118(6):e1621–1626. doi: 10.1542/peds.2006-1522.
17. Pascal A., Govaert P., Oostra A., Naulaers G., Ortibus E., Van den Broeck C. Neurodevelopmental outcome in very preterm and very-low-birthweight infants born over the past decade: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(4):342–355. doi: 10.1111/dmcn.13675.
18. Engan M., Vollsæter M., Øymar K., Markestad T., Eide G.E., Halvorsen T. et al. Comparison of physical activity and body composition in a cohort of children born extremely preterm or with extremely low birth weight to matched term-born controls: a follow-up study. *BMJ Paediatr Open*. 2019;3(1):e000481. doi: 10.1136/bmjpo-2019-000481.
19. Bolisetty S., Dhawan A., Abdel-Latif M., Bajuk B., Stack J., Lui K. et al. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics*. 2014;133(1):55–62. doi: 10.1542/peds.2013-0372.
20. Пальчик А.Б. Основные принципы неврологии развития. *Педиатр*. 2011;2(3):90–97. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-printsipy-nevrologii-razvitiya/viewer.
21. Erić Ź., Konjević S. Proinflammatory cytokines in a newborn: a literature review. *Signa Vitae*. 2017;13(S4):10–13. Available at: https://researchgate.net/publication/320298790_Proinflammatory_cytokines_in_a_newborn_a_literature_review.
22. Дегтярева А.В., Михайлова О.В., Амирханова Д.Ю., Никитина И.В., Ушакова Л.В., Киртбая А.Р., Дегтярев Д.Н. Моторное и психо-предречевое развитие глубоконедоношенных детей, перенесших врожденную пневмонию и ранний неонатальный сепсис, в первые 12 месяцев скорригированного возраста. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(4):18–26. doi: 10.24411/2308-2402-2019-14002.
23. Jarjour I.T. Neurodevelopmental outcome after extreme prematurity: a review of the literature. *Pediatr Neurol*. 2015;52(2):143–152. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.027.
24. Walsh S., Donnan J., Fortin Y., Sikora L., Morrissey A., Collins K., MacDonald D. A systematic review of the risks factors associated with the onset and natural progression of epilepsy. *Neurotoxicology*. 2017;61:64–77. doi: 10.1016/j.neuro.2016.03.011.
25. Spagnoli C., Falsaperla R., Deolmi M., Corsello G., Pisani F. Symptomatic seizures in preterm newborns: a review on clinical features and prognosis. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):115. doi: 10.1186/s13052-018-0573-y.

References

1. Howson C.P., Kinney M.V., Lawn J.E. (ed.). Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. World Health Organization. Geneva; 2012. 126 p. Available at: https://who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf.
2. Saveleva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E. (ed.). *Obstetrics: national guide*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 1088. p. (In Russ.) Available at: https://rosmedlib.ru/book/ISBN9785970433652.html.
3. Ivanov D.O., Kapustina O.G., Mavropulo T.K., Obolonsky A.I., Surkov D.N. *Clinical recommendations for providing medical care to children born at 22–27 weeks gestation*. 2016. 99 p. (In Russ.) Available at: http://www.raspm.ru/files/22-27.pdf.
4. Rogers E.E., Hintz S.R. Early neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants. *Semin Perinatol*. 2016;40(8):497–509. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.002.
5. Jiang H.Y., Xu L.L., Shao L., Xia R.M., Yu Z.H., Ling Z.X. et al. Maternal infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2016;58:165–172. doi: 10.1016/j.bbi.2016.06.005.
6. Gunkel J., de Vries L.S., Jongmans M., Koopman-Esseboom C., van Haastert I.C., Eijsermans M.C.J. et al. Outcome of Preterm Infants With Postnatal Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics*. 2018;141(2):e20170635. doi: 10.1542/peds.2017-0635.
7. Demirkaya S.K., Demirkaya M., Yusufoğlu C., Akin E. Atomoxetine Use in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Comorbid Tic Disorder in Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(1):104–105. doi: 10.1089/cap.2016.0065.
8. Wang H.C., Lau C.I., Lin C.C., Chang A., Kao C.H. Group A Streptococcal Infections Are Associated With Increased Risk of Pediatric Neuro-

psychiatric Disorders: A Taiwanese Population-Based Cohort Study. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(7):e848–854. doi: 10.4088/JCP.14m09728.
9. Savioli K., Rouse C., Susi A., Gorman G., Hisle-Gorman E. Suspected or known neonatal sepsis and neurodevelopmental delay by 5 years. *J Perinatol*. 2018;38(11):1573–1580. doi: 10.1038/s41372-018-0217-5.
10. Hentges C.R., Silveira R.C., Procianoy R.S., Carvalho C.G., Filipouski G.R., Fuentefria R.N. et al. Association of late-onset neonatal sepsis with late neurodevelopment in the first two years of life of preterm infants with very low birth weight. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(1):50–57. doi: 10.1016/j.jped.2013.10.002.
11. Alshaikh B., Yusuf K., Sauve R. Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants with neonatal sepsis: systematic review and meta-analysis. *J Perinatol*. 2013;33(7):558–564. doi: 10.1038/jp.2012.167.
12. Zelnik N., Konopnicki M., Bennett-Back O., Castel-Deutsch T., Tirosh E. Risk factors for epilepsy in children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(1):67–72. doi: 10.1016/j.ejpn.2009.06.002.
13. Matsushita Y., Sakai Y., Torio M., Inoue H., Ochiai M., Yasuoka K. et al. Association of perinatal factors of epilepsy in very low birth weight infants, using a nationwide database in Japan. *J Perinatol*. 2019;39(11):1472–1479. doi: 10.1038/s41372-019-0494-7.
14. Jackson D.C., Lin J.J., Chambers K.L., Kessler-Jones A., Jones J.E., Hsu D.A. et al. Birth weight and cognition in children with epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(6):901–908. doi: 10.1111/epi.12622.
15. Falchi M., Palmas G., Pisano T., Meloni M., Gaspa G., Puddu M. et al. Incidence of epilepsy in extremely low-birthweight infants (<1,000 g): a population study of central and southern Sardinia. *Epilepsia*. 2009;50(S1):37–40. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01968.x.
16. Vincer M.J., Allen A.C., Joseph K.S., Stinson D.A., Scott H., Wood E. Increasing prevalence of cerebral palsy among very preterm infants: a population-based study. *Pediatrics*. 2006;118(6):e1621–1626. doi: 10.1542/peds.2006-1522.
17. Pascal A., Govaert P., Oostra A., Naulaers G., Ortibus E., Van den Broeck C. Neurodevelopmental outcome in very preterm and very-low-birthweight infants born over the past decade: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(4):342–355. doi: 10.1111/dmcn.13675.
18. Engan M., Vollsæter M., Øymar K., Markestad T., Eide G.E., Halvorsen T. et al. Comparison of physical activity and body composition in a cohort of children born extremely preterm or with extremely low birth weight to matched term-born controls: a follow-up study. *BMJ Paediatr Open*. 2019;3(1):e000481. doi: 10.1136/bmjpo-2019-000481.
19. Bolisetty S., Dhawan A., Abdel-Latif M., Bajuk B., Stack J., Lui K. et al. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics*. 2014;133(1):55–62. doi: 10.1542/peds.2013-0372.
20. Palchik A.B. The basic principles of neurology of development. *Pediatr = Pediatrician*. 2011;2(3):90–97. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-printsipy-nevrologii-razvitiya/viewer.
21. Erić Ź., Konjević S. Proinflammatory cytokines in a newborn: a literature review. *Signa Vitae*. 2017;13(S4):10–13. Available at: https://researchgate.net/publication/320298790_Proinflammatory_cytokines_in_a_newborn_a_literature_review.
22. Degtyareva A.V., Mikhailova O.V., Amirkhanova D.Yu., Nikitina I.V., Ushakova L.V., Kirtbaya A.R., Degtyarev D.N. Motor and psycho-pre-speech development of deeply premature children who have suffered from congenital pneumonia and early neonatal sepsis, in the first 12 months of the corrected age. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Neonatology: News, Opinions, Training*. 2019;7(4):18–26. (In Russ.) doi: 10.24411/2308-2402-2019-14002.
23. Jarjour I.T. Neurodevelopmental outcome after extreme prematurity: a review of the literature. *Pediatr Neurol*. 2015;52(2):143–152. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.027.
24. Walsh S., Donnan J., Fortin Y., Sikora L., Morrissey A., Collins K., MacDonald D. A systematic review of the risks factors associated with the onset and natural progression of epilepsy. *Neurotoxicology*. 2017;61:64–77. doi: 10.1016/j.neuro.2016.03.011.
25. Spagnoli C., Falsaperla R., Deolmi M., Corsello G., Pisani F. Symptomatic seizures in preterm newborns: a review on clinical features and prognosis. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):115. doi: 10.1186/s13052-018-0573-y.

Информация об авторах:

Милованова Ольга Андреевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии детского возраста, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: olga_a_milovanova@mail.ru

Амирханова Дженнета Юнусовна, врач-невролог консультативно-педиатрического отделения отдела педиатрии Института неонатологии и педиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени акад. В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail:djenn83@mail.ru

Миронова Алена Константиновна, к.м.н., заведующая центром восстановительного лечения детей до 3 лет, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; ORCID: 0000-0002-7864-5090; e-mail: dr_mironova1985@mail.ru

Джуккаева Марьям Мусаевна, врач-неонатолог отделения патологии новорожденных детей №2 Института неонатологии и педиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени акад. В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: Mariam.dj2015@yandex.ru

Комиссарова Ольга Андреевна, магистр 1-го курса, кафедра социально-дифференциальной психологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Авакян Георгий Гагикович, к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Information about the authors:

Olga A. Milovanova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Pediatric Neurology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0002-6260-6193; e-mail: olga_a_milovanova@mail.ru

Dzhenneta Y. Amirkhanova, Neurologist of the Pediatric Advisory Department of the Department of Pediatrics of the Institute of Neonatology and Pediatrics of the National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4 Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: djenn83@mail.ru

Alyona K. Mironova, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Center for Rehabilitation Treatment of Children under 3 years old, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; ORCID: 0000-0002-7864-5090; e-mail: dr_mironova1985@mail.ru

Maryam M. Dzhukkayeva, Neonatologist of the Department of Pathology of Newborn Children No. 2 of the Institute of Neonatology and Pediatrics of the National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: Mariam.dj2015@yandex.ru

Olga A. Komissarova, Master of Arts, 1st year, Department of Social and Differential Psychology, Russia Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Georgii G. Avakyan, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-30-35

Обзорная статья / Review article

Неонатология

Смеси на основе козьего молока при выборе искусственного вскармливания новорожденного и ребенка первого года жизни

И.И. Рюмина, ORCID: 0000-0003-1831-887X, e-mail: i_ryumina@oparina4.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Материнское молоко является самым подходящим продуктом для вскармливания новорожденного ребенка, его уникальность очевидна. Однако возникают ситуации, когда вскармливание ребенка грудным молоком невозможно вообще или его объем ограничен, поэтому при определенных обстоятельствах матери вынуждены частично или полностью кормить ребенка искусственной смесью. Несмотря на то что по ингредиентному составу большинство современных искусственных смесей достаточно близки между собой, тем не менее эти продукты различаются; есть также отличия в обработке ингредиентов, входящих в смеси. Кроме того, у ребенка могут быть индивидуальные вкусовые предпочтения, а также неожиданные негативные реакции на любую адаптированную молочную смесь.

В обзоре представлены достижения последних лет в создании адаптированных смесей на основе козьего молока для вскармливания новорожденных и детей первого года. Смеси на основе козьего молока имеют ряд преимуществ в отличие от смесей на основе коровьего молока. Одни из представителей современных искусственных смесей – содержащие козье молоко, отличающееся низким генотипом α-s1-казеина и высоким содержанием β-лактоглобулина, что обеспечивает более легкую перевариваемость белков, способствует более комфортному пищеварению и лучшему усвоению. Знание биологической и пищевой ценности козьего молока с учетом особенностей желудочно-кишечного тракта новорожденных и их потребностей позволило разработать и ввести в состав детской смеси на основе козьего молока липидный комплекс DigestX, который представляет собой комплекс растительных масел с высоким содержанием пальмитиновой кислоты в sn-2-положении в молекуле триглицерида, что аналогично грудному молоку. Козье молоко, по сравнению с коровьим, содержит в 4–6 раз больше олигосахаридов, которые при производстве искусственной смеси из козьего молока сохраняют свои полезные свойства.

Представлены последние данные научной литературы, в т. ч. с позиций доказательной медицины, свидетельствующие об эффективности и безопасности использования искусственных смесей на основе козьего молока. Обоснованы необходимость консультирования матерей, психологическая поддержка и практическая помощь не только по вопросам грудного, но и искусственного вскармливании ребенка.

Ключевые слова: вскармливание, новорожденные, искусственные смеси, козье молоко, консультирование

Для цитирования: Рюмина И.И. Смеси на основе козьего молока при выборе искусственного вскармливания новорожденного и ребенка первого года жизни. *Медицинский совет.* 2021;(1):30–35. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-30-35.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке Kabrita. Это никак не повлияло на мнение автора.

Goat's milk-based formula when choosing artificial feeding for a newborn and a first-year baby

Irina I. Ryumina, ORCID: 0000-0003-1831-887X, e-mail: i_ryumina@oparina4.ru

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Mother's milk is the most suitable product for feeding a newborn baby, its uniqueness is obvious. However, there are situations when breastfeeding is not possible at all or its volume is limited, so under certain circumstances mothers are forced to partially supplement or completely feed the child with an artificial formula. Although the composition of the ingredients in most modern formula feeds is similar, there are nevertheless differences in their composition and in the processing of the ingredients in the formula. In addition, the child may have individual taste preferences as well as unexpected negative reactions to any adapted milk formula.

This review presents the achievements of recent years in creating adapted goat's milk-based formulas for feeding newborns and first-year infants. Goat's milk-based formulas have a number of advantages over cow's milk-based formulas. One of the representatives of modern artificial formulas are those containing goat's milk, which is characterized by low α-s1-casein genotype and high β-lactoglobulin content, which provides easier protein digestibility, contributes to more comfortable digestion and better absorption. Knowledge of the biological and nutritional value of goat milk, taking into account the peculiarities of the gastrointestinal tract of newborns and their needs, made it possible to develop and introduce into the

© Рюмина И.И., 2021

goat's milk-based formula the DigestX lipid complex, which is a complex of vegetable oils with a high content of palmitic acid in the sn-2-position in the triglyceride molecule, which is similar to breast milk. Goat's milk, compared to cow's milk, contains 4-6 times more oligosaccharides, which retain their beneficial properties in the production of artificial goat's milk formula.

Recent scientific literature data is presented, including that from the standpoint of evidence-based medicine, proving the effectiveness and safety of artificial goat's milk-based formulas. The necessity of consulting mothers, psychological support and practical assistance not only in breastfeeding, but also in artificial feeding is substantiated.

Keywords: infant feeding, artificial baby formula, goat's milk, consulting

For citation: Ryumina I.I. Goat's milk-based formula when choosing artificial feeding for a newborn and a first-year baby. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):30–35. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-30-35.

Conflict of interest: This article was prepared with the support of Kabrita. It did not affect the author's opinion in any way.

ВВЕДЕНИЕ

Грудное молоко матери – оптимальный источник питания для младенца в течение первых 6 мес. жизни[1]. Если в силу объективных причин у женщины нет возможности временно или постоянно кормить ребенка грудным молоком, назначение адаптированных искусственных смесей является единственной приемлимой альтернативой после использования донорского грудного молока. Однако следует отметить, что в России донорское молоко в настоящее время не используется в кормлении новорожденных, а в странах, где организованы банки грудного молока, оно в основном используется для вскармливания недоношенных новорожденных в течение первых 6 мес. жизни [1]. Введение докорма или перевод ребенка на полное искусственное вскармливание должны быть строго обоснованными и осуществляться лишь в тех случаях, когда все усилия, направленные на стимуляцию и сохранение лактации, оказались неэффективными. Детей в возрасте до 12 мес. рекомендуется кормить смесями, специально разработанными для удовлетворения их потребностей в питании, и не использовать цельное молоко.

Несмотря на свои преимущества, кормление грудью – выбор далеко не каждой матери, и этот выбор надо уважать. Исследования, посвященные мнению матерей о грудном вскармливании, показали, что информацией о преимуществах грудного молока владеют многие женщины, в т. ч. и те матери, которые выбирают искусственное вскармливание, так как, несмотря на это знание, они сознательно намеревались кормить грудью только в течение нескольких месяцев. Полученные данные противоречат тем исследованиям, которые утверждают, что медицинские работники поддерживают искусственное вскармливание и представляют этот фактор как основной в решении женщины кормить или не кормить грудью [2–5].

Ключевым вопросом, поднятым матерями, была идея о том, что грудное вскармливание – это лучший способ кормления ребенка, однако препятствия, с которыми они сталкивались, были причиной разочарования, чувства безнадежности и отсутствия удовлетворения от кормления ребенка грудью. Безусловно, повышение уровня знаний и навыков посредством консультирования, дополнительного обучения, а также создание благоприятных условий в родильных домах являются эффективным способом поддержки грудного вскармливания [5–9]. Однако матери указывали, что грудное вскармливание продвигается слишком жестко, не давая им свободы выбора, с полным отсутствием информации об искусственном вскармливании. После выписки из родильного дома матери часто чувствуют себя одинокими и беспомощными при уходе за ребенком и кормлении грудью. Они не могут преодолеть усталость, семейные конфликты, что приводит к раннему началу кормления смесью. Отцы, члены семьи, коллеги и даже общество в целом также несут равную ответственность за раннее начало кормления смесью. Существует твердое убеждение, что кормление грудью не только полезно, но и формирует тесную эмоциональную связь матери и ребенка, что оно проще и удобнее, в то время как приготовление смеси и кормление ею требуют слишком много времени. Однако исследование показало, что матери игнорировали неудобства кормления смесью, например, такие как мытье бутылочки для кормления, стоимость смеси, особенно некоторых из наиболее известных брендов и т. п. [10, 11].

При искусственном вскармливании консультирование матери по вопросам правильного выбора смеси, количества, частоты кормлений играет не менее важную роль, чем при грудном вскармливании. Исследования, посвященные этой проблеме, обнаружили отсутствие консультирования и недостаток информации, которой родители могли бы руководствоваться, что вынуждает их обращаться за поддержкой и советами в социальные сети. Важно понимать, как родители используют детскую смесь и какие факторы влияют на эту практику. Консультирование в отношении обоснованного использования искусственных смесей должно быть индивидуальным и проводиться таким образом, чтобы информация, предоставленная родителям о смесях, не мешала поддержке грудного вскармливания. Важно понимать взаимосвязь между советом, интерпретацией поведения ребенка и количеством смеси, которой он вскармливается. J. Appleton et al. установили, что в основном матери получают информацию на сайтах производителей, одна-

[1] *The Optimal Duration of Exclusive Breastfeeding: Report of an Expert Consultation*. Geneva: WHO; 2001. 10 p. Available at: https://www.who.int/nutrition/publications/optimal_duration_of_exc_bfeeding_report_eng.pdf; *Exclusive Breastfeeding for Six Months Best for Babies Everywhere*. Geneva: WHO; 2011. Available at: https://www.who.int/news/item/15–01-2011-exclusive-breastfeeding-for-six-months-best-for-babies-everywhere.

ко они хотели бы узнавать больше от медицинских работников, но существуют препятствия, в т. ч. запрет на информацию об искусственном вскармливании, поэтому матери зачастую полагаются на неофициальные источники при выборе смеси [12]. Их методы кормления и объем порции нередко основаны на собственной интерпретации поведения ребенка и количества смеси в бутылочке. Некоторые женщины сообщали, что социальное окружение, в котором грудное вскармливание продвигается достаточно агрессивно, вызывает чувство отчуждения при кормлении смесью, ощущение своей неполноценности.

Исследование влияния маркетинга, прямого или через медицинских работников, на практику кормления грудных детей установило, что перевод ребенка на смешанное или полностью искусственное вскармливание, смена смеси не были связаны с какими-либо объективными причинами, такими, например, как характер стула, наличие диареи, срыгиваний и рвоты, беспокойства и кишечных колик, а чаще основывались на оценке родителями аппетита ребенка [13]. Мнение медицинских работников на выбор смеси родителями имело большое значение в возрасте до 2 мес.; в дальнейшем, в 6 и 12 мес., матери чаще следовали не советам медицинского работника в отношении выбора детской смеси, а инструкциям на этикетках контейнеров, советам, полученными в интернете [14]. Многочисленные исследования показали, что на решение женщины начать и продолжать грудное вскармливание или выбрать кормление смесью влияют очень многие факторы, такие как знания о вскармливании младенцев, культура и традиции, социальная и семейная поддержка, общественное мнение, необходимость продолжить работу, учебу.

ИСКУССТВЕННЫЕ МОЛОЧНЫЕ СМЕСИ

Использование молока животных для кормления грудных детей имеет давнюю традицию: для этого в качестве основных нутриенов используются ингредиенты коровьего и козьего молока или растительные ингредиенты, например изолят соевого или рисового белка в качестве источника белков, мальтодекстрин или другие сахара в качестве источника углеводов [15]. Более 90% искусственных молочных смесей изготовлены на основе модифицированного коровьего молока, однако в настоящее время в качестве альтернативы все чаще стали использовать козье молоко. С марта 2014 г. детские смеси из козьего молока рекомедуются к употреблению на всей территории Европейского союза на основании решения комиссии Европейского агентства по безопасности пищевых продуктов (EFSA) [16]. Несмотря на сходство во многих аспектах, между коровьим и козьим молоком существуют композиционные и функциональные различия, что дает производителям возможность создавать различные рецептуры или варианты продуктов на основе козьего молока [17, 18].

Выбор смеси для энтерального питания здорового доношенного ребенка зависит от возраста, переносимости белков коровьего молока, лактозы, индивидуального предпочтения. Поскольку непереносимость или аллергия на чужеродный белок являются показаниями для использования специальных лечебных продуктов, стандартные смеси группируются по источнику белка и/или степени его гидролиза. Смеси на основе козьего и коровьего молока содержат цельный белок, обычно входящий в состав стандартных смесей для всех возрастов. Смеси на основе соевого белка рекомедуется назначать детям с опосредованной иммуноглобулином Е (IgE) аллергией на коровье молоко, если грудное молоко недоступно, особенно у младенцев в возрасте старше 6 мес., но не рекомендуются для профилактики пищевой аллергии [19, 20]. Соевые смеси также можно использовать для кормления детей, если семья предпочитает веганскую диету, поскольку источником белка в них являются растения, или для младенцев с галактоземией, так как они не содержат лактозу. Использование смесей, содержащих высокогидролизованный или частично гидролизованный белок коровьего молока, снижает вероятность непереносимости, большинство из них не содержат лактозу и содержат триглицериды со средней длиной цепи, которые могут быть полезны в случаях мальабсорбции жира. Смеси на основе аминокислот показаны пациентам с тяжелой аллергией на белок коровьего молока или множественными пищевыми аллергиями, включая некоторые случаи эозинофильного эзофагита. Эти смеси также не содержат лактозу, а в некоторых есть среднецепочечные триглицериды, которые могут улучшить усвоение жиров. Тем не менее элементарные смеси имеют более высокую осмотическую нагрузку, чем грудное молоко, что может быть причиной дисфункции желудочно-кишечного тракта у некоторых младенцев.

В связи большой распространенностью непереносимости белков коровьего молока были попытки в таком случае введения в питание ребенка смеси, содержащей молоко коз с низким генотипом α-s1-казеина, поскольку он является преобладающим аллергеном молока [21–23]. Однако в настоящее время проведены исследования только на животных или небольшие клинические исследования, дающие некоторые доказательства роли козьего молока в снижении риска аллергии в младенчестве [24, 25]. Научная информация о влиянии генетического полиморфизма на иммуногенность конкретных белков козьего молока является далеко не полной, и вопрос создания детских молочных смесей со сниженным аллергенным потенциалом с использованием молока коз с определенными генетическими вариантами белков остается открытым. Поэтому при аллергии к белкам коровьего молока из питания ребенка исключают смеси, сожержащие любые немодифицированные животные белки (из козьего, овечьего молока), назначаются смеси на основе высокогидролизованного белка или аминокислот.

Козье молоко легче переваривается, чем коровье, что делает его полезным для детского питания [13, 25–27]. Одним из представителей современных искусственных смесей являются смеси Kabrita®, в которых соотношение сыворотки и казеина – 63% : 37% – повторяет соотноше-

ние этих ингредиентов в грудном молоке – 60% : 40%, что достигается путем добавления сыворотки козьего молока. Козье молоко образует более мягкий творожистый сгусток в желудке, так как сыворотка козьего молока переваривается легче, в т. ч. благодаря особенностям β-лактоглобулина, 77% которого переваривается под воздействием желудочно-кишечного сока. В одном из последних исследований детских смесей из козьего и коровьего молока были получены данные, свидетельствующие о том, что различия в механических и микроструктурных свойствах козьего и коровьего молока могут влиять на пищеварение. С использованием конфокальной лазерной сканирующей микроскопии, сверхмалоуглового рассеяния нейтронов, малоуглового рассеяния нейтронов и малоуглового рассеяния рентгеновских лучей было установлено, что в гелях смесей из козьего молока, полученных в кислой среде, образовывались более тонкие белковые нити и более открытые белковые сети с более высокой пористостью, чем в гелях смесей из коровьего молока, внутренняя структура мицелл казеина из козьего и коровьего молока также существенно отличались [28].

Липиды грудного молока имеют уникальный состав жирных кислот с высоким содержанием пальмитиновой кислоты, поэтому для того чтобы увеличить концентрацию пальмитиновой кислоты в грудном молоке, используют ферментированные растительные масла [15, 29–31]. Грудное молоко содержит больше олеиновой, докозагексаеновой, арахидоновой, линолевой и α-линолевой кислот, чем козье или коровье молоко, что делает невозможным использование жира козьего или коровьего молока в качестве единственного источника липидов для детских молочных смесей. Повышение содержания ненасыщенных жирных кислот достигается путем добавления ферментированных растительных масел, богатых DHA и ARA, что соответствует профилю жирных кислот грудного молока.

Пальмитиновая кислота – одна из важнейших насыщенных жирных кислот грудного молока, 60% которой находится в средней sn-2-позиции молекул триглицеридов на глицерольном каркасе (β-пальмитат) и не образует в процессе расщепления нерастворимые кальциевые мыла, что повышает усвоение кальция и жирных кислот, способствуя более комфортному пищеварению, облегчает и нормализует стул у ребенка [32]. Чтобы достичь уровня пальмитиновой кислоты в пределах диапазона, характерного для материнского молока, в детские молочные смеси добавляют растительные масла, которые подвергают ферментации, так как большая часть пальмитиновой кислоты растительных масел содержится в sn-1,3-положении [33]. В смеси Kabrita® белки козьего молока сочетаются с уникальным комплексом структурированных триглицеридов, богатых ферментированной пальмитиновой кислотой в sn-2-позиции (β-пальмитиновая кислота), что обеспечивает более комфортное пищеварение.

Известно, что грудное молоко содержит высокие концентрации (5–20 г/л в зрелом молоке) разнообразных олигосахаридов [29]. Многочисленные исследования показали, что олигосахариды грудного молока эффективны в избирательном стимулировании роста бифидобактерий и формировании состава кишечной микробиоты, предотвращении адгезии патогенов к слизистой оболочке кишечника и снижении риска бактериальных, вирусных и паразитарных инфекций; они модулируют функцию клеток кишечника, иммунных клеток, тем самым снижая риск некротизирующего энтероколита [34–39]. Так как содержание олигосахаридов в козьем и коровьем молоке ниже, чем в грудном, а состав их менее разнообразен, искусственные смеси для младенцев обогащаются фруктоолигосахаридами и галактоолигосахаридами [40]. Как и в грудном молоке, фукозилированные и сиалированные олигосахариды являются доминирующими олигосахаридами, присутствующими в детских смесях на основе козьего молока. Козье молоко, по сравнению с коровьим, содержит в 4–6 раз больше олигосахаридов, 14 из них изучены, 5 идентичны по структуре ОГМ [41, 42]. При производстве искусственной смеси из козьего молока олигосахариды сохраняют свои полезные свойства.

Установлено, что олигосахариды козьего молока эффективны в стимулировании роста видов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*. В одной из последних работ S. Gallier et al. (2020) в эксперименте с помощью динамической модели пищеварения *in vitro* олигосахариды были обнаружены в материнском и козьем молоке, но почти не обнаружены в коровьем. Авторы получили доказательства того, что смеси на основе козьего и коровьего молока без добавления олигосахаридов влияли на микробную активность и состав кишечника так же, как и грудное молоко. Это говорит о том, что даже без добавления в смеси олигосахаридов цельное козье и цельное коровье молоко и их ингредиенты уже содержат в смесях соединения, которые оказывают благотворное бифидогенное действие [43]. Кроме того, было показано, что олигосахариды опосредуют защиту от микроорганизмов, вызывающих кищечные инфекции за счет усиления иммунной функции. В настоящее время получено достаточно много доказательств, что олигосахариды, присутствующие в детских смесях на основе козьего молока, обладают сильными пребиотическими и противоинфекционными свойствами и могут обеспечить защиту грудного ребенка от желудочно-кишечных инфекций [42].

Что касается состава микроэлементов, то козье молоко имеет более высокое содержание ретинола, более низкий уровень витамина B12, значительно более низкий уровень фолиевой кислоты и более высокий уровень свободных аминокислот (особенно таурина) по сравнению с коровьим молоком, что учитывается в производстве детских молочных продуктов [21].

Существует достаточное количество сравнительных исследований, посвященных переносимости, безопасности и темпам роста детей, получавших детские смеси, содержащие козье и коровье молоко. Не было найдено различий между группами в продолжительности плача, легкости успокоения или частоте нежелательных явлений. Рост детей, которых кормили смесью на основе

козьего молока, не отличается от роста детей, которых вскармливали смесью на основе коровьего молока. Не было получено различий в консистенции кала, однако средняя ежедневная частота дефекаций была выше в группе детей, получавших смесь на основе козьего молока [44, 45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство проблем, которые испытывают матери при грудном вскармливании, создаются искусственно и на самом деле легко устранимы. Уверенность матери в том, что грудное молоко является лучшей пищей для ее ребенка, во многом зависит от убежденности в этом медицинского работника и от того, как проводится консультирование. Не каждая женщина предпочитает или по объективным причинам может кормить грудью, однако все матери должны получать консультативную помощь и практическую поддержку в принятии осознанного решения об оптимальном вскармливании своего ребенка с учетом индивидуальной ситуации. Женщинам необходима психологическая поддержка, когда они принимают трудное решение рано начать докорм смесью или перевести ребенка на искусственное вскармливание. Страх подвергнуться критике со стороны медицинских работников мешает женщинам обращаться за помощью. Необходимость перевода ребенка на искусственное вскармливание должна быть обоснована, и врач, назначая молочную смесь, должен дать матери исчерпывающую информацию не только о составе выбранной смеси, но и об оптимальном количестве, а также о правилах ее приготовления. Матери, которые кормят своих детей молочными смесями, составляют значительную часть общества, и этот факт нельзя игнорировать.

Поступила / Received 02.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2021
Принята в печать / Accepted 19.02.2021

Список литературы / References

1. Palmquist A.E., Perrin M.T., Cassar-Uhl D., Gribble K.D., Bond A.B., Cassidy T. Current Trends in Research on Human Milk Exchange for Infant Feeding. *J Hum Lact.* 2019;35(3):453–477. doi: 10.1177/0890334419850820.
2. Tarrant M., Fong D.Y., Wu K.M., Lee I.L., Wong E.M., Sham A. et al. Breastfeeding and Weaning Practices among Hong Kong Mothers: A Prospective Study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2010;10:27. doi: 10.1186/1471-2393-10-27.
3. Cloherty M, Alexander J, Holloway I. Supplementing Breastfed Babies in the UK to Protect Their Mothers from Tiredness or Distress. *Midwifery.* 2004;(20):194–204. doi: 10.1016/j.midw.2003.09.002.
4. Brown A., Raynor P., Lee M. Healthcare Professionals' and Mothers' Perceptions of Factors that Influence Decisions to Breastfeed or Formula Feed Infants: A Comparative Study. *J Adv Nurs.* 2011;(67):1993–2003. doi: 10.1111/j.1365-2648.2011.05647.x.
5. Tarrant M., Lok K.Y., Fong D.Y., Lee I.L., Sham A., Lam C. et al. Effect of a Hospital Policy of Not Accepting Free Infant Formula on In-Hospital Formula Supplementation Rates and Breast-Feeding Duration. *Public Health Nutr.* 2015;18(14):2689–2699. doi: 10.1017/S1368980015000117.
6. Ku C.M., Chow S.K. Factors Influencing the Practice of Exclusive Breastfeeding among Hong Kong Chinese Women: A Questionnaire Survey. *J Clin Nurs.* 2010;(19):2434–2445. doi: 10.1111/j.1365-2702.2010.03302.x.
7. Leung J. Current Role of Maternal and Child Health Service. *Med Bull.* 2009;14(3):16–19. Available at: http://www.fmshk.org/database/articles/03mb04_3.pdf.
8. Tarrant M., Wu K.M., Fong D.Y., Lee I.L., Wong E.M., Sham A. et al. Impact of Baby-Friendly Hospital Practices on Breastfeeding in Hong Kong. *Birth.* 2011;38(3):238–245. doi: 10.1111/j.1523-536X.2011.00483.x.
9. Chan M.Y., Ip W.Y., Choi K.C. The Effect of a Self-Efficacy-Based Educational Programme on Maternal Breast Feeding Self-Efficacy, Breast Feeding Duration and Exclusive Breast Feeding Rates: A Longitudinal Study. *Midwifery.* 2016;36:92–98. doi: 10.1016/j.midw.2016.03.003.
10. Bai D.L., Wu K.M., Tarrant M. Association between Intrapartum Interventions and Breastfeeding Duration. *J Midwifery Womens Health.* 2013;58(1):25–32. doi: 10.1111/j.1542-2011.2012.00254.x.
11. Sze K.Y., Chan Z.C.Y., Chiang V.C.L. Women's Experiences of Formula Feeding Their Infants: An Interpretative Phenomenological Study. Frontiers of Nursing. 2018;5(1):49–59. doi: 10.1515/fon-2018-0008.
12. Appleton J., Laws R., Russell C.G., Fowler C., Campbell K.J., Denney-Wilson E. Infant Formula Feeding Practices and the Role of Advice and Support: An Exploratory Qualitative Study. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):12. doi: 10.1186/s12887-017-0977-7.
13. Almaas H., Cases A.L., Devold T.G., Holm H., Langsrud T., Aabakken, L. et al. In Vitro Digestion of Bovine and Caprine Milk by Human Gastric and Duodenal Enzymes. *Int Dairy J.* 2006;16(9):961–968. doi: 10.1016/j.idairyj.2005.10.029.
14. Smith H.A., O'B Hourihane J., Kenny L.C., Kiely M., Leahy-Warren P., Murray D.M. Infant Formula Feeding Practices in a Prospective Population Based Study. *BMC Pediatr.* 2016;16(1):205. doi: 10.1186/s12887-016-0754-z.
15. Delplanque B., Gibson R., Koletzko B., Lapillonne A., Strandvik B. Lipid Quality in Infant Nutrition: Current Knowledge and Future Opportunities. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(1):8–17. doi: 10.1097/MPG.0000000000000818.
16. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). Scientific Opinion on the Essential Composition of Infant and Follow-On Formulae. *EFSA J.* 2014;12(7):3760. doi: 10.2903/j.efsa.2014.3760.
17. Ruiz Morales F.A., Castel Genís J.M., Guerrero Y.M. Current Status, Challenges and the Way Forward for Dairy Goat Production in Europe. *Asian-Australas J Anim Sci.* 2019;32(8):1256–1265. doi: 10.5713/ajas.19.0327.
18. Crawley H., Westland S. *Infant Formula – An Overview.* London; 2019. 64 p. Available at: https://static1.squarespace.com/static/59f75004f09ca48694070f3b/t/5c593769c830252ca2c13d01/1549350764651/Infant_formula_an_overview_Feb_2019_final.pdf.
19. Lifschitz C., Szajewska H. Cow's Milk Allergy: Evidence-Based Diagnosis and Management for the Practitioner. *Eur J Pediatr.* 2015;174(2):141–150. doi: 10.1007/s00431-014-2422-3.
20. Zeiger R.S., Sampson H.A., Bock S.A., Burks A.W. Jr., Harden K., Noone S. et al. Soy Allergy in Infants and Children with IgE-Associated Cow's Milk Allergy. *J Pediatr.* 1999;134(5):614–622. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70249-0.
21. Verduci E., D'Elios S., Cerrato L., Comberiati P., Calvani M., Palazzo S. et al. Cow's Milk Substitutes for Children: Nutritional Aspects of Milk from Different Mammalian Species, Special Formula and Plant-Based Beverages. *Nutrients.* 2019;11(8):1739. doi: 10.3390/nu11081739.
22. Mennella J.A., Beauchamp G.K. Flavor Experiences during Formula Feeding are Related to Preferences during Childhood. *Early Hum Dev.* 2002;68(2):71–82. doi: 10.1016/s0378-3782(02)00008-7.
23. Bahtia J., Greer F. Use of Soy Protein-Based Formulas in Infant Feeding. *Pediatrics.* 2008;121(5):1062–1068. doi: 0.1542/peds.2008-0564.
24. Kao H.F., Wang Y.C., Tseng H.Y., Wu L.S.H., Tsai H.J., Hsieh M.H. et al. Goat Milk Consumption Enhances Innate and Adaptive Immunities and Alleviates Allergen-Induced Airway Inflammation in Offspring Mice. *Front Immunol.* 2020;(11):184. doi: 10.3389/fimmu.2020.00184.
25. Mazzocchi A., D'Oria V., De Cosmi V., Bettocchi S., Milani G.P., Silano M., Agostoni C. The Role of Lipids in Human Milk and Infant Formulae. *Nutrients.* 2018;10(5):567. doi: 10.3390/nu10050567.
26. Hodgkinson A.J., Wallace O.A.M., Boggs I., Broadhurst M., Prosser C.G. Gastric Digestion of Cow and Goat Milk: Impact of Infant and Young Child in Vitro Digestion Conditions. *Food Chem.* 2017;245:275–281. doi: 10.1016/j.foodchem.2017.10.028.

27. Maathuis A., Havenaar, R., He T., Bellmann S. Protein Digestion and Quality of Goat and Cow Milk Infant Formula and Human Milk under Simulated Infant Conditions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(6):661–666. doi: 10.1097/MPG.0000000000001740.
28. Wang Y., Eastwood B., Yang, Z., de Campo L., Knott R., Prosser C. et al. Rheological and Structural Characterization of Acidified Skim Milks and Infant Formulae Made form Cow and Goat Milk. *Food Hydrocoll.* 2019;(96):161–170. doi: 10.1016/j.foodhyd.2019.05.020.
29. Ruhaak L.R., Lebrilla C.B. Advances in Analysis of Human Milk Oligosaccharides. *Adv Nutr.* 2012;3(3),406s–414s. doi: 10.3945/an.112.001883.
30. Hageman J.J.J., Danielsen M., Nieuwenhuizen A.G., Feitsma A.L., Dalsgaard T.K. Comparison of Bovine Milk Fat and Vegetable Fat for Infant Formula: Implications for Infant Health. *Int Dairy J.* 2019;(92):37–49. doi: 10.1016/j.idairyj.2019.01.005.
31. Bronsky J., Campoy C., Embleton N., Fewtrell M., Mis N.F., Gerasimidis K. et al. Palm Oil and Beta-palmitate in Infant Formula: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(5):742–760. doi: 10.1097/MPG.0000000000002307.
32. Innis S.M. Dietary Triacylglycerol Structure and Its Role in Infant Nutrition. *Adv Nutr.* 2011;2(3):275–283. doi: 10.3945/an.111.000448.
33. Giuffrida F., Marmet C., Tavazzi I., Fontannaz P., Sauser J., Lee L.Y., Destaillats F. Quantification of 1,3-olein-2-palmitin (OPO) and Palmitic Acid in *sn*-2 Position of Triacylglycerols in Human Milk by Liquid Chromatography Coupled with Mass Spectrometry. *Molecules.* 2018;24(1):22. doi: 10.3390/molecules24010022.
34. Facinelli B., Marini E., Magi G., Zampini L., Santoro L., Catassi C. et al. Breast Milk Oligosaccharides: Effects of 2'-fucosyllactose and 6'-sialyllactose on the Adhesion of *Escherichia coli* and *Salmonella fyris* to Caco-2 Cells. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(17):2950–2952. doi: 10.1080/14767058.2018.1450864.
35. Asakuma S., Hatakeyama E., Urashima T., Yoshida E., Katayama T., Yamamoto K. et al. Physiology of Consumption of Human Milk Oligosaccharides by Infant Gut-Associated Bifidobacteria. *J Biol Chem.* 2011;286(40):34583-92. doi: 10.1074/jbc.M111.248138.
36. Bode L. Recent Advances on Structure, Metabolism, and Function of Human Milk Oligosaccharides. *J Nutr.* 2006;136(8):2127–2130. doi: 10.1093/jn/136.8.2127.
37. Bode L. Human Milk Oligosaccharides: Every Baby Needs A Sugar Mama. *Glycobiology.* 2012;22(9):1147–1162. doi: 10.1093/glycob/cws074.
38. Gopal P.K., Gill H. Oligosaccharides and Glycoconjugates in Bovine Milk and Colostrum. *Br J Nut.* 2000;84(Suppl 1):S69–S74. doi: 10.1017/s0007114500002270.
39. Triantis V., Bode L., van Neerven R. Immunological Effects of Human Milk Oligosaccharides. *Front Pediatr.* 2018;(6):190. doi: 10.3389/fped.2018.00190.
40. Urakami H., Saeki M., Watanabe Y., Kawamura R., Nishizawa S., Suzuki Y. et al. Isolation and Assessment of Acidic and Neutral Oligosaccharides from Goat Milk and Bovine Colostrum for Use as Ingredients of Infant Formulae. *Int Dairy J.* 2018;83:1–9. doi: 10.1016/j.idairyj.2018.03.004.
41. Martinez-Ferez A., Rudloff S., Guadix A., Henkel C., Pohlentz G., Boza J. et al.Goat Milk as a Natural Source of Lactose-Derived Oligosaccharides: Isolation by Membrane Technology. *Int Dairy J.* 2006;16(2):173–181. doi: 10.1016/j.idairyj.2005.02.003.
42. Leong A., Liu Z., Almshawit H., Zisu B., Pillidge C., Rochfort S., Gill H. Oligosaccharides in Goats' Milk-Based Infant Formula and Their Prebiotic and Anti-Infection Properties. *Br J Nutr.* 2019;122(4):441–449. doi: 10.1017/S000711451900134X.
43. Gallier S., Van den Abbeele P., Prosser C. Comparison of the Bifidogenic Effects of Goat and Cow Milk-Based Infant Formulas to Human Breast Milk in an *in vitro* Gut Model for 3-Month-Old Infants. *Front Nutr.* 2020;7:608495. doi: 10.3389/fnut.2020.608495.
44. Grant C., Rotherham B., Sharpe S., Scragg R., Thompson J., Andrews J. et al. Randomized, Double-Blind Comparison of Growth in Infants Receiving Goat Milk Formula Versus Cow Milk Infant Formula. *J Paediatr Child Health.* 2005;41(11):564–568. doi: 10.1111/j.1440-1754.2005.00722.x.
45. Zhou S.J., Sullivan T., Gibson R.A., Lönnerdal B., Prosser C.G., Lowry D.J., Makrides M. Nutritional Adequacy of Goat Milk Infant Formulas for Term Infants: A Double-Blind Randomised Controlled Trial. *Br J Nutr.* 2014;111(9):1641–1651. doi: 10.1017/S0007114513004212.

Информация об авторе:

Рюмина Ирина Ивановна, д.м.н., руководитель отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: i_ryumina@oparina4.ru

Information about author:

Irina I. Ryumina, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pathology of Newborns and Premature Babies, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: i_ryumina@oparina4.ru

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-37-48

Обзорная статья / Review article

Роль витамина D в формировании здоровья детей дошкольного возраста

И.Н. Захарова[1], С.В. Долбня[2], В.А. Курьянинова[2], Л.Я. Климов[2]✉, e-mail: klimov_leo@mail.ru, **Ш.О. Кипкеев[2], А.Н. Цуцаева[2,3], А.В. Ягупова[2], Е.А. Енина[2,3], Л.Л. Автандилян[3], Р.А. Атанесян[2], А.А. Дятлова[2], М.Е. Пономарёва[2], А.А. Карасёва[2]**

[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] Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3

Резюме

Витамин D обладает плейотропными эффектами, включая поддержание гомеостаза кальция и фосфатов, влияние на иммунную и эндокринную систему. В статье обобщены данные об ожидаемых биологических эффектах витамина D для здоровья детей. Подробно рассмотрены результаты рандомизированных клинических испытаний, оценивающих эффект дотации витамина D на заболеваемость острыми инфекциями респираторного тракта. Показано, что ежедневный прием витамина D в дозе от 10 до 25 мкг/день (400–1000 МЕ/день), по сравнению с плацебо, приводит к значительному снижению доли детей и подростков, перенесших хотя бы один эпизод острой респираторной инфекции.

Обсуждены критерии обеспеченности кальциферолом и градация статуса дефицита и недостаточности витамина D в разных странах. Показано, что в интерпретации результатов 25(OH)D существует консенсус по двум пунктам: уровни кальцидиола ниже 12 нг/мл (30 нмоль/л) считаются явно недостаточными, а уровни выше 30 нг/мл (75 нмоль/л) – достаточными во всех регионах.

Сообщается о частоте гиповитаминоза D у детей в возрасте от 3 до 7 лет, где общая сводная оценка, независимо от возрастной группы, этнического состава и широты исследуемых популяций показала, что 13% европейских детей имели концентрацию кальцидиола сыворотки менее 12 нг/мл (<30 нмоль/л), а около 40% – уровень менее 30 нг/мл (<75 нмоль/л).

Проанализированы данные о физиологической потребности, рекомендуемой суточной дозе витамина D для детей дошкольного возраста. В каждой стране установлена величина рекомендуемого потребления витамина D (от 400 до 4000 МЕ), зависящая от целевой концентрации кальцидиола сыворотки крови, уровня инсоляции, особенностей питания. Подчеркнута необходимость проведения клинических исследований в возрастной группе от 3 до 7 лет для определения адекватной, эффективной и безопасной профилактической дозы витамина D для дошкольников в Российской Федерации.

Ключевые слова: витамин D, биологическая потребность, дети, гиповитаминоз D, 25(OH)D, холекальциферол

Для цитирования: Захарова И.Н., Долбня С.В., Курьянинова В.А., Климов Л.Я., Кипкеев Ш.О., Цуцаева А.Н., Ягупова А.В., Енина Е.А., Автандилян Л.Л., Атанесян Р.А., Дятлова А.А., Пономарёва М.Е., Карасёва А.А. Роль витамина D в формировании здоровья детей дошкольного возраста. *Медицинский совет.* 2021;(1):37–48. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-37-48.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of vitamin D in pre-school children's health

Irina N. Zakharova[1], Svetlana V. Dolbnya[2], Victoriya A. Kuryaninova[2], Leonid Ya. Klimov[2]✉, e-mail: klimov_leo@mail.ru, **Shamil O. Kipkeev[2], Anna N. Tsutsaeva[2,3], Anastasia V. Yagupova[2], Elena A. Enina[2,3], Liana L. Avtandilyan[3], Roza A. Atanesyan[2], Anna A. Dyatlova[2], Mariya E. Ponomareva[2], Alisa A. Karaseva[2]**

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

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

[3] Territorial Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia

Abstract

Vitamin D has pleiotropic effects, including maintaining calcium and phosphate homeostasis, and affecting the immune and endocrine systems. The article summarizes data on the expected biological effects of vitamin D on children's health. The results of randomized clinical trials evaluating the effect of vitamin D supplementation on the incidence of acute respiratory tract infections are reviewed in detail. It has been shown that daily intake of vitamin D at a dose of 10 to 25 mcg/day (400–1000 IU/day) compared with placebo leads to a significant decrease in the proportion of children and adolescents who have had at least one episode of acute respiratory infection.

The criteria for the provision of calciferol and the gradation of the status of vitamin D deficiency and deficiency in different countries are discussed. It has been shown that in the interpretation of the 25 (OH) D results there is a consensus on two points: calcidiol levels below 12 ng/ml (30 nmol/L) are considered clearly insufficient, and levels above 30 ng/ml (75 nmol/L) are considered sufficient in all regions.

The incidence of hypovitaminosis D has been reported in children aged 3 to 7 years, where the overall combined assessment, regardless of age group, ethnic composition and breadth of the studied populations, showed that 13% of European children had a serum calcidiol concentration of less than 12 ng/ml (<30 nmol/L), and about 40% had a level of less than 30 ng/ml (<75 nmol/L). The data on the physiological need and the recommended daily dose of vitamin D for preschool children have been analyzed. In

© Захарова И.Н., Долбня С.В., Курьянинова В.А., Климов Л.Я., Кипкеев Ш.О., Цуцаева А.Н., Ягупова А.В. и др., 2021

each country, the recommended intake of vitamin D is set (from 400 to 4000 IU), depending on the target concentration of serum calcidiol, the level of insolation, and nutritional characteristics.
The necessity of conducting clinical studies in the age group from 3 to 7 years to determine an adequate, effective and safe preventive dose of vitamin D for preschool children in the Russian Federation is emphasized

Keywords: vitamin D, biological need, children, hypovitaminosis D, 25(OH)D, cholecalciferol

For citation: Zakharova I.N., Dolbnya S.V., Kuryaninova V.A., Klimov L.Ya., Kipkeev Sh.O., Tsutsaeva A.N., Yagupova A.V., Enina E.A., Avtandilyan L.L., Atanesyan R.A., Dyatlova A.A., Ponomareva M.E., Karaseva A.A. Role of vitamin D in pre-school children's health. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):37–48. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-37-48.

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

ВВЕДЕНИЕ

Изучению биологических свойств и физиологических эффектов витамина D, разработке нормативов обеспеченности здоровых субъектов, анализу его роли в патогенезе заболеваний, а также созданию национальных и континентальных стратегий компенсации дефицита и недостаточности этого микронутриента уделяется в последние несколько десятилетий весьма важное значение [1–5]. Российским педиатрическим сообществом в 2018 г. принята Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» [6]. Закономерно, что каждый подобного рода документ нуждается в обновлении и расширении потенциального спектра применения в клинической практике, а также детализации показаний, противопоказаний и ограничений на основе научных достижений.

В настоящее время несколькими коллективами российских специалистов работа по совершенствованию Национальной программы проводится в двух взаимосвязанных направлениях: обоснование тактики профилактики и коррекции гиповитаминоза D у здоровых детей от 3 до 18 лет и анализ влияния различных групп заболеваний (инфекционных, аллергических, аутоиммунных, эндокринных и др.) на статус витамина D и возможности коррекции этого состояния при патологии [7–9].

В настоящей статье проанализированы результаты ряда современных работ по профилактике и коррекции дефицита витамина D в дошкольном возрасте. За последние годы в России наметился отчетливый тренд к сохранению препаратов витамина D в качестве средств профилактики остеопенических состояний на всем протяжении раннего возраста, чему в значительной степени способствовало принятие Национальной программы. Вторым фактором, сыгравшим в течение 2020 г. колоссальную роль в массовом использовании витамина D с целью нормализации иммунного статуса, безусловно, стала пандемия SARS-CoV-2 [10]. Публикации в наиболее авторитетных мировых журналах, подчеркивающие зависимость частоты инфицирования, повышенного риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 на фоне дефицита и недостаточности витамина D, являются весомыми аргументами в расширении профилактического приема холекальциферола на протяжении всей жизни, включая детский, подростковый и молодой возраст, не говоря уже о более старших когортах населения [11, 12]. Важно подчеркнуть, что роли в профилактике респираторных инфекций и механизмов, лежащих в основе иммунотропного действия витамина D, посвящен ряд недавних публикаций российских педиатров и инфекционистов [13–15].

Расширяя представления российской научной педиатрической общественности, предлагаем обсудить дискуссионные вопросы профилактики гиповитаминоза D в дошкольном возрасте, в котором увеличивающаяся социализация детей приводит к повышению заболеваемости, что требует от врача-педиатра не только лечения острых и хронических заболеваний, но и использования методов нутритивной иммунокоррекции, в ряду которых назначение препаратов холекальциферола является безопасным, оправданным и весьма эффективным способом профилактики ряда распространенных состояний и заболеваний[1] [16, 17].

ОЖИДАЕМЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ

Угрозы для здоровья детей и взрослых от гиповитаминоза D очевидны. Дефицит витамина D приводит к нарушению минерализации костей из-за неэффективного всасывания кальция с пищей и увеличению концентрации паратиреоидного гормона в сыворотке. Клинические симптомы дефицита витамина D проявляются в виде рахита у детей и остеомаляции у взрослых [18, 19]. Нутриционный рахит, вызванный дефицитом витамина D и/или кальция, по-прежнему поражает значительное число младенцев и детей во всем мире [2, 4].

В последнее десятилетие появились работы, демонстрирующие связь между дефицитом витамина D и хроническими заболеваниями: рассеянный склероз, сахарный диабет, воспалительные заболевания кишечника, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, дерматомиозит, бронхиальная астма, а также респираторные инфекции [3, 20, 21]. Большинство постулируемых корреляций основано на ассоциативных или эпидемиологических исследованиях на когортах взрослого населения. Учитывая этические сложности, рандомизированные кон-

[1] Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). Vitamin D and acute respiratory tract infections (December 2020). Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/ system/uploads/attachmentdata/file/945179/SACN_December 2020_Vitamin D_Acute Respiratory Tract Infections.pdf.

тролируемые исследования (РКИ) у детей во многих случаях немногочисленны или отсутствуют.

Интерпретация результатов РКИ также представляет определенные трудности, и зачастую «правда кроется в деталях». Например, постулируемая связь между витамином D и распространенностью сахарного диабета I типа (СД1). В Финляндии снижение дозы витамина D с 2000 МЕ/день в 1965 г. до 400 МЕ/день в 1995 г. было связано с увеличением распространенности СД1 [22]. При увеличении профилактической дозы холекальциферола с 400 до 2000 МЕ/сут, начиная с 2006 г., дальнейшего роста заболеваемости СД1 не произошло, исходя из чего было высказано предположение, что добавление витамина D может снизить риск развития СД1 на 30% [16, 23]. Однако уровни витамина D в сыворотке до инициации сероконверсии аутоантител к островковым клеткам поджелудочной железы или до проявления СД1 не отличались от таковых у детей, у которых не было СД1 и аутоантител к островковым клеткам [24].

Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что добавление витамина D при артериальной гипертензии приводило к небольшому снижению диастолического артериального давления (на 2 мм рт. ст.) у детей старше 5 лет, но не к снижению систолического артериального давления [25]. T. Meyer et al. в РКИ обнаружили обратную связь между уровнем витамина D и артериальным давлением у детей как с синдромом дефицита внимания и гиперактивности, так и без СДВГ [26]. Данные, полученные в РКИ S. Avcil et al., свидетельствуют о том, что СДВГ связан с дефицитом витамина D, замедленным ответом на ПТГ и нарушением гомеостаза кальция у детей [27].

Y.R. Kim et al., исследовавшие связь дефицита витамина D с астмой у детей в Южной Корее, обнаружили, что распространенность астмы увеличивается на 21% при снижении уровня витамина D в сыворотке на 1 нг/мл (ОШ 0,79; 95% ДИ 0,71–0,88; p < 0,001). Однако они не наблюдали никакой связи между уровнем сывороточного витамина D и функцией легких [17]. В других РКИ эффект приема витамина D на течение бронхиальной астмы у детей был подтвержден. Добавки витамина D у детей с бронхиальной астмой привели к значительному сокращению числа обострений и частоты госпитализации детей с астмой легкой степени, однако объем форсированного выдоха ($ОФВ_1$) как показатель тяжести заболевания при добавлении витамина D не улучшился. Исходя из чего, высказано предположение, что эффект витамина D объясняется уменьшением частоты острых инфекций верхних дыхательных путей как триггерного фактора при астме [28, 29].

Дети дошкольного возраста часто болеют острыми респираторными инфекциями. Не всегда это является патологией, а зачастую лишь маркером нормального становления иммунологической реактивности. Витамин D, благодаря противоинфекционному и иммунотропному действию, способен снизить частоту острых респираторных инфекций (ОРИ) как у пациентов с бронхиальной астмой, так и у лиц без хронических заболеваний.

Опубликованные РКИ группируются в систематические обзоры и метаанализы, ценность которых определяется качеством и сопоставимостью включенных первичных исследований. Систематический обзор D.V. Gysin et al. (участники из 10 стран в возрасте от 0 до 84 лет) установил, что добавка витамина D не снижает риск острых респираторных инфекций у здоровых групп населения (отношение шансов [ОШ] 0,94; 95% доверительный интервал [ДИ], 0,88–1,00; p = 0,06; 14 РКИ, 6 985 участников) [30]. Авторы Кокрановского обзора 2017 г., основанного на четырех РКИ с участием почти 3 200 детей в Афганистане, Испании и США, пришли к выводу, что защитный эффект добавок витамина D в отношении риска пневмонии и диареи у детей в возрасте до 5 лет не установлен [31]. Систематический обзор и метаанализ, проведенный A.R. Martineau et al. (2017), сообщает, что ежедневный или еженедельный прием витамина D снижает риск острых респираторных инфекций (отношение шансов [ОШ] 0,88; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,81–0,96; p = 0,003; 25 РКИ, 10 933 участника), особенно ярко эффект снижения риска развития ОРИ на фоне сапплементации рациона витамином D показан среди лиц с концентрацией 25(OH)D сыворотки ниже 10нг/мл (<25 нмоль/л) (ОШ 0,58, 95% ДИ, 0,40–0,82, p = 0,002; 14 РКИ; 538 участников) [29].

Систематический обзор и метаанализ, проведенные D.A. Jolliffe et al. в 2020 г., оценивающие эффект добавок витамина D на заболеваемость острыми инфекциями респираторного тракта, отличаются подробным анализом. Данные были получены из 42 испытаний (участники из 18 стран в возрасте от 0 до 95 лет), в т. ч. из дополнительных 17 исследований (35 398 участников), опубликованных в период с декабря 2015 г. до мая 2020 г. Продолжительность исследований составляла от 8 нед. до 5 лет. Средний исходный уровень кальцидиола сыворотки варьировал от 7,6 до 36,4 нг/мл (19–91 нмоль/л). Дотация витамина D в опытной группе по сравнению с контролем (добавление плацебо) привела к значительному снижению доли участников, перенесших хотя бы один эпизод ОРИ (ОШ 0,91, 95% ДИ 0,84–0,99; p = 0,01; 36 исследований, 44 009 участников). Максимальную пользу в снижении риска острых инфекций дыхательных путей продемонстрировал ежедневный прием витамина D в дозе от 10 до 25 мкг/день (400–1000 МЕ/день). При анализе подгрупп по возрасту положительный эффект применения витамина D в снижении риска ОРИ наблюдался только у детей и подростков (в возрасте от 1 года до 16 лет). В других возрастных группах старше 16 лет эффекта от приема витамина D не наблюдалось. Не показано положительного воздействия добавок витамина D на профилактику ОРИ при более высоких дозах (более 25 мкг/1000 МЕ в день) или при еженедельных или ежемесячных добавках витамина D[2].

На III Международной конференции, посвященной противоречиям в отношении витамина D (Губбио, Италия, 2019), подчеркнуто, что, если в клиническое испытание

[2] Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). Vitamin D and acute respiratory tract infections (December 2020). Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/ system/uploads/attachmentdata/file/945179/SACN_December 2020_Vitamin D_Acute Respiratory Tract Infections.pdf.

включаются субъекты, у которых изначально уровни витамина D были выше порогового значения, рандомизация субъектов для получения дополнительного витамина D значительно снижает вероятность демонстрации пользы от добавок [32].

Недавно опубликованные в крупных рецензируемых журналах РКИ иллюстрируют этот смешанный феномен [33–36]. Изучение эффекта от приема витамина D наиболее важно у субъектов с дефицитом, поскольку витамин D является пороговым питательным веществом. Это означает, что физиологическая конечная точка, как, например, абсорбция кальция, возрастает в зависимости от дозы до нормативного значения, выше которого более высокие уровни не приводят к большему эффекту [32].

Очевидно, что нельзя ожидать получения эффекта порогового питательного вещества, если и контрольная группа, и группа, в которой использовались добавки, исходно состояли из индивидов с достаточным уровнем витамина D [32, 37].

Разнонаправленные результаты по эффективности применения витамина D не отрицают тем не менее множества кальциемических и некальциемических эффектов холекальциферола в организме; достигнут консенсус во взглядах на необходимость обеспечения адекватного уровня потребления витамина D.

КРИТЕРИИ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D

Показателем, отражающим обеспеченность организма витамином D, является концентрация 25(OH)D в сыворотке крови. Лишь при определенных обстоятельствах возможно использование соотношения $1,25(OH)_2D$:25(OH)D (маркер активности CYP27B1) и соотношения 25(OH)D: $24,25(OH)_2D$ (диагностический маркер для идиопатической детской гиперкальциемии, вызванной мутациями CYP24A1) [32, 38–40].

Установление единого стандарта минимального достаточного уровня 25(OH)D важно для диагностики гиповитаминоза D, требующего коррекции, также эти точки отсечения имеют ключевое значение для рандомизированных клинических испытаний.

В интерпретации результатов 25(OH)D существует консенсус по двум пунктам:

- уровни 25(OH)D ниже 12 нг/мл (30 нмоль/л) явно недостаточны в любом возрасте;
- уровни выше 30 нг/мл (75 нмоль/л) явно достаточны [32].

Продолжаются дискуссии относительно того, как рассматривать диапазон от 12 до 30 нг/мл (от 30 до 75 нмоль/л). Значение 25(OH)D, взятое из популяционных исследований здоровых субъектов Европы и Северной Америки, соответствует уровням 10–55 нг/мл (25– 137,5 нмоль/л), и часть исследователей настаивает на том, что нет необходимости медикаментозной интервенции при уровне более 12 нг/мл (30 нмоль/л) [41]. В Японии критерием дефицита витамина D у детей признан уровень сывороточного 25(OH)D менее 12 нг/мл (30 нмоль/л), недостаточности – от 12 до 20 нг/мл (от 30 до 50 нмоль/л) [42]. Институт медицины США (IOM) рекомендовал считать достаточным уровень кальцидиола более 20 нг/мл (>50 нмоль/л), того же мнения придерживается Американская Академия Педиатрии (AAP) [43]. Однако следует подчеркнуть, что эти рекомендации основаны исключительно на анализе эффективности кальциемических эффектов – абсорбции кальция в кишечнике, наличии признаков остеомаляции, а также на подавлении активности сывороточного паратиреоидного гормона (ПТГ) витамином D [43, 44].

Эндокринологическое общество США настаивает на достаточной обеспеченности витамином D при 25(OH)D более 30 нг/мл (>75 нмоль/л) [1], поскольку еще в работах 1996–1997 гг. показано, что уровень ПТГ снижается при повышении кальцидиола сыворотки и достигает плато у взрослых при уровне 25(OH)D в сыворотке в диапазоне 30–40 нг/мл (75–100 нмоль/л) [45].

Имеются многочисленные поперечные отчеты о порогах подавления сывороточного ПТГ кальцидиолом [46]. Крупное исследование W. Saliba et al., включающее 19 172 человека из базы данных израильских клинических лабораторий, определило порог сывороточного 25(OH)D как 31,6 нг/мл (79 нмоль/л), однако после исключения субъектов с гиперкальциемией и сниженной функцией почек порог был снижен до 18,4 нг/мл (46 нмоль/л) [47].

Исследование недостаточности витамина D у чернокожих детей в возрасте от 6 до 10 лет в Питтсбурге (США) показало, что сывороточные концентрации ПТГ снижались с увеличением сывороточных концентраций 25(OH)D и достигли плато при достижении концентрации 25(OH)D ⩾ 30 нг/мл (75 нмоль/л) [43, 44].

В Российской Федерации адекватный уровень витамина D определяется как концентрация кальцидиола сыворотки 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л), градация статуса и концентрации 25(OH)D приведены в *табл. 1*.

Таблица 1. Пределы концентраций 25(OH)D в сыворотке, рекомендуемые в РФ [6]
Table 1. Serum 25(OH)D concentration range recommended in the Russian Federation [6]

Степень обеспеченности	Уровень 25(OH)D
тяжелый дефицит	<10 нг/мл (<25 нмоль/л)
дефицит	<20 нг/мл (<50 нмоль/л)
недостаточность	20–30 нг/мл (50–75 нмоль/л)
удовлетворительная обеспеченность	30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л)
токсический уровень	>150–200 нг/мл (>375–500 нмоль/л)

ЧАСТОТА ГИПОВИТАМИНОЗА D У ДОШКОЛЬНИКОВ

Дефицит витамина D является наиболее частым дефицитом питательных микроэлементов во всем мире, он не ограничивается младенчеством, а охватывает всю продолжительность жизни, достигая максимума в уязвимые периоды ускоренного роста, к числу которых, безусловно, может быть отнесен и дошкольный возраст.

Используя критерий дефицита витамина D на уровне менее 20 нг/мл (менее 50 нмоль/л), установлено, что до 1/3 населения мира страдает им, причем доля в Европе достигает 40%. Тяжелый дефицит витамина D, определяемый как уровень менее 12 нг/мл, наблюдается примерно у 7% населения во всем мире, при этом между странами и возрастными группами наблюдаются значительные различия [5, 6, 32, 44, 48].

Среди детей младше 5 лет встречаемость дефицита витамина D менее 20 нг/мл (<50 нмоль/л) составила: в Афганистане – 73,1%, в США – 10–12%, в Испании – 6,2%. В Северной Италии среди 121 обследованного ребенка в возрасте старше 1 года, 46% имели дефицит витамина D, а 9% – глубокий дефицит [25, 49, 50].

В Великобритании зимой и в начале весны примерно у 3% детей от 4 до 6 лет наблюдаются очень низкие концентрации 25(OH)D в сыворотке крови <10 нг/мл (25 нмоль/л) [41]. О степени дефицита витамина D свидетельствуют отчеты из других регионов, включая детей, живущих на севере Греции, в Германии, Италии, Турции, Норвегии, Нидерландах, России, Китае (*табл. 2*).

Общая сводная оценка, независимо от возрастной группы, этнического состава и широты исследуемых популяций, показала, что 13,0% из 55 844 европейских детей имели концентрацию 25(OH)D в сыворотке менее 12 нг/мл (<30 нмоль/л) в среднем в год [51]. Согласно предложенному определению недостаточности витамина D менее 30 нг/мл (<75 нмоль/л), распространенность гиповитаминоза D составляла около 40%.

Комитет по питанию ESPGHAN резюмирует, что дефицит витамина D связан с темной кожей, недостаточным пребыванием на солнце (чрезмерное использование солнцезащитного крема с высоким SPF, пребывание большую часть дня в помещении, ношение одежды, закрывающей значительную часть кожи, проживание в северных широтах в зимнее время), ожирение, хронические заболевания печени, хронические заболевания кишечника, хронические заболевания почек и использование некоторых

● ***Таблица 2.*** Данные о концентрации 25(OH)D и частоте дефицита витамина D среди детского населения (адапт. из [48] и [51], дополнено)

● ***Table 2.*** Data on 25(OH)D concentrations and prevalence of vitamin D deficiency in the pediatric population (adapted from [48] and [51], updated)

Автор, ссылка	Страна	Объект исследования	Сезон	Абсолютный уровень 25(OH)D, нмоль/л	% детей с концентрацией 25(OH)D				
					<10 нг/мл <25 нмоль/л	<11 нг/мл <27,5 нмоль/л	< 12 нг/мл <30 нмоль/л	<20 нг/мл <50 нмоль/л	<30 нг/мл <75 нмоль/л
M. N. Holten-Andersen et al. [52]	Норвегия	n = 92, возраст 2–6 лет	-	75,8				16,6	45,8
A.A. Stellinga-Boelen et al. [53]	Нидерланды	дети беженцев n = 112, возраст 2–12 лет	Весна	-			13	42	
NDNS*	Велико-британия	n = 1488, возраст 1–4 года	Весь год	-			22,1		55,4
E.I. Kondratyeva et al. [54]	Россия	n = 333, возраст 0–18 лет	Весь год	32,7	2,5			21,8	51
KiGGS [55]	Германия	n = 10 015	Весь год	-			12,5		45,6
A.O. Akman et al. [56]	Турция	n = 849, возраст 1–16 лет	-	-				8	25,5
G. Lippi et al. [57]	Италия	n = 192, средний возраст 7,2 года	-	121		6,2			
D. Lapatsanis et al. [58]	Греция	n = 178, возраст 3–18 лет	Февраль-март	46,25	13,5 (3–14 лет)				
C. Yang et al. [59]	Китай	n = 460 537, возраст 0–18 лет	Весь год	72,2			6,7	22,6	

Примечание.
KiGGS – Немецкое собеседование и обследование здоровья детей и подростков.
NDNS – Национальное исследование диеты и питания.

* National Diet and Nutrition Survey [Internet]. Results from years 1, 2, 3 and 4 (combined) of the Rolling Programme (2008/200 – 2011/2012). London: Public Health London. 2014. Available at: https://www.gov.uk/government/statistics/national-diet-and-nutrition-survey-results-from-years-1-to-4-combined-of-the-rolling-programme-for-2008-and-2009-to-2011-and-2012.

лекарственных средств (противоэпилептические препараты, системные глюкокортикоиды) [48].

РЕКОМЕНДУЕМОЕ ПОТРЕБЛЕНИЕ ВИТАМИНА D ДОШКОЛЬНИКАМИ

В каждой стране установлена величина рекомендуемого потребления витамина D для лиц разного возраста. В *табл. 3* представлены понятия и определения основных видов эталонных значений питательных веществ, позволяющих детально разобраться в сути изложенных рекомендаций.

В отечественной практике определению RDI наиболее полно соответствует термин «норма физиологической потребности» – усредненная величина необходимого поступления пищевых и биологически активных веществ, обеспечивающих оптимальную реализацию физиолого-биохимических процессов, закрепленных в генотипе человека, достаточная для удовлетворения физиологических потребностей не менее чем 97,5% населения с учетом возраста, пола, физиологического состояния и физической активности[3] [49].

Если для питательного вещества установлена расчетная средняя потребность (EAR), то из нее можно рассчитать RDI. *RDI = EAR + 2SD EAR,* где SD – стандартное отклонение.

Если данных о вариативности потребления недостаточно для расчета SD (что обычно и имеет место), используется коэффициент вариации (CV). Если доказательства недостаточны или слишком противоречивы для установления EAR (и, следовательно, RDI), то устанавливают уровень адекватного потребления (AI) на основании экспериментальных данных. И норма физиологической потребности (RDI), и уровень адекватного потребления (AI) могут использоваться для индивидуального потребления, но норма адекватного потребления в большей степени зависит от суждений и может значительно превосходить норму физиологической потребности. Важно отметить, что RDI разработаны для «нормальных здоровых людей» и не предназначены для лиц с хроническими заболеваниями, дозы у которых выше рекомендованных в популяции [43].

То, какая концентрация кальцидиола сыворотки крови принята в той или иной стране в качестве целевой, как правило, и определяет норму потребления.

В *табл. 4* приведены величины рекомендуемого в разных странах потребления витамина D для детей дошкольного возраста. В своем анализе мы приводим дозировки параллельно в МЕ и мкг. Единицей измерения, рекомендованной Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для витаминов A и D с августа 2019 г., является микрограмм (мкг), соответствующий 40 МЕ[4].

Самые низкие величины рекомендуемого потребления витамина D приняты в Японии, где рацион традиционно богат морской рыбой. Рекомендации по потреблению 2,5–3 мкг витамина D в Японии также учитывают необходимость увеличения дозировок до 30–40 мкг в группах риска[5].

В Австралии (от 10° до 39° южной широты), где вклад инсоляции в обеспеченность витамином D весьма значим, рабочая группа согласилась сохранить традиционную дозу в 5 мкг, со сноской, что при регулярном пребывании на солнце может не быть необходимости в диетическом источнике витамина D[6]. Рекомендации Всемирной организации здравоохранения должны быть универсальными для стран с различным уровнем инсо-

[3] Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2009. 36 с. Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4583 (дата обращения 09.01.2021).

[4] Converting Units of Measure for folate, niacin, and vitamins A, D, and E on the Nutrition and Supplement Facts Labels: Guidance for Industry FDA-2016-D-4484. Available at: https://www.fda.gov/media/129863/download.

[5] Overview of Dietary Reference Intakes for Japanese. 2015. Available at: https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/Overview.pdf.

[6] National Health and Medical Research Council, Australian Government Department of Health and Ageing, New Zealand Ministry of Health. Nutrient reference values for Australia and New Zealand. Canberra: National Health and Medical Research Council; 2006. Version 1.2, Updated September 2017. Available at: https://www.nhmrc.gov.au/about-us/publications/nutrient-reference-values-australia-and-new-zealand-including-recommended-dietary-intakes.

Таблица 3. Определения эталонных значений питательных веществ, адаптированные из рекомендаций Совета по продовольствию и питанию Института медицины США [43]

Table 3. Nutrient reference value determinations adapted from the U.S. Institute of Medicine's Food and Nutrition Board recommendations [43]

Аббревиатура	Определение
EAR – Estimated Average Requirement	**Расчетная средняя потребность –** ежедневный уровень питательных веществ, необходимый для удовлетворения потребностей половины здоровых людей на определенном этапе жизни и в определенной гендерной группе
RDI – Recommended Dietary Intake	**Рекомендуемое диетическое потребление** (в США канадская терминология – «Рекомендуемая диетическая норма», или «RDA») – средний дневной уровень потребления с пищей, достаточный для удовлетворения потребностей в питательных веществах почти всех (97–98%) здоровых людей на определенном этапе жизни и в определенной гендерной группе
AI – Adequate Intake	**Адекватное потребление** (используется, когда невозможно определить RDI) – средний ежедневный уровень потребления питательных веществ, основанный на наблюдательных или экспериментальных исследованиях, или оценках потребления питательных веществ группой (или группами) практически здоровых людей
UL – Upper Level of Intake	**Верхний уровень потребления –** самый высокий среднесуточный уровень потребления питательных веществ, не оказывающий неблагоприятного воздействия на здоровье почти всех людей в общей популяции. По мере того как потребление увеличивается выше UL, возрастает потенциальный риск побочных эффектов

Таблица 4. Рекомендации мировых сообществ по нормам потребления витамина D у детей от 3 до 8 лет
Table 4. Global community guidelines on vitamin D supplementation in children aged 3–8 years

Наименование профессиональной организации/документ	Целевой уровень 25(OH)D	Вид эталонного потребления витамина D	Уровень потребления витамина D	
			Мкг	МЕ
Обзор рекомендуемых диетических рационов для японцев (Япония), 2015*	⩾12 нг/мл или ⩾30 нмоль/л	AI UL	2,5–3 30–40	100–120 1200–1600
ВОЗ, 2004/2012† [60]	⩾10,8 нг/мл или ⩾27,0 нмоль/л	RDI	5	200
Рекомендации северных стран по питанию (Дания, Финляндия, Исландия, Норвегия, Швеция и Фарерские острова, Гренландия и Аландские острова), 2012‡	⩾20 нг/мл или ⩾50 нмоль/л	RDI	10	400
Американская академия педиатрии – AAP, 2008 [44]	⩾20 нг/мл или ⩾50 нмоль/л	дополнительно к пищевым источникам	10	400
Национальная академия медицины – IOM (США и Канада), 2011 [43]	⩾20 нг/мл или ⩾50 нмоль/л	RDI UL	15 75	600 3000
Европейское агентство по безопасности продовольствия – EFSA, 2016 [61]	⩾20 нг/мл или ⩾50 нмоль/л	AI UL	15 25	600 1000
Немецкое общество питания – DACH (Германия, Австрия, Швейцария), 2012 [62]	⩾20 нг/мл или ⩾50 нмоль/л	RDI	20	800
Позиционный документ Комитета по питанию Французского педиатрического общества, 2012 [41]	⩾20 нг/мл или ⩾50 нмоль/л	дополнительно к пищевым источникам	2000–2500 2 дозы в год (ноябрь и февраль)	80000–100000 2 дозы в год (ноябрь и февраль)
Эндокринное общество (США), 2020 [1]	⩾30 нг/мл или ⩾75 нмоль/л	AI UL	15–25 100	600–1000 4000
Научное общество Европейская ассоциация витамина D – EVIDAS (Центральная Европа), 2013 [5]	⩾30 нг/мл или ⩾75 нмоль/л	AI	15–25	600–1000
Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», 2018 [6]	⩾30 нг/мл или ⩾75 нмоль/л	дополнительная дотация	25	1000
Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации (РФ), 2009 #	нет данных	норма физиологической потребности	10	400

Примечание.
RDI – рекомендуемое диетическое (нутритивное) потребление; AI – адекватное потребление; UL – верхний уровень потребления.

* Overview of Dietary Reference Intakes for Japanese. 2015. Available at: https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/Overview.pdf
† World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Second edition. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42716/9241546123.pdf.
‡ Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity. Nordic Council of Ministers. 2014. Layout and e-book production: Narayana Press. Available at: http://dx.doi.org/10.6027/Nord2014-002. ISSN 0903–7004.
Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2009. 36 с. Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4583 (дата обращения 09.01.2021).

ляции и пищевыми особенностями, и потому ВОЗ придерживается минимального пищевого потребления витамина D в 5 мкг/сут[7] [63].

В Великобритании расчеты рекомендуемого нутритивного потребления витамина D были основаны только на поддержании функций опорно-двигательного аппарата и для детей старше 4 лет при минимальном воздействии солнечного света составили 10 мкг/сут[8]. Аналогичная дотация принята в северных и скандинавских странах, хотя ожидаемый уровень кальцидиола сыворотки установлен более 20 нг/мл[9].

Использование 10 мкг (400 МЕ) витамина D в день в Монреале (Канада) не поддерживало концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови и не улучшало костные показатели у детей 2–8 лет [64]. Комитет института медицины США и Канады использовал смешанный модельный подход к оценке дозовой зависимости между общим диетическим потреблением витамина D для достижения желаемого уровня 25(OH)D в сыворотке: для детей рекомендуется принимать по 15 мкг (600 МЕ) витамина D в день при отсутствии воздействия солнечного света. Эти рекомендации поддерживаются Европейским агентством по

[7] World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Second edition. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42716/9241546123.pdf.
[8] Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). Vitamin D and acute respiratory tract infections (December 2020). Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/ system/uploads/attachmentdata/file/945179/SACN_December 2020_Vitamin D_Acute Respiratory Tract Infections.pdf.
[9] Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity. Nordic Council of Ministers. 2014. Layout and e-book production: Narayana Press. Available at: http://dx.doi.org/10.6027/Nord2014-002. ISSN 0903–7004.

безопасности пищевых продуктов [43, 61, 63]. Руководящие принципы, сформулированные странами DACH, рекомендуют потреблять 20 мкг (800 МЕ) витамина D ежедневно [62].

Для достижения целевой концентрации кальцидиола сыворотки 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л) у детей в возрасте от 1 до 18 лет Эндокринное общество США рекомендует прием 15–25 мкг (600–1000 МЕ) витамина D в день, аналогичные рекомендации мы видим в научном обществе Европейской ассоциации по изучению витамина D – EVIDAS, у лидеров мнения по витамину D в Объединенных Арабских Эмиратах [1, 5].

Таким образом, в последние годы наметилась тенденция к увеличению норм рекомендуемого потребления витамина D. В МР 2.3.1.2432-08, действующих в Российской Федерации с 2006 г., физиологическая потребность в витамине D составляет 10 мкг (400 МЕ) для лиц всех возрастов. В проекте МР «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» от 2020 г. установлена физиологическая потребность в витамине D у детей старше года – 15 мкг (600 МЕ) [49].

Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации» рекомендует прием 25 мкг (1000 МЕ) витамина D ежедневно [6]. Обоснованность использования этой дозы витамина D в нашей стране продиктована расположением, нутритивными привычками и отсутствием достаточного ассортимента обогащенных (фортифицированных) витамином D продуктов питания.

В детской практике в подавляющем большинстве стран применяется ежедневная дотация препаратами витамина D, лишь Комитет по питанию Французского педиатрического общества рекомендует использовать витамин D болюсно по 80 000–100 000 в месяц в ноябре и в феврале, а для групп риска каждые 3 мес. в течение всего года [41].

Мегадозы эргокальциферола и холекальциферола (более 100 000 МЕ) – весьма распространенное явление во взрослой практике. Болюсное употребление мегадоз увеличивает концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови; однако результаты научных исследований ясно показывают, что мегадозы витамина D имеют эффект, противоположный ожидаемому, а именно увеличивают риск падений и переломов у взрослых. Этот эффект, вероятно, является следствием токсического действия на центральную нервную систему, особенно на нейроны мозжечка, которые содержат высокую плотность рецепторов витамина D. Очевидно, что и в детском, и во взрослом возрасте ежедневный прием в соответствии с потребностями каждого пациента является гораздо более безопасной и эффективной тактикой профилактики гиповитаминоза D [65].

В систематическом обзоре 2020 г. Кокрановской базы данных выявлено, что у детей первых 5 лет жизни добавление витамина D в низких и высоких дозах практически не влияет на линейный рост по сравнению с плацебо или отсутствием вмешательства. Что касается побочных эффектов, добавление витамина D в низких дозах (от 100 до 1000 МЕ в день) практически не приводит к разнице в развитии гиперкальциурии по сравнению с плацебо (ОР 2,03, 95% ДИ 0,28–14,67; 2 исследования, 68 участников; доказательства с высокой достоверностью). Неясно, влияет ли добавка витамина D на развитие гиперкальциемии, поскольку достоверность доказательств была очень низкой (ОР 0,82, 95% ДИ от 0,35 до 1,90; 2 исследования, 367 участников) [66].

Информация, изложенная в *табл. 4*, касается только здорового детского населения. Пациентам с лабораторно подтвержденным дефицитом витамина D, с рахитом, остеомаляцией, остеопорозом, хроническими заболеваниями почек, печеночной недостаточностью, синдромом мальабсорбции (муковисцидоз, воспалительные заболевания кишечника и т. п.), гиперпаратиреозом, туберкулезом, при приеме противоэпилептических, противогрибковых средств, глюкокортикостероидов, а также афроамериканцам и латиноамериканцам современные консенсусы рекомендуют использовать увеличенные дозы холекальциферола [45].

Для восполнения суточной потребности в витамине D у детей используются различные формы выпуска холекальциферола: масляный и водный раствор, таблетки, капсулы. На российском фармацевтическом рынке они могут быть зарегистрированы в качестве лекарственных средств и биологических активных добавок к пище (БАД). Удобную форму выпуска холекальциферола представляет собой БАД Детримакс® Бэби.

Детримакс® Бэби – это чистый масляный раствор (среднецепочечные триглицериды из кокосового масла), содержащий в одной капле 200 МЕ (5 мкг) холекальциферола. Особенностью Детримакс® Бэби является специальный помповый дозатор, позволяющий точно и быстро отмерить необходимую дозу витамина D. При дозировании нет необходимости переворачивать флакон, что снижает возможность проливания его содержимого. Помпа-дозатор минимизирует случайное увеличение дозы, что особенно важно у детей младшего возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги, следует отметить, что гиповитаминоз D – широко распространенное в мире явление у детей в возрасте от 3 до 7 лет. В Российской Федерации его распространенность в мультицентровых исследованиях изучена недостаточно, однако, исходя из географического расположения, особенностей пищевого рациона и минимального использования фортифицированных продуктов, следует предположить, что частота дефицита и недостаточности витамина D в этой возрастной когорте в нашей стране весьма значительна. Очевидна необходимость проведения полномасштабного исследования обеспеченности и факторов, влияющих на статус витамина D у детей в различных регионах России.

Роль витамина D в противоинфекционном иммунитете, подтвержденная в большинстве стран и регионов мира, позволяет рассматривать сапплементацию рациона препаратами холекальциферола вполне обоснованной страте-

гией профилактики острых инфекций респираторного тракта, которые в дошкольном возрасте составляют существенную долю общей заболеваемости. Для определения адекватной, эффективной и безопасной профилактической дозы витамина D для дошкольников необходимы надлежащим образом спланированные интервенционные клинические исследования в возрастной группе от 3 до 7 лет. Также крайне важным является разработка методики коррекции гиповитаминоза D у детей дошкольного возраста.

Дальнейшая детализация Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации» в когорте детей дошкольного возраста с определением сезонного или внесезонного назначения препаратов холекальциферола, суточной или курсовой дозы витамина D, лабораторных критериев достижения физиологически оптимального уровня обеспеченности должна, с нашей точки зрения, рассматриваться на ближайшее время в качестве приоритетной задачи российской педиатрической и нутрициологической школы.

Поступила / Received 15.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 28.01.2021
Принята в печать / Accepted 28.01.2021

Список литературы

1. Kimball S.M., Holick M.F. Official recommendations for vitamin D through the life stages in developed countries. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(11):1514–1518. doi: 10.1038/s41430-020-00706-3.
2. Gracia-Marco L. Calcium, vitamin D, and health. *Nutrients*. 2020;12(2):416. doi: 10.3390/nu12020416.
3. Marino R., Misra M. Extra-skeletal effects of vitamin D. *Nutrients*. 2019;11(7):1460. doi: 10.3390/nu11071460.
4. Munns C.F., Shaw N., Kiely M., Specker B.L., Thacher T.D., Ozono K. et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):394–415. doi: 10.1210/jc.2015-2175.
5. Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M., Carter G., Chelbna-Sokol D., Czech-Kowalska J. et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol*. 2013;64(4):319–327. doi: 10.5603/EP.2013.0012.
6. Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Вахлова И.В., Горелов А.В., Гуменюк О.И., Гусев Е.И. и др. *Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции*. М.: ПедиатрЪ; 2018. 96 с. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=34881251.
7. 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*. 2017;96(5):66–73. Режим доступа: https://cloud.mail.ru/public/69Y2/8Ex6YvBPN.
8. Малявская С.И., Кострова Г.Н., Лебедев А.В., Голышева Е.В., Карамян В.Г. Уровни витамина D у представителей различных групп населения города Архангельска. *Экология человека*. 2018;(1):60–64. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=32232399.
9. Наумов А.В. Гормон D3 как витамин для коморбидных состояний: кому, когда и как? *Трудный пациент*. 2018;16(3):20–27. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/gormon-d3-kak-vitamin-dlya-komorbidnyh-sostoyaniy-komu-kogda-i-kak/viewer.
10. Watkins J. Preventing a COVID-19 pandemic. *BMJ*. 2020;368:m810. doi: 10.1136/bmj.m810.
11. Mercola J., Grant W.B., Wagner C.L. Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. *Nutrients*. 2020;12(11):3361. doi: 10.3390/nu12113361.
12. Mohan M., Cherian J.J., Sharma A. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLoS Pathog*. 2020;16(9):e1008874. doi: 10.1371/journal.ppat.1008874.
13. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Иванова А.В. и др. Современные представления об иммунотропных эффектах витамина D. *Вопросы практической педиатрии*. 2019;14(1):7–17. doi: 10.20953/1817-7646-2019-1-7-17.
14. Громова О.А., Торшин И.Ю., Фролова Д.Е., Лапочкина Н.П., Лиманова О.А. О противовирусных эффектах витамина D. *Медицинский совет*. 2020;(3):152–158. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-152-158.
15. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Горелов А.В. и др. Взаимосвязь инфекционной заболеваемости и недостаточности витамина D: современное состояние проблемы. *Инфекционные болезни*. 2018;16(3):69–78. Режим доступа: https://phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/infektsionnye-bolezni/2018/tom-16-nomer-3/34784.
16. Hypponen E., Laara E., Reunanen A., Jarvelin M.R., Virtanen S.M. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358(9292):1500–1503. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06580-1.
17. Kim Y.R., Seo S.C., Yoo Y., Choung J.T. Are children with asthma in South Korea also associated with vitamin D deficiency? *Environ Anal Health Toxicol*. 2017;32(1):e2017005. doi: 10.5620/eht.e2017005.
18. Holick M.F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2062–2072. doi: 10.1172/JCI29449.
19. Lai J.K., Lucas R.M., Clements M.S., Roddam A.W., Banks E. Hip fracture risk in relation to vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D levels: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMC Public Health*. 2010;10:331. doi: 10.1186/1471-2458-10-331.
20. Bolland M.J., Grey A., Gamble G.D., Reid I.R. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(4):307–320. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70212-2.
21. Bouillon R., Marcocci C., Carmeliet G., Bikle D., White J.H., Dawson-Hughes B. et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev*. 2019;40(4):1109–1151. doi: 10.1210/er.2018-00126.
22. Winzenberg T.M., Powell S., Shaw K.A., Jones G. Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(10):CD006944. doi: 10.1002/14651858.CD006944.pub2.
23. Harjutsalo V., Sund R., Knip M., Groop P.H. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA*. 2013;310(4):427–428. doi: 10.1001/jama.2013.8399.
24. Zipitis C.S., Akobeng A.K. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2008;93(6):512–517. doi: 10.1136/adc.2007.128579.
25. Yakoob M.Y., Salam R.A., Khan F.R., Bhutta Z.A. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(11):CD008824. doi: 10.1002/14651858.CD008824.pub2.
26. Meyer T., Becker A., Sundermann J., Rothenberger A., Herrmann-Lingen C. Attention deficit-hyperactivity disorder is associated with reduced blood pressure and serum vitamin D levels: results from the nationwide German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017;26(2):165–175. doi: 10.1007/s00787-016-0852-3.
27. Avcil S., Uysal P., Yilmaz M., Erge D., Demirkaya S.K., Eren E. Vitamin D. Deficiency and a blunted parathyroid hormone response in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Lab*. 2017;63(3):435–443. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160629.
28. Mäkinen M., Mykkänen J., Koskinen M., Simell V., Veijola R., Hyöty H. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in children progressing to autoimmunity and clinical type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):723–729. doi: 10.1210/jc.2015-3504.
29. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L., Greenberg L., Aloia J.F., Bergman P. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;15(356):i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583.
30. Vuichard Gysin D., Dao D., Gysin C.M., Lytvyn L., Loeb M. Effect of vitamin D3 supplementation on respiratory tract infections in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162996. doi: 10.1371/journal.pone.0162996.
31. Aglipay M., Birken C.S., Parkin P.C., Loeb M.B., Thorpe K., Chen Y. et al. Effect of high-dose vs standard-dose wintertime vitamin D supplementation on viral upper respiratory tract infections in young healthy children. *JAMA*. 2017;318(3):245–254. doi: 10.1001/jama.2017.8708.
32. Giustina A., Bouillon R., Binkley N., Sempos C., Adler R.A., Bollerslev J. et al. Controversies in vitamin D: a statement from the Third International Conference. *JBMR Plus*. 2020;4(12):e10417. doi: 10.1002/jbm4.10417.
33. Khaw K.T., Stewart A.W., Waayer D., Lawes C.M.M., Toop L., Camargo C.A. Jr., Scragg R. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(6):438–447. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30103-1.

34. Manson J.E., Bassuk S.S., Lee I.M., Cook N.R., Albert M.A., Gordon D. et al. The VITamin D and OmegA-3 TriaL (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials*. 2012;33(1):159–171. doi: 10.1016/j.cct.2011.09.009.
35. Scragg R., Waayer D., Stewart A.W., Lawes C.M.M., Toop L., Murphy J. et al. The Vitamin D Assessment (ViDA) Study: design of a randomized controlled trial of vitamin D supplementation for the prevention of cardiovascular disease, acute respiratory infection, falls and non-vertebral fractures. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;164:318–325. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.09.010.
36. Pittas A.G., Dawson-Hughes B., Sheehan P.R., Rosen C.J., Ware J.H., Knowler W.C., Staten M.A. Rationale and design of the Vitamin D and Type 2 Diabetes (D2d) study: a diabetes prevention trial. *Diabetes Care*. 2014;37(12):3227–3234. doi: 10.2337/dc14-1005.
37. Rejnmark L., Bislev L.S., Cashman K.D., Eiríksdottir G., Gaksch M., Grübler M. et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180512. doi: 10.1371/journal.pone.0180512.
38. Sempos C.T., Heijboer A.C., Bikle D.D., Bollerslev J., Bouillon R., Brannon P.M. et al. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the first international conference on controversies in vitamin D. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(10):2194–2207. doi: 10.1111/bcp.13652.
39. Bouillon R. Free or total 25(OH)D as marker for vitamin D status? *J Bone Miner Res*. 2016;31(6):1124–1127. doi: 10.1002/jbmr.2871.
40. Bikle D.D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014;21(3):319–329. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.
41. Vidailhet M., Mallet E., Bocquet A., Bresson J.L., Briend A., Chouraqui J.P. et al. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr*. 2012;19(3):316–328. doi: 10.1016/j.arcped.2011.12.015.
42. Cribb V.L., Northstone K., Hopkins D., Emmett P.M. Sources of vitamin D and calcium in the diets of preschool children in the UK and the theoretical effect of food fortification. *J Hum Nutr Diet*. 2015;28(6):583–592. doi: 10.1111/jhn.12277.
43. Ross A.C., Manson J.E., Abrams S.A., Aloia J.F., Brannon P.M., Clinton S.K. et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53–58. doi: 10.1210/jc.2010-2704.
44. Wagner C.L., Greer F.R. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008;122(5):1142–1152. doi: 10.1542/peds.2008-1862.
45. 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.
46. Jorde R., Grimnes G. Serum PTH is not a good marker for defining a threshold for vitamin D deficiency. *Endocr Connect*. 2020;9(5):396–404. doi: 10.1530/EC-20-0067.
47. Saliba W., Barnett O., Rennert H.S., Lavi I., Rennert G. The relationship between serum 25(OH)D and parathyroid hormone levels. *Am J Med*. 2011;124(12):1165–1170. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.07.009.
48. 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.
49. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Обеспеченность детей витамином D. Сравнительный анализ способов коррекции. *Лечащий врач*. 2020;(2):35–43. Режим доступа: https://lvrach.ru/2020/02/15437496.
50. Mazzoleni S., Magni G., Toderini D. Effect of vitamin D3 seasonal supplementation with 1500 IU/day in north Italian children (DINOS study). *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):18. doi: 10.1186/s13052-018-0590-x.
51. 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.
52. Holten-Andersen M.N., Haugen J., Oma I., Strand T.A. Vitamin D status and its determinants in a paediatric population in Norway. *Nutrients*. 2020;12(5):1385. doi: 10.3390/nu12051385.
53. Stellinga-Boelen A.A., Wiegersma P.A., Storm H., Bijleveld C.M., Verkade H.J. Vitamin D levels in children of asylum seekers in The Netherlands in relation to season and dietary intake. *Eur J Pediatr*. 2007;166(3):201–206. doi: 10.1007/s00431-006-0221-1.
54. Kondratyeva E.I., Zakharova I.N., Ilenkova N.A., Klimov L.Y., Petrova N.V., Zodbinova A.E. et al. Vitamin D status in Russian children and adolescents: contribution of genetic and exogenous factors. *Front Pediatr*. 2020;8:583206. doi: 10.3389/fped.2020.583206.
55. Kurth B.M., Kamtsiuris P., Hölling H., Schlaud M., Dölle R., Ellert U. et al. The challenge of comprehensively mapping children's health in a nationwide health survey: design of the German KiGGS-Study. *BMC Public Health*. 2008;8:196. doi: 10.1186/1471-2458-8-196.
56. Akman A.O., Tumer L., Hasanoglu A., Ilhan M., Cayci B. Frequency of vitamin D insufficiency in healthy children between 1 and 16 years of age in Turkey. *Pediatr Int*. 2011;53(6):968–973. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03486.x.
57. Lippi G., Montagnana M., Targher G. Vitamin D deficiency among Italian children. *CMAJ*. 2007;177(12):1529–1530. doi: 10.1503/cmaj.1070102.
58. Lapatsanis D., Moulas A., Cholevas V., Soukakos P., Papadopoulou Z.L., Challa A. Vitamin D: a necessity for children and adolescents in Greece. *Calcif Tissue Int*. 2005;77(6):348–355. doi: 10.1007/s00223-004-0096-y.
59. Yang C., Mao M., Ping L., Yu D. Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency among 460,537 children in 825 hospitals from 18 provinces in mainland China. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(44):e22463. doi: 10.1097/MD.0000000000022463.
60. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(8):466–479. doi: 10.1038/nrendo.2017.31.
61. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Dietary reference values for vitamin D. *EFSA Journal*. 2016;14(10):45–47. doi: 10.2903/j.efsa.2016.4547.
62. German Nutrition Society. New reference values for vitamin D. *Ann Nutr Metab*. 2012;60(4):241–246. doi: 10.1159/000337547.
63. 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.
64. Brett N.R., Parks C.A., Lavery P., Agellon S., Vanstone C.A., Kaufmann M. et al. Vitamin D status and functional health outcomes in children aged 2–8 y: a 6-mo vitamin D randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2018;107(3):355–364. doi: 10.1093/ajcn/nqx062.
65. Narvaez J., Maldonado G., Guerrero R., Messina O.D., Rios C. Vitamin D megadose: definition, efficacy in bone metabolism, risk of falls and fractures. *Open Access Rheumatol*. 2020;12:105–115. doi: 10.2147/OARRR.S252245.
66. Huey S.L., Acharya N., Silver A., Sheni R., Yu E.A., Peña-Rosas J.P., Mehta S. Effects of oral vitamin D supplementation on linear growth and other health outcomes among children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12:CD012875. doi: 10.1002/14651858.CD012875.pub2.

References

1. Kimball S.M., Holick M.F. Official recommendations for vitamin D through the life stages in developed countries. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(11):1514–1518. doi: 10.1038/s41430-020-00706-3.
2. Gracia-Marco L. Calcium, vitamin D, and health. *Nutrients*. 2020;12(2):416. doi: 10.3390/nu12020416.
3. Marino R., Misra M. Extra-skeletal effects of vitamin D. *Nutrients*. 2019;11(7):1460. doi: 10.3390/nu11071460.
4. Munns C.F., Shaw N., Kiely M., Specker B.L., Thacher T.D., Ozono K. et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):394–415. doi: 10.1210/jc.2015-2175.
5. Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M., Carter G., Chelbna-Sokol D., Czech-Kowalska J. et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol*. 2013;64(4):319–327. doi: 10.5603/EP.2013.0012.
6. Zakharova I.N., Borovik T.E., Vakhlova I.V., Gorelov A.V., Gumenyuk O.I., Gusev E.I. et al. *Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction*. Moscow: Pediatr; 2018. 96 p. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=34881251.
7. Zakharova I.N., Klimov L.Y., 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 = Pediatria*. 2017;96(5):66–73. (In Russ.) Available at: https://cloud.mail.ru/public/69Y2/8Ex6YvBPN.
8. Malyavskaya S.I., Kostrova G.N., Lebedev A.V., Golysheva E.V., Karamyan V.G. 25(OH)D levels in the population of Arkhangelsk city in different age groups. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2018;(1):60–64. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=32232399.
9. Naumov A.V. Hormone D3 as a vitamin for comorbid conditions: for whom, when, and how? *Trudnyy patsient = Difficult Patient*. 2018;16(3):20–27. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/gormon-d3-kak-vitamin-dlya-komorbidnyh-sostoyaniy-komu-kogda-i-kak/viewer.
10. Watkins J. Preventing a COVID-19 pandemic. *BMJ*. 2020;368:m810. doi: 10.1136/bmj.m810.

11. Mercola J., Grant W.B., Wagner C.L. Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. *Nutrients*. 2020;12(11):3361. doi: 10.3390/nu12113361.
12. Mohan M., Cherian J.J., Sharma A. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLoS Pathog*. 2020;16(9):e1008874. doi: 10.1371/journal.ppat.1008874.
13. Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Kasyanova A.N., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V., Ivanova A.V. et al. Modern conception about vitamin D immunotropic effects. *Voprosy prakticheskoj pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2019;14(1):7–17. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2019-1-7-17.
14. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Frolova D.E., Lapochkina N.P., Limanova O.A. About antiviral effects of vitamin D. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):152–158. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-152-158.
15. Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Kasyanova A.N., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V., Gorelov A. V. et al. Interrelationships between the incidence of infectious diseases and vitamin D deficiency: the current state of the problem. *Infekcionnye bolezni = Infectious Diseases*. 2018;16(3):69–78. (In Russ.) Available at: https://phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/infektsionnye-bolezni/2018/tom-16-nomer-3/34784.
16. Hypponen E., Laara E., Reunanen A., Jarvelin M.R., Virtanen S.M. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358(9292):1500–1503. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06580-1.
17. Kim Y.R., Seo S.C., Yoo Y., Choung J.T. Are children with asthma in South Korea also associated with vitamin D deficiency? *Environ Anal Health Toxicol*. 2017;32(1):e2017005. doi: 10.5620/eht.e2017005.
18. Holick M.F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2062–2072. doi: 10.1172/JCI29449.
19. Lai J.K., Lucas R.M., Clements M.S., Roddam A.W., Banks E. Hip fracture risk in relation to vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D levels: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMC Public Health*. 2010;10:331. doi: 10.1186/1471-2458-10-331.
20. Bolland M.J., Grey A., Gamble G.D., Reid I.R. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(4):307–320. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70212-2.
21. Bouillon R., Marcocci C., Carmeliet G., Bikle D., White J.H., Dawson-Hughes B. et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev*. 2019;40(4):1109–1151. doi: 10.1210/er.2018-00126.
22. Winzenberg T.M., Powell S., Shaw K.A., Jones G. Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(10):CD006944. doi: 10.1002/14651858.CD006944.pub2.
23. Harjutsalo V., Sund R., Knip M., Groop P.H. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA*. 2013;310(4):427–428. doi: 10.1001/jama.2013.8399.
24. Zipitis C.S., Akobeng A.K. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2008;93(6):512–517. doi: 10.1136/adc.2007.128579.
25. Yakoob M.Y., Salam R.A, Khan F.R., Bhutta Z.A. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(11):CD008824. doi: 10.1002/14651858.CD008824.pub2.
26. Meyer T., Becker A., Sundermann J., Rothenberger A., Herrmann-Lingen C. Attention deficit-hyperactivity disorder is associated with reduced blood pressure and serum vitamin D levels: results from the nationwide German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017;26(2):165–175. doi: 10.1007/s00787-016-0852-3.
27. Avcil S., Uysal P., Yilmaz M., Erge D., Demirkaya S.K., Eren E. Vitamin D. Deficiency and a blunted parathyroid hormone response in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Lab*. 2017;63(3):435–443. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160629.
28. Mäkinen M., Mykkänen J., Koskinen M., Simell V., Veijola R., Hyöty H. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in children progressing to autoimmunity and clinical type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):723–729. doi: 10.1210/jc.2015-3504.
29. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L., Greenberg L., Aloia J.F., Bergman P. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;15(356):i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583.
30. Vuichard Gysin D., Dao D., Gysin C.M., Lytvyn L., Loeb M. Effect of vitamin D3 supplementation on respiratory tract infections in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162996. doi: 10.1371/journal.pone.0162996.
31. Aglipay M., Birken C.S., Parkin P.C., Loeb M.B., Thorpe K., Chen Y. et al. Effect of high-dose vs standard-dose wintertime vitamin D supplementation on viral upper respiratory tract infections in young healthy children. *JAMA*. 2017;318(3):245–254. doi: 10.1001/jama.2017.8708.
32. Giustina A., Bouillon R., Binkley N., Sempos C., Adler R.A., Bollerslev J. et al. Controversies in vitamin D: a statement from the Third International Conference. *JBMR Plus*. 2020;4(12):e10417. doi: 10.1002/jbm4.10417.
33. Khaw K.T., Stewart A.W., Waayer D., Lawes C.M.M., Toop L., Camargo C.A. Jr., Scragg R. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(6):438–447. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30103-1.
34. Manson J.E., Bassuk S.S., Lee I.M., Cook N.R., Albert M.A., Gordon D. et al. The VITamin D and OmegA-3 TriaL (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials*. 2012;33(1):159–171. doi: 10.1016/j.cct.2011.09.009.
35. Scragg R., Waayer D., Stewart A.W., Lawes C.M.M., Toop L., Murphy J. et al. The Vitamin D Assessment (ViDA) Study: design of a randomized controlled trial of vitamin D supplementation for the prevention of cardiovascular disease, acute respiratory infection, falls and non-vertebral fractures. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;164:318–325. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.09.010.
36. Pittas A.G., Dawson-Hughes B., Sheehan P.R., Rosen C.J., Ware J.H., Knowler W.C., Staten M.A. Rationale and design of the Vitamin D and Type 2 Diabetes (D2d) study: a diabetes prevention trial. *Diabetes Care*. 2014;37(12):3227–3234. doi: 10.2337/dc14-1005.
37. Rejnmark L., Bislev L.S., Cashman K.D., Eiríksdottir G., Gaksch M., Grübler M. et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180512. doi: 10.1371/journal.pone.0180512.
38. Sempos C.T., Heijboer A.C., Bikle D.D., Bollerslev J., Bouillon R., Brannon P.M. et al. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the first international conference on controversies in vitamin D. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(10):2194–2207. doi: 10.1111/bcp.13652.
39. Bouillon R. Free or total 25(OH)D as marker for vitamin D status? *J Bone Miner Res*. 2016;31(6):1124–1127. doi: 10.1002/jbmr.2871.
40. Bikle D.D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014;21(3):319–329. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.
41. Vidailhet M., Mallet E., Bocquet A., Bresson J.L., Briend A., Chouraqui J.P. et al. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr*. 2012;19(3):316–328. doi: 10.1016/j.arcped.2011.12.015.
42. Cribb V.L., Northstone K., Hopkins D., Emmett P.M. Sources of vitamin D and calcium in the diets of preschool children in the UK and the theoretical effect of food fortification. *J Hum Nutr Diet*. 2015;28(6):583–592. doi: 10.1111/jhn.12277.
43. Ross A.C., Manson J.E., Abrams S.A., Aloia J.F., Brannon P.M., Clinton S.K. et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53–58. doi: 10.1210/jc.2010-2704.
44. Wagner C.L., Greer F.R. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008;122(5):1142–1152. doi: 10.1542/peds.2008-1862.
45. 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.
46. Jorde R., Grimnes G. Serum PTH is not a good marker for defining a threshold for vitamin D deficiency. *Endocr Connect*. 2020;9(5):396–404. doi: 10.1530/EC-20-0067.
47. Saliba W., Barnett O., Rennert H.S., Lavi I., Rennert G. The relationship between serum 25(OH)D and parathyroid hormone levels. *Am J Med*. 2011;124(12):1165–1170. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.07.009.
48. 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.
49. Kodentsova V.M., Risnik D.V. Provision of children with vitamin D. Comparative analysis of correction methods. *Lechaschi Vrach Journal*. 2020;(2):35–43. (In Russ.) Available at: https://lvrach.ru/2020/02/15437496.
50. Mazzoleni S., Magni G., Toderini D. Effect of vitamin D3 seasonal supplementation with 1500 IU/day in north Italian children (DINOS study). *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):18. doi: 10.1186/s13052-018-0590-x.
51. 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.
52. Holten-Andersen M.N., Haugen J., Oma I., Strand T.A. Vitamin D status and its determinants in a paediatric population in Norway. *Nutrients*. 2020;12(5):1385. doi: 10.3390/nu12051385.
53. Stellinga-Boelen A.A., Wiegersma P.A., Storm H., Bijleveld C.M., Verkade H.J. Vitamin D levels in children of asylum seekers in The Netherlands in relation to season and dietary intake. *Eur J Pediatr*. 2007;166(3):201–206. doi: 10.1007/s00431-006-0221-1.
54. Kondratyeva E.I., Zakharova I.N., Ilenkova N.A., Klimov L.Y., Petrova N.V., Zodbinova A.E. et al. Vitamin D status in Russian children and adolescents: contribution of genetic and exogenous factors. *Front Pediatr*. 2020;8:583206. doi: 10.3389/fped.2020.583206.
55. Kurth B.M., Kamtsiuris P., Hölling H., Schlaud M., Dölle R., Ellert U. et al. The challenge of comprehensively mapping children's health in a nationwide health survey: design of the German KiGGS-Study. *BMC Public Health*. 2008;8:196. doi: 10.1186/1471-2458-8-196.
56. Akman A.O., Tumer L., Hasanoglu A., Ilhan M., Cayci B. Frequency of vitamin D insufficiency in healthy children between 1 and 16 years of age

in Turkey. *Pediatr Int*. 2011;53(6):968–973. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03486.x.
57. Lippi G., Montagnana M., Targher G. Vitamin D deficiency among Italian children. *CMAJ*. 2007;177(12):1529–1530. doi: 10.1503/cmaj.1070102.
58. Lapatsanis D., Moulas A., Cholevas V., Soukakos P., Papadopoulou Z.L., Challa A. Vitamin D: a necessity for children and adolescents in Greece. *Calcif Tissue Int*. 2005;77(6):348–355. doi: 10.1007/s00223-004-0096-y.
59. Yang C., Mao M., Ping L., Yu D. Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency among 460,537 children in 825 hospitals from 18 provinces in mainland China. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(44):e22463. doi: 10.1097/MD.0000000000022463.
60. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(8):466–479. doi: 10.1038/nrendo.2017.31.
61. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Dietary reference values for vitamin D. *EFSA Journal*. 2016;14(10):45–47. doi: 10.2903/j.efsa.2016.4547.
62. German Nutrition Society. New reference values for vitamin D. *Ann Nutr Metab*. 2012;60(4):241–246. doi: 10.1159/000337547.
63. 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.
64. Brett N.R., Parks C.A., Lavery P., Agellon S., Vanstone C.A., Kaufmann M. et al. Vitamin D status and functional health outcomes in children aged 2–8 y: a 6-mo vitamin D randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2018;107(3):355–364. doi: 10.1093/ajcn/nqx062.
65. Narvaez J., Maldonado G., Guerrero R., Messina O.D., Rios C. Vitamin D megadose: definition, efficacy in bone metabolism, risk of falls and fractures. *Open Access Rheumatol*. 2020;12:105–115. doi: 10.2147/OARRR.S252245.
66. Huey S.L., Acharya N., Silver A., Sheni R., Yu E.A., Peña-Rosas J.P., Mehta S. Effects of oral vitamin D supplementation on linear growth and other health outcomes among children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12:CD012875. doi: 10.1002/14651858.CD012875.pub2.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0003-4200-4598; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru
Долбня Светлана Викторовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 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, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0002-0731-7153; e-mail: vichkak@mail.ru
Климов Леонид Яковлевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0001-7248-1614; e-mail: klimov_leo@mail.ru
Кипкеев Шамиль Османович, ассистент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0002-7865-3509; e-mail: Shamil.Kipkeev@gmail.com
Цуцаева Анна Николаевна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач-нефролог отделения дневного стационара диализа, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; ORCID: 0000-0002-9524-8724; e-mail: a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru
Ягупова Анастасия Валерьевна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; e-mail: yagupova.anastasya@yandex.com
Енина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; заведующая пульмонологическим отделением, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; ORCID: 0000-0002-5306-8223; e-mail: enina_ea@rambler.ru
Автандилян Лиана Ленoровна, заведующая инфекционным отделением, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; ORCID: 0000-0001-9549-9016; e-mail: avtliana@yandex.ru
Атанесян Роза Артуровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и детской эндокринологии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0001-5811-0024; e-mail: rozaatanesyan@rambler.ru
Дятлова Анна Александровна, студент педиатрического факультета, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0001-6983-0967; e-mail: anndiatlova@mail.ru
Пономарёва Мария Евгеньевна, студент педиатрического факультета, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0003-2724-9124; e-mail: pushkina_mariya@bk.ru
Карасёва Алиса Андреевна, студент педиатрического факультета, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0001-5797-9369; e-mail: alicek230199@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, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0003-4200-4598; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru
Svetlana V. Dolbnya, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mir 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, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0002-0731-7153; e-mail: vichkak@mail.ru
Leonid Ya. Klimov, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor, Head of the department of pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0001-7248-1614; e-mail: klimov_leo@mail.ru
Shamil O. Kipkeev, pediatrician, applicant of the department of faculty pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0002-7865-3509; e-mail: Shamil.Kipkeev@gmail.com
Anna N. Tsutsaeva, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; Nephrologist of the Day Inpatient Dialysis Department, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; ORCID: 0000-0002-9524-8724; e-mail: a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru
Anastasia V. Yagupova, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; e-mail: yagupova.anastasya@yandex.com
Elena A. Enina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; Head of Regional Children's Pulmonology Department, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; ORCID: 0000-0002-5306-8223; e-mail: enina_ea@rambler.ru
Liana L. Avtandilyan, Head of the Department of Infectious Diseases, Territorial Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; ORCID: 0000-0001-9549-9016; e-mail: avtliana@yandex.ru
Roza A. Atanesyan, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Endocrinology and Child Endocrinology, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0001-5811-0024; e-mail: rozaatanesyan@rambler.ru
Anna A. Dyatlova, Student of the Department of Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0001-6983-0967; e-mail: anndiatlova@mail.ru
Mariya E. Ponomareva, Student of the Department of Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0003-2724-9124; e-mail: pushkina_mariya@bk.ru
Alisa A. Karaseva, Student of the Department of Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0001-5797-9369; e-mail: alicek230199@gmail.com

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-50-58

Обзорная статья / Review article

Элиминационно-ирригационная терапия для поддержания гомеостаза носовой полости у детей раннего возраста

О.Е. Челпаченко[1], ORCID: 0000-0002-6719-5805, e-mail: oech57@gmail.com
Е.И. Данилова[2]✉, ORCID: 0000-0003-0910-6525, e-mail: danilowa@list.ru
И.Н. Чайникова[1,2], ORCID: 0000-0002-8923-8829, e-mail: inchainicova@yandex.ru

[1] Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук; 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11
[2] Оренбургский государственный медицинский университет; 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6

Резюме

В статье обобщены результаты работ отечественных и зарубежных исследователей по изучению гомеостаза полости носа, включая состояние микробиоты слизистой оболочки носа у здоровых детей и при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей. Нормальная микробиота полости носа представлена коринебактериями (дифтероидами), нейсериями, коагулазоотрицательными стафилококками, альфа-гемолитическими стрептококками. Из транзиторных видов в указанном биотопе встречаются такие виды, как *Staphylococcus aureus*, *Escherihia coli*, бета-гемолитические стрептококки. Основное внимание уделено особенностям назальной микробиоты у новорожденных и детей раннего возраста (зависимость назальной микробиоты от вида вскармливания, возраста и времени года). Отмечена роль гиперколонизации условно-патогенной микрофлорой и ее персистентного потенциала (способность к биопленкообразованию, деградации лизоцима, интерферона) в патогенезе воспалительных заболеваний верхних отделов респираторного тракта. Рассмотрены патогенетические механизмы, обеспечивающие многоуровневую защиту организма от патогенов. Определена целесообразность использования элиминационно-ирригационной терапии в качестве гигиенического средства санации носовой полости у детей раннего возраста. Обсуждаются вопросы о преимуществах применения изотонических растворов, их эффективность для обеспечения нормальной колонизационной резистентности слизистой оболочки носовой полости. В заключение пришли к выводу, что у новорожденных и детей раннего возраста для гигиенического ухода и санации слизистой оболочки полости носа рекомендуется только промывание с использованием капель солевого изотонического раствора и аспиратора во избежание аспирации и попадания жидкости в полость слуховой трубы и среднего уха, а также с профилактической целью, позволяя поддерживать гомеостаз слизистой носа и предупреждать развитие острых респираторных заболеваний.

Ключевые слова: гомеостаз, полость носа, назальная микробиота, элиминационно-ирригационная терапия, изотонические солевые растворы, дети раннего возраста

Для цитирования: Челпаченко О.Е., Данилова Е.И., Чайникова И.Н. Элиминационно-ирригационная терапия для поддержания гомеостаза носовой полости у детей раннего возраста. *Медицинский совет*. 2021;(1):50–58. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-50-58.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Elimination and irrigation therapy to optimize the state of the nasal microbiome in children

Olga E. Chelpachenko[1], ORCID: 0000-0002-6719-5805, e-mail: oech57@gmail.com
Elena I. Danilova[2]✉, ORCID: 0000-0003-0910-6525, e-mail: danilowa@list.ru
Irina N. Chainikova[1,2], ORCID: 0000-0002-8923-8829, e-mail: inchainicova@yandex.ru

[1] Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of RAS; 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia
[2] Orenburg State Medical University; 6, Sovietskaya St., Orenburg, 460000, Russia

Abstract

The article summarizes the results of the work of domestic and foreign researchers on the study of homeostasis of the nasal cavity, including the state of the microbiota of the nasal mucosa in healthy children and in inflammatory diseases of the upper respiratory tract. The normal microbiota of the nasal cavity is represented by corynebacteria (diphtheroids), neisseria, coagulase-negative staphylococci, alpha-hemolytic streptococci. From among the transient species, such species as Staphylococcus aureus, Escherihia coli, beta-hemolytic streptococci would be found in the specified biotope. The main attention is paid to the features of the nasal microbiota in newborns and young children (dependence of the nasal microbiota on the type of feeding, age and season). The role of hypercolonization by opportunistic microflora and its persistent potential (ability to biofilm formation, degradation of lysozyme, interferon) in the pathogenesis of inflammatory diseases of the upper respiratory tract is noted. The pathogenetic mechanisms providing multilevel protection of the organism from pathogens are considered. The expediency of using elimination-irrigation therapy as a hygienic means of sanitizing the nasal cavity in young children has been determined. The

© Челпаченко О.Е., Данилова Е.И., Чайникова И.Н., 2021

questions about the advantages of the use of isotonic solutions, their effectiveness for ensuring normal colonization resistance of the nasal mucosa are discussed. In conclusion, we must say that for hygienic care and sanitation purposes it is recommended only to rinse the nasal mucosa in newborns and infants using drops of isotonic saline solution and an aspirator to avoid aspiration and inflow of liquid into the cavity of Eustachian tube and middle ear, and also for the preventive purposes, as it allows to maintain homeostasis of the nasal mucosa and prevent the development of acute respiratory diseases.

Keywords: homeostasis, nasal cavity, nasal microbiota, elimination-irrigation therapy, isotonic saline solutions, young children

For citation: Chelpachenko O.E., Danilova E.I., Chainikova I.N. Elimination and irrigation therapy to optimize the state of the nasal microbiome in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):50–58. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-50-58.

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

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, инфекции дыхательных путей по-прежнему являются одной из ведущих причин смерти детей и взрослых во всем мире [1]. Любая легочная патология у детей и взрослых сопровождается нарушением механизмов поддержания гомеостаза функциональной системы дыхания, включая и полость носа как один из отделов верхних дыхательных путей. Поддержание гомеостаза носовой полости определяется участием различных факторов, в т. ч. анатомических особенностей строения полости носа и носоглотки, состоянием эпителиального барьера, представленного слизистой оболочкой, постоянно подвергающейся воздействию ингаляционных антигенов, лимфоидными структурами, определенным профилем микробиоты и иммунными защитными механизмами [2]. Носоглотка выполняет роль экологической ниши для многих комменсальных бактерий и потенциальных возбудителей респираторных инфекций, таких как *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza, Neisseria meningitides* и огромного числа вирусов, включая и COVID-19 [3]. Совокупность микроорганизмов-комменсалов (микробиота), населяющих различные экологические ниши макроорганизма, рассматривается как своеобразный важнейший орган – микробиом со специфическими физиологическими функциями [4, 5].

МИКРОБИОМ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

В органах дыхательной системы состав и количество микробиоты значительно варьируют в зависимости от отдела дыхательной системы, и носовая полость относится к наименее заселенной. Напротив, наибольшее количество микроорганизмов находится в ротоглотке [6]. Таксономическое разнообразие бактерий снижается в направлении от верхних к нижним дыхательным путям и представлено родами: *Staphylococcus, Propionibacterium, Corinebacterium, Moraxella, Streptococcus* [4, 6]. На слизистых оболочках респираторного тракта преобладающее количество микроорганизмов определяется в области носоглотки до надгортанника. Нормальная микробиота полости носа представлена коринебактериями (дифтероидами), нейссериями, коагулазоотрицательными стафилококками, альфа-гемолитическими стрептококками. Из транзиторных видов в указанном биотопе встречаются такие виды, как *Staphylococcus aureus, Escherihia coli*, бета-гемолитические стрептококки [7–9].

Считается, что комменсальные бактерии в полости носа защищают от условно-патогенных микроорганизмов, конкурируя за пространство и питательные вещества, а также продуцируя токсичные для патогенов молекулы [10]. Кроме того, недавно было показано, что *Staphylococcus epidermidis,* количество которого увеличивается во время созревания носового микробиома, стимулирует выработку носовым эпителием антимикробных пептидов, которые эффективно снижают колонизацию патогенов [11]. Более того, *S. epidermidis* также может способствовать выработке эпителиальными клетками полости носа интерферона λ – фактора врожденного иммунитета, защищающего слизистую носа от вируса гриппа [12]. Важно отметить, что назальная микробиота не только влияет на восприимчивость к инфекции, но и может усиливать эффективность ряда вакцин, например живой аттенуированной вакцины против гриппа [13].

Становится все более очевидным, что дисбиоз в полости носа, т. е. качественные и количественные изменения состава и свойств микробных сообществ, модулирует восприимчивость хозяина к патологическим состояниям, включая среди прочего острые инфекции дыхательных путей [14]. Накопленные данные указывают на роль дисбиоза в нарушении эпителиального барьера слизистой носа с развитием повышенной восприимчивости к инфекции и дисрегуляцией иммунного ответа на возбудителей. В связи с этим потенциальные подходы, направленные на восстановление гомеостаза слизистой оболочки и реализуемые через прямое воздействие на состав микробиома и/или модуляцию иммунного ответа, могут представлять ценность для профилактики респираторных инфекций [13].

ОСОБЕННОСТИ АНАТОМИИ И ФИЗИОЛОГИИ НОСА

Нос выполняет важные физиологические функции: фильтрует, нагревает и увлажняет воздух, так что различные загрязнения, вирусы и бактерии задерживаются в верхних дыхательных путях, снижая риск воспаления и инфекции легких [15]. Анатомия носа обеспечивает носовому просвету правильное направление воздушного потока из наружных ноздрей через хоану в носовое заднее пространство дыхательных путей. В каждой хоане есть три структуры, называемые турбинными, которые поддерживают воздушный проход, и благодаря слизистой оболочке на их поверхности они еще больше улучшают носовой клиренс. Носовая хоана полностью покрыта сли-

зистой оболочкой, состоящей из реснитчатого, сильно васкуляризованного, псевдостратифицированного эпителия, содержащего значительное количество продуцирующих слизь бокаловидных клеток. Эти клетки и указанные структуры вносят свой вклад в борьбу с патогенами, функционируя в содружестве друг с другом. В частности, эпителиальные клетки обеспечивают физический барьер и, работая совместно с железами слизистой и ресничками, отфильтровывают частицы, попадающие в нос. Кроме того, эпителиальные клетки активируют местный иммунный ответ, что является основой для блокирования вирусной инфильтрации в верхних дыхательных путях [16] и предотвращения распространения инфекции в нижележащие отделы легочного тракта.

Кроме того, посредством антиген-связывающего белка эпителиальные клетки поглощают и представляют антигены Т-клеткам, способствующим формированию иммунного ответа. Этот механизм также поддерживается продукцией провоспалительных цитокинов эпителиальными клетками, что повышает эффективность назального местного иммунитета с привлечением в очаг воспаления лейкоцитов [15].

ИММУНИТЕТ

Слизистые оболочки, выстилающие носоглотку, легкие и кишечник, постоянно подвергаются воздействию антигенов окружающей среды, условно-патогенных микроорганизмов и патогенов. Следовательно, иммунная система хозяина должна обладать огромными ресурсами для защиты этих тканей. Хотя иммунные реакции слизистой оболочки должны быть достаточно сильными, чтобы устранить патогены, они также должны иметь механизмы предотвращения чрезмерного воспаления и инициировать восстановление эпителия. Важно отметить, что иммунные реакции слизистой оболочки инициируются и регулируются лимфоидными структурами, образующими единую систему иммунитета, известную как лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками (mucosa-associated lymphoid tissue – MALT) [17]. Важную роль в созревании иммунной системы слизистых, усилении барьерной функции слизистой оболочки и колонизационной резистентности к патогенам играют комменсалы, т. е. нормальная микробиота [9], обеспечивая антагонистическую активность симбионтных микроорганизмов в отношении различных инфекционных возбудителей [4, 18]. Иммунная система барьерных тканей, к которым относится слизистая оболочка носовой полости, включает более половины всех клеток как врожденного, так и адаптивного иммунитета и имеет следующее строение: верхний инертный барьер, слой эпителиальных клеток, подэпителиальную рыхлую соединительную ткань. Указанные слои содержат клетки врожденного иммунитета: дендритные клетки, макрофаги, гранулоциты и др. В подэпителиальном слое определяется значительное количество субпопуляций Т- и В-лимфоцитов. Взаимодействие этих клеток обеспечивает многоуровневую защиту организма от патогенов [4, 10]. Микроорганизмы, составляющие нормальную микробиоту, а также патогены, располагающиеся на слизистой оболочке носа, распознаются сигнальными паттерн-распознающими рецепторами, что ведет к активации системы врожденного иммунитета в виде усиления синтеза про- и противовоспалительных цитокинов, секреции противомикробных пептидов, активации фагоцитарных реакций и белков системы комплемента [18, 19]. Активация системы врожденного иммунитета запускает работу адаптивного иммунитета: выработку специфических секреторных иммуноглобулинов А, усиление киллерных функций Т-эффекторов, формирование системного иммунного ответа [20]. Постоянная активация нормобиотой Т-регуляторных клеток способствует продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста бета – ТФР-β), контролирующих и при необходимости ограничивающих иммунные реакции [21].

Финальный вклад в обеспечение функционирования носового барьера вносит ассоциированная с носом лимфоидная ткань (nasal-associated lymphoid tissue – NALT), которая широко распространена в слизистой носа у детей [17, 22]. Микробиота носа, как и в других отделах MALT, играет важнейшую роль в становлении и функционировании NALT, обеспечивающей эффективную борьбу с вирусной и бактериальной инфекцией. В частности, носовая микробиота имеет решающее значение для развития у детей лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой, и модуляции адаптивных реакций, таких как выработка IgA и активность Т-клеток. Кроме того, микробиота регулирует функции носового эпителиального барьера через повышенную секрецию слизи и контроль парацеллюлярного транспорта через плотные соединения в эпителии [23]. Тем самым взаимодействие между комменсальными микроорганизмами и локальной иммунной системой слизистой носа у детей играет решающую роль в поддержании гомеостаза слизистой оболочки, включая взаимодействие с патогенами и влияя на исход инфекции.

Важнейшая роль микробиоты принадлежит ее участию в регуляции формирования иммунной толерантности к комменсальным микроорганизмам и, напротив, в реализации эффективного реагирования на колонизацию слизистой патогенами. Эта форма толерантности слизистой имеет решающее значение для поддержания баланса между огромным количеством микробных стимулов, которым подвергается иммунная система, и настройкой эффективного иммунного ответа при риске возникновения инфекции. Вместе с тем регуляторные механизмы, которые имеют место в слизистых оболочках, подвержены негативным воздействиям, приводящим к развитию патологических состояний. Такие состояния, например, могут развиваться при дисбактериозе, нарушении целостности эпителиального барьера или потере иммунной системой способности угнетать функционирование патогенов. Указанные общие механизмы, описанные для таких слизистых оболочек, как кишечник и легкие, применимы и к слизистой оболочке носа [24], которая подвергается воздействию микробных или немикробных антигенов окружающей среды, постоянно вдыхаемых извне и взаимо-

действующих со стабильными сообществами микроорганизмов, населяющих полость носа, и иммунными клетками, находящимися в NALT. Таким образом, восстановление гомеостаза слизистой оболочки может представлять собой важную стратегию защиты от возбудителей различной инфекционной патологии и заболеваний, вызванных условно-патогенными микроорганизмами.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МИКРОБИОМ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

На качественный и количественный состав микробиоты носовой полости в раннем возрасте влияют такие факторы, как способ родоразрешения, сроки прикладывания к груди, интенсивность контакта с окружающей средой, экологические факторы, возраст.

У новорожденных, родившихся естественным путем, преобладающий первоначально *Staphylococcus aureus* сменяется такими видами микроорганизмов, как *Corynebacterium pseudodiphteriticum/propinquum, Dolosigranulum pigrum, Moraxella catarrhalis/nonliquefaciens, Streptococcus pneumonia, Haemophilus influenza*. У младенцев, рожденных путем кесарева сечения, отмечается снижение уровня колонизации верхних отделов респираторного тракта нормальной микрофлорой, в частности *Corynebacterium* и *Dolosigranulum,* что может оказывать негативное влияние в дальнейшем на состояние органов дыхания [8, 9]. В последние годы особое внимание уделяется роли *D. pigrum* и *Corynebacterium spp.* как микроорганизмов, предотвращающих колонизацию слизистой носа пневмококком у детей, а золотистым стафилококком в более старшем возрасте и у взрослых [25, 26].

Более быстрому становлению нормальной микробиоты верхнего отдела респираторного тракта способствуют раннее прикладывание к груди и грудное вскармливание. В раннем возрасте к имеющейся микрофлоре добавляются стафилококки, грамотрицательные диплококки (нейсерии), коринебактерии (дифтероиды), иногда – лактобациллы. В период прорезывания зубов слизистые оболочки заселяются анаэробными спирохетами, бактероидами, фузобактериями, лактобациллами. Первые 3–4 года жизни детей характеризуются морфофункциональной незрелостью нормальной микробиоты слизистых оболочек верхних дыхательных путей, в отличие от взрослых, у которых микробиоценоз данной экониши представляет собой мощный, стабильный, естественный противоинфекционный барьер [7].

Исследования, проведенные M. Mika et al. в 2015 г., показали выраженную вариабельность количества микроорганизмов, колонизирующих верхний отдел респираторного тракта, а также их таксономические особенности у детей раннего возраста. Выявлена зависимость состояния микрофлоры носовой полости от возраста и от времени года. Установлено, что наиболее важным для становления назального микробиоценоза и колонизационной резистентности дыхательной системы периодом являются первые 3 года жизни ребенка. Отмечаются выраженные сезонные индивидуальные изменения микробиоты носовой полости у здоровых детей 1-го года жизни. Результаты микробиологических тестов (MDS plots), проведенных в теплое время года, значительно отличаются от аналогичных анализов, выполненных в осенне-зимний период [27]. Показано, что в осенне-зимний период преобладали протеобактерии и фузобактерии, а в весенне-летний сезон – бактероиды [28]. Таким образом, назальный микробиом детей раннего возраста важен как предшественник носоглоточного микробиома взрослых. Динамика микрофлоры носоглотки и легких может оказывать существенное влияние на развитие адаптивной иммунной системы и формирование бронхолегочной патологии [29]. Выявлена связь между колонизацией верхних дыхательных путей бактериальными патогенами и эпизодами кашля и насморка у детей 1-го года жизни [30]. Очевидно, иммунный ответ, активированный патогенами, сопровождается усилением секреции воспалительных медиаторов [31]. У детей первых месяцев жизни определялся высокий уровень колонизации слизистой носа представителями семейств *Corynebacteriaceae* и *Staphylococcaceae* одновременно с колонизацией этими микроорганизмами кожи, что, вероятно, объясняется тесным контактом ребенка с кожными покровами матери в период грудного вскармливания [32, 33]. Высокий уровень колонизации верхних дыхательных путей микроорганизмами семейств *Corynebacteriaceae* и *Staphylococcaceae* отмечался у младенцев в возрасте от 2 до 4 мес. жизни. Представители семейств *Moraxellaceae* и *Streptococcaceae* также встречались с высокой частотой, являясь компонентом здоровой микробиоты [27, 28, 34]. Проведенные ранее исследования состава назальной микробиоты с помощью культурального метода также показали высокий уровень бактерий семейства *Moraxellaceae,* что подтверждает результаты, полученные с использованием метода секвенирования. M. Mika. et al. выявили изменения назальной микробиоты, связанные с временами года. Так, в летние месяцы отмечалось увеличение количества коринебактерий и других представителей нормальной микробиоты. Напротив, микроорганизмы семейства *Pasteurellaceae* количественно преобладали у детей в зимнее время [27]. Аналогичная картина имела место в отношении колонизации слизистой оболочки носа бактериями родов *Moraxella* и *Streptococcus* с пиковой концентрацией у здоровых детей, *M. catarrhalis* и *H. influenzae* в осенне-зимний и зимне-весенний период соответственно [35]. У большинства здоровых детей микробиота носовой полости характеризуется ассоциацией таких микроорганизмов, как *S. pneumonia*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, а также присутствием многочисленных вирусов [36]. Наиболее уязвима назальная микробиота в отношении развития нарушений колонизационной резистентности верхних дыхательных путей у детей первого года жизни, что является одним из важных факторов, ведущих к развитию сезонных зимних вирусных инфекций и детской астмы. Особенно высокий риск заболеваемости отмечается у детей, рожденных за 4 мес. до пика сезонной вирусной инфекции [37].

В настоящее время появляется ряд исследований, позволяющих определить тесную взаимосвязь между

микробиоценотическим состоянием, казалось бы, независимо друг от друга функционирующих экологических ниш. Так, исследования A. Grier et al. выявили ассоциации между нарушениями микробиоты дыхательной системы и кишечным микробиоценозом. Полученные авторами результаты демонстрируют существование в организме человека широкой сети связей между микробиотой различных экониш, реализуемых через системный механизм координации в период раннего развития. В этой связи при диагностике заболеваний и определении лечебной тактики необходимо учитывать динамические изменения между различными микробными сообществами, с одной стороны, и факторами защиты макроорганизма – с другой [38].

С учетом вышеизложенного представляется очевидным, что развитию патологического процесса в различных биотопах организма могут предшествовать нарушения микробиоценоза соответствующей экологической ниши. В пользу данного положения свидетельствуют результаты исследований группы авторов, изучавших особенности микрофлоры слизистой носа при полипозном риносинусите и выявивших наличие гиперколонизации слизистой носа микроорганизмами, принадлежащими к родам *Staphylococcus* и *Streptococcus*, а также к семейству *Enterobacteriaceae*. Указанные микроорганизмы являются представителями нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей, но при полипозном риносинусите отмечалось их количественное преобладание над другими группами микросимбионтов. Качественные нарушения микробиоценоза выражались в том, что выделенные у больных микроорганизмы характеризовались более выраженными патогенными свойствами, о чем свидетельствует их более высокая ферментативная активность: гемолитическая, лецитиназная, липазная, фибринолитическая активность и способность продуцировать коллагеназу. Кроме того, микросимбионты слизистой носа, выделенные от больных, в отличие от аналогичных микроорганизмов, выделенных у здоровых лиц, обладали выраженными персистентными свойствами, а именно способностью к деградации лизоцима и интерферона, являющихся врожденными факторами антимикробной защиты. Следовательно, стафилококки и стрептококки, длительно вегетирующие на слизистой носа у детей с полипозным риносинуситом, изменяют свои свойства в сторону повышения устойчивости к бактерицидному воздействию факторов естественной резистентности, что, вероятно, дает им дополнительные селективные преимущества при развитии воспалительного процесса [39].

Роль дисбиотических нарушений слизистой оболочки носа в развитии патологии верхних отделов респираторного тракта подтверждается клинико-микробиологическими исследованиями, проведенными Д.А. Тулуповым и Е.П. Карповой в 2014 г. Авторами установлено, что основными бактериальными патогенами, выделяемыми из носоглотки детей с хроническим аденоидитом, являются *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumonia, Haemophilus influenza*. Особый интерес представляет, по мнению авторов, тот факт, что значительную роль в формировании персистенции данных патогенов в носоглотке при хроническом аденоидите играет способность бактерий к образованию биопленок. Бактериальные биопленки, а также обнаружение большого количества бактерий внутри ткани глоточной миндалины обуславливают необходимость новых подходов к лечебной тактике, а именно к использованию системной и топической антибактериальной терапии при данной патологии [40]. Значение способности микроорганизмов к биопленкообразованию в качестве одного из патогенетических факторов, способствующих формированию воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, также подтверждается в работах других авторов [41, 42].

РОЛЬ ЭЛИМИНАЦИОННО-ИРРИГАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

Таким образом, возрастные анатомо-физиологические особенности дыхательной системы, а также количественные и качественные нарушения микрофлоры, составляющей микробиоценоз слизистой носовой полости, являются патогенетическим основанием для развития целого ряда заболеваний верхних отделов респираторного тракта. Ведущим симптомом данной патологии является затрудненное носовое дыхание. При развитии ринита, риносинусита отмечается выраженное повреждение слизистой оболочки полости носа, причем в большей степени страдает мукоцилиарный клиренс. В эпителии слизистой носа значительно снижается количество подвижных ресничек, появляется т. н. оголенный эпителий, лишенный ресничек, сохраняются лишь отдельные участки с подвижными ресничками. Этот процесс ведет к нарушению адгезии микроорганизмов, составляющих нормальную микробиоту верхних дыхательных путей, и способствует нарушению нормального микробиоценоза с формированием патобиоценоза [43].

Следовательно, основу стратегических задач, направленных на лечение и профилактику данной патологии, должны составлять мероприятия по сохранению нормобиоценоза и коррекции дисбиотических состояний слизистой носовой полости. Для обеспечения эффективного носового дыхания в настоящее время рекомендуется элиминационно-ирригационная терапия (ЭИТ). Данная процедура используется как с профилактической, так и с лечебной целью и эффективно предупреждает развитие заложенности носа, острого воспаления верхних дыхательных путей и среднего уха, помогает сохранять эффективное носовое дыхание, что особенно актуально в раннем детском возрасте. Процедура ЭИТ представляет собой гигиенический уход за полостью носа путем промывания с использованием стерильных изотонических растворов. ЭИТ обеспечивает механическое очищение слизистой оболочки, элиминацию патогенов, увлажнение и нормализацию мукоцилиарного транспорта, что облегчает носовое дыхание [44].

Целесообразность использования ЭИТ у детей младшего возраста обусловлена известными анатомо-физиологическими особенностями верхних отделов респираторного тракта, а также особенностями назального микробиоценоза, играющего важную роль в формирова-

нии различных острых и хронических воспалительных заболеваний носовой полости [45]. Носовое дыхание – это физиологический процесс, обеспечивающий полноценное дыхание человека с увлажнением и согреванием воздуха в полости носа. Слизистая оболочка носа является первым барьером, препятствующим проникновению частиц пыли, бактерий и вирусов, содержащихся во вдыхаемом воздухе. Благодаря их оседанию на слизистой носа предупреждается проникновение чужеродных антигенов и микробных агентов в бронхиальное дерево. Нарушение этих процессов ведет к развитию количественных и качественных изменений микробиоценоза слизистой оболочки носа, ухудшению носового дыхания, снижению качества жизни (нарушение аппетита, обоняния и др.). Все это способствует инфицированию бронхиального дерева. Следовательно, состояние носовых ходов важно для здоровья, поэтому необходимо обеспечивать гигиенический уход верхних отделов дыхательных путей. Взрослый человек может самостоятельно регулировать сохранность нормального носового дыхания в отличие от детей раннего возраста, которые не могут самостоятельно санировать полость носа. Известно, что слизистая оболочка полости носа у детей раннего возраста характеризуется неустойчивостью защитной системы перед угрозой инфекций (вирусы, бактерии) и неинфекционных агентов из-за продолжающегося в процессе онтогенеза неравномерного по срокам, темпам, дифференцировке морфофункциональных структур роста носоглотки [46].

В настоящее время ведущие специалисты в оториноларингологии отдают предпочтение местной медикаментозной терапии для восстановления нормального носового дыхания. Необходимым этапом лечения является санация полости носа: эвакуация слизи; регулярное проведение туалета носа, а детям в возрасте до 2 лет рекомендуется использовать солевые растворы. Туалет носа способствует очищению носовой полости от слизистого или гнойного содержимого, микробных и неинфекционных антигенов, восстанавливает функцию реснитчатого эпителия, улучшает мукоцилиарный клиренс. Увлажнение слизистой оболочки носа у детей раннего возраста рекомендуется проводить с помощью физиологического раствора натрия хлорида с концентрацией 0,65–0,75%, т. к. он изотоничен по отношению к носовой слизи, в то время как повышение концентрации раствора натрия хлорида до 0,9% может необратимо тормозить движение ресничек назального эпителия. Более того, использование гипертонического раствора для полоскания носа при острых респираторных вирусных инфекциях может увеличивать продолжительность затрудненного носового дыхания [47]. По данным Л.С. Старостиной, при очищении слизистой полости носа необходимо учитывать, что у детей раннего возраста слизь более густая и вязкая, а значит, требуется ее размягчение и разжижение. Именно для этого используются такие средства, как солевые растворы (изотонические или близкие по концентрации к физиологическому). Промывание полости носа простой водопроводной водой вызывает раздражение слизистой полости носа, усиление образования слизи. Этот факт объясняет необходимость применения изотонического раствора, действие которого направлено на поддержание физиологического, нормального состояния слизистой оболочки полости носа; облегчение выведения густого назального секрета; нормализацию выработки носовой слизи в результате стимуляции расположенных в толще слизистой бокаловидных клеток; оптимальное очищение слизистой оболочки носа [46].

Отношение к использованию гипертонических солевых растворов для санации слизистой оболочки полости носа весьма противоречиво. До настоящего времени среди ряда врачей первичного звена здравоохранения бытует мнение о предпочтительном использовании для санации слизистой оболочки носа гипертонических растворов, которые способствуют восстановлению носового дыхания за счет стимуляции продукции желез слизистой оболочки и усиления осмотического ионного потока через апикальную поверхность эпителиальных клеток, что изменяет реологические свойства слизи и уменьшает содержание жидкости в слизистой оболочке, за счет чего улучшается носовое дыхание при инфекционном и аллергическом ринитах и аденоидитах. Ряд исследователей указывают на способность гипертонических растворов морской воды (pH-7,6), содержащих также йод, цинк и селен, стимулировать выработку лизоцима, интерферонов, иммуноглобулинов, а также индуцировать мукоцилиарный транспорт [48, 49]. Имеются данные о возможном негативном цилиотоксическом эффекте гипертонических растворов, причем степень его выраженности коррелирует с концентрацией раствора. Так, на примере гипертонического раствора хлорида натрия установлено, что при концентрации 3–7% возникают обратимые, а при 14% – необратимые цилиостатические эффекты [50]. Концентрация применяемых растворов влияет на активность и состав носового секрета, что обуславливает важное значение данного показателя. Введение низкосолевых и изотонических растворов быстро и значительно уменьшает количество микробных антигенов, тем самым снижая микробную нагрузку на слизистую оболочку носа. В то же время гипертонические растворы не способны значительно повлиять на концентрацию микробных антигенов. Кроме того, гипертонические растворы обладают выраженным раздражающим действием на слизистую оболочку носа и хуже переносятся пациентами, чем изотонические растворы [51]. Ряд зарубежных исследователей указывают, что использование для санации слизистой оболочки полости носа изотонического и гипертонического солевых растворов снижает способность к образованию биопленок у всех протестированных штаммов бактерий (*S. aureus, S. epidermidis, S. haemolyticus, S. pneumoniae, P. aeruginosa, M. catarrhalis*). Однако изотонический солевой раствор полностью предотвращал образование биопленок у 84% штаммов, а гипертонический солевой раствор для носа – лишь у 38% штаммов, выделенных от пациентов. Изотонический физиологический раствор оказался эффективнее по ингибированию образования биопленок у всех тестируемых видов микроорганизмов по сравнению с гипертоническим физиологическим раствором ($p < 0,01$) [52].

Одним из существенных недостатков использования гипертонических растворов для санации слизистой оболочки носовой полости, наряду с указанными выше моментами, на наш взгляд, является негативное воздействие растворов морской воды на нормальную микрофлору слизистой, что ведет к дисбактериозу и предрасполагает к развитию воспалительного процесса. Краткосрочное использование гипертонических растворов может способствовать восстановлению носового дыхания у пациентов с воспалительными заболеваниями верхних отделов респираторного тракта. Но очевидно, что эффективность ежедневного применения этих растворов в качестве гигиенической профилактической процедуры у детей раннего возраста весьма сомнительна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у новорожденных и детей раннего возраста для гигиенического ухода и санации слизистой оболочки полости носа рекомендуется только промывание с использованием капель солевого изотонического раствора и аспиратора во избежание аспирации и попадания жидкости в полость слуховой трубы и среднего уха. Несоблюдение данного правила родителями может привести к негативным явлениям, таким как острый и средний отит, ларингоспазм. Оптимальным препаратом, отвечающим необходимым требованиям, является комплекс Отривин Бэби (капли + назальный аспиратор). Отривин Бэби капли для орошения полости носа – стерильный изотонический солевой раствор без консервантов, содержащий 0,74% NaCl, натрия гидрофосфат, натрия фосфат, макрогола глицерилрицинолеат, очищенную воду и имеющий уровень pH, близкий к назальному секрету. Препарат не содержит консервантов и не вызывает аллергии. Идеально подходит для лечения и ухода за полостью носа, особенно младенцам и детям до 2 лет [46, 53].

Подводя итог, необходимо отметить, что ИЭТ является неотъемлемым компонентом в лечении воспалительной патологии верхних дыхательных путей у детей раннего возраста. Использование комплекса Отривин Бэби в качестве средства гигиенического ухода для санации слизистой оболочки носовой полости, а также с профилактической целью позволяет поддерживать гомеостаз слизистой носа и предупреждать развитие острых респираторных заболеваний.

Поступила / Received 20.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 05.02.2021
Принята в печать / Accepted 05.02.2021

Список литературы

1. Pneumococcal Conjugate Vaccine for Childhood Immunization – WHO Position Paper. *Wkly Epidemiol Rec (WER)*. 2007;82(12):93–104. Available at: https://who.int/wer/2007/wer8212/en/.
2. Wang J., Li F., Tian Z. Role of Microbiota on Lung Homeostasis and Diseases. *Sci China Life Sci*. 2017;60:1407–1415. doi: 10.1007/s11427-017-9151-1.
3. Di Stadio A., Costantini C., Renga G., Pariano M., Ricci G., Romani L. The Microbiota/Host Immune System Interaction in the Nose to Protect from COVID-19. *Life*. 2020;10(12):345. doi: 10.3390/life10120345.
4. Гончаров А.Г., Продеус А.П., Шевченко М.А., Мархайчук А.З., Разина А.С., Гончарова Е.А. и др. Роль микробиоты в патофизиологических механизмах формирования аллергического ринита: обзор. *Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Серия: Естественные и медицинские науки*. 2020;(3):100–121. Режим доступа: https://journals.kantiana.ru/vestnik/4692/26138/.
5. Kramer P., Bressan P. Humans as Superorganisms: How Microbes, Viruses, Imprinted Genes, and Other Selfish Entities Shape Our Behavior. *Perspect Psychol Sci*. 2015;10(4):464–481. doi: 10.1177/1745691615583131.
6. Man W.H., de Steenhuijsen Piters W.A.A., Bogaert D. The Microbiota of the Respiratory Tract: Gatekeeper to Respiratory Health. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15(5):259–270. doi: 10.1038/nrmicro.2017.14.
7. Charlson E.S., Bittinger K., Haas A.R., Fitzgerald A.S., Frank I., Yadav A. et al. Topographical Continuity of Bacterial Populations in the Healthy Human Respiratory Tract. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(8):957–963. doi: 10.1164/rccm.201104-0655OC.
8. Bassis C.M., Erb-Downward J.R., Dickson R.P., Freeman C.M., Schmidt T.M., Young V.B. et al. Analysis of the Upper Respiratory Tract Microbiotas as the Source of the Lung and Gastric Microbiotas in Healthy Individuals. *mBio*. 2015;6(2):e00037-15. doi: 10.1128/mBio.00037-15.
9. Коренюк Е.С. Нарушения микробиоты дыхательных путей у детей с респираторными заболеваниями (обзор литературы). *Здоровье ребенка*. 2018;13(5):506–515. Режим доступа: http://www.mif-ua.com/archive/article/46438.
10. Dimitri-Pinheiro S., Soares R., Barata P. The Microbiome of the Nose – Friend or Foe? *Allergy Rhinol*. 2020;11:2152656720911605. doi: 10.1177/2152656720911605.
11. Liu Q., Liu Q., Meng H., Lv H., Liu Y., Liu J. et al. Staphylococcus epidermidis Contributes to Healthy Maturation of the Nasal Microbiome by Stimulating Antimicrobial Peptide Production. *Cell Host Microbe*. 2020;27(1):68–78.e5. doi: 10.1016/j.chom.2019.11.003.
12. Kim H.J., Jo A., Jeon Y.J., An S., Lee K.-M., Yoon S.S., Choi J.Y. Nasal Commensal *Staphylococcus Epidermidis* Enhances Interferon-λ-Dependent Immunity Against Influenza Virus. *Microbiome*. 2019;7:80. doi: 10.1186/s40168-019-0691-9.
13. Salk H.M., Simon W.L., Lambert N.D., Kennedy R.B., Grill D.E., Kabat B.F., Poland G.A. Taxa of the Nasal Microbiome Are Associated with Influenza-Specific IgA Response to Live Attenuated Influenza Vaccine. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162803. doi: 10.1371/journal.pone.0162803.
14. Bessesen M.T., Kotter C.V., Wagner B.D., Adams J.C., Kingery S., Benoit J.B. et al. MRSA Colonization and the Nasal Microbiome in Adults at High Risk of Colonization and Infection. *J Infect*. 2015;71(6):649–657. doi: 10.1016/j.jinf.2015.08.008.
15. Harkema J.R., Carey S.A., Wagner J.G. The Nose Revisited: A Brief Review of the Comparative Structure, Function, and Toxicologic Pathology of the Nasal Epithelium. *Toxicol Pathol*. 2006;34(3):252–269. doi: 10.1080/01926230600713475.
16. Di Stadio A., Della Volpe A., Ralli M., Ricci G. Gender Differences in COVID-19 Infection. The Estrogen Effect on Upper and Lower Airways. Can It Help to Figure Out a Treatment? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(10):5195–5196. doi: doi.org/10.26355/eurrev_202005_21298.
17. Silva-Sanchez A., Randall T.D. Chapter 2 – Anatomical Uniqueness of the Mucosal Immune System (GALT, NALT, iBALT) for the Induction and Regulation of Mucosal Immunity and Tolerance. In: Kiyono H., Pascual D.W. (ed.). *Mucosal Vaccines*. 2nd ed. Academic Press; 2020, pp. 21–54. doi: 10.1016/B978-0-12-811924-2.00002-X.
18. Hooper L.V. Do Symbiotic Bacteria Subvert Host Immunity? *Nat Rev Microbiol*. 2009;7:367–374. doi: 10.1038/nrmicro2114.
19. Cohen L.J., Han S., Huang Y.-H., Brady S.F. Identification of the Colicin V Bacteriocin Gene Cluster by Functional Screening of a Human Microbiome Metagenomic Library. *ACS Infect Dis*. 2018;4(1):27–32. doi: 10.1021/acsinfecdis.7b00081.
20. Takeda K., Akira S. Toll-Like Receptors in Innate Immunity. *Inter Immunol*. 2005;17(1):1–14. doi: 10.1093/intimm/dxh186.
21. Ubeda C., Pamer E.G. Antibiotics, Microbiota, and Immune Defense. *Trends Immunol*. 2012;33(9):459–466. doi: 10.1016/j.it.2012.05.003.
22. Debertin A.S., Tschernig T., Tönjes H., Kleemann W.J., Tröger H.D., Pabst R. Nasal-Associated Lymphoid Tissue (NALT): Frequency and Localization in Young Children. *Clin Exp Immunol*. 2003;134(3):503–507. doi: 10.1111/j.1365-2249.2003.02311.x.
23. Salzano F.A., Marino L., Salzano G., Botta R.M., Cascone G., D'Agostino Fiorenza U. et al. Microbiota Composition and the Integration of Exogenous and Endogenous Signals in Reactive Nasal Inflammation. *J Immunol Res*. 2018;2018:2724951. doi: 10.1155/2018/2724951.
24. Lee J.T., Frank D.N., Ramakrishnan V. Microbiome of the Paranasal Sinuses: Update and Literature Review. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(1):3–16. doi: 10.2500/ajra.2016.30.4255.
25. Liu C.M., Price L.B., Hungate B.A., Abraham A.G., Larsen L.A., Christensen K. et al. *Staphylococcus Aureus* and the Ecology of the Nasal Microbiome. *Sci Adv*. 2015;1(5):e1400216. doi: 10.1126/sciadv.1400216.
26. Bomar L., Brugger S.D., Yost B.H., Davies S.S., Lemon K.P. *Corynebacterium Accolens* Releases Antipneumococcal Free Fatty Acids from Human Nostril and Skin Surface Triacylglycerols. *mBio*. 2016;7(1):e01725–15. doi: 10.1128/mBio.01725-15.

27. Mika M., Mack I., Korten I., Qi W., Aebi S., Frey U. et al. Dynamics of the Nasal Microbiota in Infancy: A Prospective Cohort Study. *Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):905–912.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.1909.
28. Bogaert D., Keijser B., Huse S., Rossen J., Veenhoven R., van Gils E. et al. Variability and Diversity of Nasopharyngeal Microbiota in Children: A Metagenomic Analysis. *PLoS One.* 2011;6(2):e17035. doi: 10.1371/journal.pone.0017035.
29. Esposito S., Principi N. Impact of Nasopharyngeal Microbiota on the Development of Respiratory Tract Diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(1):1–7. doi: 10.1007/s10096-017-3076-7.
30. von Linstow M.-L., Schønning K., Hoegh A.M., Sevelsted A., Vissing N.H., Bisgaard H. Neonatal Airway Colonization is Associated with Troublesome Lung Symptoms in Infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):1041–1042. doi: 10.1164/rccm.201302-0395LE.
31. Følsgaard N.V., Schjørring S., Chawes B.L., Rasmussen M.A., Krogfelt K.A., Brix S., Bisgaard H. Pathogenic Bacteria Colonizing the Airways in Asymptomatic Neonates Stimulates Topical Inflammatory Mediator Release. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(6):589–595. doi: 10.1164/rccm.201207-1297OC.
32. Capone K.A., Dowd S.E., Stamatas G.N., Nikolovski J. Diversity of the Human Skin Microbiome Early in Life. *J Invest Dermatol*. 2011;131(10):2026–2032. doi: 10.1038/jid.2011.168.
33. Biesbroek G., Bosch A.A., Wang X., Keijser B.J., Veenhoven R.H., Sanders E.A., Bogaert D. et al. The Impact of Breastfeeding on Nasopharyngeal Microbial Communities in Infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(3):298–308. doi: 10.1164/rccm.201401-0073OC.
34. Hilty M., Qi W., Brugger S.D., Frei L., Agyeman P., Frey P.M. et al. Nasopharingeal microbiota in infants with acute otitis media. *J Infect Dis*. 2012;205(7):1048–1055. doi: 10.1093/infdis/jis024.
35. Verhaegh S.J., Snippe M.L., Levy F., Verbrugh H.A., Jaddoe V.W., Hofman A. et al. Colonization of Healthy Children by Moraxella Catarrhalis is Characterized by Genotype Heterogeneity, Virulence Gene Diversity and Co-Colonization with Haemophilus Influenza. *Microbiology (Reading).* 2011;157(Pt 1):169–178. doi: 10.1099/mic.0.042929-0.
36. van den Bergh M.R., Biesbroek G., Rossen J.W., de Steenhuijsen Piters W.A.A., Bosch A.A., van Gils E.J. et al. Associations Between Pathogens in the Upper Respiratory Tract of Young Children: Interplay Between Viruses and Bacteria. *PLoS One.* 2012;7(10):e47711. doi: 10.1371/journal.pone.0047711.
37. Wu P., Dupont W.D., Griffin M.R., Carroll K.N., Mitchel E.F., Gebretsadic T., Hartert T.V. Evidence of a Causal Role of Winter Virus Infection during Infancy in Early Childhood Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(11):1123–1129. doi: 10.1164/rccm.200804-579OC.
38. Grier A., McDavid A., Wang B., Qiu X., Java J., Bandyopadhyay S. et al. Neonatal Gut and Respiratory Microbiota: Coordinated Development through Time and Space. *Microbiome*. 2018;6:193. doi: 10.1186/s40168-018-0566-5.
39. Коленчукова О.А., Смирнова С.В., Лаптева А.М. Количественный и качественный состав микрофлоры слизистой оболочки носа при полипозном риносинусите. *Инфекция и иммунитет*. 2016;6(4):366–372. doi: 10.15789/2220-7619-2016-4-366-372.
40. Тулупов Д.А., Карпова Е.П. О роли бактериальной микрофлоры в этиологии хронического аденоидита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(1):172–175. doi: 10.15690/vsp.v13i1.930.
41. Calò L., Passàli G.C., Galli J., Fadda G., Paludetti G. Role of Biofilms in Chronic Inflammatory Diseases of the Upper Airways. *Adv Otorhinolaryngol*. 2011;72:93–96. doi: 10.1159/000324622 .
42. Nistico L., Kreft R., Gieseke A., Coticchia J.M., Burrows A., Khampang P. et al. Adenoid Reservoir for Pathogenic Biofilm Bacteria. *J Clin Microbiol*. 2011;49(4):1411–1420. doi: 10.1128/JCM.00756-10.
43. Тарасова Г.Д., Мирзабекян Е.В., Гаращенко Т.И. Дифференцированный подход к использованию ирригационно-элиминационной терапии. *Медицинский совет*. 2015;(3):24–27. doi: 10.21518/2079-701X-2015-3-24-27.
44. Котлуков В.К., Антипова Н.В. Гигиенические аспекты поддержания эффективного носового дыхания у детей. *Медицинский совет*. 2020;(1):87–91. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-87-91.
45. Бойкова Н.Э., Гаращенко Т.И. Ирригационная терапия у детей младшего возраста. *Медицинский совет*. 2016;(16):74–78. doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-74-78.
46. Старостина Л.С. Санация полости носа у детей раннего возраста. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2019;(1):33–36. Режим доступа: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2019/ped2019_1/sanatsiya-polosti-nosa-u-detey-rannego-vozrasta/.
47. Эрдес С.И., Леоневская Н.М. Риниты у детей раннего возраста. *Вопросы современной педиатрии*. 2009;8(4):106–110. Режим доступа: https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1152.
48. Субботина М.В. Ирригационная терапия в лечении и профилактике патологии полости носа у детей раннего возраста. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2020;(2):50–55. doi: 10.26442/26586630.2020.2.200217.
49. Еременко Ю.Е. Применение гипертонических растворов морской воды в лечении пациентов с острым риносинуситом. *Оториноларингология. Восточная Европа*. 2019;9(2):190–197. Режим доступа: https://lor.recipe.by/ru/?editions=2019-tom-9-n-2&group_id=item_1&article_id=line_1.
50. Солдатский Ю.Л., Денисова О.А. Возможности ирригационной терапии в профилактике и лечении ринитов. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(5):569–572. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1441.
51. Анготоева И.Б., Старунова Я.Г., Поляков Д.П., Винников А.К. Сравнительное исследование разных способов ирригационной терапии у взрослых и детей. *Медицинский совет*. 2018;(20):70–75. doi: 10.21518/2079-701X-2018-20-70-75.
52. Cirkovic I., Pavlovic B., Bozic D.D., Jotic A., Bakic L., Milovanovic J. Antibiofilm Effects of Topical Corticosteroids and Intranasal Saline in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps Depend on Bacterial Species and Their Biofilm-Forming Capacity. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(4):1897–1903. doi: 10.1007/s00405-017-4454-6.
53. Бойкова Н.Э., Гаращенко Т.И. Ирригационная терапия у детей младшего возраста. *Медицинский совет*. 2016;(16):74–78. doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-74-78.

References

1. Pneumococcal Conjugate Vaccine for Childhood Immunization – WHO Position Paper. *Wkly Epidemiol Rec (WER).* 2007;82(12):93–104. Available at: https://who.int/wer/2007/wer8212/en/.
2. Wang J., Li F., Tian Z. Role of Microbiota on Lung Homeostasis and Diseases. *Sci China Life Sci*. 2017;60:1407–1415. doi: 10.1007/s11427-017-9151-1.
3. Di Stadio A., Costantini C., Renga G., Pariano M., Ricci G., Romani L. The Microbiota/Host Immune System Interaction in the Nose to Protect from COVID-19. *Life*. 2020;10(12):345. doi: 10.3390/life10120345.
4. Goncharov A.G., Prodeus A.P., Shevchenko M.A., Markhaichuk A.Z., Razina A.S., Goncharova E.A. et al. The Role of Microbiota in the Pathophysiological Mechanisms of the Formation of Allergic Rhinitis: A Review. *Vestnik Baltiyskogo federalnogo universiteta im. I. Kanta. Seriya: Estestvennye i meditsinskie nauki = Vestnik Immanuel Kant Baltic Federal University. Natural and Medical Sciences*. 2020;(3):100–121. (In Russ.) Available at: https://journals.kantiana.ru/vestnik/4692/26138/.
5. Kramer P., Bressan P. Humans as Superorganisms: How Microbes, Viruses, Imprinted Genes, and Other Selfish Entities Shape Our Behavior. *Perspect Psychol Sci*. 2015;10(4):464–481. doi: 10.1177/1745691615583131.
6. Man W.H., de Steenhuijsen Piters W.A.A., Bogaert D. The Microbiota of the Respiratory Tract: Gatekeeper to Respiratory Health. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15(5):259–270. doi: 10.1038/nrmicro.2017.14.
7. Charlson E.S., Bittinger K., Haas A.R., Fitzgerald A.S., Frank I., Yadav A. et al. Topographical Continuity of Bacterial Populations in the Healthy Human Respiratory Tract. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(8):957–963. doi: 10.1164/rccm.201104-0655OC.
8. Bassis C.M., Erb-Downward J.R., Dickson R.P., Freeman C.M., Schmidt T.M., Young V.B. et al. Analysis of the Upper Respiratory Tract Microbiotas as the Source of the Lung and Gastric Microbiotas in Healthy Individuals. *mBio*. 2015;6(2):e00037-15. doi: 10.1128/mBio.00037-15.
9. Korenyuk E.S. Disorders of the respiratory tract microbiota in children with respiratory diseases (literature review). *Zdorov'e rebenka = Child Health*. 2018;13(5):506–515. (In Russ.) Available at: http://www.mif-ua.com/archive/article/46438.
10. Dimitri-Pinheiro S., Soares R., Barata P. The Microbiome of the Nose – Friend or Foe? *Allergy Rhinol*. 2020;11:2152656720911605. doi: 10.1177/2152656720911605.
11. Liu Q., Liu Q., Meng H., Lv H., Liu Y., Liu J. et al. Staphylococcus epidermidis Contributes to Healthy Maturation of the Nasal Microbiome by Stimulating Antimicrobial Peptide Production. *Cell Host Microbe*. 2020;27(1):68–78.e5. doi: 10.1016/j.chom.2019.11.003.
12. Kim H.J., Jo A., Jeon Y.J., An S., Lee K.-M., Yoon S.S., Choi J.Y. Nasal Commensal *Staphylococcus Epidermidis* Enhances Interferon-λ-Dependent Immunity Against Influenza Virus. *Microbiome*. 2019;7:80. doi: 10.1186/s40168-019-0691-9.
13. Salk H.M., Simon W.L., Lambert N.D., Kennedy R.B., Grill D.E., Kabat B.F., Poland G.A. Taxa of the Nasal Microbiome Are Associated with Influenza-Specific IgA Response to Live Attenuated Influenza Vaccine. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162803. doi: 10.1371/journal.pone.0162803.
14. Bessesen M.T., Kotter C.V., Wagner B.D., Adams J.C., Kingery S., Benoit J.B. et al. MRSA Colonization and the Nasal Microbiome in Adults at High Risk of Colonization and Infection. *J Infect*. 2015;71(6):649–657. doi: 10.1016/j.jinf.2015.08.008.
15. Harkema J.R., Carey S.A., Wagner J.G. The Nose Revisited: A Brief Review of the Comparative Structure, Function, and Toxicologic Pathology of the Nasal Epithelium. *Toxicol Pathol*. 2006;34(3):252–269. doi: 10.1080/01926230600713475.
16. Di Stadio A., Della Volpe A., Ralli M., Ricci G. Gender Differences in COVID-19 Infection. The Estrogen Effect on Upper and Lower Airways. Can It Help to Figure Out a Treatment? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(10):5195–5196. doi: doi.org/10.26355/eurrev_202005_21298.
17. Silva-Sanchez A., Randall T.D. Chapter 2 – Anatomical Uniqueness of the Mucosal Immune System (GALT, NALT, iBALT) for the Induction and Regulation of Mucosal Immunity and Tolerance. In: Kiyono H., Pascual D.W. (ed.). *Mucosal Vaccines*. 2nd ed. Academic Press; 2020, pp. 21–54. doi: 10.1016/B978-0-12-811924-2.00002-X.
18. Hooper L.V. Do Symbiotic Bacteria Subvert Host Immunity? *Nat Rev Microbiol*. 2009;7:367–374. doi: 10.1038/nrmicro2114.

19. Cohen L.J., Han S., Huang Y.-H., Brady S.F. Identification of the Colicin V Bacteriocin Gene Cluster by Functional Screening of a Human Microbiome Metagenomic Library. *ACS Infect Dis.* 2018;4(1):27–32. doi: 10.1021/acsinfecdis.7b00081.
20. Takeda K., Akira S. Toll-Like Receptors in Innate Immunity. *Inter Immunol.* 2005;17(1):1–14. doi: 10.1093/intimm/dxh186.
21. Ubeda C., Pamer E.G. Antibiotics, Microbiota, and Immune Defense. *Trends Immunol.* 2012;33(9):459–466. doi: 10.1016/j.it.2012.05.003.
22. Debertin A.S., Tschernig T., Tönjes H., Kleemann W.J., Tröger H.D., Pabst R. Nasal-Associated Lymphoid Tissue (NALT): Frequency and Localization in Young Children. *Clin Exp Immunol.* 2003;134(3):503–507. doi: 10.1111/j.1365-2249.2003.02311.x.
23. Salzano F.A., Marino L., Salzano G., Botta R.M., Cascone G., D'Agostino Fiorenza U. et al. Microbiota Composition and the Integration of Exogenous and Endogenous Signals in Reactive Nasal Inflammation. *J Immunol Res.* 2018;2018:2724951. doi: 10.1155/2018/2724951.
24. Lee J.T., Frank D.N., Ramakrishnan V. Microbiome of the Paranasal Sinuses: Update and Literature Review. *Am J Rhinol Allergy.* 2016;30(1):3–16. doi: 10.2500/ajra.2016.30.4255.
25. Liu C.M., Price L.B., Hungate B.A., Abraham A.G., Larsen L.A., Christensen K. et al. *Staphylococcus Aureus* and the Ecology of the Nasal Microbiome. *Sci Adv.* 2015;1(5):e1400216. doi: 10.1126/sciadv.1400216.
26. Bomar L., Brugger S.D., Yost B.H., Davies S.S., Lemon K.P. *Corynebacterium Accolens* Releases Antipneumococcal Free Fatty Acids from Human Nostril and Skin Surface Triacylglycerols. *mBio.* 2016;7(1):e01725–15. doi: 10.1128/mBio.01725-15.
27. Mika M., Mack I., Korten I., Qi W., Aebi S., Frey U. et al. Dynamics of the Nasal Microbiota in Infancy: A Prospective Cohort Study. *Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):905–912.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.1909.
28. Bogaert D., Keijser B., Huse S., Rossen J., Veenhoven R., van Gils E. et al. Variability and Diversity of Nasopharyngeal Microbiota in Children: A Metagenomic Analysis. *PLoS One.* 2011;6(2):e17035. doi: 10.1371/journal.pone.0017035.
29. Esposito S., Principi N. Impact of Nasopharyngeal Microbiota on the Development of Respiratory Tract Diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(1):1–7. doi: 10.1007/s10096-017-3076-7.
30. von Linstow M.-L., Schønning K., Hoegh A.M., Sevelsted A., Vissing N.H., Bisgaard H. Neonatal Airway Colonization is Associated with Troublesome Lung Symptoms in Infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):1041–1042. doi: 10.1164/rccm.201302-0395LE.
31. Følsgaard N.V., Schjørring S., Chawes B.L., Rasmussen M.A., Krogfelt K.A., Brix S., Bisgaard H. Pathogenic Bacteria Colonizing the Airways in Asymptomatic Neonates Stimulates Topical Inflammatory Mediator Release. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(6):589–595. doi: 10.1164/rccm.201207-1297OC.
32. Capone K.A., Dowd S.E., Stamatas G.N., Nikolovski J. Diversity of the Human Skin Microbiome Early in Life. *J Invest Dermatol.* 2011;131(10):2026–2032. doi: 10.1038/jid.2011.168.
33. Biesbroek G., Bosch A.A., Wang X., Keijser B.J., Veenhoven R.H., Sanders E.A., Bogaert D. et al. The Impact of Breastfeeding on Nasopharyngeal Microbial Communities in Infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(3):298–308. doi: 10.1164/rccm.201401-0073OC.
34. Hilty M., Qi W., Brugger S.D., Frei L., Agyeman P., Frey P.M. et al. Nasopharingeal microbiota in infants with acute otitis media. *J Infect Dis.* 2012;205(7):1048–1055. doi: 10.1093/infdis/jis024.
35. Verhaegh S.J., Snippe M.L., Levy F., Verbrugh H.A., Jaddoe V.W., Hofman A. et al. Colonization of Healthy Children by Moraxella Catarrhalis is Characterized by Genotype Heterogeneity, Virulence Gene Diversity and Co-Colonization with Haemophilus Influenza. *Microbiology (Reading).* 2011;157(Pt 1):169–178. doi: 10.1099/mic.0.042929-0.
36. van den Bergh M.R., Biesbroek G., Rossen J.W., de Steenhuijsen Piters W.A.A., Bosch A.A., van Gils E.J. et al. Associations Between Pathogens in the Upper Respiratory Tract of Young Children: Interplay Between Viruses and Bacteria. *PLoS One.* 2012;7(10):e47711. doi: 10.1371/journal.pone.0047711.
37. Wu P., Dupont W.D., Griffin M.R., Carroll K.N., Mitchel E.F., Gebretsadic T., Hartert T.V. Evidence of a Causal Role of Winter Virus Infection during Infancy in Early Childhood Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(11):1123–1129. doi: 10.1164/rccm.200804-579OC.
38. Grier A., McDavid A., Wang B., Qiu X., Java J., Bandyopadhyay S. et al. Neonatal Gut and Respiratory Microbiota: Coordinated Development through Time and Space. *Microbiome.* 2018;6:193. doi: 10.1186/s40168-018-0566-5.
39. Kolenchukova O.A., Smirnova S.V., Lapteva A.M. Nasal Mucous Membrane Microflora in Patients with Polypous Rhinosinusitis. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity.* 2016;6(4):366–372. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-2016-4-366-372.
40. Tulupov D.A., Karpova E.P. On the role of bacterial microflora in the etiology of chronic adenoiditis in children. *Voprosy sovremennoj pediatrii = Current Pediatrics.* 2014;13(1):172–175. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v13i1.930.
41. Calò L., Passàli G.C., Galli J., Fadda G., Paludetti G. Role of Biofilms in Chronic Inflammatory Diseases of the Upper Airways. *Adv Otorhinolaryngol.* 2011;72:93–96. doi: 10.1159/000324622 .
42. Nistico L., Kreft R., Gieseke A., Coticchia J.M., Burrows A., Khampang P. et al. Adenoid Reservoir for Pathogenic Biofilm Bacteria. *J Clin Microbiol.* 2011;49(4):1411–1420. doi: 10.1128/JCM.00756-10.
43. Tarasova G.D., Mirzabekyan E.V., Garaschenko T.I. Differentiated Approach to Irrigation and Elimination Therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2015;(3):24–27. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-3-24-27.
44. Kotlukov V.K., Antipova N.V. Maintenance of effective nasal breathing in children: hygienic aspects. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(1):87–91. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-87-91.
45. Boykova N.E., Garashchenko T.I. Irrigation Therapy in Young Children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;(16):74–78. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-74-78.
46. Starostina L.S. Sanitation of the Nasal Cavity in Young Children. *Pediatriya. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum.* 2019;(1):33–36. (In Russ.) Available at: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2019/ped2019_1/sanatsiya-polosti-nosa-u-detey-rannego-vozrasta/.
47. Erdes S., Leonovskaya N. Rhinitis in Infants. *Voprosy sovremennoj pediatrii = Current Pediatrics.* 2009;8(4):106–110. (In Russ.) Available at: https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1152.
48. Subbotina M.V. Irrigation Therapy in the Treatment and Prevention of Pathology of the Nasal Cavity in Young Children. *Pediatriya. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum.* 2020;(2):50–55. (In Russ.) doi: 10.26442/26586630.2020.2.200217.
49. Eremenko Y.E. The Use of Hypertonic Sea Water Solutions in the Treatment of Patients with Acute Rhinosinusitis. *Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa = Otorhinolaryngology. Eastern Europe.* 2019;9(2):190–197. (In Russ.) Available at: https://lor.recipe.by/ru/?editions=2019-tom-9-n-2&group_id=item_1&article_id=line_1.
50. Soldatskiy Y.L., Denisova O.A. Options of Irrigation Therapy in the Prevention and Treatment of Rhinitis. *Voprosy sovremennoj pediatrii = Current Pediatrics.* 2015;14(5):569–572. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v14i5.1441.
51. Angotoeva I.B., Starunova Y.G., Polyakov D.P., Vinnikov A.K. A Comparative Study of Different Methods of Irrigation Therapy in Adults and Children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;(20):70–75. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-20-70-75.
52. Cirkovic I., Pavlovic B., Bozic D.D., Jotic A., Bakic L., Milovanovic J. Antibiofilm Effects of Topical Corticosteroids and Intranasal Saline in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps Depend on Bacterial Species and Their Biofilm-Forming Capacity. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(4):1897–1903. doi: 10.1007/s00405-017-4454-6.
53. Boykova N.E., Garashchenko T.I. Irrigation Therapy in Young Children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;(16):74–78. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-74-78.

Информация об авторах:

Челпченко Ольга Ефимовна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биомониторинга и молекулярно-генетических исследований Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН; 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11; e-mail: oech57@gmail.com

Данилова Елена Ивановна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии Института последипломного, образования,Оренбургский государственный медицинский университет; 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6; e-mail: danilowa@list.ru

Чайникова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биомониторинга и молекулярно-генетических исследований Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН; 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11; Оренбургский государственный медицинский университет; 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6; e-mail: inchainicova@yandex.ru

Information about the authors:

Olga E. Chelpachenko, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Biomonitoring and Molecular Genetic Research, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of RAS; 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia; e-mail: oech57@gmail.com

Elena I. Danilova, Cand. Of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Institute of Post-Graduate Training, Orenburg State Medical University; 6, Sovietskaya St., Orenburg, 460000, Russia; e-mail: danilowa@list.ru

Irina N. Chainikova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Research Associate, Laboratory for Biological Monitoring and Molecular-Genetic Research, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of RAS; 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia; Orenburg State Medical University; 6, Sovietskaya St., Orenburg, 460000, Russia; e-mail: inchainicova@yandex.ru

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-59-65

Оригинальная статья / Original article

Современные возможности интерферонов в лечении детей с COVID-19

А.И. Сафина[1]✉, ORCID: 0000-0002-3261-1143, e-mail: safina_asia@mail.ru
О.В. Шарипова[2], e-mail: olga.sharipova2014@gmail.com
И.Я. Лутфуллин[1,2], ORCID: 0000-0002-0224-2746, e-mail: Lutfullin@list.ru
О.С. Наумова[2], e-mail: kazan-olga@mail.ru
М.А. Даминова[1,2], ORCID: 0000-0001-6445-0893, e-mail: mary176@yandex.ru

[1] Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36
[2] Городская детская больница № 1; 420034, Россия, Казань, ул. Декабристов, д. 125а

Резюме

Введение. В 2020 г. усилия большинства врачей были направлены на борьбу с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). В процессе поиска эффективных этиотропных лекарственных препаратов появились новые данные об успешном применении интерферонов I типа для лечения COVID-19. Выбор оптимальной стратегии лечения COVID-19 особенно важен для таких уязвимых групп населения, как дети.

Цель исследования. Показать собственный опыт оказания медицинской помощи детям с COVID-19 и представить результаты сравнительного исследования эффективности и безопасности применения препаратов интерферона альфа-2b в сочетании с высокоактивными антиоксидантами в комплексной терапии COVID-19 у детей.

Материалы и методы. Проведено сравнительное исследование эффективности и безопасности применения лекарственных препаратов интерферона альфа-2b в сочетании с высокоактивными антиоксидантами в составе комплексной терапии COVID-19 у детей. В исследование были включены дети с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 в возрасте от 1 до 17 лет (n = 85). В основной группе (n = 45) дети получали препараты интерферона альфа-2b ВИФЕРОН® суппозитории ректальные и гель ВИФЕРОН® для наружного и местного применения по схеме и стандартную терапию, в контрольной группе (n = 40) только стандартную терапию в соответствии с рекомендациями Минздрава России.

Результаты и обсуждение. С апреля 2020 г. на базе городской детской больницы № 1 Казани была оказана помощь 3 696 пациентам, включая 3 507 детей. Доля лабораторно подтвержденных случаев COVID-19 среди поступивших детей составила 21% (n = 736), из них 85 были включены в исследование для оценки эффективности комплексной терапии препаратами интерферона альфа-2b в сочетании с высокоактивными антиоксидантами. Лечение детей с COVID-19 препаратами интерферона альфа-2b снижало длительность течения основных клинических симптомов заболевания на 1,5–4 дня, а время элиминации вируса – на 6 дней.

Выводы. Применение препаратов интерферона альфа-2b ВИФЕРОН® суппозитории ректальные и гель ВИФЕРОН® для наружного и местного применения по схеме в комплексе со стандартной терапией у детей с COVID-19 способствовало более быстрой ликвидации клинических симптомов заболевания и элиминации вируса по сравнению со стандартной терапией.

Ключевые слова: интерфероны, дети, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2

Для цитирования: Сафина А.И., Шарипова О.В., Лутфуллин И.Я., Наумова О.С., Даминова М.А. Современные возможности интерферонов в лечении детей с COVID-19. *Медицинский совет.* 2021;(1):59–65. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-59-65.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern opportunities of interferons in treatment of children with COVID-19

Asiya I. Safina[1]✉, ORCID: 0000-0002-3261-1143, e-mail: safina_asia@mail.ru
Olga V. Sharipova[2], e-mail: olga.sharipova2014@gmail.com
Ildus Ya. Lutfullin[1,2], ORCID: 0000-0002-0224-2746, e-mail: Lutfullin@list.ru
Olga S. Naumova[2], e-mail: kazan-olga@mail.ru
Maria A. Daminova[1,2], ORCID: 0000-0001-6445-0893, e-mail: mary176@yandex.ru

[1] Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

[2] City Children's Hospital No. 1; 125a, Dekabristov St., Kazan, 420034, Russia

Abstract

Introduction. In 2020, most doctors were at the frontlines in the fight against the novel coronavirus infection (COVID-19). In the process of searching for effective etiotropic drugs, news came in that type I interferons had been successfully used for the treatment of COVID-19. Choosing the optimal COVID-19 treatment strategy is of pivotal importance for vulnerable populations such as children.

Objective of the study. To show our own experience in providing medical care to children with COVID-19 and present the results of a comparative study of the efficacy and safety of interferon alfa-2b drugs combined with highly active antioxidants in the complex COVID-19 therapy in children.

© Сафина А.И., Шарипова О.В., Лутфуллин И.Я., Наумова О.С., Даминова М.А. , 2021

Materials and methods. A comparative study of the efficacy and safety of interferon alfa-2b drugs combined with highly active antioxidants in the complex COVID-19 therapy in children was conducted. The study included children with a laboratory-confirmed diagnosis of COVID-19 aged 1 – 17 years (n = 85). In the treatment group (n = 45), children received interferon alfa-2b drugs such as VIFERON® rectal suppositories and VIFERON® gel for topical administration according to the dosage regimen and standard therapy. In the control group (n = 40), children only received standard therapy in accordance with the recommendations of the Ministry of Health of Russia.

Results and discussion. 3,696 patients, including 3,507 children, received medical care in the City Children's Hospital No. 1 in Kazan since April 2020. The share of laboratory-confirmed COVID-19 cases among admitted children was 21% (n = 736), of which 85 were enrolled in the study to assess the efficacy of complex therapy with interferon alpha-2b drugs combined with highly active antioxidants. The interferon alfa-2b therapy of COVID-19 children reduced the duration of the key clinical symptoms of the disease by 1.5-4 days and the virus elimination time by 6 days.

Conclusions. The use of interferon alfa-2b VIFERON® rectal suppositories and VIFERON® gel for topical administration according to the dose regimen in combination with the standard therapy in COVID-19 children contributed to faster elimination of clinical symptoms of the disease and virus elimination compared to the standard therapy.

Keywords: interferons, children, new coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2

For citation: Safina A.I., Sharipova O.V., Lutfullin I.Ya., Naumova O.S., Daminova M.A. Modern opportunities of interferons in treatment of children with COVID-19. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):59–65. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-59-65.

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

ВВЕДЕНИЕ

2020 г. был сложным для врачей всех специальностей, в т. ч. для педиатрической службы. Мы столкнулись с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), вызываемой вирусом SARS-CoV-2. На протяжении всего года представления об инфекции и подходах к ее лечению, в т. ч. у детей, менялись. Вышло 2 версии клинических рекомендаций Минздрава России о лечении новой коронавирусной инфекции у детей [1, 2]. В начале пандемии мы широко использовали антибактериальную терапию в случае пневмонии у детей, в последующем такой подход был пересмотрен. По поводу этиотропной терапии в клинических рекомендациях говорится о том, что «…в настоящее время доказательная база по эффективности каких-либо противовирусных препаратов для этиотропного лечения инфекции COVID-19 у детей отсутствует».

В мировой литературе на сегодняшний день использование интерферонов при новой коронавирусной инфекции рассматривается как потенциально эффективная стратегия профилактики и лечения тяжелых форм заболевания [3, 4]. Доказано, что интерфероны-α дозозависимо ингибируют SARS-CoV-2, и их эффект более выражен, чем в отношении SARS-CoV-1 [5]. Предполагается, что тяжелое течение COVID-19 связано с генетической предрасположенностью. Врожденный иммунный ответ – главная линия защиты от вирусных инфекций, он включает сотни генов с противовирусными свойствами, которые индуцируют экспрессию интерферонов I типа и поэтому называются генами, стимулированными интерфероном. У людей с мутациями таких генов развивается тяжелое (опасное для жизни) течение COVID-19 [6].

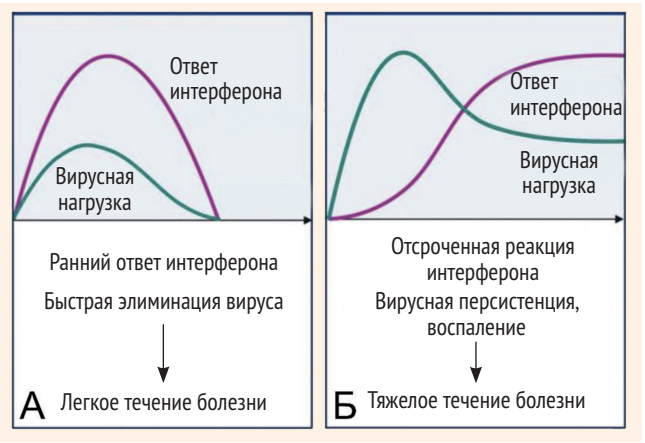
Очень важна связь вирусной нагрузки и продукции интерферонов. При низкой вирусной нагрузке интерфероны могут быть индуцированы уже на ранней стадии, что способствует эффективному устранению инфекции *(рис. 1А)*. Высокая вирусная нагрузка подавляет интерфероновый ответ из-за механизмов уклонения вируса, вызывая его замедленную индукцию, что способствует вирусной персистенции и развитию тяжелого поражения легких *(рис. 1Б)* [4].

Сегодня лечение COVID-19 препаратами интерферона альфа-2b позволяет значительно сокращать время обнаружения вируса в верхних дыхательных путях и продолжительность повышенного уровня в крови маркеров воспаления – СРБ и ИЛ-6 [5]. Интерферон-α включен в протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекций, принятый в Китае, поскольку «…может снизить вирусную нагрузку на ранней стадии инфекции, что может помочь облегчить симптомы и сократить течение болезни» [7].

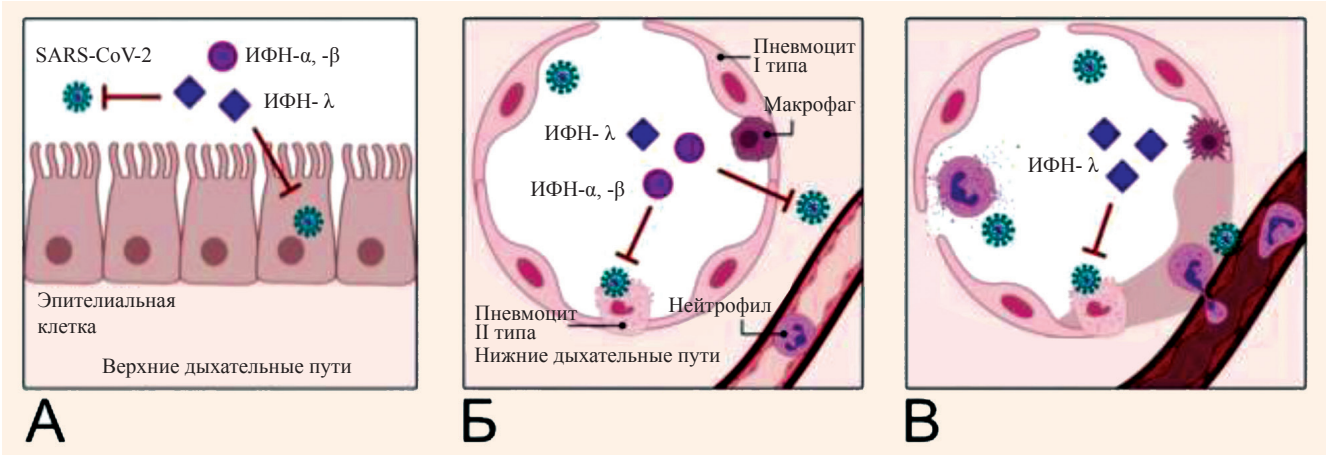
Цели противовирусной терапии при использовании интерферонов-α на разных стадиях заболевания различны *(рис. 2)*. Так, профилактическое интраназальное введение может ограничить репликацию вируса в верхних дыхательных путях, уменьшая попадание вируса в легкие

● ***Рисунок 1.*** Защитная и патогенетическая роль интерферонов типа I в развитии новой коронавирусной инфекции (из [4] с изм.)

● ***Figure 1.*** Protective and pathogenetic role of type I interferons in the development of a novel coronavirus infection (from [4] as amended)



● ***Рисунок 2.*** Терапевтические цели использования интерферонов I и III типа во время прогрессирования COVID-19 (из [4] с изменениями)
● ***Figure 2.*** Therapeutic goals of type I and III interferon use during progression of COVID-19 (from [4] as amended)



и дальнейшее его распространение *(рис. 2А)*. Когда вирус распространяется и достигает легких, системные интерфероны α и β также могут быть полезны, поскольку естественный интерфероновый ответ у детей может отсутствовать на этой стадии, а экзогенные интерфероны помогают контролировать инфекцию и предотвращают распространение вируса *(рис. 2Б)*. На поздней стадии заболевания интерфероны следует использовать с осторожностью, чтобы не усугубить воспаление и повреждение тканей *(рис. 2В)* [4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показать опыт оказания медицинской помощи детям с новой коронавирусной инфекцией на базе ГАУЗ «Городская детская больница № 1» Казани и представить результаты сравнительного исследования эффективности и безопасности применения препарата ВИФЕРОН® (интерферон альфа-2b в сочетании с высокоактивными антиоксидантами) в комплексной терапии COVID-19 у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено сравнительное исследование эффективности и безопасности применения препаратов интерферона альфа-2b в сочетании с высокоактивными антиоксидантами (ВИФЕРОН®) в составе комплексной терапии COVID-19. В исследование были включены 85 пациентов с подтвержденным диагнозом «коронавирусная инфекция COVID-19» в возрасте от 1 до 17 лет, разделенные на две группы:

- 1-я группа (45 детей) получала препарат *ВИФЕРОН® – суппозитории ректальные* (от 1 до 7 лет – 1 000 000 МЕ два раза в сутки, от 8 до 17 лет – 3 000 000 МЕ два раза в сутки; курс терапии 10 дней) и *ВИФЕРОН® – гель для наружного и местного применения* 36 000 МЕ/г (наносился тампоном на слизистую носа 5 раз в сутки в течение 10 дней) в сочетании со *стандартной терапией* в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ [2].
- 2-я группа (40 детей) получала *стандартную терапию* в соответствии с временными клиническими рекомендациями МЗ РФ [3].

Исследование проведено на основании постановления Правительства РФ № 441 от 3 апреля 2020 г., утвержденного М. Мишустиным в рамках сравнительного контролируемого исследования, в соответствии с этическими принципами Хельсинской Декларации ICH Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice. Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом ГБУЗ «Городская детская больница № 1» Казани (ГАУЗ «ГДБ № 1»).

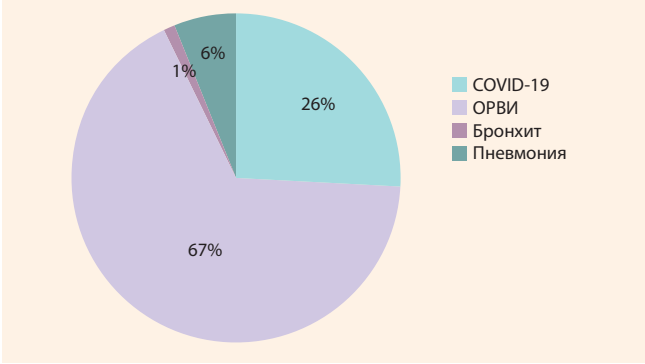
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Структура заболеваемости COVID-19 и клинические характеристики больных

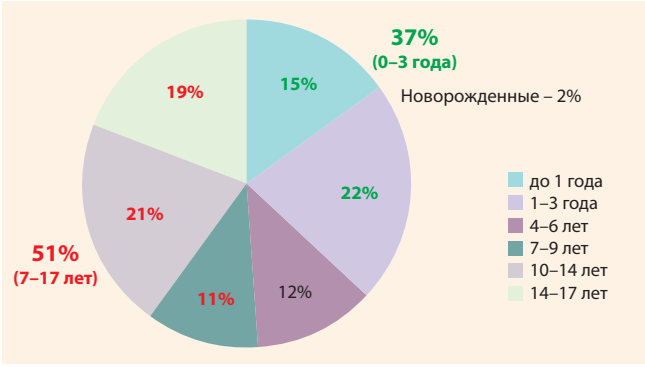
С апреля 2020 г. ГАУЗ «ГДБ № 1» на основании приказа Министерства здравоохранения Республики Татарстан от 6 апреля 2020 г. № 601 оказывает провизорную медицинскую помощь детскому населению Республики Татарстан. За 9 мес. работы помощь была оказана 3 696 пациентам, из которых 3 507 – дети. Доля лабораторно подтвержденных случаев COVID-19 среди поступивших составила 20,7% (736 детей). Эпидемиологический анамнез большинства детей содержал сведения о семейном кластере коронавирусной инфекции, в некоторых случаях о заражении в детских учреждения интернатного типа. Чаще всего до поступления в стационар дети наблюдались амбулаторно с диагнозом ОРВИ (67%), COVID-19 был заподозрен только у 26% пациентов (*рис. 3*).

В возрастной структуре детей с лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекцией (n = 736) новорожденных детей было 2% (n = 15), в возрасте от 1 мес. до 1 года – 13% (n = 96), от 1 года до 3 лет – 22% (n = 162), от 4 до 6 лет – 12% (n = 88), старше 7 лет – 51% (n = 375), то есть преобладали дети школьного возраста *(рис. 4)*. В отличие от этого, в структуре заболевших COVID-19 детей в апреле – августе преобладали дети

● ***Рисунок 3.*** Диагноз у детей с COVID-19 на амбулаторном этапе
● ***Figure 3.*** Diagnosis in children with COVID-19 at the outpatient stage



● ***Рисунок 4.*** Распределение детей с лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекцией по возрасту
● ***Figure 4.*** Age distribution of children infected with laboratory-confirmed novel coronavirus

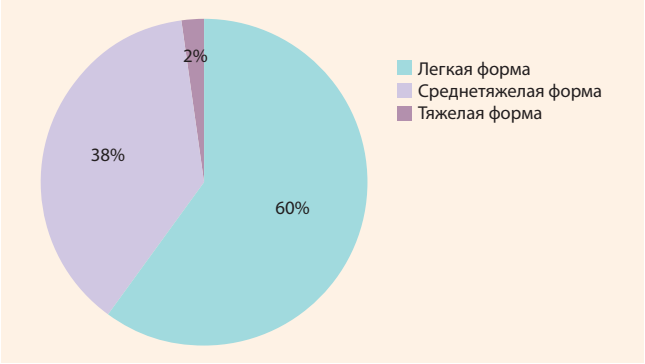


в возрасте 1–6 лет (55%), на долю детей в возрасте 7–17 лет приходилось 45% [8].

Из 736 детей с лабораторно подтвержденным COVID-19 в большинстве случаев заболевание протекало в легкой форме (60%; n = 441), у 22% (n = 162) бессимптомно. Тяжелая форма заболевания регистрировалась в 2% случаев (n = 15), в основном у детей из групп риска (ожирение, сахарный диабет, онкологическая патология) *(рис. 5)*.

Длительность госпитализации пациентов определялась тяжестью состояния, наличием осложнений и сопутствующих заболеваний, а также отрицательным результатом диагностики на SARS-CoV-2-антиген. Большинство пациентов находилось на лечении в стационарных условиях 10–14 дней (69%, n = 508), средний срок госпитализации составил 11,4 дня.

● ***Рисунок 5.*** Распределение детей с COVID-19 по степени тяжести заболевания
● ***Figure 5.*** Disease severity distribution of children with COVID-19



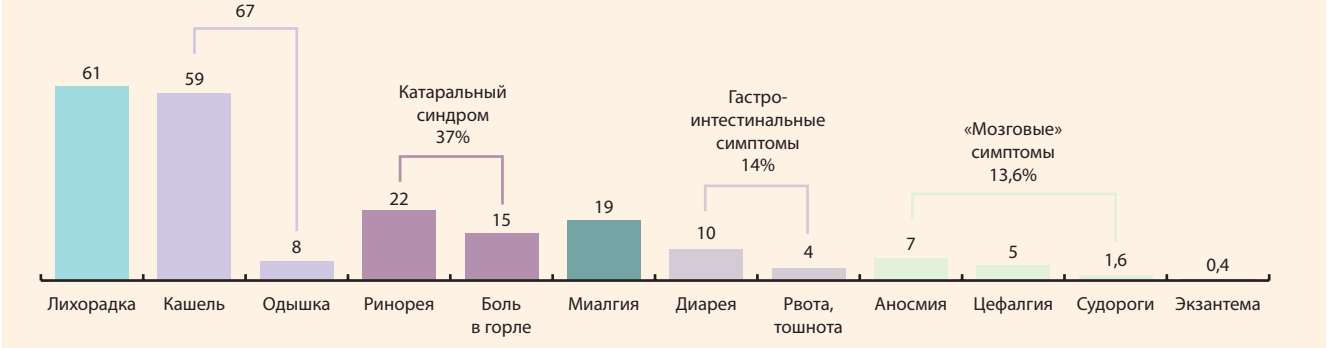
Из 736 пациентов клинические проявления в виде ОРВИ (поражение только верхних отделов дыхательных путей) наблюдались у 49% пациентов (n = 360), пневмонии без дыхательной недостаточности у 41% пациентов (n = 302), пневмонии с дыхательной недостаточностью у 8% пациентов (n = 59). Лихорадка отмечалась у 61% пациентов (n = 449), чаще фебрильная, из других симптомов отмечалось поражение желудочно-кишечного тракта и нервной системы *(рис. 6)*.

Опыт применения интерферона альфа-2b для лечения детей с COVID-19

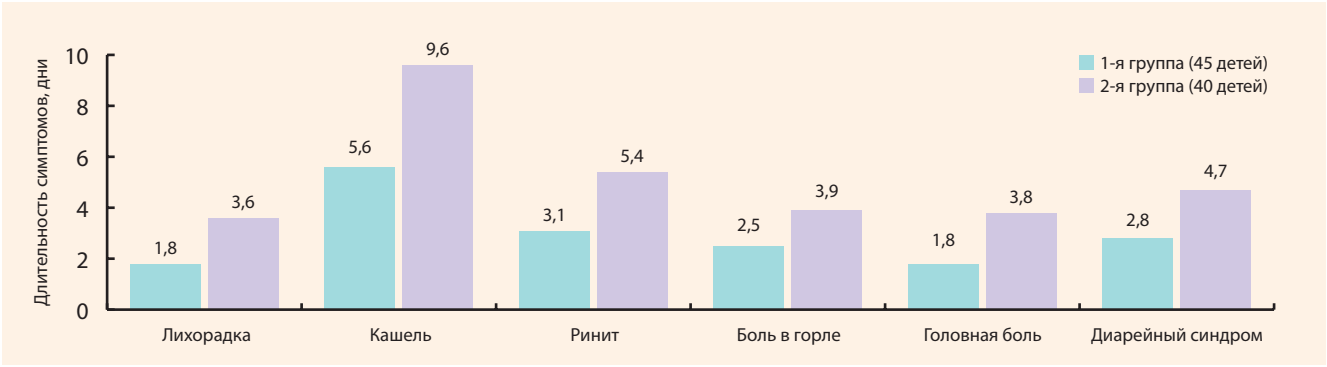
Комплексная терапия с включением препаратов интерферона альфа-2b ВИФЕРОН® суппозитории ректальные и гель ВИФЕРОН® для наружного и местного применения по схеме и стандартную терапию, в 1-й группе пациентов способствовала более быстрой по сравнению с группой сравнения ликвидации основных клинических симптомов заболевания – лихорадки, кашля, ринита, боли в горле, головной боли и диарейного синдрома ($p < 0,05$) *(рис. 7)*.

Срок элиминации вируса со слизистых верхних дыхательных путей пациентов в 1-й группе был в 2–2,5 раза

● ***Рисунок 6.*** Основные клинические симптомы у детей с COVID-19
● ***Figure 6.*** Main clinical symptoms in children with COVID-19



● ***Рисунок 7.*** Динамика основных симптомов заболевания в обеих группах пациентов с COVID-19
● ***Figure 7.*** Changes in main symptoms of the disease in both groups of patients with COVID-19



меньше, чем во 2-й: в 1-й группе элиминация наблюдалась в среднем на 4-й день, во 2-й – на 10-й ($p < 0,05$).

Приведем клинические примеры, демонстрирующие эффективность и безопасность препарата ВИФЕРОН® в составе комплексной терапии.

Клинический пример № 1. Девочка 6 лет, поступила на 3-й день появления первых симптомов заболевания с жалобами при поступлении на субфебрильную лихорадку (3-й день), слабость, головную боль, сухой приступообразный кашель, насморк, боль в горле. Эпидемиологический анамнез: семейный контакт с больным COVID-19. Состояние при поступлении средней тяжести за счет интоксикации. В общем анализе крови: лейкопения, нейтрофильный сдвиг влево. В биохимическом анализе крови: острофазные белки – СРБ, фибриноген – умеренно повышены. Мазок из носоглотки к РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР – результат положительный. Сатурация 95%. По данным компьютерной томографии легких стадия КТ-1 (15% поражения легких). Диагноз: новая коронавирусная инфекция COVID-19, лабораторно подтвержденная, среднетяжелое течение, пневмония КТ-1. Назначено следующее лечение: обильное питье, парацетамол при лихорадке, цефтриаксон 1 г в день в/м (этот случай был в августе – сентябре 2020 г., в настоящее время антибактериальная терапия не назначается). Дополнительно нами был назначен препарат ВИФЕРОН® – суппозитории ректальные в дозе 1 000 000 МЕ ректально 2 раза в день и ВИФЕРОН® – гель для наружного и местного применения на слизистую оболочку носа 5 раз в день. На этом фоне отмечалась быстрая элиминация вируса: уже на 3-й день болезни результат мазка из носоглотки к РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР был отрицательный. Отмечено также быстрое купирование клинических симптомов: головной боли и лихорадки к 3-му дню, насморка и боли в горле к 4-му, кашля к 7-му. Побочных эффектов терапии выявлено не было, на 7-й день ребенок был выписан домой с клиническим выздоровлением.

Клинический пример № 2. Девочка, 1 год 6 месяцев, поступила на 2-й день от начала заболевания с жалобами на фебрильную лихорадку до 39,5 °С с ознобом и проливным потом. На 2-й день болезни появилась распространенная экзантема на туловище, конечностях, голове (не затрагивая волосистую часть головы), которая носила пятнисто-папулезный характер и бледнела при надавливании, не сопровождалась зудом, незначительно возвышалась над кожей и имела тенденцию к сгущению в складках. Эпидемиологический анамнез: у мамы результат мазка из носоглотки к РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР положительный, симптомов заболевания нет. У девочки результат мазка из носоглотки к РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР также положительный. Отмечались умеренно выраженный катаральный синдром, боли в животе. В анализе крови: лейкопения, лимфопения, нейтрофильный сдвиг влево, снижение тромбоцитов, незначительное повышение острофазных белков (СРБ, фибриноген). Диагноз: новая коронавирусная инфекция COVID-19, лабораторно подтвержденная, среднетяжелое течение, экзантема.

Экзантема при COVID-19 описана достаточно хорошо, она может быть самая разная: по типу псевдообморожения пальцев стоп и ладоней, везикулярная, уртикарная и др. В нашем случае была пятнисто-папулезная сыпь – менее специфичная, но наиболее частая на практике у детей *(рис. 8)*.

Было назначено лечение: обильное питье, парацетамол внутривенно при лихорадке, дополнительно были назначены ВИФЕРОН® – суппозитории ректальные 1 000 000 МЕ два раза в день и ВИФЕРОН® – гель для

● ***Рисунок 8.*** Экзантема у ребенка с COVID-19 в виде распространенной пятнисто-папулезной сыпи (из архива И.Я. Лутфуллина)
● ***Figure 8.*** Exanthema in a child with COVID-19, which manifests itself as extended maculopapular rash (from I. Ya. Lutfullin's archives)



наружного и местного применения 5 раз в день на слизистую носа. При наблюдении в динамике отмечались быстрая элиминация вируса со слизистых верхних дыхательный путей (на 3-й день пребывания в стационаре), купирование клинических симптомов: экзантема постепенно бледнела и полностью исчезла на 3-й день, лихорадка постепенно снижалась до субфебрильной и полностью исчезла к 4-му дню. Можно говорить о том, что удалось избежать перехода заболевания в более тяжелую форму и развития осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш опыт лечения детей с COVID-19 препаратами интерферона альфа-2b ВИФЕРОН® по схеме в комплексе со стандартной терапией свидетельствует о высокой клинической эффективности сочетанного использования препарата в лекарственных формах суппозиториев ректальных в высоких дозировках и геля для наружного и местного применения. Эффект терапии заключался в 2,5 раза более быстрой элиминации вируса и купировании клинических проявлений заболевания. Мы можем также говорить о профилактике тяжелого течения заболевания при использовании препаратов ВИФЕРОН® с первых дней заболевания. Отсутствие побочных эффектов от их применения, так же и в комбинации с препаратами других групп (симптоматические средства, антибиотики, антикоагулянты и др.), свидетельствует о безопасности и дает право рекомендовать их для включения в стандартные схемы лечения больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Поступила / Received 25.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 10.02.2021
Принята в печать / Accepted 12.02.2021

Список литературы

1. Александрович Ю.С., Байбарина Е.Н., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Зверева Н.Н., Иванов Д.О. и др. *Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 1 (24.04.2020).* М.; 2020. 43 с. Режим доступа: https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/100/original/24042020_child_COVID-19_1_Final.pdf.
2. Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д., Баранов А.А., Батышева Т.Т., Вашакмадзе Н.Д. и др. *Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 (03.07.2020).* М.; 2020. 73 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf.
3. Park A., Iwasaki A. Type I and Type III Interferons – Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19. *Cell Host Microbe.* 2020;27(6):870–878. doi: 10.1016/j.chom.2020.05.008.
4. Zhou Q., Chen V., Shannon C.P., Wei X.S., Xiang X., Wang X. et al. Interferon-α2b Treatment for COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:1061. doi: 10.3389/fimmu.2020.01061.
5. Busnadiego I., Fernbach S., Pohl M.O., Karakus U., Huber M., Trkola A. et al. Antiviral Activity of Type I, II, and III Interferons Counterbalances ACE2 Inducibility and Restricts SARS-CoV-2. *mBio.* 2020;11(5):e01928–20. doi: 10.1128/mBio.01928-20.
6. Walter M.R. The Role of Structure in the Biology of Interferon Signaling. *Front Immunol.* 2020;11:606489. doi: 10.3389/fimmu.2020.606489.
7. Shen K., Yang Y., Wang T., Zhao D., Jiang Y., Jin R. et al. Diagnosis, Treatment, and Prevention of 2019 Novel Coronavirus Infection in Children: Experts' Consensus Statement. *World J Pediatr.* 2020;16(3):223–231. doi: 10.1007/s12519-020-00343-7.
8. Сафина А.И., Закиров И.И., Лутфуллин И.Я., Волянюк Е.В., Даминова М.А. COVID-19 в детском возрасте: о чем говорит накопленный опыт? *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020;65(5):193–197. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-193-197.

References

1. Aleksandrovich Yu.S., Baybarina E.N., Baranov A.A., Vishneva E.A., Zvereva N.N., Ivanov D.O. et al. *Features of the Clinical Manifestations and Treatment of the Disease Caused by a New Coronavirus Infection (COVID-19) in Children. Version 1 (04.24.2020).* Moscow; 2020. 43 p. (In Russ.) Available at: https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/100/original/24042020_child_COVID-19_1_Final.pdf.
2. Aleksandrovich Yu.S., Alekseeva E.I., Bakradze M.D., Baranov A.A., Batysheva T.T., Vashakmadze N.D. et al. *Features of the Clinical Manifestations and Treatment of the Disease Caused by a New Coronavirus Infection (COVID-19) in Children. Version 2 (03.07.2020).* Moscow; 2020. 73 p. (In Russ.) Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf.
3. Park A., Iwasaki A. Type I and Type III Interferons – Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19. *Cell Host Microbe.* 2020;27(6):870–878. doi: 10.1016/j.chom.2020.05.008.
4. Zhou Q., Chen V., Shannon C.P., Wei X.S., Xiang X., Wang X. et al. Interferon-α2b Treatment for COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:1061. doi: 10.3389/fimmu.2020.01061.
5. Busnadiego I., Fernbach S., Pohl M.O., Karakus U., Huber M., Trkola A. et al. Antiviral Activity of Type I, II, and III Interferons Counterbalances ACE2 Inducibility and Restricts SARS-CoV-2. *mBio.* 2020;11(5):e01928–20. doi: 10.1128/mBio.01928-20.
6. Walter M.R. The Role of Structure in the Biology of Interferon Signaling. *Front Immunol.* 2020;11:606489. doi: 10.3389/fimmu.2020.606489.
7. Shen K., Yang Y., Wang T., Zhao D., Jiang Y., Jin R. et al. Diagnosis, Treatment, and Prevention of 2019 Novel Coronavirus Infection in Children: Experts' Consensus Statement. *World J Pediatr.* 2020;16(3):223–231. doi: 10.1007/s12519-020-00343-7.
8. Safina A.I., Zakirov I.I., Lutfullin I.J., Volyanyuk E.V., Daminova M.A. COVID-19 in children: the accumulated experience? *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2020;65(5):193–197. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-193-197.

Информация об авторах:

Сафина Асия Ильдусовна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Республики Татарстан, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; e-mail: safina_asia@mail.ru

Шарипова Ольга Васильевна, заместитель главного врача по медицинской части, городская детская больница № 1; 420034, Россия, Казань, ул. Декабристов, д. 125а; e-mail: olga.sharipova2014@gmail.com

Лутфуллин Ильдус Яудатович, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; заведующий отделением, Городская детская больница № 1; 420034, Россия, Казань, ул. Декабристов, д. 125а; e-mail: Lutfullin@list.ru
Наумова Ольга Сергеевна, врач, городская детская больница № 1; 420034, Россия, Казань, ул. Декабристов, д. 125а; e-mail: kazan-olga@mail.ru
Даминова Мария Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; врач, городская детская больница № 1; 420034, Россия, Казань, ул. Декабристов, д. 125а; e-mail: mary176@yandex.ru

Information about the authors:

Asiya I. Safina, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics and Neonatology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia e-mail: safina_asia@mail.ru
Olga V. Sharipova, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, City Children's Hospital No.1; 125a, Dekabristov St., Kazan, 420034, Russia ; e-mail: olga.sharipova2014@gmail.com
Ildus Ya. Lutfullin, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Head of the Department, City Children's Hospital No.1; 125a, Dekabristov St., Kazan, 420034, Russia; e-mail: Lutfullin@list.ru
Olga S. Naumova, Doctor, City Children's Hospital No.1; 125a, Dekabristov St., Kazan, 420034, Russia; e-mail: kazan-olga@mail.ru
Maria A. Daminova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Doctor, City Children's Hospital No.1; 125a, Dekabristov St., Kazan, 420034, Russia; e-mail: mary176@yandex.ru

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-67-70

Обзорная статья / Review article

Возможности комбинированных назальных препаратов в лечении острой ринологической патологии у детей

Д.А. Тулупов✉, ORCID: 0000-0001-6096-2082, e-mail: tulupov-rmapo@yandex.ru
Е.П. Карпова, ORCID: 0000-0002-8292-9635, e-mail: edoctor@mail.ru

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

Резюме

Наиболее частым проявлением ОРВИ у детей является ринит или назофарингит. Поражение слизистой оболочки полости носа имеет место более чем в 70% случаев ОРВИ, а наиболее часто в качестве этиологического фактора данных состояний – риновирусная инфекция. В данной статье авторами представлен короткий обзор существующих данных по применению комбинированных препаратов на основе N-ацетилцистеина и туаминогептана в терапии острой ринологической патологии у детей. Авторы представляют обобщенные данные о характере течения острого ринита как основного проявления острой респираторной вирусной инфекции у детей и современных взглядах на тактику лечения данного состояния. Изложены основные тезисы по симптоматической терапии назальной обструкции при остром рините с помощью назальных деконгестантов. Однако использование назальных сосудосуживающих препаратов как средств монотерапии острого ринита может иметь меньшую эффективность, т. к. скопление вязкого секрета в полости носа, который пациент не всегда может отсморкать (особенно в детском возрасте), препятствует контакту введенного в полость носа препарата со слизистой оболочкой. Изложены основные патогенетические обоснования применения муколитиков в терапии острого ринита и острого риносинусита. Обосновано применение препаратов на основе N-ацетилцистеина в оториноларингологической практике. N-ацетилцистеин представляет собой прямое муколитическое средство, действие которого связано со способностью его свободных сульфгидрильных групп разрывать внутри- и межмолекулярные дисульфидные связи кислых мукополисахаридов вязкого секрета. В качестве выводов авторы говорят о перспективе использования комбинированных препаратов на основе N-ацетилцистеина и туаминогептана как в симптоматической терапии острого ринита, так и в качестве средства вспомогательного лечения острого риносинусита у детей.

Ключевые слова: дети, острый ринит, деконгестанты, N-ацетилцистеин, туаминогептан

Для цитирования: Тулупов Д.А., Карпова Е.П. Возможности комбинированных назальных препаратов в лечении острой ринологической патологии у детей. *Медицинский совет*. 2021;(1):67–70. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-67-70.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Topical antibiotics for acute rhinosinusitis in children

Denis A. Tulupov✉, ORCID: 0000-0001-6096-2082, e-mail: tulupov-rmapo@yandex.ru
Elena P. Karpova, ORCID: 0000-0002-8292-9635, e-mail: edoctor@mail.ru

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

Abstract

Rhinitis or nasopharyngitis are the most common manifestations of acute respiratory viral infection (ARVI) in children. Inflammation of the mucous membrane in the nasal cavity develops in more than 70% of ARVI cases, and rhinovirus infection is the most common etiological factor for these conditions. In this article, the authors present a short review of the existing data on the use of combined drugs based on N-acetylcysteine and tuamingheptan in the treatment of acute rhinological pathology in children. The authors present generalized data on the nature of the course of acute rhinitis, as the main manifestation of acute respiratory viral infection in children, and modern views on the tactics of treating this condition. The main theses on symptomatic treatment of nasal obstruction in acute rhinitis using nasal decongestants are presented. However, the use of nasal vasoconstrictor drugs as monotherapy to treat acute rhinitis may be less effective, as a buildup of thick discharge in the nasal cavity, which a patient is not always able to blow out from the nose (especially in childhood), prevents the drug injected into the nasal cavity from contacting the mucous membrane. The main pathogenetic grounds for the use of mucolytics in the treatment of acute rhinitis and acute rhinosinusitis are presented. The use of N-acetylcysteine-based drugs in otorhinolaryngological practice has been substantiated. N-acetylcysteine is a direct mucolytic agent. Its action is associated with the ability of its free sulfhydryl groups to break intra- and intermolecular disulfide bonds of acidic mucopolysaccharides of a thick discharge. As conclusions, the authors talk about the prospect of using combined drugs based on N-acetylcysteine and tuamingheptan both in the symptomatic treatment of acute rhinitis and as an adjunct treatment for acute rhinosinusitis in children.

Keywords: children, acute rhinitis, decongestants, N-acetylcysteine, tuaminoheptane

For citation: Tulupov D.A., Karpova E.P. Topical antibiotics for acute rhinosinusitis in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):67–70. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-67-70

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest

© Тулупов Д.А., Карпова Е.П., 2021

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – самая распространенная форма инфекционных заболеваний и основное проявление острых респираторных заболеваний в педиатрической практике. Согласно данным Минздрава России и Роспотребнадзора, в 2017–2018 гг. показатель заболеваемости острыми инфекциями верхних дыхательных путей у детей в возрасте 0–17 лет в среднем находился на уровне около 80 тыс. случаев заболеваний на 100 тыс. человек. Дети в дошкольном возрасте переносят в среднем 6–8 эпизодов ОРВИ в год. При этом уровень заболеваемости ОРВИ у детей, посещающих дошкольные детские образовательные учреждения, минимум на 10–15% выше, чем у неорганизованных детей [1].

Наиболее частым проявлением ОРВИ у детей является ринит или назофарингит. Поражение слизистой оболочки полости носа имеет место более чем в 70% случаев ОРВИ, а наиболее часто в качестве этиологического фактора данных состояний – риновирусная инфекция [2]. Характерной особенностью вирусных ринитов, в т. ч. риновирусной этиологии, считают острое начало с коротким продромальным периодом, максимальной выраженностью симптомов в течение первых 3 дней и обычно легким течением с саморазрешением процесса к 5–7-му дню от начала заболевания. Согласно данным последних исследований, более чем в 90% случаев вирус поражает не только слизистую оболочку полости носа, но и околоносовых пазух, что делает актуальным понятие «острый вирусный риносинусит». По этой причине в общемировой практике в диагностике острого риносинусита в настоящее время рекомендовано отказаться от проведения столь популярного в России рентгенологического исследования околоносовых пазух в полуаксиальной проекции [3]. Симптомы острого ринита являются результатом не столько повреждающего влияния вируса, сколько реакции системы врожденного иммунитета. Пораженные клетки эпителия выделяют цитокины, в т. ч. интерлейкин 8 (ИЛ-8), количество которого коррелирует как со степенью привлечения фагоцитов в подслизистый слой и эпителий, так и с выраженностью симптомов. Увеличение назальной секреции связано с повышением проницаемости сосудов, количество лейкоцитов в нем может повышаться многократно, приводя к изменению цвета и увеличению вязкости секрета. С учетом этих данных можно утверждать, что изменение цвета назального секрета не является патогномоничным симптомом бактериальной инфекции [1, 3, 4].

Врачам-педиатрам необходимо помнить, что у детей дошкольного возраста острый ринит всегда сопровождается реактивными воспалительными изменениями со стороны глоточной миндалины (аденоидитом). Это нередко обусловливает сохранение таких симптомов, как заложенность носа и задняя ринорея, до нескольких недель. При отсутствии сопряженных осложнений со стороны среднего уха и придаточных пазух носа и значимого влияния на качество жизни ребенка (нарушение сна и/или дневной активности ребенка из-за кашля и/или затруднения носового дыхания) аденоидит не должен рассматриваться как патологическое состояние, а лечебная тактика подобных состояний сводится к динамическому наблюдению за пациентом и оптимизации туалета полости носа путем проведения ирригационной терапии изотоническими солевыми растворами [5].

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОМ РИНИТЕ У ДЕТЕЙ

С учетом особенности течения острого ринита у детей, в основе лечения этой патологии лежит динамическое наблюдение за пациентом, изоляция пациента (обычно в домашних условиях с целью уменьшения распространения вирусной инфекции в детском коллективе) и симптоматическое лечение [1]. Согласно большинству национальных документов по лечению острых ринитов/назофарингитов, основной группой препаратов, используемых с целью симптоматической терапии ринологических симптомов заболевания, являются назальные капли/спреи альфа-адреномиметиков (сосудосуживающих препаратов или деконгестантов). Основным эффектом, который реализуется при применении данных препаратов, является устранение заложенности носа. Заложенность носа, или назальная обструкция, является основным симптомом при рините, выраженность которого во многом определяет самочувствие пациента на протяжении всего заболевания. Другие симптомы ринита, как ринорея (выделения из носа) и чиханье, обычно, являются кратковременными, отмечаясь лишь в период разгара заболевания, и редко оказывают значительное влияние на самочувствие пациента. Во избежание нежелательных явлений, ассоциированных с применением назальных деконгестантов, рекомендуется назначать их коротким курсом (не более 5 дней), строго соблюдая разовую дозу и кратность применения препарата [1, 6].

При этом необходимо отметить, что заложенность носа в разные сроки течения острого ринита может быть вызвана различными причинами: в первые дни заболевания затруднение носового дыхания обычно связано с выраженным отеком слизистой полости носа, для уменьшения которого традиционно и используют назальные деконгестанты. Начиная с 4–5-го дня заболевания, определенную долю в развитии назальной обструкции начинает вносить скопление густого секрета в полости носа и носоглотки. Использование назальных сосудосуживающих препаратов как средств монотерапии острого ринита в данном случае может иметь меньшую эффективность, т. к. скопление вязкого секрета в полости носа, который пациент не всегда может отсморкать (особенно в детском возрасте), препятствуют контакту введенного в полость носа препарата со слизистой оболочкой. В связи с этим у пациентов на стадии разрешения острого ринита, а также у пациентов с клиникой поствирусного и бактериального риносинусита в качестве средств для улучшения функции носового дыхания большой интерес представляют комбинированные топические препараты,

содержащие в качестве действующего вещества не только деконгестант, но и компонент, влияющий на уменьшение вязкости назального секрета. В оториноларингологической практике, в т. ч. у детей, накоплен хороший опыт применения подобного препарата, представляющего из себя комбинацию неферментного муколитика N-ацетилцистеина и туаминогептана сульфата, обладающего сосудосуживающими свойствами. Эффективность туаминогептана в качестве деконгестанта была продемонстрирована в результате двойного слепого сравнительного рандомизированного исследования, в ходе которого оценили показатели передней активной риноманометрии, выполненной до использования препарата, а также через 5, 10 и 20 мин после его аппликации. Полученные данные позволили констатировать, что туаминогептан и ксилометазолин имеют схожие показатели скорости наступления сосудосуживающего действия и выраженности влияния на функцию носового дыхания (силу сосудосуживающего действия) [7].

N-АЦЕТИЛЦИСТЕИН – МУКОЛИТИК И НЕ ТОЛЬКО

Одним из наиболее изученных в оториноларингологической практике муколитиков является N-ацетилцистеин. Возможность его местного применения (аппликации на слизистые оболочки, использование в качестве средств для ингаляций через небулайзеры, введение в околоносовые пазухи и полости среднего уха) как самостоятельно, так и в виде комбинаций с другими лекарственными веществами обуславливает большой интерес к применению препаратов на основе N-ацетилцистеина в оториноларингологической практике. N-ацетилцистеин представляет собой прямое муколитическое средство, действие которого связано со способностью его свободных сульфгидрильных групп разрывать внутри- и межмолекулярные дисульфидные связи кислых мукополисахаридов вязкого секрета [8]. Кроме того, за счет стимуляции продукции бокаловидными клетками менее вязких сиаломуцинов препарат снижает адгезию условно-патогенных бактерий на эпителиальных клетках. Наличие SH-группы и внутриклеточный метаболизм ацетилцистеина в глутатион объясняет высокий уровень антиоксидантной и противовоспалительной активности, что вместе с антиадгезивным действием может быть направлено на предупреждение активации условно-патогенной бактериальной микрофлоры на слизистой оболочке респираторного тракта [8, 9].

С учетом существующей проблемы с антибиотикорезистентностью определенный интерес и перспективы к дальнейшему изучению имеет вопрос антибактериального действия самого N-ацетилцистеина. В экспериментальном исследовании шведских микробиологов установлено, что при воздействии раствора N-ацетилцистеина в концентрации 0,5 мг/мл нарушается рост бактериальной колонии в 50% случаев, а при воздействии раствора N-ацетилцистеина в концентрации 2 мг/мл – в 100% [10]. В экспериментальном исследовании американских инфекционистов установлено, что раствор N-ацетилцистеина в концентрации 80 мг/мл обладает бактерицидным действием на 99,9% бактериальных клеток и дрожжеподобных грибов. Минимальный бактерицидный эффект отмечается уже при концентрации раствора N-ацетилцистеина 5–10 мг/мл [11].

Вышеперечисленные свойства позволяют говорить о патогенетической обоснованности применения препаратов N-ацетилцистеина в терапии острых воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух не только вирусной, но и бактериальной этиологии (в качестве средств адъювантной терапии), что было отражено в рекомендациях Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России по лечению острого синусита [12].

ВЫВОДЫ

Исходя из вышеизложенного, можно констатировать, что комбинированные назальные препараты имеют высокую обоснованность к применению в лечении острой воспалительной патологии полости носа и околоносовых пазух. Как вариант подобных комбинированных препаратов, сочетание неферментного муколитика N-ацетилцистеина и туаминогептана сульфата имеет хорошие перспективы применения как в симптоматической терапии острого ринита, так и в качестве средства вспомогательного лечения острого синусита.

Поступила / Received 05.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 19.01.2021
Принята в печать / Accepted 19.01.2021

Список литературы

1. Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Усков А.Н., Куличенко Т.В. и др. *Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). Клинические рекомендации.* 2020. Режим доступа: https://pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/ОРВИ%20дети%20СПР.v1_2019%20-%20финал.pdf.
2. Kahbazi N., Fahmizad A., Armin S., Ghanaee R.M., Fallah F., Shiva F. et al. Aetiology of upper respiratory tract infections in children in Arak city: a community based study. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2011;58(4):289–296. doi: 10.1556/AMicr.58.2011.4.5.
3. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58(S29):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
4. Van den Broek M.F., Gudden C., Kluijfhout W.P., Stam-Slob M.C., Aarts M.C., Kaper N.M., van der Heijden G.J. No evidence for distinguishing bacterial from viral acute rhinosinusitis using symptom duration and purulent rhinorrhea: a systematic review of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;150(4):533–537. doi: 10.1177/0194599814522595.
5. Тулупов Д.А., Карпова Е.П., Грабовская В.А. Ирригационно-элиминационная терапия в лечении ринологической патологии у детей. *Медицинский совет.* 2019;(2):76–81. doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-76-81.
6. Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Назальные сосудосуживающие препараты в педиатрической практике. *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия.* 2012;(1):18–22. Режим доступа: https://umedp.ru/upload/iblock/3af/3af31253f5a23d3d1ab427f614241eb6.pdf.
7. Cogo A., Chieffo A., Farinatti M., Ciaccia A. Efficacy of topical tuaminoheptane combined with N-acetyl-cysteine in reducing nasal resistance. A double-blind rhinomanometric study versus xylometazoline and placebo.

Arzneimittelforschung. 1996;46(4):385–388. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8740084/.
8. Карнеева О.В., Поляков Д.П. Современный подход к лечению заболеваний верхних дыхательных путей и среднего уха как мера профилактики тугоухости. *Педиатрическая фармакология*. 2012;9(1):30–34. doi: 10.15690/pf.v9i1.162.
9. Cazzola M., Calzetta L., Facciolo F., Rogliani P., Matera M.G. Pharmacological investigation on the anti-oxidant and anti-inflammatory activity of N-acetylcysteine in an ex vivo model of COPD exacerbation. *Respir Res*. 2017;18(1):26. doi: 10.1186/s12931-016-0500-y.
10. Pérez-Giraldo C., Rodríguez-Benito A., Morán F.J., Hurtado C., Blanco M.T., Gómez-García A.C. Influence of N-acetylcysteine on the formation of biofilm by Staphylococcus epidermidis. *J Antimicrob Chemother*. 1997;39(5):643–646. doi: 10.1093/jac/39.5.643/.
11. Aslam S., Darouiche R.O. Role of antibiofilm-antimicrobial agents in controlling device-related infections. *Int J Artif Organs*. 2011;34(9):752–758. doi: 10.5301/ijao.5000024.
12. Рязанцев С.В., Карнеева О.В., Гаращенко Т.И., Гуров А.В., Свистушкин В.М., Сапова К.И. и др. *Острый синусит. Клинические рекомендации*. 2016. Режим доступа: http://www.nmaoru.org/files/KR313%20Ostryj%20sinusit.pdf.

References

1. Baranov A.A., Lobzin Yu.V., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., Uskov A.N., Kulichenko T.V. et al. *Acute respiratory viral infection Practice Guideline (project)*. 2020. (In Russ.) Available at: https://pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/ОРВИ%20дети%20СПР.v1_2019%20-%20финал.pdf.
2. Kahbazi N., Fahmizad A., Armin S., Ghanaee R.M., Fallah F., Shiva F. et al. Aetiology of upper respiratory tract infections in children in Arak city: a community based study. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2011;58(4):289–296. doi: 10.1556/AMicr.58.2011.4.5.
3. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(S29):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
4. Van den Broek M.F., Gudden C., Kluijfhout W.P., Stam-Slob M.C., Aarts M.C., Kaper N.M., van der Heijden G.J. No evidence for distinguishing bacterial from viral acute rhinosinusitis using symptom duration and purulent rhinorrhea: a systematic review of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150(4):533–537. doi: 10.1177/0194599814522595.
5. Tulupov D.A., Karpova E.P., Grabovskaya V.A. Irrigation and elimination therapy in the treatment of rhinological pathology in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(2):76–81. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-76-81.
6. Karpova E.P., Tulupov D.A. Nasal decongestants in pediatric practice. *Effektivnaya farmakoterapiya. Pediatriya = Effective Pharmacotherapy. Pediatrics*. 2012;(1):18–22. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/upload/iblock/3af/3af31253f5a23d3d1ab427f614241eb6.pdf.
7. Cogo A., Chieffo A., Farinatti M., Ciaccia A. Efficacy of topical tuaminoheptane combined with N-acetyl-cysteine in reducing nasal resistance. A double-blind rhinomanometric study versus xylometazoline and placebo. *Arzneimittelforschung*. 1996;46(4):385–388. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8740084/.
8. Karneeva O.V., Polyakov D.P. Modern approach to treatment of the upper respiratory tract and middle ear diseases as a prevention of loss hearing. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2012;9(1):30–34. doi: 10.15690/pf.v9i1.162.
9. Cazzola M., Calzetta L., Facciolo F., Rogliani P., Matera M.G. Pharmacological investigation on the anti-oxidant and anti-inflammatory activity of N-acetylcysteine in an ex vivo model of COPD exacerbation. *Respir Res*. 2017;18(1):26. doi: 10.1186/s12931-016-0500-y.
10. Pérez-Giraldo C., Rodríguez-Benito A., Morán F.J., Hurtado C., Blanco M.T., Gómez-García A.C. Influence of N-acetylcysteine on the formation of biofilm by Staphylococcus epidermidis. *J Antimicrob Chemother*. 1997;39(5):643–646. doi: 10.1093/jac/39.5.643/.
11. Aslam S., Darouiche R.O. Role of antibiofilm-antimicrobial agents in controlling device-related infections. *Int J Artif Organs*. 2011;34(9):752–758. doi: 10.5301/ijao.5000024.
12. Ryazantsev S.V., Karneeva O.V., Garashchenko T.I., Gurov A.V., Svistushkin V.M., Sapova K.I. et al. *Acute sinusitis. Practice Guideline*. (In Russ.) Available at: http://www.nmaoru.org/files/KR313%20Ostryj%20sinusit.pdf.

Информация об авторах:

Тулупов Денис Андреевич, доцент кафедры детской оториноларингологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная д. 2/1; e-mail: tulupov-rmapo@yandex.ru
Карпова Елена Петровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской оториноларингологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная д. 2/1; e-mail: edoctor@mail.ru

Information about the authors:

Denis A. Tulupov, Associate Professor of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: tulupov-rmapo@yandex.ru
Elena P. Karpova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: edoctor@mail.ru

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-72-77

Обзорная статья / Review article

Эффективность симптоматической терапии ОРИ у детей

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

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

Резюме

Острые респираторные заболевания (ОРИ) – группа инфекционных заболеваний, имеющих сходные эпидемиологические и клинические характеристики, – являются наиболее частой причиной обращения за медицинской помощью, пропуска детьми посещений образовательных учреждений и работы родителями. Клиническая картина ОРИ характеризуется комбинацией следующих симптомов: повышением температуры тела, отделяемым из носа, преимущественно слизистого характера, заложенностью носа, болями или чувством першения в горле и кашлем. В некоторых случаях можно отметить миалгию и такие проявления астении, как слабость, быструю утомляемость, головную боль и снижение аппетита. Патогенетическая терапия ОРИ основывается на клинических синдромах и включает симптоматические, противовирусные и антибактериальные препараты, также муколитики, отхаркивающие, противокашлевые препараты; блокаторы Н1-гистаминовых рецепторов и при необходимости иммунокорректоры. Гипертермия является наиболее значимой проблемой, с которой сталкиваются родители маленьких пациентов и педиатры при ОРИ. На фоне лихорадки значительно усиливается продукция интерферона гамма, интерлейкина-2 и фактора некроза опухолей, которые стимулируют продукцию IgG. Поэтому особенно важно знать алгоритмы поведения и критерии понимания того, когда и какие антипиретики нужно назначить ребенку. Прием антипиретиков при лихорадке направлен не только на купирование повышенной температуры, но и на улучшение самочувствия ребенка, уменьшение болевого синдрома при ОРИ. При выборе антипиретиков необходимо учитывать возраст ребенка, предпочтительный способ введения, допустимые дозы, кратность приема, профилактику осложнений у детей групп риска. Антипиретики могут назначаться и в форме комбинированных препаратов, не только способных снизить температуру, но и ликвидировать другие симптомы, которые возникают на фоне острой респираторной инфекции.

Ключевые слова: дети, лихорадка, антипиретики, острая респираторная инфекция, комбинированные антипиретики

Для цитирования: Денисова А.Р. Эффективность симптоматической терапии ОРИ у детей. *Медицинский совет*. 2021;(1):72–77. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-72-77.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Effectiveness of symptomatic treatment of ARI in children

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

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

Abstract

Acute respiratory diseases (ARIs), a group of infectious diseases with similar epidemiological and clinical characteristics, are the most common reason for seeking medical care, children skipping attendance of educational institutions and parents skipping work. The clinical picture of ARI is characterized by a combination of the following symptoms: increased body temperature, nasal discharge, mostly mucous, nasal congestion, sore or scratchy throat and cough. In some cases, myalgia and manifestations of asthenia such as weakness, rapid fatigue, headache and decreased appetite may be noted. Pathogenetic therapy of ARI is based on clinical syndromes and includes symptomatic, antiviral and antibacterial drugs, also mucolytics, expectorants, cough suppressants; H1-histamine receptor blockers and immunocorrectors if necessary. Hyperthermia is the most significant problem faced by parents of young patients and pediatricians when dealing with ARI. The production of interferon gamma, interleukin-2 and tumor necrosis factor, which stimulate the production of IgG, is significantly increased with fever. Therefore, it is especially important to know the algorithms of behavior and criteria for understanding when and what antipyretics should be prescribed to a child. Administration of antipyretics for fever is aimed not only at stopping the fever, but also to improve the child's well-being and reduce the pain syndrome during ARI. When choosing antipyretics, it is necessary to consider the age of the child, the preferred method of administration, the allowable doses, the frequency of administration, the prevention of complications in children at risk. Antipyretics may be prescribed in the form of combined drugs, not only able to reduce fever, but also eliminate other symptoms that occur against the background of acute respiratory infection.

Keywords: children, fever, antipyretics, acute respiratory infection, combined antipyretics

For citation: Denisova A.R. Effectiveness of symptomatic treatment of ARI in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):72–77. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-72-77.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

© Денисова А.Р., 2021

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) занимают одно из первых мест в структуре общей заболеваемости как в терапии взрослых, так и в педиатрии [1]. По данным Российского статистического ежегодника болезни органов дыхания у детей до 14 лет составили 66,8% (показатели для населения, включая взрослых – 45,4%). Кроме того, отмечено, что за последние 20 лет заболеваемость острыми респираторными инфекциями дыхательных путей (ОИДП) у детей выросла более чем в 1,3 раза[1] [2].

Несмотря на большое разнообразие возбудителей, вызывающих ОРИ (только вирусов, известных в настоящее время, более 200 видов), отмечается определенная закономерность, характеризующая превалирование того или иного возбудителя в зависимости от климатической зоны и времени года. Самыми распространенными являются вирусы гриппа, парагриппа (ПГ), аденовирусы, коронавирусы, метапневмовирус человека (МПВ), респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), риновирусы человека (РВЧ) и бокавирусы. Энтеровирусы (ECHO, вирусы Коксаки), реовирусы, вирус Эпштейна – Барр могут сами вызвать поражение респираторного тракта или выступать как дополнительные патогены при инфекциях, вызванных указанными ранее вирусами [1, 2–4].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОРВИ

Клиническая картина ОРВИ характеризуется комбинацией следующих симптомов: повышением температуры тела, отделяемым из носа, преимущественно слизистого характера, заложенностью носа, болями или чувством першения в горле и кашлем. В некоторых случаях можно отметить миалгию и такие проявления астении, как слабость, быструю утомляемость, головную боль и снижение аппетита. В зависимости от возбудителя заболевания отмечается превалирование одного из симптомов, что определяется анатомической локализацией основных точек приложения патогена. По преимущественному поражению определенных отделов дыхательных путей мы можем опосредованно предположить этиологию заболевания. Так, тропной для риновирусов и коронавирусов является слизистая оболочка полости носа, реовирусов – носа и глотки, парагриппозных вирусов – гортани, вируса гриппа – трахея, респираторно-синцитиального вируса – бронхи и бронхиолы, а аденовирусы локализуются в основном в лимфоидной ткани глотки и конъюнктивы [5]. В 50% случаев в первые сутки ОРВИ характеризуется повышением температуры тела, наличием болей в горле и недомоганием, в дальнейшем появляются заложенность носа и ринорея, а у 40% пациентов появляется кашель [6]. Высокая частота заболеваемости, особенно у детей раннего возраста, обусловлена и особенностями формирования иммунной системы – недостатком поверхностного IgA (являющегося первым барьером на слизистых оболочках) и общего и специфических IgG (обеспечивающих долгосрочную иммунологическую память). Поэтому у дошкольников среднее значение эпизодов острых респираторных инфекций составляет 6–8 в год [7, с. 55–62].

Патогенетическая терапия ОРИ основывается на клинических синдромах (гипертермия, проявления ринита, тонзиллита, бронхиальной обструкции, токсикоза, кашля и т. д.) и включает симптоматические (антипиретики, лечение ринита, купирование боли в горле), противовирусные и антибактериальные препараты (в зависимости от патогена); муколитики, отхаркивающие, противокашлевые препараты; блокаторы H1-гистаминовых рецепторов (при наличии аллергических проявлений); при необходимости иммунокорректоры.

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ

На сегодняшний день противовирусные препараты можно разделить на:

- ингибиторы нейраминидазы – оказывают прямое противовирусное действие;
- умифеновир – препятствует слиянию оболочки вируса и клеточной мембраны;
- имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты – увеличивает количество и активность интерферонов рецепторов зараженной клетки, останавливает созревание и репликацию вирусов;
- инозин паранобекс – подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов.

Патогенетически обосновано и назначение интерферонов, так как они являются естественным фактором защиты при вирусном, бактериальном и грибковом поражениях. В настоящее время отдается предпочтение рекомбинантным препаратам человеческих интерферонов. Также широко используются лекарственные средства, обладающие иммуностимулирующими свойствами. В настоящее время в РФ зарегистрировано более 100 торговых наименований лекарственных средств для лечения и профилактики респираторных инфекций[2]. Однако многие из таких препаратов не имеют достаточно доказательств эффективности и безопасности, позволяющих рекомендовать их к широкому применению в педиатрической практике. Наибольшей доказательной базой среди лекарственных средств, которые предлагаются для лечения и профилактики рекуррентного течения ОИДП, обладают бактериальные иммуномодуляторы, прежде всего бактериальные лизаты [8, 9].

Однако нельзя не отметить, что этиотропная терапия имеет ряд недостатков. Так, к некоторым препаратам вирусы способны формировать резистентность, другие вызывают побочные реакции или имеют ограничения по возрасту или сопутствующей патологии пациентов. Кроме того, большинство из них эффективно только на ранних стадиях инфекционного процесса. Таким образом, подход

[1] *Российский статистический ежегодник.* 2018. М.: Росстат; 2018. 694 с. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/free_doc/doc_2018/year/year18.pdf.

[2] *Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента.* Режим доступа: https://www.rlsnet.ru.

к терапии ОРИ и гриппа заключается в применении средств, имеющих несколько точек приложения и обладающих комбинированным действием [4].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ОРИ

Как уже отмечалось, проявлением острой респираторной инфекции являются заложенность и выделения из носа. В зависимости от индивидуальных особенностей у одних детей в большей степени выражена ринорея, у других – назальная обструкция. Течение заболевания имеет сухую стадию, стадию серозных выделений и стадию слизисто-гнойных выделений. В первые дни заболевания отмечаются ощущение жжения или царапания в носовой полости, снижается обоняние и постепенно нарушается носовое дыхание, но выделения обычно отсутствуют. Далее наступает стадия серозных выделений и появляется обильный серозно-слизистый секрет за счет экссудации жидкости во время вазодилятации, усиления функции бокаловидных клеток и слизистых желез. У детей часто могут наблюдаться изменения кожи преддверия носа и верхней губы как за счет воздействия отделяемого, так и механического раздражения от рук и носовых платков, проявляющиеся в виде красноты и болезненных трещин. В стадии слизисто-гнойных выделений секрет принимает желтую или зеленую окраску, что связано с появлением в нем лейкоцитов, эпителиальных клеток и муцина. Нередко при инфекционном риносинусите отмечаются общие симптомы: повышение температуры, признаки интоксикации. Продолжительность острого инфекционного ринита на фоне ОРИ обычно составляет не более 7–10 дней, однако в случае развития бактериального риносинусита она может увеличиваться до нескольких недель[3] [10, 11]. При риносинусите на фоне ОРИ применяется разгрузочная терапия (назальные деконгестанты и ирригационная терапия), направленная на устранение отека и гиперемии слизистой оболочки полости носа и восстановление аэрации околоносовых пазух. Целесообразно применение и противовоспалительной терапии – назначение системных нестероидных препаратов. По показаниям возможна муколитическая и секретолитическая терапия, направленная на уменьшение вязкости секрета – назначение системных и местных муколитиков, растительных препаратов с секретолитическими свойствами; антибактериальная терапия, показанная только в случае развития бактериального риносинусита – назначение системных и местных антибиотиков [11].

Необходимо отметить, что применение назальных деконгестантов должно быть кратковременным (не более 7 дней) из-за вероятности развития нежелательных эффектов: синдрома рикошета (увеличение отека слизистой оболочки полости носа после отмены препаратов), развития медикаментозного ринита в результате нарушения вегетативной регуляции сосудов и желез полости носа [11, 12]. Ирригационная терапия направлена на эффективное очищение полости носа, а также элиминацию возбудителей инфекции. В настоящее время для орошения полости носа предлагается использовать различные гипо-, гипер- или изотонические солевые растворы. В изотонических растворах концентрация минералов близка к их концентрации в жидких средах организма, что способствует нормализации гидроионного баланса, нарушение которого сопровождается отеком слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. При применении изотонического раствора увлажняется слизистая оболочка, нормализуются реологические свойства назального секрета, что способствует восстановлению функции реснитчатого эпителия. В гипертонических растворах концентрация минералов выше, чем в жидких средах организма, поэтому их применение оказывает осмотический эффект, что приводит к дегидратации слизистой оболочки и выраженному уменьшению отека [11]. В доказательном клиническом исследовании по влиянию ирригационных растворов на мукоцилиарный транспорт отражено, что гипертонический раствор оказывает воздействие на пациентов с хроническим синуситом, а изотонический раствор достоверно улучшает показатели у пациентов с острым риносинуситом и аллергическим ринитом [13].

Кашель – это защитный рефлекс, направленный на очищение дыхательных путей. Он может быть продуктивным и непродуктивным (в зависимости от наличия мокроты), по продолжительности острым, подострым и хроническим. Лекарственная терапия назначается, когда кашель не справляется с выполнением своей защитной функции, и направлена на разжижение мокроты, снижение вязкости и увеличение продуктивности кашля. Своевременное назначение адекватной терапии не только облегчит течение заболевания, но и устранит один из важных факторов обратимой бронхиальной обструкции, уменьшит вероятность микробной колонизации дыхательных путей. Основные группы препаратов, которые применяются в терапии кашля: противокашлевые, отхаркивающие, муколитические. Действие ацетилцистеина обусловлено сульфгидрильной группой в составе молекулы, посредством которой осуществляется расщепление дисульфидных связей гликопротеидов и улучшаются реология и вязкость мокроты, тем самым облегчается ее эвакуация. Карбоцистеин осуществляет муколитический и мукорегуляторный эффект за счет стимуляции активности сиаловой трансферазы, регенерации слизистой дыхательных путей и продукции нормальной физиологической слизи. Бромгексин и его активный метаболит амброксол обладают секретолитическим и секретомоторным действием за счет стимуляции выработки альвеолярного и бронхиального сурфактанта, нейтральных мукополисахаридов, деполимеризации кислых мукополисахаридов [11, 14, 15].

Гипертермия является наиболее значимой проблемой, с которой сталкиваются родители маленьких пациентов и педиатры при ОРИ. Несмотря на то что лихорадка является одним из факторов естественной защиты организма, повышение температуры тела до фебрильных цифр у

[3] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Feverish illness in children, NICE clinical guideline 160*. 2013. Available at: https://www.nice.org.uk/guidance/cg160.

ребенка, особенно с сопутствующей патологией, может привести к серьезным осложнениям.

На фоне лихорадки значительно усиливается продукция интерферона гамма, интерлейкина-2 и фактора некроза опухолей, которые стимулируют продукцию IgG. Поэтому особенно важно знать алгоритмы поведения и критерии понимания того, когда и какие антипиретики нужно назначить ребенку. Выбор антипиретиков основывается на возрасте ребенка, предпочтительном способе введения, допустимых дозах и кратности приема, а также на возможных осложнениях у детей с коморбидным фоном. Показаниями для госпитализации детей с лихорадкой являются: наличие выраженных симптомов токсикоза и/или заторможенность; неонатальный период; подозрение на тяжелую бактериальную инфекцию; падение сатурации ниже 92%; наличие петехиальной сыпи; фебрильные судороги; диарея, сопровождающаяся интенсивной болью в животе; изменение в клинических анализах мочи (свидетельствующих о почечной патологии или присоединении бактериальной инфекции); отягощенный анамнез (длительная лихорадка неясной этиологии) [16, 17].

К критериям факторов риска развития тяжелого состояния у ребенка относятся: цвет кожных покровов, активность ребенка, характеристика дыхания (частота, наличие ринита, уровень сатурации кислорода, наличие хрипов), тургор тканей. В зависимости от степени выраженности изменений этих показателей Национальным институтом здоровья Великобритании [18, 19] предложен алгоритм факторов риска развития тяжелого заболевания у детей младше пяти лет с лихорадкой, который подразумевает выделение трех групп больных: группа Green (зеленая) соответствует низкой степени риска развития тяжелого состояния, Amber (янтарная) – средней степени, Red (красная) – высокой степени (*табл. 1*). Соответственно дети, находящиеся в янтарной и красной зонах, должны быть госпитализированы.

Как правило, дети не испытывают сильного дискомфорта, связанного с повышением температуры. Клинически это проявляется покраснением щек, увеличением ЧСС (приблизительно на 10–15 ударов в минуту на 1 °С лихорадки) и частотой дыхания. Кожа может быть горячей на ощупь, или дистальные отделы конечностей становятся холодными (при выраженной централизации кровообращения). Механизмами, с помощью которых организм осуществляет терморегуляцию, являются озноб и потливость. Однако потливость может быть настолько сильной, что усугубляет потерю жидкости, обусловленную гипертермией и тахипноэ. Таким образом, обезвоживание, нарушение микроциркуляции и раздражение центральной нервной системы токсинами могут привести к фебрильным судорогам [7]. В настоящее время экспертами ВОЗ рекомендовано применение жаропонижающих

● ***Таблица 1.*** Факторы риска развития тяжелого состояния у ребенка [17]
● ***Table 1.*** Risk factors for the development of a severe condition in a child [17]

	Green – низкий риск	Amber – риск средней степени	Red – высокая степень риска
Окраска кожного покрова	Нормальная окраска кожи, губ, языка	Со слов родителей или няни ребенок стал бледным	Бледность кожного покрова Мраморность Серые кожные покровы Цианоз
Активность ребенка	Поведение соответствует возрасту. С удовольствием общается, улыбается. Просыпается бодрым, отсутствует сонливость. К осмотру относится спокойно, если плачет, то громко	Неохотно общается. Длительное пробуждение ото сна. Снижение активности. Не улыбается	Не вступает в контакт с окружающими. Производит впечатление больного ребенка на человека, имеющего медицинское образование. Невозможно разбудить, если просыпается, то старается лечь. Слабый, писклявый и длительный плач
Характеристика дыхания	Нарушений нет	Затруднено носовое дыхание. Тахипноэ: частота дыхания более 50 ударов в мин. у детей в возрасте 6–12 мес., более 40 ударов в мин. – у детей старше года. Сатурация кислорода ≤ 95%. Хрипы	Хрипы, тахипноэ ≥ 60 ударов в мин., втяжение уступчивых мест грудной клетки
Тургор тканей	Нормальный тургор кожи и глаз. Слизистые влажные	Сухие слизистые. Пониженного питания. Восстановление капиллярного кровотока ≥ 3 сек. Уменьшение диуреза	Тургор тканей снижен
Другие признаки	Никаких признаков, соответствующих состоянию средней тяжести или тяжелому	Лихорадка более 5 дней. Отечность (пастозность) мягких тканей или суставов. Просится на руки, отказывается ходить самостоятельно. Появление новых лимфоузлов более 2 см	Температура ≥ 38 °С у ребенка первых 3 мес. жизни. Температура ≥ 39 °С у ребенка первых 3–6 мес. жизни. Сыпь. Рвота фонтаном. Менингеальные симптомы. Эпистатус. Локальные неврологические признаки. Локальные судороги. Рвота с примесью желчи

средств у детей при повышении температуры тела выше 38,5 °С (при измерении ректальной температуры выше 39 °С). У детей из группы риска по развитию осложнений антипиретики назначают и при более низких значениях температуры тела. В качестве жаропонижающих средств рекомендуют использование парацетамола и ибупрофена перорально или ректально [18, 19]. Новорожденным и детям первых двух лет жизни антипиретики вводятся ректально. Решение о назначении антипиретиков и выбор препарата для детей младше шестимесячного возраста должны осуществляться врачом после осмотра. Для детей с двух до пяти лет предпочтение отдается жидким формам антипиретиков.

Показатели эффективности жаропонижающих средств представлены в *табл. 2*.

Таблица 2. Показатели эффективности жаропонижающих средств [7]
Table 2. Effectiveness of antipyretics [7]

Показатель	Парацетамол, 10–15 мг/кг (не более 60 мг/кг/сут)	Ибупрофен, 5–10 мг/кг (не более 30 мг/кг/сут)
Интенсивность снижения температуры	на 1–2 °С	
Время наступления эффекта	менее 1 ч	
Время развития максимального эффекта	через 3–4 ч	
Продолжительность эффекта	4–6 ч	6–8 ч

Дозы парацетамола и ибупрофена в большинстве стран рекомендуют назначать из расчета на массу тела: для ибупрофена стандартной дозой является 5–10 мг/кг на прием, для парацетамола – 10–15 мг/кг на прием [15, 16, 19, 20].

Детям старше шести лет кроме монотерапии антипиретики могут назначаться в форме комбинированных препаратов, не только способных снизить температуру, но и ликвидировать состояние дискомфорта, облегчить состояние ребенка на фоне ОРИ. Например, когда в состав комбинированного антипиретика кроме парацетамола, обладающего жаропонижающим и обезболивающим эффектом, входят аскорбиновая кислота и блокатор Н1-гистаминовых рецепторов хлорфенамина малеат или фенирамина малеат, данный препарат не только позволяет эффективно снижать температуру, но и патогенетически обоснованно воздействовать на другие механизмы развития ОРИ. Так, за счет входящего в состав препарата блокатора Н1-рецепторов фенирамина снижается отек слизистых оболочек верхних дыхательных путей, что значительно уменьшает насморк, заложенность носа и слезотечение. Этот эффект обусловлен блокадой гистамина, который высвобождается за счет повреждения мембран клеток и активации метаболизма арахидоновой кислоты. Входящая в состав препарата аскорбиновая кислота участвует в синтезе глюкокортикостероидов, в образовании коллагена, серотонина из триптофана, катехоламинов, снижает проницаемость капилляров, обладает иммуностимулирующим действием. Кроме этого, витамин С (аскорбиновая кислота) необходим для детоксикации в гепатоцитах при участии цитохрома Р450. Исходя из вышеизложенного, у детей старше шести лет наиболее оправдано применение комбинированного препарата в виде теплого питья вместо приема антипиретиков, обезболивающих, витамина С и капель в нос по отдельности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наряду с этиотропной терапией и с учетом клинических симптомов ОРИ (лихорадка, заложенность носа, ринорея, боль и чувство саднения в горле, ломота в теле и др.) в лечении острых респираторных заболеваний у детей должна использоваться и симптоматическая терапия, в т. ч. и комбинированными препаратами. Назначение антипиретиков ребенку с лихорадкой направлено не только на купирование повышенной температуры, но и на улучшение самочувствия, уменьшение болевого синдрома при ОРИ. У детей старше шестилетнего возраста антипиретики могут назначаться и в форме комбинированных препаратов, не только способных снизить температуру, но и ликвидировать другие симптомы, которые возникают на фоне заболевания.

Поступила / Received 25.11.2020
Поступила после рецензирования / Revised 12.12.2020
Принята в печать / Accepted 26.12.2020

Список литературы

1. Баранов А.А., Лобзин Ю. В., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Усков А.Н., Куличенко Т.В. и др. *Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей: клинические рекомендации*. 2018. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2018. 33 с. Режим доступа: http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/ORVI-u-detej-2018.pdf.
2. Дронов И.А., Коваленко Е.А. Бактериальный лизат ОМ-85: клиническая эффективность и безопасность у детей (обзор литературы). *Лечащий врач*. 2020;(10):20–23. doi: 10.26295/OS.2020.37.17.004.
3. Лыткина И.Н. Анализ заболеваемости гриппом и другими респираторными инфекциями по Москве в эпидсезон 2009–2010 гг. *Еженедельный информационный бюллетень Роспотребнадора*. 2010;(10):22–26.
4. Денисова А.Р., Максимов М.Л. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, современный взгляд на лечение. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;1(II):99–103. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_etiologiya_diagnostika_sovremennyy_vzglyad_na_lechenie/.
5. Геппе Н.А., Глухова М.В., Денисова А.Р., Колосова Н.Г., Шаталина С.И., Шахназарова М.Д. Эффективность муколитической терапии при острых респираторных заболеваниях у детей. *Доктор.Ру. Педиатрия*. 2015;(13):59–63. Режим доступа: https://journaldoctor.ru/catalog/pediatriya/effektivnost-mukoliticheskoy-terapii-pri-ostrykh-respiratornykh-zabolevaniyakh-u-detey/.
6. Rohilla A., Sharma V., Kumar S., Sonu. Upper respiratory tract infections: an overview. *Int J Curr Pharm Res*. 2013;5(3):1–3. Available at: https://innovareacademics.in/journal/ijcpr/Issues/Vol5Issue3/712.pdf.
7. Захарова И.Н. (ред.). *Педиатрия*. М.: Группа Ремедиум; 2019. 456 с.
8. Ревякина В.А., Астафьева Н.Г., Ильина Н.И., Геппе Н.А. *ПРИМА: педиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике (консенсус)*. 2-е изд. М.: РГ-Пресс; 2017. 80 с. Режим доступа: http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Pediatricheskie-rekomendatsii-po-immunomoduliruyushhim-preparatam-v-ambulatornoj-praktike-RADAR.pdf.

9. Калюжин О.В. ОМ-85 в профилактике/лечении респираторных инфекций и обострений хронических заболеваний легких: критерии выбора, механизмы и доказательства. *Лечащий врач.* 2018;(3):77–82. Режим доступа: https://lvrach.ru/2018/03/15436933.
10. Chiappini E., Parretti A., Becherucci P., Pierattelli M., Bonsignori F., Galli L., de Martino M. Parental and Medical Knowledge and Management of Fever in Italian Pre-School Children. *BMC Pediatr.* 2012;12:97. doi: 10.1186/1471-2431-12-97.
11. Lucas S., Leach M., Kumar S. Complementary and Alternative Medicine Utilisation for the Management of Acute Respiratory Tract Infection in Children: A Systematic Review. *Complement Ther Med.* 2018;37:158–167. doi: 10.1016/j.ctim.2018.03.001.
12. Sullivan J.E., Farrar H.C. Fever and Antipyretic Use in Children. *Pediatrics.* 2011;127(3):580–587. doi: 10.1542/peds.2010-3852.
13. Kanabar D.J. A Clinical and Safety Review of Paracetamol and Ibuprofen in Children. *Inflammopharmacology.* 2017;25(1):1–9. doi: 10.1007/s10787-016-0302-3.
14. Kanabar D. A Practical Approach to the Treatment of Low-Risk Childhood Fever. *Drugs R D.* 2014;14(2):45–55. doi: 10.1007/s40268-014-0052-x.
15. 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://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2017/ped2017_4/spornye-i-nereshennye-voprosy-v-terapii-kashlya-u-detey-v-ambulatornoy-praktike-/#.
16. Геппе Н.А., Колосова Н.Г. Направления немедикаментозного лечения ринитов у детей. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2012;(3):71–74. Режим доступа: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2012/ped2012_3/napravleniya-nemedikamentoznogo-lecheniya-rinitov-u-detey/.
17. Крюков А.И., Ивойлов А.Ю., Архангельская И.И. Острый ринит в детском возрасте. *РМЖ.* 2012;(24):1496–1501. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Ostryy_rinit_v_detskom_vozraste/.
18. Денисова А.Р., Дронов И.А., Колосова Н.Г. Роль ирригационных солевых растворов в терапии ринитов у детей. *РМЖ.* 2014;(25):1846–1849. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Roly_irrigacionnyh_solevyh_rastvorov_v_terapii_rinitov_u_detey/.
19. Дронов И.А., Малахов А.Б. Возможности повышения эффективности и безопасности применения назальных деконгестантов у детей. *Эффективная фармакотерапия.* 2013;(39):4–8. Режим доступа: https://umedp.ru/upload/iblock/4f1/4f15e91cca6f24e9dcbca87a8b167146.pdf.
20. Ural A., Oktemer T.K., Kizil Y., Ileri F., Uslu S. Impact of Isotonic and Hypertonic Saline Solutions on Mucociliary Activity in Various Nasal Pathologies: Clinical Study. *J Laryngol Otol.* 2009;123(5):517–521. doi: 10.1017/S0022215108003964.

References

1. Baranov A.A., Lobzin Yu. V., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., Uskov A.N., Kulichenko T.V. et al. *Acute Respiratory Viral Infection (ARVI) in Children: Clinical Guidelines*. 2018. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2018. 33 p. (In Russ.) Available at: http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/ORVI-u-detej-2018.pdf.
2. Dronov I.A., Kovalenko E.A. The Use of Bacterial Lysate OM-85 in the Treatment of Acute Respiratory Tract Infections in Children (Literature Review). *Lechaschi Vrach Journal* 2020;(10):20–23. (In Russ.) doi: 10.26295/OS.2020.37.17.004.
3. Lytkina I.N. Analysis of the Incidence of Influenza and Other Respiratory Infections in Moscow during the 2009-2010 Epidemic Season. *Ezhenedel'nyy informatsionnyy byulleten' Rospotrebnadora = Rospotrebnadzor weekly newsletter.* 2010;(10):22–26. (In Russ.).
4. Denisova A.R., Maksimov M.L. Acute Respiratory Viral Infections: Etiology, Diagnosis, Modern View of Treatment. *RMZH. Meditsinskoe obozrenie = RMJ. Medical Review.* 2018;1(II):99–103. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_etiologiya_diagnostika_sovremennyy_vzglyad_na_lechenie/.
5. Geppe N.A., Glukhova M.V., Denisova A.R., Kolosova N.G., Shatalina S.I., Shakhnazarova M.D. Acute Respiratory Disorders in Children: Efficacy of Mucolytic Agents. *Doktor.Ru. Pediatriya = Doctor.Ru. Paediatrics.* 2015;(13):59–63. (In Russ.) Available at: https://journaldoctor.ru/catalog/pediatriya/effektivnost-mukoliticheskoy-terapii-pri-ostrykh-respiratornykh-zabolevaniyakh-u-detey/.
6. Rohilla A., Sharma V., Kumar S., Sonu. Upper respiratory tract infections: an overview. *Int J Curr Pharm Res.* 2013;5(3):1–3. Available at: https://innovareacademics.in/journal/ijcpr/Issues/Vol5Issue3/712.pdf.
7. Zakharova I.N. (ed.). *Paediatrics*. Moscow: Gruppa Remedium; 2019. 456 p. (In Russ.).
8. Revyakina V.A., Astafeva N.G., Il'ina N.I., Geppe N.A. *PRIMA: Pediatric Recommendations for Immunomodulatory Drugs in Ambulatory Practice (Consensus).* 2nd ed. Moscow: RG-Press; 2017. 80 p. (In Russ.) Available at: http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Pediatricheskie-rekomendatsii-po-immunomoduliruyushhim-preparatam-v-ambulatornoj-praktike-RADAR.pdf.
9. Kalyuzhin O.V. OM-85 in the Prevention/Treatment of Respiratory Infections and Exacerbations of Chronic Lung Diseases: Selection Criteria, Mechanisms and Evidence. *Lechaschi Vrach Journal*. 2018;(3):77–82. (In Russ.) Available at: https://lvrach.ru/2018/03/15436933.
10. Chiappini E., Parretti A., Becherucci P., Pierattelli M., Bonsignori F., Galli L., de Martino M. Parental and Medical Knowledge and Management of Fever in Italian Pre-School Children. *BMC Pediatr.* 2012;12:97. doi: 10.1186/1471-2431-12-97.
11. Lucas S., Leach M., Kumar S. Complementary and Alternative Medicine Utilisation for the Management of Acute Respiratory Tract Infection in Children: A Systematic Review. *Complement Ther Med.* 2018;37:158–167. doi: 10.1016/j.ctim.2018.03.001.
12. Sullivan J.E., Farrar H.C. Fever and Antipyretic Use in Children. *Pediatrics.* 2011;127(3):580–587. doi: 10.1542/peds.2010-3852.
13. Kanabar D.J. A Clinical and Safety Review of Paracetamol and Ibuprofen in Children. *Inflammopharmacology.* 2017;25(1):1–9. doi: 10.1007/s10787-016-0302-3.
14. Kanabar D. A Practical Approach to the Treatment of Low-Risk Childhood Fever. *Drugs R D.* 2014;14(2):45–55. doi: 10.1007/s40268-014-0052-x.
15. Geppe N.A., Malakhov A.B., Zaytseva 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 zhurnalu Consilium Medicum = Pediatrics. Appendix to the Journal Consilium Medicum.* 2017;(4):40–45. (In Russ.) Available at: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2017/ped2017_4/spornye-i-nereshennye-voprosy-v-terapii-kashlya-u-detey-v-ambulatornoy-praktike-/#.
16. Geppe N.A., Kolosova N.G. Trends in non-medicinal treatment of rhinitis in children. *Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum = Pediatrics. Appendix to the Journal Consilium Medicum.* 2012;(3):71–74. (In Russ.) Available at: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2012/ped2012_3/napravleniya-nemedikamentoznogo-lecheniya-rinitov-u-detey/.
17. Kryukov A.I., Ivoylov A.Yu., Arkhangel'skaya I.I. Acute rhinitis in children. *RMZH = RMJ.* 2012;(24):1496–1501. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Ostryy_rinit_v_detskom_vozraste/.
18. Denisova A.R., Dronov I.A., Kolosova N.G. The role of irrigation saline solutions in the treatment of rhinitis in children. *RMZH = RMJ.* 2014;(25):1846–1849. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Roly_irrigacionnyh_solevyh_rastvorov_v_terapii_rinitov_u_detey/.
19. Dronov I.A., Malakhov A.B. Opportunities of Improving the Efficacy and Safety of Use of Nasal Decongestants in Children. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2013;(39):4–8. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/upload/iblock/4f1/4f15e91cca6f24e9dcbca87a8b167146.pdf.
20. Ural A., Oktemer T.K., Kizil Y., Ileri F., Uslu S. Impact of Isotonic and Hypertonic Saline Solutions on Mucociliary Activity in Various Nasal Pathologies: Clinical Study. *J Laryngol Otol.* 2009;123(5):517–521. doi: 10.1017/S0022215108003964.

Информация об авторе:

Денисова Анита Робертовна, к.м.н., ассистент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: anita_d@mail.ru

Information about the author:

Anita R. Denisova, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Pediatric Diseases of the N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: anita_d@mail.ru

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-78-82

Обзорная статья / Review article

Респираторные инфекции сочетанной этиологии в клинической практике педиатра

С.В. Николаева[1]✉, ORCID: 0000-0003-3880-8112, e-mail: nikolaeva008@list.ru
Д.В. Усенко[1], e-mail: dusenko@rambler.ru
Ю.Н. Хлыповка[1], ORCID: 0000-0003-4821-676X, e-mail: ve-stu@mail.ru
С.В. Шабалина[1], e-mail: svs2810@pcr.ru
А.В. Горелов[1,2], ORCID: 0000-0001-9257-0171, e-mail: crie@pcr.ru

[1] Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 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

Острые респираторные инфекции занимают ведущие позиции в структуре инфекционной патологии у детей и являются одной из основных причин обращений к врачу. Чаще всего возбудителями острых респираторных инфекций являются вирусы. Все более значимой проблемой в последние годы становятся респираторные инфекции сочетанной этиологии, доля которых возрастает.

При сочетанных инфекциях клиническая диагностика затруднительна, что в очередной раз подчеркивает важность широкого внедрения высокочувствительных методов этиологической диагностики, в частности метода полимеразной цепной реакции. Данные о склонности к более тяжелому течению сочетанных инфекций по сравнению с моноинфекциями неоднозначны, что, по-видимому, зависит от конкретного возбудителя и уровня вирусной нагрузки. Еще одной актуальной проблемой острых респираторных инфекций у детей является частая регистрация сочетанной респираторно-вирусной и герпес-вирусной инфекций.

Клиническая картина острых инфекций респираторного тракта не отличается значительным разнообразием: лихорадка, симптомы интоксикации, кашель, заложенность носа, ринорея, боль/першение в горле и пр. Вместе с тем для ряда моноинфекций удается выявить патогномоничные симптомы, однако при сочетанных инфекциях такая клиническая диагностика представляет трудности, что позволяет говорить о важности этиологической диагностики, особенно метода полимеразной цепной реакции.

Все вышеизложенное, а также возраст и клинические проявления во многом определяют рациональный подбор противовирусной терапии, одновременно эффективной в отношении как респираторных вирусов, так и герпес-вирусов. Одним из таких препаратов является Циклоферон®, обладающий не только широким противовирусным спектром, но и высоким уровнем безопасности.

Включение препарата – индуктора интерферона в комплексную терапию ОРИ позволит уменьшить потребность в назначении других лекарственных средств, в т. ч. антибиотиков, и снизить медикаментозную нагрузку на организм.

Ключевые слова: дети, респираторные вирусы, герпес-вирусные инфекции, сочетанные инфекции, индуктор интерферона

Для цитирования: Николаева С.В., Усенко Д.В., Хлыповка Ю.Н., Шабалина С.В., Горелов А.В. Респираторные инфекции сочетанной этиологии в клинической практике педиатра. *Медицинский совет.* 2021;(1):78–82. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-78-82

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Respiratory infections of combined etiology in the clinical practice of the pediatrician

Svetlana V. Nikolaeva[1]✉, ORCID: 0000-0003-3880-8112, e-mail: nikolaeva008@list.ru
Denis V. Usenko[1], e-mail: dusenko@rambler.ru
Yuliya N. Khlypovka[1], ORCID: 0000-0003-4821-676X, e-mail: ve-stu@mail.ru
Svetlana V. Shabalina[1], e-mail: svs2810@pcr.ru
Aleksandr V. Gorelov[1,2], ORCID: 0000-0001-9257-0171, e-mail: crie@pcr.ru

[1] Central Research Institute of Epidemiology of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia
[2] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Acute respiratory infections hold the leading position in the structure of infectious pathology in children and are one of the main reasons for visits to the doctor. Most often causative agents of acute respiratory infections are viruses. In recent years, respiratory infections of combined etiology are becoming an increasingly significant problem, the proportion of which is increasing.

In co-infections, clinical diagnosis is difficult, which once again emphasizes the importance of the widespread introduction of highly sensitive etiological diagnostic methods, in particular polymerase chain reaction. Data on the tendency to a more severe

© Николаева С.В., Усенко Д.В., Хлыповка Ю.Н., Шабалина С.В., Горелов А.В., 2021

course of co-infections compared to mono-infections are ambiguous, which seems to depend on the specific causative agent and the level of viral load. Another urgent problem of acute respiratory infections in children is the frequent registration of concomitant respiratory viral and herpes virus infections.
The clinical picture of acute respiratory tract infections is not very diverse: fever, intoxication symptoms, cough, nasal congestion, rhinorrhea, sore throat, etc. At the same time, pathognomonic symptoms can be identified in some monoinfections, but in co-infections such clinical diagnosis is difficult, suggesting the importance of etiological diagnosis, especially polymerase chain reaction (PCR).
All of the above, as well as age and clinical manifestations largely determine the rational selection of antiviral therapy simultaneously effective against both respiratory viruses and herpes viruses. One such drug is Cycloferon, which has not only a broad antiviral spectrum, but also a high level of safety.
Inclusion of an interferon inducer in the treatment of acute respiratory infections will reduce the need to prescribe other drugs, including antibiotics, and reduce the medication load on the body.

Keywords: children, respiratory viruses, herpes virus infections, co-infections, interferon inducer

For citation: Nikolaeva S.V., Usenko D.V., Khlypovka Yu.N., Shabalina S.V., Gorelov A.V. Respiratory infections of combined etiology in the clinical practice of the pediatrician. *Medical Council = Meditsinskiy sovet.* 2021;(1):78–82. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-78-82.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) занимают ведущие позиции в структуре инфекционной патологии у детей и являются одной из основных причин обращений за медицинской помощью. Чаще всего возбудителями ОРИ являются вирусы, среди которых наибольшее значение имеют вирусы гриппа, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы парагриппа, риновирусы, аденовирусы. Несколько лет назад были описаны ранее неизвестные серотипы коронавирусов (NL63, HKU, SARS-CoV, MERS-CoV), бокавирусы и метапневмовирус, а в конце 2019 г. был открыт новый коронавирус SARS-CoV-2, вызывающий болезнь COVID-19. Помимо вирусов, за развитие ОРИ ответственны и пневмотропные бактерии: *Mycoplasma pneumoniae, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae* и др.

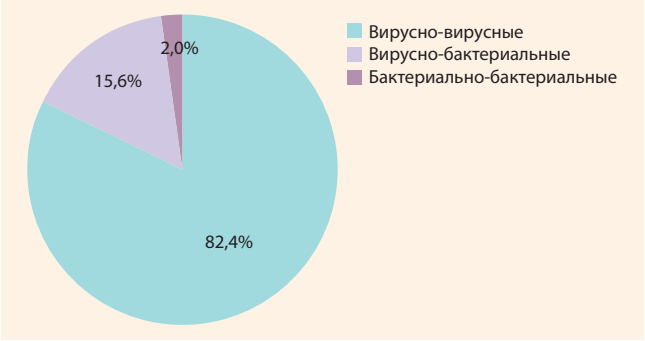
Наибольшие опасения традиционно вызывает грипп – вследствие высокой заболеваемости, способности вызывать эпидемии и пандемии, большой частоты госпитализации, высокой доли осложнений, а также наносимого экономического ущерба. В 2019 г. заболеваемость гриппом детей в РФ составила 95,92 на 100 тыс. населения, а прямой экономический ущерб от гриппозной инфекции, согласно данным государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году», превысил 1,6 млрд руб. Не менее значимыми являются и другие вирусы, вызывающие ОРИ, – в 2019 г. доля детей до 17 лет среди заболевших в РФ составила 71,6%, а ущерб для экономики страны составил 518 млрд руб.[1]

СОЧЕТАННЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Трендом последних лет является увеличение значимости сочетанных респираторных инфекций. Согласно данным литературы, чаще всего возбудителями респираторных сочетанных инфекций, так же как и моноинфекций, являются вирусы, при этом широко распространены сочетания, как правило, двух респираторных патогенов. В нашем исследовании, проведенном в 2017–2019 гг. в профильном стационаре г. Москвы, для определения этиологии ОРИ было обследовано 2 388 детей в возрасте до 17 лет. Критериями постановки диагноза сочетанной инфекции были следующие: клинические проявления ОРИ и выявление двух и более инфекционных агентов в первые 72 ч от начала болезни. В результате проведенного анализа выявили, что доля сочетанных инфекций в структуре расшифрованных ОРИ составила 25,1%. В 98% случаев за их развитие были ответственны респираторные вирусы, и только у 2% детей регистрировались бактериальные ассоциации (*рис.*). В общей этиологической структуре сочетанных ОРИ лидирующие позиции занимала риновирусная инфекция, на долю которой приходится 41,5% случаев инфицирования среди всех вирусных ОРИ.

Наши данные коррелируют с данными литературы, согласно которым частота сочетанных ОРИ регистрируется в 10–30% случаев. Так, в Италии острые инфекции дыха-

● ***Рисунок.*** Этиологическая структура ОРИ у госпитализированных детей (%)
● ***Figure.*** Etiological structure of ARI in hospitalised children (%)



[1] *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад.* М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2020. 299 с.

тельных путей сочетанной этиологии выявляли у 20,17% детей [1]. Во Франции у 13,3% детей были положительными пробы на два вируса, у 1,7% – на три и у 0,2% – на четыре вируса [2]. В Бразилии сочетанные респираторные вирусные инфекции регистрировали у 22,4–28,3% детей [3, 4], в Мексике – у 22,1% [5]. У тайваньских детей сочетанные ОРИ выявляли в 27% случаев [6]. Сочетание вирусов в разных исследованиях также было разным. Так, некоторые исследователи отмечают преобладание в структуре сочетанных ОРИ риновирусов [7, 8]. В Турции наиболее распространенной комбинацией была «риновирус + РС», при этом частота выявления сочетанных инфекций составила 10,2% [9]. В Греции сочетанные респираторные инфекции регистрировали у 23,6% детей, при этом чаще всего отмечали сочетание РС-вируса с гриппом (14,25%) [10]. E.T. Martin et al. установили, что сочетанная инфекция регистрируется у 18% детей, а наиболее часто выявляемый вирус – аденовирус (52% случаев), за ним следует коронавирус (50% случаев) [11]. L.C. Bonzel et al. выявили сочетанную вирусную инфекцию в 16,1% случаев, при этом комбинация «РС и бокавирус» была наиболее часто встречающейся (10,6% случаев) [12]. О. Курская с соавт. установили, что наиболее частыми сочетаниями были «РС + риновирус» и «грипп + РС», которые составили 13,5 и 12,3% всех случаев сочетанной инфекции соответственно [13]. Некоторые различия в приведенных данных связаны, по-видимому, с региональными особенностями, возрастом, контингентом и количеством обследованных детей, сезоном года при проведении исследования, критериями включения в исследование, техническими особенностями забора материала и методами лабораторной диагностики.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина острых инфекций респираторного тракта не отличается значительным разнообразием: лихорадка, симптомы интоксикации, кашель, заложенность носа, ринорея, боль/першение в горле и пр. Вместе с тем для ряда моноинфекций удается выявить патогномоничные симптомы, например, для гриппа характерна выраженность интоксикации и гипертермия выше 39 °С; для риновирусной инфекции – ринорея; для парагриппа – поражение, преимущественно гортани; для аденовирусной инфекции – выраженность и продолжительность катаральных проявлений в носоглотке. При сочетанных инфекциях подобная клиническая диагностика затруднительна, что в очередной раз подчеркивает важность широкого внедрения высокочувствительных методов этиологической диагностики (в частности, метода полимеразной цепной реакции – ПЦР). В свою очередь, трудности диагностики могут приводить к неоправданно частому назначению антибиотиков, что в последние годы представляет собой актуальную проблему, прежде всего из-за роста антибиотикорезистентности возбудителей инфекций.

Представленные в литературе данные о тяжести течения сочетанных инфекций достаточно противоречивы и не позволяют однозначно говорить о более тяжелом варианте по сравнению с моноинфекциями [7, 8, 11, 14–16]. Влияние сочетанной инфекции на клинические проявления, по-видимому, зависит от конкретного возбудителя: в частности, сочетание аденовируса и риновируса коррелировало с менее тяжелым течением болезни [11], в то время как сочетание РС с другим респираторным вирусом приводило к более выраженной лихорадке и более частому назначению антибактериальной терапии [15], а также от уровня вирусной нагрузки. Экспериментальное исследование, проведенное с использованием математического моделирования, показало, что один вирус может конкурентно блокировать репликацию другого вируса за субстраты «хозяина» – просто будучи первым [17].

Еще одной актуальной проблемой острых инфекций респираторного тракта у детей является частая регистрация сочетанной респираторно-вирусной и герпес-вирусной инфекций. Клиническая картина герпес-вирусных инфекций часто схожа с проявлениями ОРИ, однако особенности взаимодействия герпес-вирусов с клетками человека, длительное течение инфекционного процесса и, как следствие, изменение иммунологической реактивности организма диктуют необходимость назначения противовирусной терапии пациентам с клиническими проявлениями ОРИ и активными формами герпес-вирусных инфекций [18].

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

Все вышеизложенное, а также возраст и клинические проявления (тяжесть болезни, наличие осложнений и/или сопутствующих хронических соматических заболеваний) во многом определяют рациональный подбор противовирусной терапии. Необходимо отметить, что только у единичных препаратов есть доказанная эффективность в отношении как респираторных вирусов, так и герпес-вирусов. К таким препаратам можно отнести синтетический низкомолекулярный индуктор интерфероногенеза Циклоферон® (меглюмина акридонацетат). Циклоферон® является производным акридонуксусной кислоты, обладает широким спектром биологической активности: оказывает противовирусное, противовоспалительное, иммуномодулирующее действие. При введении в организм Циклоферон® активирует Т-лимфоциты и NK-клетки, нормализует баланс между CD4+ и CD8+, снижает уровень В-лимфоцитов в периферической крови, но увеличивает синтез высокоаффинных антител, а также синтез и активность ИФН-α. Препарат повышает уровень ИФН в органах и тканях, содержащих лимфоидные элементы, активирует фагоцитоз, способствует повышению чувствительности нейтрофилов к другим иммунокорректорам и экспрессии антигенов. Он является индуктором синтеза мРНК для ИФН-γ, интерлейкинов 1, 2, 6, индуцирует смешанный (Th1/Th2) тип иммунного ответа. К преимуществам Циклоферона можно отнести низкую токсичность, быстрое проникновение в кровь, низкий уровень связывания с белками сыворотки, высокую биодоступность в органах, тканях, биологических жидкостях организма, отсутствие метаболического расщепления в печени и кумулирования в организме [19–21].

Доказана клиническая эффективность и безопасность Циклоферона для лечения и профилактики ОРИ у детей.

Установлено, что Циклоферон® снижает число заболевших ОРИ детей в 2,4–4,9 раза, а при возникновении болезни изменяет степень тяжести инфекционного процесса в сторону преобладания легких форм, способствуя также уменьшению числа осложнений [20]. При профилактическом приеме Циклоферон® также способствует снижению числа заболевших ОРИ детей – в 2,9 раза по сравнению с показателем в контрольной группе (3,9% против 11,5% соответственно). В другом исследовании, проведенном у детей в возрасте от 7 до 10 лет в зимний период, показано, что из 524 детей, получавших Циклоферон®, заболели 5,5%, в то время как в контрольной группе, не получавшей никаких препаратов, — 39,3% детей. Переносимость препарата была хорошей, побочных эффектов не зарегистрировано [21–23]. Исследования, проведенные у детей, показали также преимущества профилактического назначения Циклоферона по сравнению с симптоматическими средствами. Так, в группе детей, получавших препарат, заболели 4 из 51 ребенка, в то время как в группе детей, получавших симптоматическую терапию, — 41 ребенок из 49. Анализ заболеваемости ОРИ у детей, получавших Циклоферон®, и у детей, получавших поливитамины (Ревит), показал, что легкие формы наблюдались у 83,3% детей, получавших Циклоферон®, и только у 35,3% детей, получавших Ревит. Тяжелых и осложненных форм ОРИ у детей, получавших Циклоферон®, не отмечено, в то время как у детей, получавших Ревит, названные формы регистрировались в 13,3 и 26,7% наблюдений. Циклоферон® позволил уменьшить длительность временной нетрудоспособности родителей, связанной с уходом за детьми, до 4,8 дня (по сравнению с 7,0 в контрольной группе) [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение особенностей течения и клинических проявлений респираторных инфекций сочетанной этиологии в комплексе с современными возможностями лабораторной диагностики должно способствовать оптимизации тактики ведения пациента. Включение препарата – индуктора ИФН (Циклоферон®) в комплексную терапию ОРИ позволит уменьшить потребность в назначении других лекарственных средств, в т. ч. антибиотиков, и снизить медикаментозную нагрузку на организм.

Поступила / Received 05.10.2020
Поступила после рецензирования / Revised 25.10.2020
Принята в печать / Accepted 01.12.2020

Список литературы

1. De Conto F., Conversano F., Medici M.C., Ferraglia F., Pinardi F., Arcangeletti M.C. et al. Epidemiology of human respiratory viruses in children with acute respiratory tract infection in a 3-year hospital-based survey in Northern Italy. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019;94(3):260–267. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.01.008.
2. Fillatre A., François C., Segard C., Duverlie G., Hecquet D., Pannier C. et al. Epidemiology and seasonality of acute respiratory infections in hospitalized children over four consecutive years (2012–2016). *J Clin Virol.* 2018;102:27–31. doi: 10.1016/j.jcv.2018.02.010.
3. Canela L.N.P., de Magalhães-Barbosa M.C., Raymundo C.E., Carney S., Siqueira M.M., Prata-Barbosa A., da Cunha A.J.L.A. Viral detection profile in children with severe acute respiratory infection. *Braz J Infect Dis.* 2018;22(5):402–411. doi: 10.1016/j.bjid.2018.09.001.
4. Góes L.G.B., Zerbinati R.M., Tateno A.F., de Souza A.V., Ebach F., Corman V.M. et al. Typical epidemiology of respiratory virus infections in a Brazilian slum. *J Med Virol.* 2020;92(8):1316–1321. doi: 10.1002/jmv.25636.
5. Wong-Chew R.M., García-León M.L., Noyola D.E., Gonzalez L.F.P., Meza J.G., Vilaseñor-Sierra A. et al. Respiratory viruses detected in Mexican children younger than 5 years old with community-acquired pneumonia: a national multicenter study. *Int J Infect Dis.* 2017;62:32–38. doi: 10.1016/j.ijid.2017.06.020.
6. Yen C.Y., Wu W.T., Chang C.Y., Wong Y.C., Lai C.C., Chan Y.J. et al. Viral etiologies of acute respiratory tract infections among hospitalized children – A comparison between single and multiple viral infections. *J Microbiol Immunol Infect.* 2019;52(6):902–910. doi: 10.1016/j.jmii.2019.08.013.
7. Chen J., Hu P., Zhou T., Zheng T., Zhou L., Jiang C., Pei X. Epidemiology and clinical characteristics of acute respiratory tract infections among hospitalized infants and young children in Chengdu, West China, 2009–2014. *BMC Pediatr.* 2018;18:216. doi: 10.1186/s12887-018-1203-y.
8. Goka E.A., Vallely P.J., Mutton K.J., Klapper P.E. Single, dual and multiple respiratory virus infections and risk of hospitalization and mortality. *Epidemiol Infect.* 2015;143:37–47. doi: 10.1017/S0950268814000302.
9. Appak Ö., Duman M., Belet N., Sayiner A.A. Viral respiratory infections diagnosed by multiplex polymerase chain reaction in pediatric patients. *J Med Virol.* 2019;91(5):731–737. doi: 10.1002/jmv.25379.
10. Antalis E., Oikonomopoulou Z., Kottaridi C., Kossyvakis A., Spathis A., Magkana M. et al. Mixed viral infections of the respiratory tract; an epidemiological study during consecutive winter seasons. *J Med Virol.* 2018;90(4):663–670. doi: 10.1002/jmv.25006.
11. Martin E.T., Kuypers J., Wald A., Englund J.A. Multiple versus single virus respiratory infections: viral load and clinical disease severity in hospitalized children. *Influenza Other Respir Viruses.* 2012;6(1):71–77. doi: 10.1111/j.1750-2659.2011.00265.x.
12. Bonzel L., Tenenbaum T., Schroten H., Schildgen O., Schweitzer-Krantz S., Adams O. Frequent detection of viral coinfection in children hospitalized with acute respiratory tract infection using a real-time polymerase chain reaction. *Pediat Infect Dis J.* 2008;27(7):589–594. doi: 10.1097/INF.0b013e3181694fb9.
13. Kurskaya O., Ryabichenko T., Leonova N., Shi W., Bi H., Sharshov K. et al. Viral etiology of acute respiratory infections in hospitalized children in Novosibirsk City, Russia (2013–2017). *PLoS One.* 2018;13(9):e0200117. doi: 10.1371/journal.pone.0200117.
14. Asner S.A., Science M.E., Tran D., Smieja M., Merglen A., Mertz D. Clinical disease severity of respiratory viral co-infection versus single viral infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(6):e99392. doi: 10.1371/journal.pone.0099392.
15. Franz A., Adams O., Willems R., Bonzel L., Neuhausen N. Schweizer-Krantz S. et al. Correlation of viral load of respiratory pathogens and co-infections with disease severity in children hospitalized for lower respiratory tract infection. *J Clin Virol.* 2010;48(4):239–245. doi: 10.1016/j.jcv.2010.05.007.
16. Harada Y., Kinoshita F., Yoshida L.M., Minh le N., Suzuki M., Morimoto K. et al. Does respiratory virus coinfection increases the clinical severity of acute respiratory infection among children infected with respiratory syncytial virus? *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(5):441–445. doi: 10.1097/INF.0b013e31828ba08c.
17. Pinky L., Dobrovolny H.M. Coinfections of the Respiratory Tract: Viral Competition for Resources. *PLoS One.* 2016;11(5):e0155589. doi: 10.1371/journal.pone.0155589.
18. Мелехина Е.В., Петухова Е.В., Чугунова О.Л., Горелов А.В. Рациональный подход к терапии детей с ОРВИ, протекающей на фоне активных форм герпес-вирусных инфекций. *Вопросы практической педиатрии.* 2016;11(6):36–44. doi: 10.20953/1817-7646-2016-6-36-44.
19. Сухинин В.П., Зарубаев В.В., Платонов В.Г., Коваленко А.Л., Ершов Ф.И. Защитное действие Циклоферона при экспериментальной гриппозной инфекции. *Вопросы вирусологии.* 2000;(5):26–30.
20. Романцов М.Г., Сологуб Т.В., Петров А.Ю., Коваленко А.Л. Циклоферон в лечении и экстренной профилактике респираторных вирусных инфекций и гриппа. *Рецепт.* 2011;(6):59–65. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=17242316.
21. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю., Смагина А.Н., Шульдяков А.А. Эффективность циклоферона и оценка его безопасности при респираторных вирусных инфекциях у детей. *Фундаментальные исследования.* 2012;(2):208–214. Режим доступа: https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=29429.
22. Исаков В.А., Романцов М.Г., Каболова И.В., Ерофеева М.К., Водейко Л.П., Смагина А.Н. Эффективность Циклоферона® в терапии и профилактике гриппа и ОРЗ. *РМЖ.* 2011;(23):1420–1425.. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Effektivnosty_Cikloferona_v_terapii_i_profilaktike_grippa_i_ORZ/.
23. Романцов М.Г., Горячева Л.Г., Бехтерева М.К. и др. Эффективность циклоферона при вирусных и бактериальных заболеваниях у детей (клинический обзор). *Антибиотики и химиотерапия.* 2010;55(11–12):39–51. Режим доступа: https://antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/344.
24. Романцов М.Г., Горячева Л.Г., Коваленко А.Л. Циклоферон - опыт применения в детской практике. *Детские инфекции.* 2008;7(4):62–68. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=11667212.

References

1. De Conto F., Conversano F., Medici M.C., Ferraglia F., Pinardi F., Arcangeletti M.C. et al. Epidemiology of human respiratory viruses in children with acute respiratory tract infection in a 3-year hospital-based survey in Northern Italy. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019;94(3):260–267. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.01.008.
2. Fillatre A., François C., Segard C., Duverlie G., Hecquet D., Pannier C. et al. Epidemiology and seasonality of acute respiratory infections in hospitalized children over four consecutive years (2012–2016). *J Clin Virol*. 2018;102:27–31. doi: 10.1016/j.jcv.2018.02.010.
3. Canela L.N.P., de Magalhães-Barbosa M.C., Raymundo C.E., Carney S., Siqueira M.M., Prata-Barbosa A., da Cunha A.J.L.A. Viral detection profile in children with severe acute respiratory infection. *Braz J Infect Dis*. 2018;22(5):402–411. doi: 10.1016/j.bjid.2018.09.001.
4. Góes L.G.B., Zerbinati R.M., Tateno A.F., de Souza A.V., Ebach F., Corman V.M. et al. Typical epidemiology of respiratory virus infections in a Brazilian slum. *J Med Virol*. 2020;92(8):1316–1321. doi: 10.1002/jmv.25636.
5. Wong-Chew R.M., García-León M.L., Noyola D.E., Gonzalez L.F.P., Meza J.G., Vilaseñor-Sierra A. et al. Respiratory viruses detected in Mexican children younger than 5 years old with community-acquired pneumonia: a national multicenter study. *Int J Infect Dis*. 2017;62:32–38. doi: 10.1016/j.ijid.2017.06.020.
6. Yen C.Y., Wu W.T., Chang C.Y., Wong Y.C., Lai C.C., Chan Y.J. et al. Viral etiologies of acute respiratory tract infections among hospitalized children – A comparison between single and multiple viral infections. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52(6):902–910. doi: 10.1016/j.jmii.2019.08.013.
7. Chen J., Hu P., Zhou T., Zheng T., Zhou L., Jiang C., Pei X. Epidemiology and clinical characteristics of acute respiratory tract infections among hospitalized infants and young children in Chengdu, West China, 2009–2014. *BMC Pediatr*. 2018;18:216. doi: 10.1186/s12887-018-1203-y.
8. Goka E.A., Vallely P.J., Mutton K.J., Klapper P.E. Single, dual and multiple respiratory virus infections and risk of hospitalization and mortality. *Epidemiol Infect*. 2015;143:37–47. doi: 10.1017/S0950268814000302.
9. Appak Ö., Duman M., Belet N., Sayiner A.A. Viral respiratory infections diagnosed by multiplex polymerase chain reaction in pediatric patients. *J Med Virol*. 2019;91(5):731–737. doi: 10.1002/jmv.25379.
10. Antalis E., Oikonomopoulou Z., Kottaridi C., Kossyvakis A., Spathis A., Magkana M. et al. Mixed viral infections of the respiratory tract; an epidemiological study during consecutive winter seasons. *J Med Virol*. 2018;90(4):663–670. doi: 10.1002/jmv.25006.
11. Martin E.T., Kuypers J., Wald A., Englund J.A. Multiple versus single virus respiratory infections: viral load and clinical disease severity in hospitalized children. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012;6(1):71–77. doi: 10.1111/j.1750-2659.2011.00265.x.
12. Bonzel L., Tenenbaum T., Schroten H., Schildgen O., Schweitzer-Krantz S., Adams O. Frequent detection of viral coinfection in children hospitalized with acute respiratory tract infection using a real-time polymerase chain reaction. *Pediat Infect Dis J*. 2008;27(7):589–594. doi: 10.1097/INF.0b013e3181694fb9.
13. Kurskaya O., Ryabichenko T., Leonova N., Shi W., Bi H., Sharshov K. et al. Viral etiology of acute respiratory infections in hospitalized children in Novosibirsk City, Russia (2013–2017). *PLoS One*. 2018;13(9):e0200117. doi: 10.1371/journal.pone.0200117.
14. Asner S.A., Science M.E., Tran D., Smieja M., Merglen A., Mertz D. Clinical disease severity of respiratory viral co-infection versus single viral infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(6):e99392. doi: 10.1371/journal.pone.0099392.
15. Franz A., Adams O., Willems R., Bonzel L., Neuhausen N. Schweizer-Krantz S. et al. Correlation of viral load of respiratory pathogens and co-infections with disease severity in children hospitalized for lower respiratory tract infection. *J Clin Virol*. 2010;48(4):239–245. doi: 10.1016/j.jcv.2010.05.007.
16. Harada Y., Kinoshita F., Yoshida L.M., Minh le N., Suzuki M., Morimoto K. et al. Does respiratory virus coinfection increases the clinical severity of acute respiratory infection among children infected with respiratory syncytial virus? *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(5):441–445. doi: 10.1097/INF.0b013e31828ba08c.
17. Pinky L., Dobrovolny H.M. Coinfections of the Respiratory Tract: Viral Competition for Resources. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155589. doi: 10.1371/journal.pone.0155589.
18. Melekhina E.V., Petukhova E.V., Chugunova O.L., Gorelov A.V. A rational approach to therapy of children with arvi against the background of active forms of herpes virus infections. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2016;11(6):36–44. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2016-6-36-44.
19. Sukhinin V.P., Zarubaev V.V., Platonov V.G., Kovalenko A.L., Ershov F.I. Protective effect of Cycloferon in experimental influenza infection. *Voprosy Virusologii = Problems of Virology*. 2000;(5):26–30. (In Russ.).
20. Romantsov M.G., Sologub T.V., Petrov A.Yu., Kovalenko A.L. Cycloferon in the treatment and emergency prevention of respiratory viral infections and influenza. *Retsept = Recipe*. 2011;(6):59–65. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=17242316.
21. Romantsov M.G., Melnikova I.Yu., Smagina A.N., Shuldyakov A.A. Efficacy of cycloferon and evaluation of its safety in respiratory viral infections in children. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research*. 2012;(2):208–214. Available at: https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=29429.
22. Isakov V.A., Romantsov M.G., Kabolova I.V., Erofeeva M.K., Vodeyko L.P., Smagina A.N. Efficacy of Cycloferon® in the treatment and prevention of influenza and ARI. *RMZh = RMJ*. 2011;(23):1420–1425. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Effektivnosty_Cikloferona_v_terapii_i_profilaktike_grippa_i_ORZ/.
23. Romantsov M.G., Goryacheva L.G., Bekhtereva M.K., Sologub T.V., Kovalenko A.L. Cycloferon Efficacy in Viral and Bacterial Diseases of Children (Clinical Review). *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2010;55(11–12):39–51. (In Russ.) Available at: https://antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/344.
24. Romantsov M.G., Goryacheva L.G., Kovalenko A.L. Tsikloferon - the experience of usage in children. *Detskie infektsii = Children Infections*. 2008;7(4):62–68. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=11667212.

Информация об авторах:

Николаева Светлана Викторовна, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; e-mail: nikolaeva008@list.ru
Усенко Денис Валерьевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; e-mail: dusenko@rambler.ru
Хлыповка Юлия Николаевна, к.м.н., младший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; e-mail: ve-stu@mail.ru
Шабалина Светлана Васильевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; e-mail: svs2810@pcr.ru
Горелов Александр Васильевич, чл.-корр. РАН, профессор, д.м.н., заместитель директора по научной работе, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; профессор кафедры детских болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: zdn@pcr.ru

Information about the authors:

Svetlana V. Nikolaeva, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology, 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
Denis V. Usenko, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology, 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: dusenko@rambler.ru
Yuliya N. Khlypovka, Cand. of Sci. (Med.), Junior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology, 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
Svetlana V. Shabalina, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology, 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: svs2810@pcr.ru
Aleksandr V. Gorelov, Corresponding Member of the RAS, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific Work, 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 Childhood Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: zdn@pcr.ru

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-84-92

Обзорная статья / Review article

Ингаляционное введение антибиотиков как способ повышения эффективности и безопасности терапии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и легких

В.Н. Дроздов[1], К.И. Арефьев[1], С.Ю. Сереброва[1,2]✉, e-mail: svetaserebrova@mail.ru, **И.А. Комиссаренко[3], Е.В. Ших[1], А.К. Стародубцев[1], Т.В. Марин[1], С.С. Шаронова[1]**

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

[2] Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

[3] Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Ингаляционные антибактериальные препараты с большей или меньшей эффективностью используются с 1940-х гг., что обусловлено возможностью таргетной доставки препаратов непосредственно в очаг инфекции в концентрациях, во много раз превосходящих МИК. Используемый принцип значительного повышения локальных концентраций антибактериальных средств расширяет возможности лечения инфекций, вызванных полирезистентными штаммами, и снижает антибиотикорезистентность в популяции. Ингаляционный способ доставки характеризуется высоким уровнем безопасности по причине отсутствия системного токсического действия, что позволяет снизить риск псевдомембранозного колита и других характерных осложнений антибактериальной терапии.

Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат – комбинированный препарат, включающий тиамфеникол и N-ацетилцистеин, что обуславливает его антибактериальную и муколитическую активность. Результаты клинических исследований продемонстрировали эффективность тиамфеникола глицинат ацетилцистеината в терапии острых и хронических бронхитов, хронической обструктивной болезни легких, внебольничных пневмоний, ларинготрахеита, риносинусита и других инфекций верхних и нижних дыхательных путей. В педиатрии препарат применяется для лечения бронхитов и пневмоний, особенно не поддающихся лечению другими антибактериальными препаратами, бронхиолитов, коклюша, муковисцидоза. В статье приведены данные по эффективности и безопасности препарата, содержащего тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат. Отмечены широкий спектр антибактериального действия, способность формировать высокие локальные концентрации антибактериального и муколитического компонентов в очаге инфекции, низкий риск развития серьезных побочных эффектов как у взрослых, так и у детей.

Топическое применение комбинированного препарата позволяет не только добиться выраженного клинического улучшения, но и снизить частоту использования системной антибактериальной терапии. По эффективности тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат не уступает макролидным антибиотикам.

Ключевые слова: бронхит, антибактериальная терапия, ингаляционная форма, тиамфеникол, N-ацетилцистеин

Для цитирования: Дроздов В.Н., Арефьев К.И., Сереброва С.Ю., Комиссаренко И.А., Ших Е.В., Стародубцев А.К., Марин Т.В., Шаронова С.С. Ингаляционное введение антибиотиков как способ повышения эффективности и безопасности терапии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и легких. *Медицинский совет.* 2021;(1):84–92. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-84-92.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Inhaled antibiotics to improve efficacy and safety in the treatment of upper airway and lung inflammatory diseases

Vladimir N. Drozdov[1], Konstantin I. Arefev[1], Svetlana Y. Serebrova[1,2]✉, e-mail: svetaserebrova@mail.ru, **Irina A. Komissarenko[3], Evgenia V. Shikh[1], Alexey K. Starodubtsev [1], Tatiana V. Marin[1], Svetlana S. Sharonova[1]**

[1] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

[2] Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

[3] Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Inhaled antibacterial drugs have been used since the 1940s with greater or lesser effectiveness, due to the possibility of targeted delivery of drugs directly to the infection site at concentrations higher than MICs. High local concentrations of

© Дроздов В.Н., Арефьев К.И., Сереброва С.Ю., Комиссаренко И.А., Ших Е.В., Стародубцев А.К. и т.д., 2021

antibacterial agents expand the possibilities of treating infections caused by multiresistant strains and reduces antibiotic resistance in the population. The inhaled delivery method is characterized by a high level of safety due to the absence of systemic toxic effects, which reduces the risk of pseudomembranous colitis and other complications of antibiotic therapy. Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate is a combined drug that includes thiamphenicol and N-acetylcysteine, which causes its antibacterial and mucolytic activity. The results of clinical studies have demonstrated the effectiveness of TGA in the treatment of acute and chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, community-acquired pneumonia, laryngotracheitis, rhinosinusitis and other infections of the upper and lower respiratory tract. In pediatrics, the drug is used to treat bronchitis and pneumonia, especially those that cannot be treated with other antibacterial drugs, bronchiolitis, whooping cough, and cystic fibrosis. The article presents data on the effectiveness and safety of containing TGA. A wide spectrum of antibacterial actions, the ability to form high local concentrations of antibacterial and mucolytic components in the focus of infection, a low risk of serious side effects in both adults and children are noted.

The topical use of the combination drug has proven to be effective not only in bringing about a pronounced clinical improvement, but also in reducing the frequency of use of systemic antibiotic therapy. The efficacy of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate is not inferior to macrolide antibiotics.

Keywords: bronchitis, antibiotic therapy, inhalation form, thiamphenicol, N-acetylcysteine

For citation: Drozdov V.N., Arefev K.I., Serebrova S.Yu., Komissarenko I.A., Shikh E.V., Starodubtsev A.K., Marin T.V., Sharonova S.S. Inhaled antibiotics to improve efficacy and reduce harm in the treatment of upper airway and lung inflammatory diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(1):84–92. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-84-92.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ингаляционные антибиотики использовались для лечения хронических инфекций дыхательных путей еще с 1940-х гг. [1]. Вначале предпринимались попытки ингаляционного введения препаратов, предназначенных для парентерального применения. Однако их гиперосмолярность и присутствие консервантов в лекарственных формах обусловливали значительное раздражающее действие в отношении слизистой оболочки бронхов и бронхоспазм. Значимое событие произошло в 1997 г., когда тобрамицин в ингаляционной форме был одобрен Food and Drug Administration, US (FDA) для применения у больных муковисцидозом с хронической инфекцией Pseudomonas aeruginosa [2]. Клинические преимущества, наблюдавшиеся при применении ингаляционной формы тобрамицина, сформировали перспективы использования данного пути введения для других антибиотиков в терапии ряда заболеваний верхних и нижних дыхательных путей: бронхоэктатической болезни, хронической обструктивной болезни легких, нозокомиальной пневмонии, микобактериальных инфекций, а также риносинуситов, ларингитов, трахеитов и тонзиллитов.

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Ингаляционное введение обеспечивает таргетную доставку высоких доз препаратов непосредственно к пораженным тканям. Такой высокоэффективный способ доставки обеспечивает достижение концентраций антибактериальных средств в очаге инфекции, во много раз превосходящих их минимальные ингибирующие концентрации (МИК). Помимо того, ингаляционный путь введения обеспечивает достижение высоких концентраций антибиотиков в мокроте, значительно более высоких, чем после внутривенного введения, а это особенно важно при лечении инфекций, вызванных полирезистентными штаммами, в т. ч. с точки зрения профилактики антибиотикорезистентности [3–9]. Также ингаляционный путь введения препаратов позволяет снизить риск развития системного токсического действия антибиотиков и предотвратить развитие псевдомембранозного колита [4–12]. Например, ингаляционное введение аминогликозидов позволяет избежать развитие нефротоксичности и ототоксичности, что особенно важно для пациентов с нарушением функции почек и у детей. Помимо этого, имеются доказательства того, что назначение ингаляционных антибиотиков сопровождается снижением общего количества используемых у одного пациента системных антибиотиков, а это важно с точки зрения возможностей снижения рисков распространения антибиотикорезистентности в стационарах и формирования программ рациональной антибиотикотерапии [13, 14].

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТИАМФЕНИКОЛА И АЦЕТИЛЦИСТЕИНА

Говоря об ингаляционных антибактериальных препаратах, важно отметить высокую эффективность их комбинаций. Одной из них является форма тиамфеникола глицината ацетилцистеината (ТГА). ТГА не имеет аналогов в силу того, что одновременно обладает противомикробным и муколитическим действием. Рассматривая эффективность и безопасность ТГА, важно разобрать клиническую фармакологию его компонентов, а именно тиамфеникола и N-ацетилцистеина.

Тиамфеникол – антибиотик из группы амфениколов, является синтетическим производным хлорамфеникола. Тиамфеникол имеет сходную структуру с хлорамфениколом, но отличается меньшей подверженностью биотрансформации за счет замещения нитрогруппы метилсульфоновой и обладает меньшей миело- и гепатотоксичностью. Рассматриваемое соединение оказывает бактериостатическое действие за счет ингибирования синтеза белка бактериальной клетки путем воздействия на субъединицу 50S-рибосомы. Тиамфеникол обладает широким спектром действия против основных возбудителей инфекции дыхательных путей, как грамположительных, так и грамотрицательных, особенно против анаэробов [15]. Его спектр действия охватывает C. pneumoniae, E. bacilli, M. catarrhalis, H. influenzae, S. pneumoniae и S. pyogenes, включая штаммы, продуци-

рующие b-лактамазу [16]. В отличие от хлорамфеникола, использование тиамфеникола не было связано ни с одним зарегистрированным случаем апластической анемии из-за отсутствия нитрогруппы в ароматическом кольце, ответственной за развитие данной патологии при применении хлорамфеникола, а также за возникновение синдрома Грея [17]. Отмечена активность тиамфеникола против внутриклеточных микроорганизмов. Чувствительность S. pneumoniae, Haemophilus influenzae, Chlamydophila pneumoniae (основных возбудителей респираторных инфекций) к тиамфениколу выше, чем к макролидам, тетрациклинам и ко-тримоксазолу [18–20]. Тиамфеникол успешно используется для лечения инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, вызванных большинством патогенов, устойчивых к пенициллину и/или эритромицину, и характеризуется низкой частотой перекрестной резистентности к другим антибиотикам [17, 20].

Вторым компонентом, входящим в состав ТГА, является N-ацетилцистеин. Он обладает свойствами универсального мукоактивного препарата и используется у лиц с респираторными заболеваниями, сопровождающимися мукостазом, уже на протяжении 50 лет. Муколитические свойства N-ацетилцистеина обусловлены наличием свободных сульфгидрильных групп в молекуле препарата, разрушающих дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к снижению ее вязкости и способности к адгезии. За счет способности стимулировать двигательную активность ресничек мерцательного эпителия и уменьшать гиперплазию бокаловидных клеток препарат обладает отчетливыми мукокинетическим и мукорегуляторным эффектами [21–23]. Наряду с мукоактивными свойствами, N-ацетилцистеин обладает антиоксидантной активностью, обусловленной, с одной стороны, наличием свободных тиоловых групп, которые способны взаимодействовать с активными формами кислорода, с другой – тем, что препарат является предшественником внутриклеточного глутатиона – одного из важнейших факторов защиты легочной ткани против воздействия эндогенных, экзогенных и токсичных агентов [24, 25]. Роль мукоактивных препаратов в лечении большинства инфекционно-воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей, сопровождающихся нарушением мукоцилиарного клиренса, вне всяких сомнений, значительна, но их применение ограничено четкими показаниями. В Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ХОБЛ предлагается назначать N-ацетилцистеин в терапии пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ с наличием персистирующего кашля и продукции мокроты, частых обострений ХОБЛ, особенно в случае отсутствия лечения ингаляционными глюкокортикостероидами [26]. В Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD) группа муколитиков не входит в число базисных препаратов, рекомендуемых для лечения заболевания, однако отмечено положительное влияние N-ацетилцистеина на частоту обострений ХОБЛ[1] [27, 28]. Для определения потенциальных групп больных, которым был бы полезен длительный прием этого препарата, требуются дальнейшие исследования. В недавно опубликованном метаанализе группы итальянских специалистов подчеркнута роль N-ацетилцистеина в предотвращении обострений хронического бронхита, не сопровождающегося бронхообструктивным синдромом [29]. Использование муколитиков уместно также при внебольничной пневмонии в качестве симптоматических препаратов, что, впрочем, не влияет на прогноз течения заболевания [30]. В то же время при лечении острого риносинусита применение N-ацетилцистеина нерационально [31], однако может рекомендоваться в дополнение к основным методам лечения хронической формы заболевания [32]. Среди механизмов, с помощью которых N-ацетилцистеин снижает количество обострений хронического бронхита и ХОБЛ, называют способность препарата уменьшать бактериальную колонизацию и подавлять адгезию ряда бактериальных агентов к эпителиальным клеткам ротоглотки и слизистой бронхов. Таким образом, можно выделить следующие преимущества N-ацетилцистеина: он высокоэффективен в отношении любого вида мокроты – слизистой, слизисто-гнойной, гнойной; разжижая густой вязкий секрет, N-ацетилцистеин облегчает отделение мокроты и значительно смягчает кашель; N-ацетилцистеин способен снижать адгезию бактерий на эпителиальных клетках слизистой оболочки бронхов благодаря уменьшению вязкости мокроты и увеличению мукоцилиарного транспорта; в ряде исследований выявлена способность N-ацетилцистеина препятствовать адгезии микроорганизмов на эпителии верхних дыхательных путей у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями респираторного тракта. Помимо прямого муколитического действия, N-ацетилцистеин обладает антиоксидантными и цитопротективными свойствами, способен обеспечить защиту органов дыхания от цитотоксического воздействия метаболитов воспаления, факторов окружающей среды и табачного дыма. Цитопротективное действие N-ацетилцистеина, тесно связанное с его антиоксидантными свойствами, определяет возможность его применения при различных заболеваниях и патологических состояниях. Известно, что N-ацетилцистеин улучшает выживаемость больных после трансплантации печени. Данное соединение оказывает комплексное влияние на иммунитет у ВИЧ-инфицированных пациентов, ослабляет токсическое действие ряда лекарственных препаратов, в частности ототоксический эффект гентамицина, у больных на гемодиализе; эффективно в профилактике псевдомембранозного колита, обусловленного применением антибиотиков. N-ацетилцистеин эффективен при острых отравлениях парацетамолом и другими токсическими веществами (альдегидами, фенолами, ртутью, мышьяком и др.) [33–35]. Однако в ряде ситуаций спра-

[1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Reports 2018. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf.

виться с инфекционно-воспалительным процессом в дыхательных путях при помощи одного лишь муколитика не удается, требуется своевременное назначение антибактериальной терапии. В случае одновременного приема N-ацетилцистеина и антибактериального препарата может существенно снижаться активность последнего из-за того, что N-ацетилцистеин обладает свободными тиоловыми группами и является активным комплексоном. В связи с этой особенностью при ингаляциях и инстилляциях N-ацетилцистеин не следует смешивать с антибактериальным препаратом, а принимаемые внутрь антибиотики следует использовать не ранее чем через 2 ч после приема N-ацетилцистеина во избежание их инактивации. Такого негативного эффекта лишен ТГА – уникальная комбинация представителей двух фармакологических групп.

ЭФФЕКТИВНОСТИ ТИАМФЕНИКОЛА ГЛИЦИНАТА АЦЕТИЛЦИСТЕИНАТА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Заболевания верхних (фарингиты, ларингиты, трахеиты, синуситы) и нижних (бронхиты, пневмонии, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхоэктатическая болезнь, бронхиальная астма и др.) дыхательных путей составляют треть в структуре причин всех амбулаторных обращений к терапевтам, педиатрам и врачам общей практики. По статистике, в среднем за год взрослый болеет ОРВИ не реже 2–3 раз, ребенок в зависимости от возраста – от 4 до 10 раз. В процессе развития вирусное заболевание может осложняться бактериальной инфекцией, что связано прежде всего с наличием относительного или абсолютного иммунодефицита и с нарушением мукоцилиарного транспорта [36, 37]. Рациональная терапия острых респираторных заболеваний у детей является актуальной проблемой, поскольку применение большого количества лекарственных препаратов в случаях затяжного течения острых респираторных заболеваний не всегда является успешным. Как показывает практика, частота назначения системных антибактериальных препаратов при различных заболеваниях респираторного тракта может составлять от 20 до 75% [38, 39]. Однако при большинстве острых неосложненных инфекций верхних и нижних дыхательных путей назначение системных антибактериальных препаратов результатов лечения не улучшает [39], что приводит к повышению риска побочных явлений, нарушению микробного биоценоза и может сопровождаться бактериальной суперинфекцией. Ограничительная политика применения системных антибактериальных препаратов способствует снижению носительства резистентности бактериальной флоры в популяции [40]. Согласно данным Межрегионарной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, основными возбудителями бактериальных респираторных инфекций остаются Streptococcus pneumoniae и Haemophilus influenzae. На фоне несбалансированного назначения антибиотиков за последние годы произошли значительные изменения в картине антибиотикорезистентности. Так, выявлены повышение резистентности S. pneumoniae к макролидам и снижение чувствительности некоторых его штаммов к стандартным дозам аминопенициллинов. Для предупреждения дальнейшего роста устойчивости микроорганизмов необходим сбалансированный подход к применению антибиотиков, который изложен в Распоряжении Правительства РФ от 25.09.2017 № 2045-р «Об утверждении Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации»[2]. Кроме того, приоритетной считается топическая антибиотикотерапия, позволяющая адресно поставлять антибиотики в очаг воспаления. Все чаще клиницисты отмечают негативные последствия антибактериальной терапии. По данным S. Hempel et al., до 30% побочных реакций приходится на антибиотик-ассоциированную диарею [41]. Недельный курс антибиотиков может нарушить микробиоту человека на длительный период, что повышает риск развития ряда заболеваний. Уничтожение нормальной микрофлоры кишечника после применения антибиотиков особенно сильно отражается на здоровье детей: повышается вероятность развития сахарного диабета 1-го типа, аллергии, ожирения [42–46]. Следует подчеркнуть, что при остром течении респираторных заболеваний верхних дыхательных путей системные антибиотики не только не предотвращают бактериальную суперинфекцию, но могут даже способствовать ее развитию из-за подавления нормальной флоры дыхательных путей [47]. Учитывая вышеизложенное, представляет интерес применение ингаляционных антибактериальных препаратов, обладающих достаточной безопасностью и эффективностью. К таким препаратам можно отнести комбинацию ТГА. Препарат не имеет аналогов в силу того, что одновременно обладает противомикробным и муколитическим действием. Проведение ингаляций при помощи небулайзера обеспечивает доставку препарата в мелкодисперсном виде к очагу инфекции.

Спектр заболеваний, при которых назначается ТГА, довольно обширен. В клинической практике врачей-терапевтов и пульмонологов к таким заболеваниям относятся острый и хронический бронхит, затяжная пневмония, абсцесс легких, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, области оториноларингологии: катаральный отит, синуситы, ларинготрахеит, профилактика и лечение обструктивных и инфекционных осложнений трахеостомии, подготовка к проведению фибробронхоскопии, бронхоаспирации. В хирургической практике – профилактика и лечение бронхолегочных осложнений после торакальных хирургических вмешательств (бронхопневмония, ателектаз); среди фтизиатрических форм заболеваний – неспецифические формы бронхитов, связанные с туберкулезом легких, недостаточность дренирования кавернозных очагов. В педиатрии препарат применяется

[2] Распоряжение Правительства РФ от 25.09.2017 № 2045-р «Об утверждении Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации». Режим доступа: https://www.legalacts.ru/doc/rasporjazhenie-pravitelstva-rf-ot-25092017-n-2045-r-ob-utverzhdenii/.

для лечения таких нозологий, как бронхиты и пневмонии, особенно не поддающиеся лечению другими антибактериальными препаратами, бронхиолиты, коклюш, муковисцидоз.

В клинической практике ТГА начал применяться довольно давно. Первые публикации по использованию ТГА при бронхолегочных заболеваниях датируются еще 1966 г. [48]. В 1975 г. группой швейцарских авторов проведено исследование антибактериальных и муколитических свойств препарата у больных (n = 45) с обострением хронического бронхита. Лечение при этом проводилось перорально (суточная доза тиамфеникола составляла 1500 мг). Наибольшая клиническая эффективность была отмечена к 4–5-му дню, а терапия одинаково хорошо переносилась всеми пациентами [49].

Возможно также использование препарата и при заболеваниях нижних дыхательных путей. В одном из клинических исследований сравнивались эффективность и безопасность ингаляционного введения ТГА и парентерального введения тиамфеникола у взрослых пациентов с инфекциями дыхательных путей (острый трахеобронхит и обострение хронического бронхита). Эффективность ТГА была несколько выше, при этом переносимость обоих препаратов была хорошей [50]. В российском исследовании были получены положительные результаты при использовании препарата через небулайзер у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [51]. Интерес представляет также исследование у взрослых пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей, вызванными C. pneumoniae, в котором была установлена сопоставимая эффективность тиамфеникола и кларитромицина [52].

Появление ингаляционной формы препарата позволило повысить не только эффективность, но и безопасность лечения. В 2002 г. в Италии проведено клиническое исследование по оценке эффективности и переносимости тиамфеникола глицината гидрохлорида и ТГА у онкологических пациентов [50]. Обследованы больные (n = 66), в основном курильщики, у которых развились инфекционно-воспалительные заболевания нижних дыхательных путей после проведения хирургического вмешательства по поводу опухоли гортани, носоглотки, ротовой полости или другого новообразования верхних дыхательных путей. Обе формы тиамфеникола назначались ингаляционно в дозе 500 мг на 11 дней. По окончании терапии у 90% пациентов оба режима терапии оценены исследователями как хороший и очень хороший, при этом очень хорошие результаты достигнуты у большей части больных на фоне терапии ТГА, нежели при лечении тиамфениколом глицинатом гидрохлоридом. Облегчение кашля наблюдалось в 39% случаев, повышение реологических свойств отделяемого секрета – в 64%. В целом лечение переносилось удовлетворительно, побочные эффекты возникли примерно у 5% больных. Отсутствие влияния лечения на показатели легочной функции, с одной стороны, является отражением безопасности активной муколитической и антибактериальной терапии, а с другой стороны, свидетельствует о необходимости продолжения приема бронхолитических препаратов в случае присутствия бронхообструктивного синдрома.

Внимание к ТГА в последние годы усилилось, что можно объяснить растущей потребностью в эффективных антибактериальных препаратах в условиях растущей устойчивости к АБП, которая представляет серьезную проблему современного здравоохранения [35, 53, 54]. С другой стороны, актуальным остается применение ТГА как ингаляционной альтернативы системному применению антибактериальных препаратов в лечении острого бронхита, поскольку место антибактериальной терапии данной нозологии остается предметом дискуссии до настоящего времени [55]. Еще более перспективным применение ТГА при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания можно рассматривать в детской популяции, поскольку ингаляционное введение способно оказывать быстрый терапевтический эффект и уменьшать риск развития нежелательных явлений. Введение лекарственного вещества в таком случае безболезненно, осуществляется в процессе естественного акта дыхания, при этом непосредственно в очаге инфекции создается высокая концентрация лекарственного препарата. В педиатрической практике накоплен достаточный опыт применения препарата при хронических заболеваниях легких у детей, а также при острых бронхитах бактериальной этиологии. На базе Университетской детской клинической больницы федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» проведено открытое пострегистрационное рандомизированное исследование в параллельных группах оценки эффективности и безопасности применения ТГА при острых бронхитах у детей. Под наблюдением находились дети (n = 150:71 мальчик, 79 девочек) в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст 9,9 ± 0,8 года) с ОРЗ, протекающим с клиническими явлениями бронхита. В исследование включались пациенты, у которых на 5–6-й день болезни не отмечалось улучшения состояния на фоне симптоматической терапии, или с признаками бактериальной инфекции. В начале наблюдения у всех больных отмечались респираторные симптомы, свидетельствующие в пользу острого бронхита (кашель, хрипы в легких), и симптомы интоксикации, в связи с этим все пациенты получили симптоматическую терапию (жаропонижающие средства при лихорадке выше 38,5 °С) и муколитики. К пятому дню наблюдения перед рандомизацией выявлено ухудшение состояния или отсутствие динамики на фоне проводимой терапии у всех пациентов, продолживших участие в исследовании. На фоне терапии наблюдалось улучшение состояния больных в обеих группах. Нежелательные явления в процессе лечения были зарегистрированы и у пациентов, получавших комбинацию ТГА, и в контрольной группе, при этом у 2 (2,2%) больных основной и у 5 (8,3%) пациентов контрольной группы эти явления были расценены как вероятно связанные с проводимой терапией. У пациентов основной группы на фоне

применения комбинации ТГА как побочный эффект регистрировались чиханье и кашель после ингаляции препарата. У пациентов контрольной группы отмечены побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (боли в эпигастрии, неустойчивый стул), что, скорее всего, связано с приемом системных антибиотиков. Ни в одном случае не потребовалось досрочного прекращения лечения. Таким образом, в группе пациентов, получавших системные антибактериальные препараты, побочные эффекты наблюдались несколько чаще. Следует подчеркнуть, что назначение системной антибактериальной терапии не потребовалось ни одному пациенту, получившему местную антибактериальную терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что топическое применение комбинированного препарата позволяет не только добиться выраженного клинического улучшения, но и снизить частоту использования системной антибактериальной терапии. По эффективности ТГА не уступал макролидным антибиотикам [52]. Таким образом, комбинированный лекарственный препарат ТГА, объединяющий в своем составе универсальный муколитический препарат N-ацетилцистеин и антибиотик широкого спектра действия тиамфеникол, может служить достойной альтернативной пероральному приему ряда мукоактивных средств и антибактериальных препаратов, используемых в лечении большинства инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания. Опираясь на доказательную базу, ТГА можно рекомендовать к применению у пациентов с обострением слизисто-гнойного и гнойного бронхита, при частых обострениях ХОБЛ, в особенности при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания, при обострении бронхоэктатической болезни или местном воспалении, ограниченном бронхоэктазами, при отсутствии системных воспалительных проявлений, острофазовых воспалительных показателей, но доказанном местном воспалении по данным цитологического и бактериологического анализов мокроты или бронхиального секрета. При анализе данных оториноларингологических обследований пациентов, применявших комбинацию ТГА ингаляционно, отмечено, что в ходе лечения у больных отмечается выраженная позитивная динамика риноскопической картины (уменьшение отечности слизистой полости носа, улучшение оттока и нормализация состава отделяемого), уменьшение размеров аденоидных вегетаций (со 2–3-й до 1–2-й степени), нормализация времени мукоцилиарного транспорта, нормализация слуха и восстановление функций слуховой трубы, улучшение носового дыхания. В заключение важно отметить, что при аденоидите на фоне затянувшегося бактериального ринита, осложненного тубоотитом, комбинацию ТГА рекомендуется использовать в качестве стартовой терапии [56]. Это позволяет в значительной степени ускорить наступление реконвалесценции, избежать инвазивных процедур и в ряде случаев отказаться от неоправданного назначения системных антибиотиков. Все вышесказанное свидетельствует об обоснованности и целесообразности применения комбинации ТГА для лечения пациентов в широкой клинической практике.

Поступила / Received 02.12.2020
Поступила после рецензирования / Revised 18.12.2020
Принята в печать / Accepted 18.12.2020

Список литературы

1. Kuhn R.J. Formulation of aerosolized therapeutics. *Chest*. 2001; 120(3 Suppl):94S–98S. doi: 10.1378/chest.120.3_suppl.94s.
2. Nightingale S.L. Tobramycin Inhalation Product Approved for Use in Cystic Fibrosis Therapy. *JAMA*. 1998;279(9):645. doi: 10.1001/jama.279.9.645-JFD80000-2-1.
3. Schreiber M.P., Shorr A.F. Inhaled antibiotics for the treatment of pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25(3):289–293. doi: 10.1097/MCP.0000000000000557.
4. Dhand R. The role of aerosolized antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. 2007;52(7):866–884. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17594731/.
5. Riethmüller J., Herrmann G., Graepler-Mainka U., Hellwig D., Heuer H.-E., Heyder S. et al. Sequential Inhalational Tobramycin-ColistinCombination in CF-Patients with Chronic P. Aeruginosa Colonization – an Observational Study. *Cell Physiol Biochem*. 2016;39(3):1141–1151. doi: 10.1159/000447821.
6. Aksamit T., Bandel T.J., Criollo M., De Soyza A., Elborn J.S., Operschall E. et al. The RESPIRE trials: Two phase III, randomized, multicentre, placebo-controlled trials of Ciprofloxacin Dry Powder for Inhalation (Ciprofloxacin DPI) in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Contemp Clin Trials*. 2017;58:78–85. doi: 10.1016/j.cct.2017.05.007.
7. Ioannidou E., Siempos I., Falagas M. Administration of antimicrobials via the respiratory tract for the treatment of patients with nosocomial pneumonia: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(6):1216–1226. doi: 10.1093/jac/dkm385.
8. Hudson R., Olson Blair B. Inhaled antibiotics for Gram-negative respiratory infections. *Future Med Chem*. 2011;3(13):1663–1677. doi: 10.4155/fmc.11.114.
9. Le J., Ashley E.D., Neuhauser M.M., Brown J., Gentry C., Klepser M.E. et al. Consensus summary of aerosolized antimicrobial agents: application of guideline criteria. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2010;30(6):562–584. doi: 10.1592/phco.30.6.562.
10. Goldstein I., Wallet F., Nicolas-Robin A., Ferrari F., Marquette C.-H., Rouby J.-J. Lung deposition and efficiency of nebulized amikacin during Escherichia coli pneumonia in ventilated piglets. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1375–1381. doi: 10.1164/rccm.200204-363OC.
11. Weers J. Inhaled antimicrobial therapy – barriers to effective treatment. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015;85:24–43. doi: 10.1016/j.addr.2014.08.013.
12. Lu Q., Yang J., Liu Z., Gutierrez C., Aymard G., Rouby J.-J. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by Pseudomonas aeruginosa. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(1):106–115. doi: 10.1164/rccm.201011-1894OC.
13. Niederman M., Chastre J., Corkery K., James B. Fink, Luyt C.-E., García M.S. BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia. *Intensive Care Med*. 2012;38:263–271. doi: 10.1007/s00134-011-2420-0.
14. Chastre J., Luyt C.-E. Optimising the duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir Rev*. 2007;16:40–44. doi: 10.1183/09059180.00010303.
15. Albini E., Belluco G., Berton M., Schioppacassi G., Ungheri D. In vitro antibacterial activity of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate against respiratory pathogens. *Arzneimittelforschung*. 1999;49(6):533–537. doi: 10.1055/s-0031-1300456.
16. Drago L., De Vecchi E., Fassina M.C., Mombelli B., Gismondo M.R. Serum and lung levels of thiamphenicol after administration of its glycinate N-acetylcysteinate ester in experimentally infected guinea pigs. *Int J Antimicrob Ag*. 2000;13(4):301–303. doi: 10.1016/s0924-8579(99)00130-2.

17. Turton J.A., Andrews C.M., Havard A.C., Robinson S., York M., Williams T.C., Gibson F.M. Haemotoxicity of thiamphenicol in the BALB/c mouse and Wistar Hanover rat. *Food Chem Toxicol*. 2002;40(12):1849–1861. doi: 10.1016/s0278-6915(02)00178-3.
18. Rizzato G. Antibiotics for aerosol intake in respiratory infections: pole position for tiamfenicol. *L'Internista Journal*. 2001;9(1):120.
19. Lombardi A., Drago L., De Vecchi E., Mombelli B., Gismondo M.R. Antimicrobial activity of thiamphenicol-glycinate-acetylcysteinate and other drugs against Chlamydia pneumoniae. *Arzneimittelforschung*. 2001;51(3):264–267. doi: 10.1055/s-0031-1300034.
20. Drago L., Fassina M.C., Mombelli B., De Vecchi E., Lombardi A., Gismondo M.R. Comparative effect of thiamphenicol glycinate, thiamphenicol glycinate N-acetylcysteinate, amoxicillin plus clavulanic acid, ceftriaxone and clarithromycin on pulmonary clearance of Haemophilus influenzae in an animal model. *Chemotherapy*. 2000;46(4):275–281. doi: 10.1159/000007299.
21. Sheffner A.L., Medler E.M., Jacobs L.W., Sarett H.P. The in vitro reduction in viscosity of human tracheobronchial secretions by acetylcysteine. *Am Rev Respir Dis*. 1964;90:721–729. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14211458/
22. Iravani J., Melville G.N., Horstmann G. N-Acetylcysteine and mucociliary activity in mammalian airways. *Arzne – imittelforschung*. 1978;28(2):250–254. Available at: https://europepmc.org/article/med/580387.
23. Olivieri D., Marsico S.A., Del Donno M. Improvement of mucociliary transport in smokers by mucolitics. *Eur J Resp Dis Suppl*. 1985;139:142–145. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3862608/.
24. Aruoma O.I., Halliwell B., Hoey B.M., Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *J Free Radic Biol Med*. 1989;6(6):593–597. doi: 10.1016/0891-5849(89)90066-X.
25. Rushworth G.F., Megson I.L. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacol Ther*. 2014;141(2):150–159. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.09.006.
26. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017;27(1):13–20. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
27. Zheng J.P., Wen F.Q., Bai C.X., Wan H.Y., Kang J., Chen P. et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, doubleblind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(3):187–194. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70286-8.
28. Poole P., Chong J., Cates C.J. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD001287. doi: 10.1002/14651858.CD001287.pub5.
29. Cazzola M., Calzetta L., Page C., Jardim J., Chuchalin A.G., Rogliani P., Matera M.G. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2015;24(137):451–461. doi: 10.1183/16000617.00002215.
30. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., Руднов В.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Пульмонология*. 2014;(4):13–48. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48.
31. Лопатин А.С. (ред.). *Острый риносинусит: клинические рекомендации*. М.: Российское общество ринологов; 2017. Режим доступа: http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2017/09/%D0%9E%D1%81%D1%82%D1%80%D1%8B%D0%B9-%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D1%81%D0%B8%D0%BD%D1%83%D1%81%D0%B8%D1%82-21.09.pdf.
32. Лопатин А.С. (ред.). *Хронический риносинусит: патогенез, диагностика и принципы лечения. Российское общество ринологов: клинические рекомендации*. М.: Практическая медицина; 2014. Режим доступа: https://osp.ru/netcat_files/userfiles/lvrach/Sinusit-recommendations.pdf.
33. Grandjean E.M., Berthet P., Ruffmann R., Leuenberger P. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published duble-blind, placebo controlled clinical trials. *Clin Ther*. 2000;22(2):209–221. doi: 10.1016/S0149-2918(00)88479-9.
34. Regueira F.M., Hernández J.L., Sola I., Cienfuegos J.A., Pardo F., Díez-Caballero A. et al. Ischemic damage prevention by N-acetylcysteine treatment of the donor before orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*. 1997;29(8):3347–3349. doi: 10.1016/s0041-1345(97)00937-8.
35. Белевский А.С., Княжеская Н.П. Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат: некоторые аспекты применения при острых и хронических легочных заболеваниях. *Практическая пульмонология*. 2017;(3):122–126. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=32290622.
36. Колобухина Л.В. Вирусные инфекции дыхательных путей. *РМЖ*. 2000;(13):559–564. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Virusnye_infekcii_dyhatelynyh_putey/.
37. Новиков Д.К., Новиков П.Д. *Клиническая иммунопатология. Руководство*. М.: Медицинская литература; 2009. 464 с.
38. Aabenhus R., Hansen M.P., Saust L.T., Bjerrum L. Characterisation of antibiotic prescriptions for acute respiratory tract infections in Danish general practice: a retrospective registry based cohort study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2017;27(1):37. doi: 10.1038/s41533-017-0037-7.
39. Kenealy T., Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD000247. doi: 10.1002/14651858.CD000247.pub3.
40. Яковлев В.П., Яковлев С.В. (ред.). *Рациональная антимикробная фармакотерапия*. М.: Литтерра; 2003.
41. Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R., Wang Z., Miles J.N., Shanman R. et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(18):1959–1969. doi: 10.1001/jama.2012.3507.
42. Meropol S.B., Russell Localio A., Metlay J.P. Risks and benefits associated with antibiotic use for acute respiratory infections: a cohort study. *Ann Fam Med*. 2013;11(2):165–172. doi: 10.1370/afm.1449.
43. Bailey L.C., Forrest C.B., Zhang P., Richards T.M., Livshits A., DeRusso P.A. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. *JAMA Pediatrics*. 2014;168(11):1063–1069. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.1539.
44. Jess T. Microbiota, antibiotics, and obesity. *NEJM*. 2014;371(26):2526–2528. doi: 10.1056/NEJMcibr1409799.
45. Bifulco M. Antibiotics exposure in obesity: an update of a complex relationship. *Endocrine*. 2015;48(1):12–13. doi: 10.1007/s12020-014-0421-9.
46. Стецюк О.У., Андреева И.В., Колосов А.В., Козлов Р.С. Безопасность и переносимость антибиотиков в амбулаторной практике. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2011;13(1):67–84. Режим доступа: https://cmac-journal.ru/publication/2011/1/cmac-2011-t13-n1-p067/.
47. Геппе Н.А., Дронов И.А., Колосова Н.Г. Эффективность применения тиамфеникола глицинат ацетилцистеината при острых бронхитах у детей. *РМЖ*. 2016;(3):386–390. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/pediatriya/Effektivnosty_primeneniya_tiamfenikola_glicinat_acetilcisteinata_pri_ostryh_bronhitah_u_detey/.
48. Melillo G., Chiummariello A., Scala G. On the use of a new molecular combination of acetylcysteine with thiamphenicol glycinate in bronchopulmonary suppurations. *G Ital Chemioter*. 1966;13(1):156–160. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5995799/
49. Bürgi H. Mucolytic and antibiotic effect of a new compound in chronic bronchitis. *Chemotherapy*. 1975;21(3–4):167–174. doi: 10.1159/000221857.
50. Grassi C., De Benedetto F. Recent clinical evidence of the efficacy and safety of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate and thiamphenicol glycinate. *J Chemother*. 2002;14(3):279–284. doi: 10.1179/joc.2002.14.3.279.
51. Овчаренко С.И., Капустина В.А., Сон Е.А. Успешное применение ингаляционной формы флуимуцил-антибиотика ИТ в комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания. *Фарматека*. 2010;(11):42–45. Режим доступа: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7865.
52. Todisco T., Eslami A., Baglioni S., Todisco C. An open, comparative pilot study of thiamphenicol glycinate hydrochloride vs clarithromycin in the treatment of acute lower respiratory tract infections due to Chlamydia pneumonia. *J Chemother*. 2002;14(3):265–271. doi: 10.1179/joc.2002.14.3.265.
53. Колосова Н.Г., Дронов И.А. Топическая ингаляционная антибактериальная терапия респираторных инфекций у детей. *РМЖ*. 2017;(5):319–321. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/pediatriya/Topicheskaya_ingalyacionnaya_antibakterialynaya_terapiya_respiratornyh_infekciy_u_detey/
54. Serra A., Schito G.C., Nicoletti G., Fadda G. A therapeutic approach in the treatment of infections of the upper airways: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in sequential treatment (systemic-inhalatory route). *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2017;20(3):607–617. doi: 10.1177/03946320702000319.
55. Трушенко Н.В., Белевский А.С. Этиотропная терапия острого бронхита: дискуссия продолжается. *Практическая пульмонология*. 2017;(2):37–47. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=30538914.
56. Морозова С.В., Свистушкин В.М., Карапетян Л.С. Ингаляционная мультинаправленная терапия острого риносинусита. *Медицинский совет*. 2019;(8):28–32. doi: 10.21518/2079-701X-2019-8-28-32.

References

1. Kuhn R.J. Formulation of aerosolized therapeutics. *Chest*. 2001;120(3 Suppl):94S–98S. doi: 10.1378/chest.120.3_suppl.94s.
2. Nightingale S.L. Tobramycin Inhalation Product Approved for Use in Cystic Fibrosis Therapy. *JAMA*. 1998;279(9):645. doi: 10.1001/jama.279.9.645-JFD80000-2-1.
3. Schreiber M.P., Shorr A.F. Inhaled antibiotics for the treatment of pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25(3):289–293. doi: 10.1097/MCP.0000000000000557.
4. Dhand R. The role of aerosolized antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. 2007;52(7):866–884. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17594731/.
5. Riethmüller J., Herrmann G., Graepler-Mainka U., Hellwig D., Heuer H.-E., Heyder S. et al. Sequential Inhalational Tobramycin-ColistinCombination in CF-Patients with Chronic P. Aeruginosa Colonization – an Observational Study. *Cell Physiol Biochem*. 2016;39(3):1141–1151. doi: 10.1159/000447821.
6. Aksamit T., Bandel T.J., Criollo M., De Soyza A., Elborn J.S., Operschall E. et al. The RESPIRE trials: Two phase III, randomized, multicentre, placebo-controlled trials of Ciprofloxacin Dry Powder for Inhalation (Ciprofloxacin DPI) in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Contemp Clin Trials*. 2017;58:78–85. doi: 10.1016/j.cct.2017.05.007.
7. Ioannidou E., Siempos I., Falagas M. Administration of antimicrobials via the respiratory tract for the treatment of patients with nosocomial pneumonia: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(6):1216–1226. doi: 10.1093/jac/dkm385.
8. Hudson R., Olson Blair B. Inhaled antibiotics for Gram-negative respiratory infections. *Future Med Chem*. 2011;3(13):1663–1677. doi: 10.4155/fmc.11.114.
9. Le J., Ashley E.D., Neuhauser M.M., Brown J., Gentry C., Klepser M.E. et al. Consensus summary of aerosolized antimicrobial agents: application of guideline criteria. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2010;30(6):562–584. doi: 10.1592/phco.30.6.562.
10. Goldstein I., Wallet F., Nicolas-Robin A., Ferrari F., Marquette C.-H., Rouby J.-J. Lung deposition and efficiency of nebulized amikacin during Escherichia coli pneumonia in ventilated piglets. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1375–1381. doi: 10.1164/rccm.200204-363OC.
11. Weers J. Inhaled antimicrobial therapy – barriers to effective treatment. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015;85:24–43. doi: 10.1016/j.addr.2014.08.013.
12. Lu Q., Yang J., Liu Z., Gutierrez C., Aymard G., Rouby J.-J. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by Pseudomonas aeruginosa. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(1):106–115. doi: 10.1164/rccm.201011-1894OC.
13. Niederman M., Chastre J., Corkery K., James B. Fink, Luyt C.-E., García M.S. BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia. *Intensive Care Med*. 2012;38:263–271. doi: 10.1007/s00134-011-2420-0.
14. Chastre J., Luyt C.-E. Optimising the duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir Rev*. 2007;16:40–44. doi: 10.1183/09059180.00010303.
15. Albini E., Belluco G., Berton M., Schioppacassi G., Ungheri D. In vitro antibacterial activity of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate against respiratory pathogens. *Arzneimittelforschung*. 1999;49(6):533–537. doi: 10.1055/s-0031-1300456.
16. Drago L., De Vecchi E., Fassina M.C., Mombelli B., Gismondo M.R. Serum and lung levels of thiamphenicol after administration of its glycinate N-acetylcysteinate ester in experimentally infected guinea pigs. *Int J Antimicrob Ag*. 2000;13(4):301–303. doi: 10.1016/s0924-8579(99)00130-2.
17. Turton J.A., Andrews C.M., Havard A.C., Robinson S., York M., Williams T.C., Gibson F.M. Haemotoxicity of thiamphenicol in the BALB/c mouse and Wistar Hanover rat. *Food Chem Toxicol*. 2002;40(12):1849–1861. doi: 10.1016/s0278-6915(02)00178-3.
18. Rizzato G. Antibiotics for aerosol intake in respiratory infections: pole position for tiamfenicol. *L'Internista Journal*. 2001;9(1):120.
19. Lombardi A., Drago L., De Vecchi E., Mombelli B., Gismondo M.R. Antimicrobial activity of thiamphenicol-glycinate-acetylcysteinate and other drugs against Chlamydia pneumoniae. *Arzneimittelforschung*. 2001;51(3):264–267. doi: 10.1055/s-0031-1300034.
20. Drago L., Fassina M.C., Mombelli B., De Vecchi E., Lombardi A., Gismondo M.R. Comparative effect of thiamphenicol glycinate, thiamphenicol glycinate N-acetylcysteinate, amoxicillin plus clavulanic acid, ceftriaxone and clarithromycin on pulmonary clearance of Haemophilus influenzae in an animal model. *Chemotherapy*. 2000;46(4):275–281. doi: 10.1159/000007299.
21. Sheffner A.L., Medler E.M., Jacobs L.W., Sarett H.P. The in vitro reduction in viscosity of human tracheobronchial secretions by acetylcysteine. *Am Rev Respir Dis*. 1964;90:721–729. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14211458/.
22. Iravani J., Melville G.N., Horstmann G. N-Acetylcysteine and mucociliary activity in mammalian airways. *Arzne – imittelforschung*. 1978;28(2):250–254. Available at: https://europepmc.org/article/med/580387.
23. Olivieri D., Marsico S.A., Del Donno M. Improvement of mucociliary transport in smokers by mucolitics. *Eur J Resp Dis Suppl*. 1985;139:142–145. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3862608/.
24. Aruoma O.I., Halliwell B., Hoey B.M., Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *J Free Radic Biol Med*. 1989;6(6):593–597. doi: 10.1016/0891-5849(89)90066-X.
25. Rushworth G.F., Megson I.L. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacol Ther*. 2014;141(2):150–159. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.09.006.
26. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I. et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2017;27(1):13–20. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
27. Zheng J.P., Wen F.Q., Bai C.X., Wan H.Y., Kang J., Chen P. et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, doubleblind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(3):187–194. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70286-8.
28. Poole P., Chong J., Cates C.J. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD001287. doi: 10.1002/14651858.CD001287.pub5.
29. Cazzola M., Calzetta L., Page C., Jardim J., Chuchalin A.G., Rogliani P., Matera M.G. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2015;24(137):451–461. doi: 10.1183/16000617.00002215.
30. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S., Avdeev S.N., Tyurin I.E., Rudnov V.A. et al. Clinical guidelines on diagnosis, treatment and prevention of severe community acquired pneumonia in adults. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2014;(4):13–48. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48.
31. Lopatin A.S. (ed.). *Acute rhinosinusitis: clinical guidelines*. Moscow: Russian Society of Rhinologists; 2017. (In Russ.) Available at: http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2017/09/%D0%9E%D1%81%D1%82%D1%80%D1%8B%D0%B9-%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D1%81%D0%B8%D0%BD%D1%83%D1%81%D0%B8%D1%82-21.09.pdf.
32. Lopatin A.S. (ed.). *Chronic rhinosinusitis: pathogenesis, diagnosis and treatment principles. Russian Society of Rhinologists: Clinical Guidelines*. Moscow: Practical Medicine; 2014. (In Russ.) Available at: https://osp.ru/netcat_files/userfiles/lvrach/Sinusit-recommendations.pdf.
33. Grandjean E.M., Berthet P., Ruffmann R., Leuenberger P. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published duble-blind, placebo controlled clinical trials. *Clin Ther*. 2000;22(2):209–221. doi: 10.1016/S0149-2918(00)88479-9.
34. Regueira F.M., Hernández J.L., Sola I., Cienfuegos J.A., Pardo F., Díez-Caballero A. et al. Ischemic damage prevention by N-acetylcysteine treatment of the donor before orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*. 1997;29(8):3347–3349. doi: 10.1016/s0041-1345(97)00937-8.
35. Belevskiy A.S., Knyazheskaya N.P. Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate for the treatment of acute and chronic pulmonary diseases. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology*. 2017;(3):122–126. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=32290622.
36. Kolobukhina L.V. Viral infection of the respiratory tract. *RMZH = RMJ*. 2000;(13):559–564. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Virusnye_infekcii_dyhatelynyh_putey/.
37. Novikov D.K., Novikov P.D. *Clinical immunopathology Guide*. Moscow: Medical Literature; 2009. 464 p. (In Russ.).
38. Aabenhus R., Hansen M.P., Saust L.T., Bjerrum L. Characterisation of antibiotic prescriptions for acute respiratory tract infections in Danish general practice: a retrospective registry based cohort study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2017;27(1):37. doi: 10.1038/s41533-017-0037-7.
39. Kenealy T., Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD000247. doi: 10.1002/14651858.CD000247.pub3.
40. Yakovlev V.P., Yakovlev S.V. (ed.). *Rational antimicrobial pharmacotherapy*. Moscow: Litterra; 2003. (In Russ.).
41. Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R., Wang Z., Miles J.N., Shanman R. et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(18):1959–1969. doi: 10.1001/jama.2012.3507.

42. Meropol S.B., Russell Localio A., Metlay J.P. Risks and benefits associated with antibiotic use for acute respiratory infections: a cohort study. *Ann Fam Med*. 2013;11(2):165–172. doi: 10.1370/afm.1449.
43. Bailey L.C., Forrest C.B., Zhang P., Richards T.M., Livshits A., DeRusso P.A. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. *JAMA Pediatrics*. 2014;168(11):1063–1069. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.1539.
44. Jess T. Microbiota, antibiotics, and obesity. *NEJM*. 2014;371(26):2526–2528. doi: 10.1056/NEJMcibr1409799.
45. Bifulco M. Antibiotics exposure in obesity: an update of a complex relationship. *Endocrine*. 2015;48(1):12–13. doi: 10.1007/s12020-014-0421-9.
46. Stetsiouk O.U., Andreeva I.V., Kolosov A.V., Kozlov R.S. Safety and Efficacy of Antibiotics Used in Outpatient Setting. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2011;13(1):67–84. (In Russ.) Available at: https://cmac-journal.ru/publication/2011/1/cmac-2011-t13-n1-p067/.
47. Geppe N.A., Dronov I.A., Kolosova N.G. Efficacy of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in acute bronchitis in children. *RMZh = RMJ*. 2016;(3):386–390. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/pediatriya/Effektivnosty_primeneniya_tiamfenikola_glicinat_acetilcisteinata_pri_ostryh_bronhitah_u_detey/.
48. Melillo G., Chiummariello A., Scala G. On the use of a new molecular combination of acetylcysteine with thiamphenicol glycinate in bronchopulmonary suppurations. *G Ital Chemioter*. 1966;13(1):156–160. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5995799/.
49. Bürgi H. Mucolytic and antibiotic effect of a new compound in chronic bronchitis. *Chemotherapy*. 1975;21(3–4):167–174. doi: 10.1159/000221857.
50. Grassi C., De Benedetto F. Recent clinical evidence of the efficacy and safety of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate and thiamphenicol glycinate. *J Chemother*. 2002;14(3):279–284. doi: 10.1179/joc.2002.14.3.279.
51. Ovcharenko S.I., Kapustina V.A., Son E.A. Successful application of inhalation form of thiamphenicol glycine in complex therapy of infectious and inflammatory diseases of respiratoryorgans. *Farmateka*. 2010;(11):42–45. (In Russ.) Available at: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7865.
52. Todisco T., Eslami A., Baglioni S., Todisco C. An open, comparative pilot study of thiamphenicol glycinate hydrochloride vs clarithromycin in the treatment of acute lower respiratory tract infections due to Chlamydia pneumonia. *J Chemother*. 2002;14(3):265–271. doi: 10.1179/joc.2002.14.3.265.
53. Kolosova N.G., Dronov I.A. Topical inhalation antibacterial therapy of respiratory infections in children. *RMZH = RMJ*. 2017;(5):319–321. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/pediatriya/Topicheskaya_ingalyacionnaya_antibakterialynaya_terapiya_respiratornyh_infekciy_u_detey/
54. Serra A., Schito G.C., Nicoletti G., Fadda G. A therapeutic approach in the treatment of infections of the upper airways: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in sequential treatment (systemic-inhalatory route). *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2017;20(3):607–617. doi: 10.1177/039463200702000319.
55. Trushenko N.V., Belevskiy A.S. Etiotropic therapy of acute bronchitis: the discussion continues. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology*. 2017;(2):37–47. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=30538914.
56. Morozova S.V., Svistushkin V.M., Karapetyan L.S. Multidirectional inhalation therapy of acute rhinosinusitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(8):28–32. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-8-28-32.

Информация об авторах:

Дроздов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-0535-2916

Арефьев Константин Игоревич, клинический ординатор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0003-1436-6671

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., главный научный сотрудник, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-7163-7119; e-mail: svetaserebrova@mail.ru

Комиссаренко Ирина Арсеньевна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0001-5621-2721

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0001-6589-7654

Стародубцев Алексей Константинович, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0001-9842-4503

Марин Татьяна Висентевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-8974-4457

Шаронова Светлана Сергеевна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-9215-9339

Information about the authors:

Vladimir N. Drozdov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991; ORCID: 0000-0002-0535-2916

Konstantin I. Arefev, Clinical Resident of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0003-1436-6671

Svetlana Y. Serebrova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991; Scientific Center of Expertise of Medical Devices; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051; ORCID: 0000-0002-7163-7119; e-mail: svetaserebrova@mail.ru

Irina A. Komissarenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0001-5621-2721

Evgenia V. Shikh, Dr. of Sci. (Med.), Chair of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0001-6589-7654

Alexey K. Starodubtsev, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0001-9842-4503

Tatiana V. Marin, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-8974-4457

Svetlana S. Sharonova, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-9215-9339

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-93-98

Оригинальная статья / Original article

Эффективность элиминационно-ирригационной терапии у детей с аллергическим ринитом и рекуррентными респираторными заболеваниями

Т.Г. Маланичева[1], ORCID: 0000-0002-7027-0319, e-mail: tgmal@mail.ru
Н.В. Зиатдинова[1]✉, ORCID: 0000-0002-4296-1198, e-mail: ziatdin@mail.ru
Г.С. Гатауллина[2], e-mail: guzel.gataullina@tatar.ru

[1] Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49
[2] Детская городская клиническая больница №7; 420037, Россия, Казань, ул. Айдарова, д. 2а

Резюме

Введение. Несмотря на новые методы диагностики, помогающие в понимании этиопатогенеза острых респираторных заболеваний, и разнообразие лекарственных препаратов для эффективной терапии, заболевания респираторного тракта сохраняют первое место в структуре общей заболеваемости как у детей, так и у взрослых. Наиболее подвержены заболеваниям часто болеющие дети, особенно в возрасте от 3 до 6 лет. Именно у них регистрируется около 75% всех случаев острых респираторных инфекций и нередко отсутствует положительная динамика на фоне лечебно-профилактических мероприятий. В статье обсуждается взаимосвязь аллергического ринита и рекуррентных респираторных заболеваний.

Материалы и методы. Рассматривается возможность и эффективность комплексного лечения аллергического ринита у 65 часто болеющих детей в возрасте от 3 до 12 лет. Основная группа – 35 детей, которым в состав традиционной противоаллергической терапии включен изотонический раствор морской соли в форме спрея в возрастной дозе в течение 10 дней. Группа сравнения – 30 детей, которые получали только традиционную противоаллергическую терапию, которая в сравниваемых группах была сопоставима. Пациентам проводили углубленное клиническое, специфическое аллергологическое обследования, а также оценку показателей атопического типа реагирования мукозального иммунитета, включая определение уровня эозинофилов, sIgE и концентрацию IL-4 в назальном секрете.

Результаты. Так, наблюдение в динамике в течение 12 мес. за детьми с АР показало, что в основной группе частота ОРЗ за год снизилась в 1,4 раза и составила в среднем 5,2 раза, а в группе сравнения – 7,3 раза ($p < 0,05$).

Выводы. У детей с рекуррентными респираторными заболеваниями, страдающих аллергическим ринитом, проведенная комплексная противоаллергическая терапия с включением в ее состав элиминационно-ирригационной терапии препаратом на основе изотонического раствора морской соли привела к уменьшению активности маркеров аллергического воспаления в слизистой оболочке полости носа, что подтверждается снижением уровня эозинофилов, секреторного IgE и IL-4 в назальном секрете на фоне снижения частоты острых респираторных заболеваний за время наблюдения в течение года.

Ключевые слова: респираторные заболевания, дети, элиминационно-ирригационная терапия, аллергический ринит, изотонический раствор, морская соль, спрей

Для цитирования: Маланичева Т.Г., Зиатдинова Н.В., Гатауллина Г.С. Эффективность элиминационно-ирригационной терапии у детей с аллергическим ринитом и рекуррентными респираторными заболеваниями. *Медицинский совет*. 2021;(1):93–98. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-93-98.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficiency of elimination-irrigation therapy in children with allergic rhinitis and recurrent respiratory

Tatyana G. Malanicheva[1], ORCID: 0000-0002-7027-0319, e-mail: tgmal@mail.ru
Nelli V. Ziatdinova[1]✉, ORCID: 0000-0002-4296-1198, e-mail: ziatdin@mail.ru
Guzel S. Gataullina[2], e-mail: guzel.gataullina@tatar.ru

[1] Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia
[2] City Children's Clinical Hospital № 7; 2a, Aydarova St., Kazan, 420000, Russia

Abstract

Introduction. Despite new diagnostic methods contributing to an understanding of the etiopathogenesis of acute respiratory tract diseases and a variety of drugs for effective therapy, respiratory tract diseases continue to stand first in the overall morbidity profile in both children and adults. Frequently ill children are most susceptible to diseases, especially at the age of 3 to 6 years old, which accounts for up to 75% of all acute respiratory infection cases and shows no positive response to the medical-preventive activities. The article discusses the relationship between allergic rhinitis and recurrent respiratory diseases.

Materials and methods. The possibility and effectiveness of complex treatment of allergic rhinitis in 65 frequently ill children aged 3 to 12 years are considered. The main group consisted of 35 children who were included in the traditional anti-allergic therapy with an isotonic solution of sea salt in an age-related dose for 10 days. The comparison group consisted of 30 children

© Маланичева Т.Г., Зиатдинова Н.В., Гатауллина Г.С., 2021

who received only traditional anti-allergic therapy, which was comparable in the compared groups. Patients underwent in-depth clinical and specific allergological examinations, as well as assessment of atopic response parameters of mucosal immunity, including determination of eosinophil levels, side, and Il-4 concentrations in nasal secretions.
Results. Thus, the 12-month follow-up control over children with AR showed that the annual frequency of ARIs in the treatment group decreased by 1.4 times and, when averaged, was 5.2 cases, while in the comparison group it was 7.3 cases $p < 0.05$.
Conclusions. In children with recurrent respiratory diseases, suffering from allergic rhinitis, the complex anti-allergic therapy, with the inclusion of elimination and irrigation therapy with a preparation based on isotonic sea salt solution, led to a decrease activity of markers of allergic inflammation in the nasal mucosa, which is confirmed by a decrease in the level of eosinophils, secretory IgE and IL-4 in nasal secretions against the background of a decrease in the frequency of acute respiratory diseases during follow-up for a year.

Keywords: respiratory diseases, children, elimination and irrigation therapy, allergic rhinitis, isotonic solution, sea salt, spray

For citation: Malanicheva T.G., Ziatdinova N.V., Gataullina G.S. Efficiency of elimination-irrigation therapy in children with allergic rhinitis and recurrent respiratory. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):93–98. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-93-98.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одной из современных, часто встречающихся проблем, особенно у детей раннего возраста, являются острые респираторные заболевания, в которые входят инфекционные болезни верхних и нижних дыхательных путей, преимущественно вирусной и вирусно-бактериальной этиологии [1]. Несмотря на новые методы диагностики, помогающие в понимании этиопатогенеза ОРЗ, и разнообразие лекарственных препаратов для эффективной терапии, заболевания респираторного тракта сохраняют первое место в структуре общей заболеваемости как у детей, так и у взрослых [2–4]. Дети дошкольного и младшего школьного возраста, особенно те, которые ходят в детские дошкольные учреждения и школу, имеют высокий уровень заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ), гистоморфологические особенности строения носоглотки [5, 6]. По данным отечественной литературы, особенно подвержены заболеваниям часто болеющие дети, преимущественно в возрасте от 3 до 6 лет. Именно у них регистрируется около 75% всех случаев острых респираторных инфекций и нередко отсутствует положительная динамика на фоне лечебно-профилактических мероприятий [7]. В научно-практической программе Союза педиатров России «Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей» отмечены причины рецидивирующих респираторных заболеваний, которые, с одной стороны, связаны с изменением иммунного реагирования, включая предрасположенность к аллергическому иммунному ответу (Th2-типу), а с другой стороны, обусловлены большим количеством экзогенных факторов, включая неблагоприятные социально-бытовые и экологические условия [8].

ОРИ И АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

Чаще всего педиатры, аллергологи и пульмонологи сталкиваются с рецидивирующими ринитами, риносинуситами, ларингитами, простыми и обструктивными бронхитами. ОРИ вызывают обострения аллергических заболеваний т. к. вирусы являются неспецифическими триггерами, которые могут вызывать усиление персистирующего аллергического воспаления в респираторном тракте. Минимальное аллергическое воспаление имеет место у детей с аллергическими заболеваниями, в т. ч. и при АР, даже вне его обострения, что проявляется инфильтрацией слизистой оболочки полости носа различными воспалительными клетками, включая эозинофилы, нейтрофилы, а также повышенным уровнем межклеточных адгезивных молекул (ICAM-1). Пациенты с АР имеют активацию молекул межклеточной адгезии ICAM-1, являющихся рецепторами для большинства риновирусов, которые с помощью них способны проникнуть в эпителиальные клетки слизистой оболочки полости носа. Этим в большинстве случаев можно объяснить предрасположенность пациента с АР к частым заболеваниям ОРИ [9].

Таким образом, развивается замкнутый круг: наличие у ребенка аллергического заболевания, в т. ч. АР, создает благоприятную почву для внедрения риновирусов, а затем развитие вирусной инфекции способствует возникновению симптомов АР. Кроме того, у пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями, имеются характерные особенности иммунного ответа, которые способствуют развитию частых ОРИ, включая пониженный синтез интерферона, являющийся основным фактором защиты от вирусной инфекции. При наличии у ребенка аллергических заболеваний некоторые вирусы могут приводить к изменению активности молекул ICAM-1, за счет чего увеличивается их возможность проникать в клетки респираторного эпителия верхних и нижних дыхательных путей. Это может привести, с одной стороны, к росту вероятности развития острых респираторных заболеваний, а с другой стороны, увеличить тяжесть клинических проявлений аллергических заболеваний [10, 11]. У пациентов с АР может в последующем сформироваться бронхиальная гиперреактивность на фоне частых ОРИ, что в дальнейшем способствует дебюту бронхиальной астмы [12].

Аллергический ринит (АР) представляет собой хроническое аллергическое заболевание слизистой оболочки полости носа, которым страдает около пятой части всего населения земного шара. У большинства пациентов с АР в последующем формируется бронхиальная астма (БА), у 70% детей с БА имеется сопутствующий АР [13].

Для практических врачей важно выделять сезонный и круглогодичный АР. Сезонный АР имеет специфические связи с экспозицией пыльцевых аллергенов, тогда как круглогодичный АР развивается под действием аэроаллергенов жилищ (бытовых, эпидермальных и грибковых). Также выделяют круглогодичный АР с сезонными обострениями. По течению АР принято выделять интермиттирующий и персистирующий, а по тяжести – легкий, средне-тяжелый и тяжелый АР. Для определения тяжести течения заболевания необходимо учитывать не только выраженность различных клинических симптомов (прежде всего заложенность носа), но и оказываемое ими влияние на качество жизни ребенка (сон, дневная активность, учеба, занятия спортом). Степень тяжести АР оказывает влияние на выбор терапии [14]. Возможно сочетание АР не только с аллергическим конъюнктивитом, но и с инфекционным ринитом и неаллергическим неинфекционным ринитом [15].

Клиническая картина АР напрямую зависит от возраста ребенка. За счет анатомо-физиологических особенностей полости носа у детей раннего возраста, таких как узость носовых ходов, обильное кровоснабжение, имеется склонность к отеку слизистой оболочки полости носа. Поэтому ведущим симптомом является заложенность носа, а не приступообразная ринорея, чиханье и зуд в носу. АР в данной возрастной группе редко встречается изолированно, чаще сочетается с кожными и гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии.

В дошкольном возрасте клиническая картина АР у детей несколько изменяется. Появляются выделения из носа, которые могут быть не только нейтральными, но и раздражающими кожу вокруг околоносовых ходов, что может привести к развитию мацерации и появлению трещин. У некоторых детей ринорея может напоминать молочную пену. Часто встречается зуд в полости носа, распространяющийся на уши и небо. Это приводит к развитию аллергических тиков, за счет этого дети морщат нос, что напоминает нос кролика, а в области кончика носа может проявиться поперечная полоса красного цвета. В дальнейшем под глазами образуются характерные аллергические круги. Затруднение носового дыхания в последующем может привести к патологическому прикусу за счет высокого стояния верхнего неба. В раннем детском возрасте АР у дошкольников редко протекает изолированно и может сочетаться с аллергическим конъюнктивитом и аллергическим отитом. В анамнезе часто отмечается наличие атопического дерматита и пищевой аллергии. Круглогодичный АР в дошкольном возрасте нередко приходится дифференцировать прежде всего с аденоидитом и инфекционным ринитом [16, 17].

В школьном возрасте для АР характерны ярко выраженные симптомы заболевания. Это проявляется приступообразной рinореей слизистого характера, выраженным зудом и жжением в носу, чиханьем. Наиболее мучительным симптомом, нарушающим качество жизни, является заложенность носа, что обуславливает характерное дыхание через рот, шмыганье носом, сопение, храп во время сна. У некоторых пациентов появляется изменение голоса и снижение обоняния. Могут отмечаться симптомы, встречающиеся и у детей дошкольного возраста: аллергический салют, аллергические круги под глазами. При отечной форме АР преобладает заложенность носа, тогда как при гиперсекреторной форме – ринорея, зуд и приступы чиханья.

У детей подросткового возраста в отличие от других возрастных периодов чаще отмечается сочетание АР с бронхиальной астмой и значительно реже встречается изолированный АР. Необходимо отметить, что гиподиагностика АР в подростковом возрасте может стать причиной плохого достижения контроля над симптомами бронхиальной астмы. В клинической картине АР у подростков чаще превалирует заложенность носа, что приводит к затруднению носового дыхания, нарушающего ночной сон, дневную активность. Часто отмечается снижение обоняния. В последующем на фоне хронического аллергического воспаления развивается полипоз полости носа, что может привести к развитию аспириновой астмы.

Комплексная терапия АР включает в себя элиминационные мероприятия, назначение антигистаминных препаратов (системные, топические), интраназальные глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые препараты, деконгестанты, барьерные средства. В лечении АР широко используется элиминационно-ирригационная терапия, которая существенно повышает эффективность комплексной терапии за счет не только элиминации аллергена в месте его внедрения, но и обеспечения защиты, увлажнения слизистой оболочки полости носа и улучшения мукоцилиарного транспорта [17–20].

Элиминационно-ирригационная терапия при АР обеспечивает:

- за счет механического вымывания аллергенов, которые попали в полость носа, уменьшение антигенной нагрузки на слизистую оболочку верхних путей респираторного тракта;
- за счет механического вымывания из полости носа медиаторов и биологически активных продуктов воспаления (гистамина, лейкотриенов, эозинофильного катионного протеина, токсинов и др.) снижение тяжести симптомов АР;
- за счет механического очищения слизистой оболочки полости носа усиление фармакологического эффекта местных медикаментозных средств.

Положительные эффекты элиминационно-ирригационной терапии при АР осуществляются за счет уменьшения количества медиаторов воспаления, удаления вязкой слизи и аллергенов, улучшения мукоцилиарного клиренса, что приводит к снижению выраженности отека слизистой оболочки носа и улучшению отхождения назального секрета [21–23].

В настоящее время имеет место широкая линейка растворов для элиминационно-ирригационной терапии, с помощью которой можно осуществить рациональный выбор в необходимой ситуации. Существуют разные скорости подачи раствора – от мягкого душа до сильной струи, а также степени осмолярности препаратов, что позволит индивидуально подойти к выбору терапии.

По степени осмолярности препараты делятся на гипотонические – 0,65%, изотонические – 0,9% и гипертонические – более 0,9% NaCl. Алгоритм выбора этих растворов зависит от их состава. Так, гипертонический раствор хлорида натрия (более 0,9% NaCl) обладает способностью в силу осмоса поглощать в себя воспалительный экссудат, разгружать ткани от задержки жидкости и тем самым снимать отек и улучшать носовое дыхание. Изотонические и гипотонические солевые растворы, увлажняя слизистую оболочку полости носа, улучшают ее трофику. При обострении АР лучше использовать изотонический раствор, который имеет сходный состав с плазмой крови.

Регулярное орошение слизистой оболочки носовой полости при АР изотоническими растворами морской соли приводит к снижению выраженности зуда, выделений из носа, уменьшению отека, улучшая за счет этого носовое дыхание.

Эффективность ирригационной терапии соляными растворами зависит от концентрации соли и состава микроэлементов в растворе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения эффективности элиминационно-ирригационной терапии нами проведено обследование 65 часто болеющих детей с АР в стадии обострения в возрасте от 3 до 12 лет. Наблюдаемые пациенты делились на две группы. Основная группа – 35 детей, которым в состав традиционной противоаллергической терапии был включен изотонический раствор морской соли в форме спрея. Данный препарат назначался согласно инструкции в возрастной дозе: детям от 3 до 6 лет по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 2 раза в день, детям старше 6 лет – по 2 впрыскивания 3 раза в день. Длительность терапии составила 10 дней. Группа сравнения – 30 детей, которые получали только традиционную противоаллергическую терапию (антигистаминные препараты, интраназальные кортикостероиды), которая в сравниваемых группах не различалась. Дети обеих групп были сопоставимы по возрасту и тяжести течения АР.

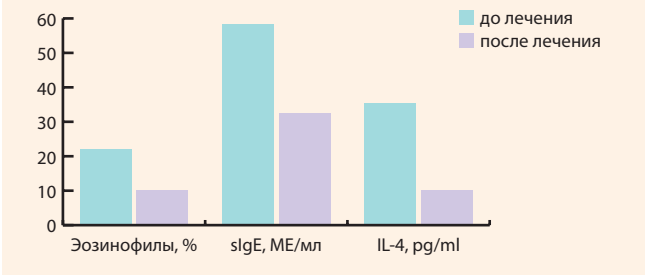
Пациентам проводили углубленное клиническое, специфическое аллергологическое обследования, а также оценку показателей атопического типа реагирования мукозального иммунитета, включая определение уровня эозинофилов, sIgE и концентрацию IL-4 в назальном секрете. Цитоморфологические показатели определяли с помощью мазков-отпечатков, которые брали со слизистой оболочки полости носа. В риноцитограммах выявляли процентное соотношение клеточного состава. Для определения секреторного IgE использовали иммуноферментный метод. Концентрацию IL-4 определяли с помощью наборов «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ». Показатели мукозального иммунитета оценивались в динамике до начала терапии и после нее. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью прикладных программ в математическом пакете «STATISTICA, версия 10,0» (Statsoft, USA). Проводили расчет среднего арифметического (M) и средних ошибок средней арифметической (m). Сравнение двух независимых выборок проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считались значения критериев, соответствующие $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

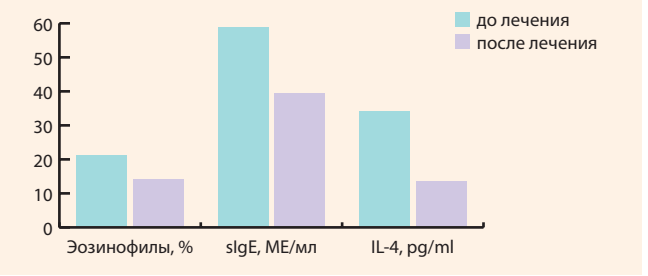
Проведенный анализ в назальном секрете у пациентов с АР основных маркеров атопического типа реагирования показал (*рис. 1*), что у детей из основной группы имело место достоверное снижение уровня эозинофилов в 2,1 раза – с 22,13 до 10,05%, тогда как в группе сравнения –в 1,5 раза – с 21,14 до 14,10%; $p < 0,05$ *(рис. 2)*. Содержание эозинофилов у детей основной группы после проведенного лечения, уровень эозинофилов в основной группе стали достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в группе сравнения.

У детей основной группы после проведенной терапии уровень sIgE снизился в 1,8 раза: с 58,21 до 32,35 МЕ/мл, тогда как в группе сравнения – в 1,5 раза: с 59,01 до 39,34 МЕ/мл ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что уровень sIgE у детей с АР, которым назначалась элиминационно-ирригационная терапия изотоническим раствором морской соли, после лечения был достоверно ниже в сравнении с пациентами с АР, которые ее не получали ($p < 0,05$). Уровень IL-4, который является одним из важных цитокинов, отвечающих за реализацию атопического типа реагирования,

● ***Рисунок 1.*** Динамика маркеров атопического типа реагирования у детей с АР из основной группы
● ***Figure 1.*** Dynamics of atopic reactivity markers in children with AR from the treatment group



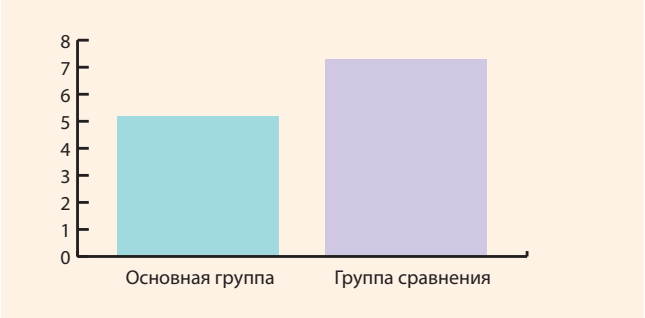
● ***Рисунок 2.*** Динамика маркеров атопического типа реагирования у детей с АР из группы сравнения
● ***Figure 2.*** Dynamics of atopic reactivity markers in children with AR from the comparison group



после проведенного лечения в 3,4 раза уменьшился у детей из основной группы – с 35,43 до 10,12 пг/мл, а в группе сравнения только в 2,5 раза– с 34,08 до 13,63 пг/мл ($p < 0,05$).

Снижение активности маркеров аллергического воспаления в слизистой оболочке полости носа у детей с АР основной группы, вероятно, связано с вымыванием аллергенов и биологически активных продуктов воспаления, что приводит к уменьшению антигенной и медиаторной нагрузки на слизистую оболочку верхних путей респираторного тракта. На фоне снижения маркеров аллергического воспаления угнетается активность молекул ICAM-1, за счет чего уменьшается возможность риновирусов проникать в клетки респираторного эпителия верхних и нижних дыхательных путей. Это подтверждается положительными отдаленными результатами по снижению заболеваемости острыми респираторными инфекциями, которые происходили на фоне снижение активности маркеров аллергического воспаления в слизистой оболочке полости носа. Так, наблюдение в динамике в течение 12 мес. за детьми с АР показало, что в основной группе частота ОРЗ за год снизилась в 1,4 раза и составила в среднем 5,2 раза, а в группе сравнения – 7,3 раза ($p < 0,05$) (*рис. 3*).

Рисунок 3. Частота ОРЗ за год у детей с АР в сравниваемых группах после проведенной терапии
Figure 3. Annual frequency of ARIs in children with AR in the compared groups after the therapy



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями, страдающих АР, проведенная комплексная противоаллергическая терапия с включением в ее состав элиминационно-ирригационной терапии изотоническим раствором морской соли привела к уменьшению активности маркеров аллергического воспаления в слизистой оболочке полости носа, что подтверждается снижением уровня эозинофилов, секреторного IgE и IL-4 в назальном секрете на фоне снижения частоты острых респираторных заболеваний за время наблюдения в течение года. Препарат изотонического раствора соли может быть рекомендован в составе комплексной терапии АР в группе часто болеющих детей.

Поступила / Received 05.11.2020
Поступила после рецензирования / Revised 25.11.2020
Принята в печать / Accepted 15.12.2020

Список литературы

1. Геппе Н.А. (ред.). *Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство.* М.: МедКомПро; 2018. 200 с.
2. Eber E., Midulla F. (ed.). *ERS Handbook of Paediatric Respiratory Medicine.* 2013. 719 p. doi: 10.1183/9781849840392-hbp01.
3. Шамшева О.В., Учайкин В.Ф. Лечение и профилактика рецидивирующих инфекций респираторного тракта у детей. *Детские инфекции.* 2008;7(3):49–52. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=11605643.
4. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. *Часто болеющие дети: современная фармакотерапия.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 192 с. Режим доступа: https://booksmed.com/pediatriya/420-chasto-boleyushhie-deti-sovremennaya.html.
5. Gruppo di lavoro sui farmaci pediatrici presso l'AIFA. Decongestionanti nasali: nei bambini i rischi superano i benefici. *Quaderni acp.* 2007;14(4):154–159. Available at: https://acp.it/it/2013/07/decongestion-anti-nasali-nei-bambini-i-rischi-superano-i-benefici.html.
6. Faden H.S. Immunology of the Middle Ear: Role of Local and Systemic Antibodies in Clearance of Viruses and Bacteria. *Ann N Y Acad Sci.* 1997;830:49–61. doi: 10.1111/j.1749-6632.1997.tb51878.x.
7. Wilmott R., Bush A., Boat T., Deterding R., Ratjen F., Chernick V. (ed.). *Kendig and Chernick's Disorders of the respiratory tract in children.* 8th ed. Elsevier; 2012. 1142 p. doi: 10.1016/C2011-0-05011-1.
8. Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Усков А.Н., Куличенко Т.В. и др. *Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей: научно-практическая программа Союза педиатров России.* М.; 2018. 33 с. Режим доступа: http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/ORVI-u-detej-2018.pdf.
9. Зайцева О.В. *Качество жизни пациентов с аллергическими заболеваниями. Основные принципы эффективной и безопасной терапии.* М.; 2009. 70 с.
10. Gluck U., Gebbers J.O. Local pathogenic bacteria in allergic rhinitis: a novel concept of its pathogenesis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec Spec.* 2003;65(4):202–205. doi: 10.1159/000073115.
11. Пайганова Н.Э., Зайцев В.М. Уход за полостью носа при насморке у новорожденных и детей первых лет жизни – современные тенденции. *Медицинский совет.* 2019;(17):116–121. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-116-121.
12. Зайцева О.В. Подходы к диагностике и лечению аллергического ринита. *Вестник оториноларингологии.* 2011;(5):62–65. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=18115625.
13. Brozek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic-Anticevich S. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
14. Абелевич М.М., Абдрахманова С.О., Астафьева Н.Г., Вавилова В.П., Гаращенко Т.И., Геппе Н.А. и др. *РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините.* М.: Оригинал-макет; 2015. 80 с.
15. Hellings P.W., Fokkens W.J., Akdis C., Bachert C., Cingi C., Dietz de Loos D. et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? *Allergy.* 2013;68:(1):1–7. doi: 10.1111/all.12040.
16. Маланичева Т.Г., Ахмадиева Л.Ф., Агафонова Е.В. Особенности мукозального иммунитета у детей с аллергическим ринитом. *Фарматека.* 2018;(1):54–60. doi: 10.18565/pharmateca.2018.1.54-60.
17. Балева Л.С., Вавилова В.Л., Доскин В.А. *Современные подходы к лечению и реабилитации часто болеющих детей. Медицинская технология.* М.: Стелла; 2006. 46 с.
18. Заплатников А.Л. Принципы диагностики и лечения аллергического ринита у детей. *РМЖ.* 2010;(1):28. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/pediatriya/Principy_diagnostiki_i_lecheniya__allergicheskogo_rinita_u_detey/.
19. Гаращенко Т.И., Бойкова Н.Э. Затрудненное носовое дыхание и аллергический ринит у детей. *Медицинский совет.* 2015;(6):72–78. doi: 10.21518/2079-701X-2015-6-72-78.
20. Намазова Л., Волков К., Торшхоева Р., Алексеева А. Новые возможности иммуномодулирующей терапии часто болеющих детей. *Педиатрическая фармакология.* 2008;5(2):11–19. Режим доступа: https://pedpharma.ru/jour/article/view/870.
21. Симонова А.Ю. Профилактика острых респираторных инфекций у детей с рецидивирующими бронхолегочными заболеваниями. *Вопросы современной педиатрии.* 2013;12(4):148–152. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=20231720.
22. Котлуков В.К., Антипова Н.В. Гигиенические аспекты поддержания эффективного носового дыхания у детей. *Медицинский совет.* 2020;(1):87–91. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-87-91.
23. Cordray S., Harjo J.B., Miner L. Comparison of intranasal hypertonic Dead Sea saline spray and intranasal aqueous triamcinolone spray in seasonal allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J.* 2005;84(7):426–430. doi: 10.1177/014556130508400713.

References

1. Geppe N.A. (ed.). *Acute respiratory tract infections in children. Diagnosis, treatment, prevention: clinical guidelines.* Moscow: MedKomPro; 2018. 200 p. (In Russ.)
2. Eber E., Midulla F. (ed.). *ERS Handbook of Paediatric Respiratory Medicine.* 2013. 719 p. doi: 10.1183/9781849840392-hbp01.
3. Shamsheva O.V., Uchaikin V.F. The treatment and prevention in children with recurrent infection of respiratory tract. *Detskie infektsii = Children Infections.* 2008;7(3):49–52. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=11605643.
4. Romantsov M.G., Ershov F.I. *Frequently ill children: modern pharmacotherapy.* Moscow: GEOTAR-Media; 2006. 192 p. (In Russ.) Available at: https://books-med.com/pediatriya/420-chasto-boleyushhie-deti-sovremennaya.html.
5. Gruppo di lavoro sui farmaci pediatrici presso l'AIFA. Decongestionanti nasali: nei bambini i rischi superano i benefici. *Quaderni acp.* 2007;14(4):154–159. Available at: https://acp.it/it/2013/07/decongestion-anti-nasali-nei-bambini-i-rischi-superano-i-benefici.html.
6. Faden H.S. Immunology of the Middle Ear: Role of Local and Systemic Antibodies in Clearance of Viruses and Bacteria. *Ann N Y Acad Sci.* 1997;830:49–61. doi: 10.1111/j.1749-6632.1997.tb51878.x.
7. Wilmott R., Bush A., Boat T., Deterding R., Ratjen F., Chernick V. (ed.). *Kendig and Chernick's Disorders of the respiratory tract in children.* 8th ed. Elsevier; 2012. 1142 p. doi: 10.1016/C2011-0-05011-1.
8. Baranov A.A., Lobzin Yu.V., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., Uskov A.N., Kulichenko T.V. et al. *Acute respiratory viral infection (ARVI) in children: scientific and practical program of the Union of Pediatricians of Russia.* Moscow; 2018. 33 p. (In Russ.) Available at: http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/ORVI-u-detej-2018.pdf.
9. Zaytseva O.V. *The quality of life of patients with allergic diseases. Basic principles of effective and safe therapy.* Moscow; 2009. 70 p. (In Russ.)
10. Gluck U., Gebbers J.O. Local pathogenic bacteria in allergic rhinitis: a novel concept of its pathogenesis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec Spec.* 2003;65(4):202–205. doi: 10.1159/000073115.
11. Payganova N.E., Zaytsev V.M. Nasal cavity care in newborns and young children with rhinitis: current trends. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(17):116–121. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-116-121.
12. Zaitseva O.V. The approaches to diagnostics and therapy of allergic rhinitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2011;(5):62–65. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=18115625.
13. Brozek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic-Anticevich S. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
14. Abelevich M.M., Abdrakhmanova S.O., Astaf'eva N.G., Vavilova V.P., Garashchenko T.I., Geppe N.A. et al. *RADAR. Allergic rhinitis in children: guidelines and algorithm for perdiatric allergic rhinitis.* Moscow: Original-maket; 2015. 80 p. (In Russ.).
15. Hellings P.W., Fokkens W.J., Akdis C., Bachert C., Cingi C., Dietz de Loos D. et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? *Allergy.* 2013;68:(1):1–7. doi: 10.1111/all.12040.
16. Malanicheva T.G., Akhmadieva L.F., Agafonova E.V. Features of mucosal immunity in children with allergic rhinitis. *Farmateka.* 2018;(1):54–60. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateca.2018.1.54-60.
17. Baleva L.S., Vavilova V.L., Doskin V.A. *Modern approaches to the treatment and rehabilitation of frequently ill children. Medical technology.* Moscow: Stella; 2006. 46 p. (In Russ.).
18. Zaplatnikov A.L. *Principles of diagnosis and treatment of pediatric allergic rhinitis. RMZH = RMJ.* 2010;(1):28. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/pediatriya/Principy_diagnostiki_i_lecheniya__allergicheskogo_rinita_u_detey/.
19. Garaschenko T.I., Boikova N.E. Impaired nasal breathing and allergic rhinitis in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2015;(6):72–78. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-6-72-78.
20. Namazova L., Volkov K., Torshkhoeva R., Alekseeva A. New opportunities of immunomodulatory therapy for sickly children. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology.* 2008;5(2):11–19. (In Russ.) Available at: https://pedpharma.ru/jour/article/view/870.
21. Simonova A.Yu. Prophylaxis of acute respiratory tract infections in children with recurrent bronchopulmonary disorders. *Voprosy sovremennoj pediatri = Current Pediatrics.* 2013;12(4):148–152. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=20231720.
22. Kotlukov V.K., Antipova N.V. Maintenance of effective nasal breathing in children: hygienic aspects. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(1):87–91. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-87-91.
23. Cordray S., Harjo J.B., Miner L. Comparison of intranasal hypertonic Dead Sea saline spray and intranasal aqueous triamcinolone spray in seasonal allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J.* 2005;84(7):426–430. doi: 10.1177/014556130508400713.

Информация об авторах:

Маланичева Татьяна Геннадьевна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; e-mail: tgmal@mail.ru

Зиатдинова Нелли Валентиновна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; e-mail: ziatdin@mail.ru

Гатауллина Гузель Сиреньевна, к.м.н., заместитель главного врача, Детская городская клиническая больница № 7; 420037, Россия, Казань, ул. Айдарова, д. 2а; e-mail: guzel.gataullina@tatar.ru

Information about the authors:

Tatyana G. Malanicheva, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; e-mail: tgmal@mail.ru

Nelli V. Ziatdinova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; e-mail: ziatdin@mail.ru

Guzel S. Gataullina, Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, City Children's Clinical Hospital № 7; 2a, Aydarov St., Kazan, 420000, Russia; e-mail: guzel.gataullina@tatar.ru

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-100-107

Оригинальная статья / Original article

Исследование эффектов растительного препарата с комплексным действием в терапии кашля у школьников

Э.Л. Рашитова[1], А.М. Закирова[1]✉, e-mail: azakirova@gmail.com, **Т.Б. Мороз[2], Д.Т. Шаяпова[2], А.Г. Кадриев[1], А.А. Кадриев[1]**

[1] Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

[2] Центральная городская клиническая больница №18; 420073, Россия, Казань, ул. Зорге, д. 2а

Резюме

Введение. Кашель сопровождает острый инфекционный процесс в дыхательных путях. В статье прицельное внимание уделено симптоматической терапии кашля с применением современного растительного препарата с комплексным действием и стандартной терапии.

Цель. Изучить эффекты препарата растительного происхождения с комплексным действием в лечении кашля у детей.

Материалы и методы. В исследование включено 72 пациента обоих полов (средний возраст 14,6 ± 2,3 года) с симптомом кашля непродуктивного/малопродуктивного характера на фоне острого бронхита или внебольничной пневмонии.

Результаты и обсуждение. При использовании препарата растительного происхождения с комплексным действием у ¾ детей кашель уменьшился к 3-му дню и у большинства пациентов прекращался к 10-му дню. Выраженность дневного и ночного кашля снизилась на 3,0–3,5 балла, количество приступов сократилось до 2–4 в сутки, продолжительность приступов также существенно сократилась, медиана данного показателя в основной группе достигла 0 баллов. В обеих группах выросли доли пациентов с частотой приступов не более 4 в сутки. На фоне приема препарата растительного происхождения на всем протяжении лечения отмечалось более выраженное уменьшение всех показателей кашля в 3,5 раза и соответствующие эффекты развивались с опережением на 3 сут. на фоне полного курса терапии. Среднее значение оценки эффективности и безопасности, данной врачами-исследователями действию препарата, составило 3,6 балла. Анализ объективных и субъективных данных по результатам оценивания историй болезни и индивидуально разработанных анкет для пациентов по переносимости препарата показал равнозначность по отличному и хорошему результатам. На фоне полного курса лечения отмечалось в 1,8 раза более выраженное снижение характеристик кашлевого синдрома.

Заключение. Препарат растительного происхождения с комплексным действием показал высокую эффективность и безопасность, что позволяет рекомендовать его в качестве симптоматической терапии кашля детям школьного возраста в составе комбинированного или монолечения.

Ключевые слова: дети школьного возраста, терапия кашля, растительный препарат, результаты исследования, эффективность, безопасность

Для цитирования: Рашитова Э.Л., Закирова А.М., Мороз Т.Б., Шаяпова Д.Т., Кадриев А.Г., Кадриев А.А. Исследование эффектов растительного препарата с комплексным действием в терапии кашля у школьников. *Медицинский совет*. 2021;(1):100–107. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-100-107.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Research of effects of plant preparation with integrated action in cough therapy in school children

Elina L. Rashitova[1], Alfiia M. Zakirova[1]✉, e-mail: azakirova@gmail.com, **Tatyana B. Moroz[2], Dilyara T. Shayapova[2], Albert G. Kadriev[1], Amir G. Kadriev[1]**

[1] Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

[2] City Autonomous Healthcare Institution Central City Clinical Hospital No. 18; 2a, Sorge St., Kazan, 420073, Russia

Abstract

Introduction. Cough accompanies an acute infectious process in the respiratory tract. The article focuses on the symptomatic treatment of cough using a modern herbal preparation with complex action and standard therapy.

Goal. To study the effects of a herbal preparation with complex action in the treatment of cough in children.

Materials and methods. The study included 72 patients of both sexes (mean age 14.6 ± 2.3 years) with a symptom of unproductive/unproductive cough, against the background of acute bronchitis or community-acquired pneumonia.

Results and discussion. When using a herbal preparation with complex action was used in ¾ of the children, cough decreased by the 3rd day and in most patients it stopped by the 10th day. The severity of daytime and nighttime coughs decreased by 3.0–3.5 points, the number of seizures decreased to 2–4 per day, the duration of seizures also decreased significantly, the median of this indicator in the main group reached 0 points. In both groups, the proportion of patients with seizure frequency of no more than 4 per day increased. While taking a herbal preparation, a more pronounced decrease in all indicators of cough by 3.5 times was noted throughout the treatment, and the corresponding effects developed 3 days ahead of time against the background of a full course of therapy. The average value of the efficacy and safety assessment given by the medical researchers to the action of the herbal preparation with complex action was 3.6 points. Analysis of objective and subjective data based on the results of evaluating case histories and individually developed questionnaires

© Рашитова Э.Л., Закирова А.М., Мороз Т.Б., Шаяпова Д.Т., Кадриев А.Г., Кадриев А.А., 2021

for patients on drug tolerance showed equivalence in terms of excellent and good results. Against the background of the full course of treatment with the herbal preparation, a 1.8 times more pronounced decrease in the characteristics of the cough syndrome was noted.
Conclusion. The drug has shown high efficacy and safety, which makes it possible to recommend it as a symptomatic therapy for cough in school-age children as part of a combination or monotherapy.

Keywords: schoolchildren, cough therapy, herbal preparation, efficiency, safety

For citation: Rashitova E.L., Zakirova A.M., Moroz T.B., Shayapova D.T., Kadriev A.G., Kadriev A.A. Study of the effects of a herbal preparation with a complex action in the treatment of cough in schoolchildren. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1): 100–107. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-100-107.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кашель является многофакторной проблемой и относится к числу наиболее распространенных симптомов в детском возрасте, приводящих часто к обращению за медицинской помощью [1]. Несмотря на то что кашель в большинстве случаев не представляет угрозу для жизни, тем не менее мучительный, особенно в дебюте заболевания, сухой кашель создает дискомфорт не только ребенку, но и всем членам семьи [2]. Поскольку в большинстве случаев кашель сопровождает острый инфекционный процесс в верхних (ОРВИ, фарингиты, тонзиллиты, ларингиты) и нижних (трахеиты, бронхиты, пневмонии) дыхательных путях, перед врачом стоит сложная задача по своевременной грамотной диагностике и необходимости назначения своевременной адекватной терапии [3–5]. Многочисленный арсенал симптоматических лекарственных средств, традиционно применяемых в терапии кашля, поддерживает проблему полипрагмазии в педиатрической практике. Диагностика респираторных воспалительных заболеваний всех отделов дыхательных путей, как правило, начинается с оценки клинических симптомов [6]. Как известно, в ответ на повреждение инфекционным агентом в слизистой оболочке дыхательных путей развивается воспалительная реакция, сопровождаемая гиперсекрецией слизи бокаловидными клетками и железами подслизистого слоя. При этом развивается гиперплазия бокаловидных клеток. Основным проявлением этих процессов является подавление функции реснитчатого эпителия [7–10]. Таким образом, непродуктивный характер кашля, имеющий место в первые дни заболевания, повышает реактивность бронхов и способствует уменьшению просвета бронхиального дерева за счет усиления воспалительных реакций [11–14]. Также изменяется и состав бронхиального секрета. Воспалительный процесс в этом случае протекает с продукцией вязкой слизи, повышением вязкоэластичных свойств бронхиального секрета, что сопровождается существенными качественными изменениями его состава (дефицитом защитных факторов местного иммунитета, обладающих противовирусной и противомикробной активностью) [15–17]. Избыточное слизеобразование нарушает дренажную функцию бронхов и приводит к обструкции. Наряду с объемом и вязкостью, меняются эластические и адгезивные свойства мокроты вследствие активности протеолитических ферментов бактерий и собственных лейкоцитов, а также нарушения целостности слизистой оболочки бронхов [18, 19]. Любое заболевание респираторного тракта требует проведения дифференциальной диагностики для выяснения его причины и назначения этиотропной терапии[1] [20, 21]. Необходимость в лечении собственно кашля возникает главным образом при наличии у пациента непродуктивного, сухого, навязчивого кашля, который не приводит к эвакуации скопившегося в дыхательных путях секрета и/или не освобождает рецепторы слизистой оболочки респираторного тракта от раздражающей стимуляции [22, 23]. По этой причине важно выбрать оптимальный вариант симптоматической (муколитической, секретолитической, отхаркивающей) терапии [24–30]. Основной ее задачей, исходя из патологических изменений, является стимуляция выведения слизи и ее разжижение. Таким образом, эффективность терапии заключается в усилении кашля при условии перевода его из сухого непродуктивного во влажный продуктивный [31, 32]. В конечном счете это обусловливает саногенный эффект и приводит к выздоровлению пациента [33–36]. Нередко кашель сохраняется более продолжительное время, по сути вновь переставая выполнять свою защитную функцию. Такой кашель предложено называть постинфекционным кашлем (ПИК), частота развития которого колеблется от 11 до 25%, причем без лечения его продолжительность может достигать 8 нед. [37, 38]. Патогенетической основой ПИК является сочетание пониженного порога возбуждения кашлевых рецепторов, гипервозбудимости кашлевого центра и гиперреактивности бронхов в условиях сохраняющегося локального воспалительного процесса. Особенно важно в терапии ПИК добиться, чтобы все защитные компоненты дыхательной системы (кашлевой рефлекс, образование бронхиального секрета, мукоцилиарный клиренс и тонус бронхов) скоординированно и полноценно выполняли свои функции [39, p. 74–79; 40; 41]. На сегодня врачи всего мира все чаще обращают свое внимание на средства природного происхождения [34, 35, 42–45]. Это подтверждено и экспертами ВОЗ, которые считают, что, несмотря на успехи синтетической фармакологии, около 75% всех пациентов целесообразно лечить препаратами растительного происхождения [3]. Лекарственное растительное сырье не утрачивает своей актуальности благодаря ряду положительных качеств: растительные препараты близки природе человека, обладают мягким действием, намного реже оказывают побочное действие, лучше переносятся и могут применяться длительное время, что особен-

[1] Cough (acute): antimicrobial prescribing. NICE Guideline. 2019. Available at: https://www.nice.org.uk/guidance/ng120.

но важно в педиатрии [46, 47]. Преимущество фитопрепаратов заключается в том, что биологически активные вещества растений органичнее включаются в обменные процессы организма человека, чем синтетические препараты. Следствием этого является лучшая переносимость, меньшая частота побочных эффектов и осложнений. Это обусловлено их природным происхождением и оправдывает возможность сочетания их с синтетическими препаратами для повышения эффективности терапии и ускорения очищения бронхиального дерева [48]. Уровень развития современной фармацевтической промышленности дает возможность выпускать растительные лекарственные препараты с комплексным действием высокого качества, содержащие строго дозированное количество действующего вещества, что обеспечивает высокую безопасность и эффективность лечения [42, 46, 48, 49]. В этой связи сиропы наиболее удобны для применения в педиатрической практике и обеспечивают оптимальную комплаентность [49–52].

Цель исследования – изучить эффекты препарата растительного происхождения с комплексным действием в лечении кашля у детей школьного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 72 пациента обоих полов 10–17 лет (средний возраст 14,6 ± 2,3 года) с симптомом кашля, имеющих на момент скрининга непродуктивный/малопродуктивный характер на фоне острого бронхита или внебольничной пневмонии без сопутствующих соматических заболеваний, которые находились в детском стационаре ГАУЗ ЦГКБ №18 г. Казани. При госпитализации в стационар все пациенты или их родители подписали информированное согласие, выразили согласие на участие в исследовании. Данное исследование одобрено этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ МЗ РФ». Критерии исключения: пациенты с обострением или декомпенсацией хронических заболеваний (онкологические; заболевания, протекающие с синдромом хронического бронхита, признаками бронхиальной астмы); не согласившиеся участвовать в исследовании; имеющие непереносимость любого из компонентов терапии; принимающие участие в других клинических проектах в течение 1 мес. перед включением в данное исследование.

Все пациенты были разделены на две сопоставимые по возрасту и симптомам кашля группы в зависимости от используемого растительного препарата с комплексным действием на фоне стандартного лечения кашля в качестве монопрепарата (основная группа) или при терапии кашля традиционными препаратами согласно протоколу лечения бронхита или пневмонии (группа сравнения). Геделикс назначали согласно инструкции к препарату по 5 мл, разбавляя небольшим количеством воды, три раза в день в течение 10 дней. Основное действующее вещество – экстракт листьев плюща. В листьях плюща содержатся сапонины, витамины А, Е, каротины. Компоненты растения расслабляют мускулатуру бронхов, что облегчает эвакуацию мокроты. Отмечено антисептическое действие препарата и тонизирующий эффект на сосуды. В практике отмечен быстрый положительный эффект, выражающийся отхождением мокроты, облегчением кашлевых толчков при инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей. Мягкий вкус сиропа Геделикс, наличие дозировочной ложечки облегчает применение препарата у детей. Отсутствие в составе препарата сахара позволяет рекомендовать его и пациентам с сахарным диабетом. Влияние проводимого лечения на динамику кашлевого синдрома оценивали по характеру кашля (непродуктивный, малопродуктивный, продуктивный), выраженности кашля в дневное и ночное время, частоте и продолжительности кашлевых толчков, а также вычисляли интегральный показатель – индекс кашлевого синдрома (ИКС) – сумма перечисленных показателей (максимальное значение 17 баллов). Проводилась оценка эффективности и безопасности терапии по шкале CGI-EI (Clinical Global Impression Scale): от значения «4» (максимальная эффективность при полном отсутствии побочных эффектов) до минимального «0,25» (полное отсутствие улучшения при наличии побочных эффектов). Со слов пациента оценивались эффективность, переносимость и приверженность терапии (от 2 до 5 баллов). При оценке эффективности применяемых препаратов учитывались по дням доли пациентов, у которых показатели характеристик кашля уменьшались и/или купировались, степень уменьшения ИКС относительно исходных значений. Дополнительно анализировались данные индивидуальных карт пациентов, а также показатели удовлетворенности, переносимости и приверженности пациентов лечению. Степень безопасности терапии определялась по частоте развития нежелательных реакций и ухудшений течения заболевания.

Математическая обработка данных проведена с помощью параметрических и непараметрических методов с использованием пакета статистических программ PADW STATISTICS. Рассчитывали относительные величины [доли (%) от общего числа пациентов] распределения качественных показателей, средние арифметические значения количественных показателей и их стандартные ошибки. Сравнение количественных данных двух независимых выборок проводилось с использованием U-теста Манна – Уитни. Для оценки распределения качественных признаков в группах применялся частотный анализ. Межгрупповые различия при сравнении частот выявлялись по критерию χ^2 Пирсона и двустороннему критерию Фишера (в зависимости от величины сравниваемых частот). Различия показателей считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При использовании Геделикса у ¾ (77,8%) детей кашель уменьшился к 3-му дню ($p = 0,008$) и у большинства пациентов прекращался к 10-му дню лечения (83,4%) ($p = 0,032$) – по показателям ночного кашля и ИКС межгрупповые различия были значимы (U-тест, $p < 0,05$). К 15-му дню кашель сохранялся лишь в единичных случаях (2,8%) ($p = 0,0001$). В сравнении с традиционной схемой стандартной терапии обратная динамика кашля

отмечалась медленнее. Так, к 3-му дню кашель снижал свою интенсивность у каждого четвертого (27,8%) пациента, к 10-му дню – у ⅔ (72,3%) детей (p = 0,043), а к 15-му дню защитный рефлекс дыхательных путей сохранялся у каждого десятого ребенка (8,3%). Кашлевой синдром в динамике также претерпел положительную динамику в обеих группах. Выраженность дневного и ночного кашля снизилась на 3,0–3,5 балла, количество приступов сократилось до 2–4 в сутки, продолжительность приступов также существенно сократилась, медиана данного показателя в основной группе достигла 0 баллов. Влияние Геделикса на выраженность дневного и ночного кашля, а также на продолжительность приступов в целом проявлялось в большей степени, чем у препарата сравнения. Данные частотного анализа составили картину динамики кашлевого синдрома в группах (*табл. 1–5*).

● ***Таблица 1.*** Данные частотного анализа наличия дневного кашля в динамике на 10-й день
● ***Table 1.*** Findings of the frequency analysis of changes in the daytime cough presence on Day 10

Баллы	Количество пациентов основной группы, % (абс.), n = 36	Количество пациентов группы сравнения, % (абс.), n = 36	p
0	47,2 (17)	36,1 (13)	p = 0,046
1	16,7 (6)	27,8 (10)	p = 0,033
2	11,1 (4)	16,7 (6)	p = 0,041
3	16,7 (6)	5,6 (2)	p = 0,021
4	8,3 (3)	13,8 (5)	p = 0,044

● ***Таблица 2.*** Данные частотного анализа наличия ночного кашля в динамике на 10-й день
● ***Table 2.*** Findings of the frequency analysis of changes in the nocturnal cough presence on Day 10

Баллы	Количество пациентов основной группы, % (абс.), n = 36	Количество пациентов группы сравнения, % (абс.), n= 36	p
0	63,9 (23)	55,6 (20)	p = 0,041
1	19,4 (7)	22,2 (8)	p = 0,045
2	13,9 (5)	19,4 (7)	p = 0,038
3	2,8 (1)	2,8 (1)	p > 0,05
4	0	0	-

● ***Таблица 3.*** Данные частотного анализа частоты кашлевых приступов в динамике на 10-й день
● ***Table 3.*** Findings of the frequency analysis of changes in the coughing fit rate on Day 10

Баллы	Количество пациентов основной группы, % (абс.), n = 36	Количество пациентов группы сравнения, % (абс.), n = 36	p
0	44,4 (16)	27,8 (10)	p = 0,024
1	33,4 (12)	44,4 (16)	p = 0,039
2	11,1 (4)	8,3 (3)	p = 0,042
3	11,1 (4)	13,9 (5)	p = 0,043
4	0	5,6 (2)	p = 0,002

● ***Таблица 4.*** Данные частотного анализа продолжительности приступов кашля в динамике на 10-й день
● ***Table 4.*** Findings of the frequency analysis of changes in the coughing fit duration on Day 10

Баллы	Количество пациентов основной группы, % (абс.), n = 36	Количество пациентов группы сравнения, % (абс.), n = 36	p
0	47,2 (17)	27,8 (10)	p = 0,023
1	38,9 (14)	41,7 (15)	p = 0,041
2	13,9 (5)	24,9 (9)	p = 0,025
3	0	5,6 (2)	p = 0,002

● ***Таблица 5.*** Данные частотного анализа ИКС в динамике на 10-й день
● ***Table 5.*** Findings of the frequency analysis of changes in the cough syndrome index on Day 10

Баллы	Количество пациентов основной группы, % (абс.), n = 36	Количество пациентов группы сравнения, % (абс.), n = 36	p
0	47,2 (17)	30,6 (11)	p = 0,036
1–5	33,4 (12)	38,9 (14)	p = 0,047
6–10	19,4 (7)	16,6 (6)	p = 0,049
11–17	0	13,9 (5)	p = 0,0008

Половина пациентов основной группы и ⅓ группы сравнения избавились от дневного кашля, доля тех, у кого купировался ночной кашель, была еще больше. Структура частоты приступов кашля также изменилась по сравнению с исходными данными. В обеих группах выросли доли пациентов с частотой приступов не более 4 в сутки. Таким образом, лечебный эффект Геделикса, независимо от выраженности кашлевого синдрома, проявлялся в большей степени и развивался в более короткие сроки.

Анализ индивидуальных карт пациентов позволил оценить ежедневную динамику кашлевого синдрома (*табл. 6*). В основной группе, в отличие от группы сравнения, на всем протяжении лечения отмечалось более выраженное уменьшение всех показателей кашля в 3,5 раза и соответствующие эффекты развивались с опережением на 3-и сут. на фоне полного курса терапии.

Среднее значение оценки эффективности и безопасности, данной врачами-исследователями действию Геделикса, составило 3,6 балла, при этом в 80,6% случаев эффект Геделикса оценен максимальной оценкой – 4 балла, и только в 5,5% случаев применена оценка 2 балла. В группе сравнения максимальная оценка эффективности применена только в 51,4% случаев (χ^2, p = 0,016), в 26,8% эффективность терапии оценивалась в 1,7 балла (критерий Фишера, p = 0,032), а среднее значение 3 балла было статистически значимо меньшим, чем в основной группе (U-критерий, p = 0,038). Анализ объективных и субъективных данных по результатам оценивания историй болезни и индивидуально разработанных анкет для пациентов по переносимости препарата показал равнозначность по отличному и хорошему результатам. Так, педиатрами был отмечен отличный результат в 51,6 ± 2,4%, тогда как паци-

● ***Таблица 6.*** Оценка эффективности и безопасности терапии кашля в сравниваемых группах
● ***Table 6.*** Evaluation of the efficacy and safety of cough therapy in the compared groups

Критерий/баллы	Индекс эффективности, CGI-EI	Переносимость	Безопасность	Приверженность
Основная группа (M ± m)	4,9 ± 0,4	4,5 ± 0,7	4,9 ± 0,6	4,8 ± 0,4
Группа сравнения (M ± m)	3,1 ± 0,5	4,2 ± 0,6	4,4 ± 0,8	4,3 ± 0,6
p	p = 0,015	p = 0,071	p = 0,023	p = 0,069

енты показали 47,9 ± 1,8% (p = 0,059), хороший – 47,1 ± 1,3 и 46,7 ± 1,4% (p = 0,078) соответственно. Разницу в удовлетворенности результатом применения препарата врачами и пациентами – 1,3 ± 0,02 и 2,7 ± 0,0% (p = 0,036) – мы склонны объяснить наличием в одном случае развития нежелательных лекарственных реакций в виде аллергических кожных элементов у пациентов с отягощенным в младенчестве аллергологическим анамнезом.

Таким образом, при определении лечебной тактики и выборе соответствующих групп препаратов необходимо ориентироваться на динамику кашлевого синдрома и показатели кашля. В случае развития ПИК, чаще всего не выполняющего защитную функцию, наиболее успешной стратегией является подавление избыточной активности звеньев кашлевого рефлекса, гиперреактивности бронхов и восстановление механизма удаления продуктов воспаления в виде остаточной мокроты. Согласно представленным результатам исследуемые препараты оказывали терапевтическое действие как на сухой кашель, так и на малопродуктивный. Вместе с тем в сравниваемых группах наблюдались определенные различия терапевтических эффектов в зависимости от характера кашля.

В ходе проведенного исследования отмечалось более быстрое развитие лечебных эффектов в основной группе. Интересные результаты получены при анализе терапевтических эффектов в зависимости от характера кашля. На фоне полного курса лечения Геделиксом отмечалось в 1,8 раза более выраженное снижение характеристик кашлевого синдрома, чем в группе сравнения. Результаты анализа информационных карт пациентов также подтвердили терапевтическую активность Геделикса, которая по ряду критериев статистически значимо превосходила стандартную терапию кашля. Положительная динамика действия Геделикса регистрировалась даже у пациентов с увеличенным отхождением мокроты: не было отмечено ни одного случая усиления кашля или ухудшения общего состояния. Согласно патогенезу заболевания в организме больного происходит динамический процесс перехода кашля из фазы непродуктивного в продуктивный и обратно. Каждая фаза в случае своей выраженности требует медикаментозного лечения. К тому же, как уже отмечалось, развитию ПИК способствует персистирующее локальное воспаление, являясь результатом действия целого ряда патологических процессов. Таким образом, на разных этапах терапии необходимо применение препаратов, обладающих, по сути, многоцелевым действием. Геделикс заслуживает отдельного внимания по причине целого ряда свойств. Препарат растительного происхождения оказывает противовоспалительное, ранозаживляющее, антиоксидантное действие. Сапонины проявляют антибактериальную и противогрибковую активность. Тритерпеноиды альфа-хедерин, хедеросапонины оказывают спазмолитическое, муколитическое и отхаркивающее действие. Флавоноиды (рутин, производные кемпферола) улучшают микроциркуляцию, проявляют гепато- и нефропротекторные свойства, повышают диурез, способствуют выведению солей мочевой кислоты. Препарат показан для лечения непродуктивного и продуктивного кашля. Согласно полученным в исследовании данным, комбинация указанных фармакологических свойств Геделикса обеспечивала более быстрый и выраженный терапевтический эффект, в т. ч. при лечении ПИК. Особенно важно, что Геделикс эффективен и безопасен независимо от стадии и характера кашля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как видно из представленных данных, изучаемый растительный препарат с комплексным действием оказался эффективным средством в лечении кашлевого синдрома. У большинства пациентов выраженность кашля на фоне 10 дней лечения значительно уменьшилась и не требовала продолжения терапии. Данные частотного анализа продемонстрировали преимущество Геделикса в терапевтическом действии. При отсутствии статистически значимых различий по отдельным параметрам в основной группе отмечалась более выраженная положительная динамика.

Таким образом, сокращение экспозиции сухого кашля, более быстрая трансформация его во влажный, а также скорейшее его купирование на фоне лечения комбинированным препаратом растительного происхождения Геделикс свидетельствуют об отличительных особенностях указанного лекарственного средства, демонстрируя высокий профиль эффективности и безопасности применения в комплексной терапии. Сочетание сапонинов с другими компонентами в составе комбинированного растительного препарата оказывает синергическое действие, потенцируя отхаркивающий, муколитический и спазмолитический эффекты. Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что Геделикс сокращал длительность кашля, ускорял сроки выздоровления, снижал потребность в назначении дополнительных симптоматических средств. Это обеспечивало экономию средств и способствовало исключению полипрагмазии. Препарат показал свою эффективность и безопасность, что позволяет рекомендовать его в качестве симптоматической терапии кашля детям школьного возраста в составе комбинированного или монолечения.

Поступила / Received 23.12.2020
Поступила после рецензирования / Revised 15.01.2021
Принята в печать / Accepted 18.01.2021

Список литературы

1. Bergamini M., Kantar A., Cutrera R. Analysis of the Literature on Chronic Cough in Children. *Open Respir Med J*. 2017;11:1–9. doi: 10.2174/1874306401711010001.
2. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. *Кашель*. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 160 с. Режим доступа: https://rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442937.html.
3. Baxter K., Aikman K., Bloor R., Brayfield A., Cadart C., Fowlie K. et al. *BNF for Children 2018–2019*. Available at: https://pdfdrive.com/bnf-for-children-bnfc-2018-2019-d176432012.html.
4. 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://rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/ostryy-bronkhit-vliyanie-skhemy-terapii-na-techenie-zabolevaniya.
5. Клячкина И.Л. Раннее лечение простуды – профилактика постинфекционного кашля. *РМЖ*. 2016;(16):1051–1058. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Rannee_lechenie_prostudy__profilaktika_postinfekcionnogo_kashlya.
6. Eccles R., Turner R.B., Dicpinigaitis P.V. Treatment of Acute Cough Due to the Common Cold: Multi-component, Multi-symptom Therapy is Preferable to Single-Component, Single-Symptom Therapy-A Pro/Con Debate. *Lung*. 2016;194(1):15–20. doi: 10.1007/s00408-015-9808-5.
7. Fan Chung K. The Ninth 2016 International London Cough Symposium. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;47:1. doi: 10.1016/j.pupt.2017.11.005.
8. Делягин В.М. Кашель у детей – лечить или не лечить? *Медицинский совет*. 2018;(2):82–85. doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-82-85.
9. Blaiss M.S., Dicpinigaitis P.V., Eccles R., Wingertzahn M.A. Consumer attitudes on cough and cold: US (ACHOO) survey results. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(8):1527–1538. doi: 10.1185/03007995.2014.1002558.
10. Bonvini S.J., Belvisi M.G. Cough and airway disease: the role of ion channels. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;47:21–28. doi: 10.1016/j.pupt.2017.06.009.
11. Irwin R.S., French C.L., Chang A.B., Altman K.W. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;153(1):196–209. doi: 10.1016/j.chest.2017.10.016.
12. Chamberlain S.A., Garrod R., Douiri A., Masefield S., Powell P., Bucher C. et al. The impact of chronic cough: a cross-sectional European survey. *Lung*. 2015;193(3):401–408. doi: 10.1007/s00408-015-9701-2.
13. Chang A.B., Oppenheimer J.J., Weinberger M., Grant C.C., Rubin B.K., Irwin R.S. Etiologies of Chronic Cough in Pediatric Cohorts: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2017;152(3):607–617. doi: 10.1016/j.chest.2017.06.006.
14. Chung K.F., McGarvey L., Mazzone S. Chronic cough and cough hypersensitivity syndrome. *Lancet Respir Med*. 2016;4(12):934–935. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30373-3.
15. Lucasa S., Leachb M., Kumara S. Complementary and alternative medicine utilisation for the management of acute respiratory tract infection in children: A systematic review. *Complement Ther Med*. 2018;37:158–166. doi: 10.1016/j.ctim.2018.03.001.
16. Malesker M.A., Callahan-Lyon P., Ireland B., Irwin R.S. Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatment for Acute Cough Associated With the Common Cold. *Chest*. 2017;152(5):1021–1037. doi: 10.1016/j.chest.2017.08.009.
17. Dicpinigaitis P.V. Clinical perspective – cough: an unmet need. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;22:24–28. doi: 10.1016/j.coph.2015.03.001.
18. Kantar A. Phenotypic presentation of chronic cough in children. *J Thoracic Dis*. 2017;9(4):907–913. doi: 10.21037/jtd.2017.03.53.
19. Pramono R.X., Imtiaz S.A., Rodriguez-Villegas E.A. A Cough-Based Algorithm for Automatic Diagnosis of Pertussis. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162128. doi: 10.1371/journal.pone.0162128.
20. Gedik A.H., Cakir E., Torun E., Demir A.D., Kucukkoc M., Erenberk U. et al. Evaluation of 563 children with chronic cough accompanied by a new clinical algorithm. *Ital J Pediatr*. 2015;(41):73. doi: 10.1186/s13052-015-0180-0.
21. Gibson P., Wang G., McGarvey L., Vertigan A.E., Altman K.W., Birring S.S. Treatment of unexplained chronic cough: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(1):27–44. doi: 10.1378/chest.15-1496.
22. Abdulqawi R., Dockry R., Holt K., Layton G., McCarthy B.G., Ford A.P., Smith J.A. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2015;385(9974):1198–1205. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61255-1.
23. Belvisi M.G., Birrell M.A., Wortley M.A., Maher S.A., Satia I., Badri H. et al. XEN-D0501, a novel transient receptor potential vanilloid 1 antagonist, does not reduce cough in patients with refractory cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(10):1255–1263. doi: 10.1164/rccm.201704-0769OC.
24. Landsberg J. *Clinical practice manual for pulmonary and critical care medicine*. Elsevier; 2017. 384 p. Available at: https://elsevier.com/books/clinicalpractice-manual-for-pulmonary-and-critical-care-medicine/9780323399524.
25. Leconte S., Valentin S., Dromelet E., De Jonghe M. Prolonged Cough in Pediatric Population First Line Care, Belgian Guidelines. *Open Respir Med J*. 2017;11(1):54–66. doi: 10.2174/1874306401711010054.
26. Morice A., Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMJ Open Resp Res*. 2016;3(1):e000137. doi: 10.1136/bmjresp-2016-000137.
27. Roe N.A., Lundy F.T., Litherland G.J., McGarvey L.P. A Therapeutic Targets for the Treatment of Chronic Cough. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2019;7:116–128. doi: 10.1007/s40136-019-00239-9.
28. Wagner L., Cramer H., Klose P., Lauche R., Gass F., Dobos G., Langhorst J. Herbal Medicine for Cough: Systematic Review and Meta-Analysis. *Forsch Komplementmed*. 2015;22(6):359–368. doi: 10.1159/000442111.
29. Блохин Б.М. Современный подход к решению проблемы кашля при острых респираторных инфекциях у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(1):100–104. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1506.
30. Закирова А.М., Пикуза О.И., Волянюк Е.В., Рашитова Э.Л. Современные подходы к назначению муколитических и отхаркивающих препаратов в повседневной практике врача-педиатра. *Медицинский совет*. 2019;(17):122–128. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-122-128.
31. 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.
32. 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.
33. Крюков А.И., Туровский А.Б., Колбанова И.Г., Мусаев К.М., Карасов А.Б., Данилюк Л.И. Место муколитиков в лечении острого синусита. *Медицинский совет*. 2019;(20):52–56. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-52-56.
34. Таранушенко Т.Е. Кашель у детей: вопросы диагностики и рациональной терапии. *Медицинский совет*. 2019;(17):100–106. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-100-106.
35. Пикуза О.И., Закирова А.М. Современные подходы к терапии кашля во врачебной практике. *РМЖ*. 2017;(18):1312–1316. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Sovremennye_podhody_k_terapii_kashlya_vo_vrachebnoy_praktike.
36. Рашитова Э.Л., Закирова А.М., Мороз Т.Б., Шаяпова Д.Т., Кадриев А.Г., Кадриев А.А. Потенциал использования противокашлевой терапии в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2020;(18):58–64. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-58-64.
37. Овчинников А.Ю., Эдже М.А., Коростелев С.А., Митюк А.М. Постинфекционный кашель: основные заблуждения и возможности современной терапии. *Лечебное дело*. 2015;(1):76–82. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/postinfektsionnyy-kashel-osnovnye-zabluzhdeniya-i-vozmozhnosti-sovremennoy-terapii/viewer.
38. Самсыгина Г.А. Хронический кашель у детей и его лечение. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2015;94(4):163–170. Режим доступа: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/347/2015_4_4379.pdf.
39. Wilmoth R., Bush A., Boath T., Deterding R., Ratjen F., Chernik U. *Kendig and Chernick's disorders of the respiratory tract in children*. 8th ed. Elsevier; 2015. 1168 p. Available at: https://elsevier.com/books/kendig-andchernicks-disorders-of-the-respiratory-tract-in-children/9781437719840.
40. Вахитов Х.М., Пикуза О.И., Вахитова Л.Ф., Закирова А.М., Ибрагимова Ж.Р. Патогенетические подходы к терапии бронхообструктивного синдрома у детей. *Практика педиатра*. 2016;(2):42–44. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=25780102.
41. 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;(8):55–58. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_37402330_24976785.pdf.
42. Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Комбинированные отхаркивающие препараты растительного происхождения в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2018;(2):93–97. doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-93-97.
43. Witek T.J., Ramsey D.L., Carr A.N., Riker D.K. The natural history of community-acquired common colds symptoms assessed over 4-years. *Rhinology*. 2015;53(1):81–88. doi: 10.4193/Rhin14.149.
44. Вахитов Х.М., Пикуза О.И., Вахитова Л.Ф., Самороднова Е.А., Закирова А.М., Сулейманова З.Я. Фитотерапия респираторных заболеваний: современные возможности. *Практика педиатра*. 2017;(5):6–9. Режим доступа: https://medi.ru/pp/2017/11/14387.
45. Закирова А.М., Мороз Т.Б., Рашитов Л.Ф., Фетисова Т.Г. Опыт применения препарата растительного происхождения «Абисил» у детей с острым бронхитом. *Вестник современной клинической медицины*. 2017;10(2):34–39. doi: 10.20969/VSKM.2017.10(2).34-39.
46. Мельникова И.М., Удальцова Е.В., Мизерницкий Ю.Л. Алгоритмы дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем у детей. *Педиатрия*. 2018;97(2):8–18. doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-8-18.
47. Делягин В.М. Препараты растительного происхождения в лечении кашля у детей с респираторными инфекциями. *Медицинский совет*. 2019;(2):82–86. doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-82-86.
48. Мизерницкий Ю.Л., Доровская Н.Л., Мельникова И.М. Комбинированная терапия кашля и бронхиальной обструкции в детском возрасте. *Медицинский совет*. 2019;(17):83–89. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-83-89.
49. Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Комбинированные отхаркивающих препараты растительного происхождения в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2018;(2):93–97. doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-93-97.
50. Захарова И.Н., Бережная И.В. Тактика педиатра в выборе препаратов при кашле у детей. *Медицинский совет*. 2016;(16):154–160. doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-154-160.
51. Колосова Н.Г., Шаталина Н.И. Противокашлевые препараты в практике педиатра. *Медицинский совет*. 2017;(9):76–79. doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-76-79.
52. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Современная парадигма ведения пациентов с кашлем. *Медицинский совет*. 2016;(15):67–71. doi: 10.21518/2079-701X-2016-15-67-71.

References

1. Bergamini M., Kantar A., Cutrera R. Analysis of the Literature on Chronic Cough in Children. *Open Respir Med J.* 2017;11:1–9. doi: 10.2174/1874306401711010001.
2. Chuchalin A.G., Abrosimov V.N. *Caugh*. 4th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 160 p. (In Russ.) Available at: https://rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442937.html.
3. Baxter K., Aikman K., Bloor R., Brayfield A., Cadart C., Fowlie K. et al. *BNF for Children 2018–2019*. Available at: https://pdfdrive.com/bnf-for-children-bnfc-2018-2019-d176432012.html.
4. Ignatova G.L., Blinova E.V., Antonov V.N., Grebneva I.V., Rodionova O.V. Acute bronchitis: the effect of the therapy regimen on the course of the disease. *RMZh = RMJ*. 2016;(3):130–135. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/pulmonologiya/ostryy-bronkhit-vliyanie-skhemy-terapii-na-techenie-zabolevaniya.
5. Klyachkina I.L. Early treatment of the common cold – post-infectious cough prevention. *RMZh = RMJ*. 2016;(16):1051–1058. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Rannee_lechenie_prostudy__profilaktika_postinfekcionnogo_kashlya/.
6. Eccles R., Turner R.B., Dicpinigaitis P.V. Treatment of Acute Cough Due to the Common Cold: Multi-component, Multi-symptom Therapy is Preferable to Single-Component, Single-Symptom Therapy-A Pro/Con Debate. *Lung*. 2016;194(1):15–20. doi: 10.1007/s00408-015-9808-5.
7. Fan Chung K. The Ninth 2016 International London Cough Symposium. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;47:1. doi: 10.1016/j.pupt.2017.11.005.
8. Delyagin W.M. Cough in children – treat or not treat? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(2):82–85. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-82-85.
9. Blaiss M.S., Dicpinigaitis P.V., Eccles R., Wingertzahn M.A. Consumer attitudes on cough and cold: US (ACHOO) survey results. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(8):1527–1538. doi: 10.1185/03007995.2014.1002558.
10. Bonvini S.J., Belvisi M.G. Cough and airway disease: the role of ion channels. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;47:21–28. doi: 10.1016/j.pupt.2017.06.009.
11. Irwin R.S., French C.L., Chang A.B., Altman K.W. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;153(1):196–209. doi: 10.1016/j.chest.2017.10.016.
12. Chamberlain S.A., Garrod R., Douiri A., Masefield S., Powell P., Bucher C. et al. The impact of chronic cough: a cross-sectional European survey. *Lung*. 2015;193(3):401–408. doi: 10.1007/s00408-015-9701-2.
13. Chang A.B., Oppenheimer J.J., Weinberger M., Grant C.C., Rubin B.K., Irwin R.S. Etiologies of Chronic Cough in Pediatric Cohorts: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2017;152(3):607–617. doi: 10.1016/j.chest.2017.06.006.
14. Chung K.F., McGarvey L., Mazzone S. Chronic cough and cough hypersensitivity syndrome. *Lancet Respir Med*. 2016;4(12):934–935. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30373-3.
15. Lucasa S., Leachb M., Kumara S. Complementary and alternative medicine utilisation for the management of acute respiratory tract infection in children: A systematic review. *Complement Ther Med*. 2018;37:158–166. doi: 10.1016/j.ctim.2018.03.001.
16. Malesker M.A., Callahan-Lyon P., Ireland B., Irwin R.S. Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatment for Acute Cough Associated With the Common Cold. *Chest*. 2017;152(5):1021–1037. doi: 10.1016/j.chest.2017.08.009.
17. Dicpinigaitis P.V. Clinical perspective – cough: an unmet need. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;22:24–28. doi: 10.1016/j.coph.2015.03.001.
18. Kantar A. Phenotypic presentation of chronic cough in children. *J Thoracic Dis*. 2017;9(4):907–913. doi: 10.21037/jtd.2017.03.53.
19. Pramono R.X., Imtiaz S.A., Rodriguez-Villegas E.A. A Cough-Based Algorithm for Automatic Diagnosis of Pertussis. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162128. doi: 10.1371/journal.pone.0162128.
20. Gedik A.H., Cakir E., Torun E., Demir A.D., Kucukkoc M., Erenberk U. et al. Evaluation of 563 children with chronic cough accompanied by a new clinical algorithm. *Ital J Pediatr*. 2015;(41):73. doi: 10.1186/s13052-015-0180-0.
21. Gibson P., Wang G., McGarvey L., Vertigan A.E., Altman K.W., Birring S.S. Treatment of unexplained chronic cough: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(1):27–44. doi: 10.1378/chest.15-1496.
22. Abdulqawi R., Dockry R., Holt K., Layton G., McCarthy B.G., Ford A.P., Smith J.A. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2015;385(9974):1198–1205. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61255-1.
23. Belvisi M.G., Birrell M.A., Wortley M.A., Maher S.A., Satia I., Badri H. et al. XEN-D0501, a novel transient receptor potential vanilloid 1 antagonist, does not reduce cough in patients with refractory cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(10):1255–1263. doi: 10.1164/rccm.201704-0769OC.
24. Landsberg J. *Clinical practice manual for pulmonary and critical care medicine*. Elsevier; 2017. 384 p. Available at: https://elsevier.com/books/clinicalpractice-manual-for-pulmonary-and-critical-care-medicine/9780323399524.
25. Leconte S., Valentin S., Dromelet E., De Jonghe M. Prolonged Cough in Pediatric Population First Line Care, Belgian Guidelines. *Open Respir Med J*. 2017;11(1):54–66. doi: 10.2174/1874306401711010054.
26. Morice A., Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMJ Open Resp Res*. 2016;3(1):e000137. doi: 10.1136/bmjresp-2016-000137.
27. Roe N.A., Lundy F.T., Litherland G.J., McGarvey L.P. A Therapeutic Targets for the Treatment of Chronic Cough. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2019;7:116–128. doi: 10.1007/s40136-019-00239-9.
28. Wagner L., Cramer H., Klose P., Lauche R., Gass F., Dobos G., Langhorst J. Herbal Medicine for Cough: Systematic Review and Meta-Analysis. *Forsch Komplementmed*. 2015;22(6):359–368. doi: 10.1159/000442111.
29. Blokhin B.M. An Actual Approach to the Problem of Cough in Acute Respiratory Infections in Children. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii = Current Pediatrics*. 2016;15(1):100–104. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v15i1.1506.
30. Zakirova A.M., Pikuza O.I., Volyanyuk 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.
31. Rashitova E.L., Zakirova A.M., Kadriev A.G., Kadriev A.A. Mukolitics 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.
32. Simonova O.I. Simple Answers to Complex Questions about Mucolytics for Children. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii = Current Pediatrics*. 2015;14(4):509–513. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1391.
33. Kryukov A.I., Turovskiy A.B., Kolbanova I.G., Musayev K.M., Karasov A.B., Danilyuk L.I. Place of mucolytics in the treatment of acute sinusitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(20):52–56. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-52-56.
34. Taranushenko T.E. Cough in children: issues of diagnosis and rational therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):100–106. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-100-106.
35. Pikuza O.I., Zakirova A.M. Modern approaches to cough therapy in medical practice. *RMZh = RMJ*. 2017;(18):1312–1316. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Sovremennye_podhody_k_terapii_kashlya_vo_vrachebnoy_praktike.
36. Rashitova E.L., Zakirova A.M., Moroz T.B., Shayapova D.T., Kadriev A.G., Kadriev A.A. The potential of the use of antitude therapy in pediatric practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(18):58–64. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-58-64.
37. Ovchinnikov A.Yu., Edzhe M.A., Korostelev S.A., Mityuk A.M. Postinfectious Cough: Myths and Real Practice. *Lechebnoye delo = General Medicine Journal*. 2015;(1):76–82. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/postinfektsionnyy-kashel-osnovnye-zabluzhdeniya-i-vozmozhnosti-sovremennoy-terapii/viewer.
38. Samsygina G.A. Chronic cough in children. *Consilium Medicum. Pediatria = Consilium Medicum. Pediatriya*. 2015;94(4):163–170. (In Russ.) Available at: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/347/2015_4_4379.pdf.
39. Wilmoth R., Bush A., Boath T., Deterding R., Ratjen F., Chernik U. *Kendig and Chernick's disorders of the respiratory tract in children*. 8th ed. Elsevier; 2015. 1168 p. Available at: https://elsevier.com/books/kendig-andchernicks-disorders-of-the-respiratory-tract-in-children/9781437719840.
40. Vakhitov Kh.M., Pikuza O.I., Vakhitova L.F., Zakirova A.M., Ibragimova Zh.R. Pathogenetic approaches to the treatment of broncho-obstructive syndrome in children. *Praktika Pediatra = Pediatrician Practice*. 2016;(2):42–44. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=25780102.
41. Zakirova A.M., Rashitov L.F., Sadrieva L.N., Shayapova D.T., Rashitova E.L. Modern paradigm of the use of anti-scale preparations in children – a pediatric view. *Poliklinika = Polyclinic*. 2019;(8):55–58. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_37402330_24976785.pdf.
42. Melnikova I.M., Mizernitsky Yu.L. Combination herbal expectorants in pediatric practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(2):93–97. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-93-97.
43. Witek T.J., Ramsey D.L., Carr A.N., Riker D.K. The natural history of community-acquired common colds symptoms assessed over 4-years. *Rhinology*. 2015;53(1):81–88. doi: 10.4193/Rhin14.149.
44. Vakhitov Kh.M., Pikuza O.I., Vakhitova L.F., Samorodnova E.A., Zakirova A.M., Suleimanova Z.Ya. Herbal medicine for respiratory diseases: modern possibilities. *Praktika Pediatra = Pediatrician practice*. 2017;(5):6–9. (In Russ.) Available at: https://medi.ru/pp/2017/11/14387.
45. Zakirova A.M., Moroz T.B., Rashitov L.F., Fetisova T.G. Plant extract based medication "Abisil" administration experience in children with acute bronchitis. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny = Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2017;10(2):34–39. (In Russ.) doi: 10.20969/VSKM.2017.10(2).34-39.
46. Melnikova I.M., Udaltsova E.V., Mizernitskiy Y.L. Algorithms for differential diagnosis of diseases accompanied by protracted and chronic cough in children. *Pediatriya = Pediatria*. 2018;97(2):8–18. (In Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-8-18.
47. Deliagin V.M. The herbal preparations in the treatment of cough in children with respiratory infections. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(2):82–86. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-82-86.
48. Mizernitskiy Yu.L., Dorovskaya N.L., Melnikova I.M. Combination therapy for cough and bronchial obstruction in childhood. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):83–89. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-83-89.
49. Melnikova I.M., Mizernitskiy Yu.L. Combination herbal expectorants in pediatric practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(2):93–97. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-93-97.
50. Zakharova I.N., Berezhnaya I.V. Pediatrician's approach to the choice of medication against cough in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(16):154–160. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-154-160.
51. Kolosova N.G., Shatalina S.I. Antitussiv drugs in children's practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(9):76–79. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-76-79.
52. Mizernitsky Y.L., Melnikova I.M. Modern paradigm of coughing patient management. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(15):67–71. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-15-67-71.

Информация об авторах:

Рашитова Элина Ленаровна, препаратор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; Scopus Author ID: 57214085589; SPIN-код: 1196-2131; ORCID: 0000-0003-1450-8254; e-mail: elina.rashitova@gmail.com
Закирова Альфия Мидхатовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; Scopus Author ID: 56175496000; SPIN-код: 4214-9400; ORCID: 0000-0003-2976-0807; e-mail: azakirova@gmail.com
Мороз Татьяна Борисовна, к.м.н., заведующая детским стационаром, Центральная городская клиническая больница №18; 420073, Россия, Казань, ул. 3орге, д. 2а; SPIN-код: 9675-4243; ORCID: 0000-0002-0329-6383; e-mail: dsgb18@mail.ru
Шаяпова Диляра Тагировна, заведующая пульмонологическим отделением детского стационара, Центральная городская клиническая больница №18; 420073, Россия, Казань, ул. 3орге, д. 2а; ORCID: 0000-0002-8954-5095; e-mail: dsgb18@mail.ru
Кадриев Альберт Гамилевич, к.м.н., ассистент кафедры детской хирургии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID: 0000-0001-6895-4036; e-mail: albertka@bk.ru
Кадриев Амир Альбертович, студент педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID: 0000-0002-4875-507X; e-mail: albertka@bk.ru

Information about the authors:

Elina L. Rashitova, Assistant at the Department of Propedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Scopus Author ID: 57214085589; ORCID: 0000-0003-1450-8254; e-mail: elina.rashitova@gmail.com
Alfiia M. Zakirova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Scopus Author ID: 56175496000; ORCID: 0000-0003-2976-0807; e-mail: azakirova@gmail.com
Tatyana B. Moroz, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Children's Hospital of City Autonomous Healthcare Institution Central City Clinical Hospital No. 18; 2a, Sorge St., Kazan, 420073, Russia; ORCID: 0000-0002-0329-6383; e-mail: dsgb18@mail.ru
Dilyara T. Shayapova, Head of the Pulmonology Department of the Children's Hospital of City Autonomous Healthcare Institution Central City Clinical Hospital No. 18; 2a, Sorge St., Kazan, 420073, Russia; ORCID: 0000-0002-8954-5095; e-mail: dsgb18@mail.ru
Albert G. Kadriev, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Pediatric Surgery, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; ORCID: 0000-0001-6895-4036; e-mail: albertka@bk.ru
Amir A. Kadriev, Student of the Pediatric Faculty, Kazan State Medical; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; ORCID: 0000-0002-4875-507X; e-mail: albertka@bk.ru

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-108-115

Оригинальная статья / Original article

Современные подходы к лечению ринофарингита в практике участкового педиатра

И.В. Колтунцева✉, ORCID: 0000-0002-4327-1260, e-mail: koltunceva@yandex.ru
С.В. Баирова, ORCID: 0000-0001-5125-1094, e-mail: svabar@mail.ru
Л.В. Сахно, ORCID: 0000-0002-6818-6695, e-mail: lvs_doc@mail.ru

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме

Введение. В амбулаторной практике острый ринофарингит у детей является одной из наиболее частых причин обращения к врачу. Участковый педиатр, как правило, первым осматривает ребенка и определяет тактику лечения. Грамотный подход к выбору препаратов позволяет избежать полипрагмазии. В статье приводятся опубликованные научные данные современного подхода к лечению, а также собственное клиническое наблюдение авторов.

Цель. Изучить эффективность современных методов лечения ринофарингита, в т. ч. применения протеината серебра для лечения острых респираторных инфекций в группе часто болеющих детей.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 38 детей в возрасте 3–4 лет, входящих в группу часто болеющих. Дети были разделены на 3 группы. В первой группе (12 человек) в течение четырех месяцев наблюдения (октябрь – декабрь 2019 г.) дети получали симптоматическое лечение острой респираторной инфекции, между эпизодами которой применялось ежедневное профилактическое орошение носа и горла ребенка солевым раствором. Во второй группе (13 человек) использовались симптоматическое лечение и закапывание в нос препарата протеината серебра при каждом эпизоде острой респираторной инфекции. В третьей группе (13 человек) дети получали только симптоматическое лечение острой респираторной инфекции. В 1-й и 3-й группах в случае острой респираторной инфекции дети получали симптоматическое лечение без использования препарата протеината серебра.

Результаты. Выбранная тактика лечения ОРВИ – закапывание в носовые ходы протеината серебра – продемонстрировала свою эффективность без необходимости проведения профилактических мероприятий между эпизодами заболеваний.

Выводы. В группе часто болеющих детей применение элиминационной и антисептической терапии с использованием препарата Сиалор при каждом эпизоде ОРВИ позволило снизить полипрагмазию и частоту заболеваемости.

Ключевые слова: острый ринофарингит, острая респираторная вирусная инфекция, амбулаторная педиатрия, ринит, фарингит, лечение, протеинат серебра

Для цитирования: Колтунцева И.В., Баирова С.В., Сахно Л.В. Современные подходы к лечению ринофарингита в практике участкового педиатра. *Медицинский совет.* 2021;(1):108–115. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-108-115.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern approaches to the treatment of rhinopharyngitis in the practice of a district pediatrician

Inna V. Koltuntceva✉, ORCID: 0000-0002-4327-1260, e-mail: koltunceva@yandex.ru
Svetlana V. Bairova, ORCID: 0000-0001-5125-1094, e-mail: svabar@mail.ru
Larisa V. Sakhno, ORCID: 0000-0002-6818-6695, e-mail: vs_doc@mail.ru

St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

Abstract

Introduction. In outpatient practice, acute nasopharyngitis in children is one of the most common reasons for seeking medical attention. The local pediatrician, as a rule, is the first to examine the child and determine the tactics of treatment. A competent approach to the choice of drugs avoids polypharmacy.

The article presents the published scientific evidence on the modern approach to the treatment, as well as the author's own clinical observation.

Objective. To study the effectiveness of modern methods for the treatment of rhinopharyngitis, including the use of silver proteinate to treat acute respiratory infections in a group of frequently ill children.

Materials and methods. The study involved 38 children aged 3 to 4 years, included in the group of frequent illnesses. The children were divided into 3 groups. In the first group (12 people), for four months (October-December 2019), children received symptomatic treatment of an acute respiratory infection; between episodes of acute respiratory infection, daily prophylactic irrigation of the child's nose and throat with saline was used. In the second group (13 people), symptomatic treatment and nasal instillation of a preparation of silver proteinate were used at each episode of acute respiratory infection. In the third group (13 people), children received only symptomatic treatment for acute respiratory infection.

In the first and third groups, children received symptomatic treatment of an acute respiratory infection without the use of silver proteinate.

© Колтунцева И.В., Баирова С.В., Сахно Л.В., 2021

Results. The chosen approach to the ARVI treatment such as nasal instillation of silver proteinate into the bilateral nasal cavities has shown its effectiveness without having to carry out preventive measures between episodes of the disease.
Conclusion. The application of elimination and antiseptic therapy with the use of Sialor for each episode of ARVI in the group of frequently ill children can reduce polypharmacy and incidence of morbidity.

Keywords: acute nasopharyngitis, acute respiratory viral infection, outpatient pediatrics, rhinitis, pharyngitis, treatment, silver proteinate

For citation: Koltuntseva I.V., Bairova S.V., Sakhno L.V. Modern approaches to the treatment of rhinopharyngitis in the practice of a district pediatrician. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):108–115. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-108-115.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) остаются самой частой причиной обращения к врачу: в Российской Федерации на их долю приходится до 90% всех случаев инфекционных заболеваний[1]. Первое место многие годы занимают острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации; при этом заболеваемость детей составляет порядка 70 тыс. на 100 тыс. населения соответствующего возраста, что в 3,5 раза превышает заболеваемость среди взрослых[2]. Болезни органов дыхания у детей остаются ведущими причинами заболеваемости [1]. В среднем каждый ребенок переносит от 3 до 5 эпизодов ОРВИ в год, а в возрастной группе 3–4 года – до 8 раз в год.

В группу ОРВИ входят грипп, парагрипп, аденовирусная, респираторно-синцитиальная, риновирусная, реовирусная инфекции. На сегодняшний день известно более 200 вирусов, способных вызывать поражение верхних дыхательных путей. Пик заболеваемости традиционно приходится на осенне-зимний и ранневесенний периоды. Наибольшая заболеваемость ОРВИ встречается у детей раннего, дошкольного и младшего школьного возраста. Особенно часто болеют дети от 3 до 6 лет: именно в этом возрасте они начинают посещать детские учреждения, что приводит к увеличению числа контактов и формированию вирусно-бактериального фона [2].

ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО РИНОФАРИНГИТА

Одним из наиболее частых проявлений ОРВИ в амбулаторной практике является ринофарингит. Изолированный ринит как самостоятельное заболевание у детей встречается редко. Слизистая оболочка верхних дыхательных путей служит входными воротами для возбудителей ОРВИ. Естественным процессом очищения дыхательных путей является мукоцилиарный клиренс. При нарушении функции цилиарного аппарата слизистая оболочка носа утрачивает способность к элиминации чужеродных частиц и, как следствие, снижается ее резистентность к инфекциям, возникают накопление и застой назального секрета [3]. Выделяют три стадии развития процесса острого ринита: 1) стадия сухого раздражения; 2) стадия серозных выделений; 3) стадия гнойных выделений (разрешения) с общей продолжительностью острого насморка 8–14 дней [4]. Как правило, на 3–5-й день отделяемое из носа принимает слизисто-гнойный характер, что обусловлено увеличением в нем количества лейкоцитов, отек слизистой уменьшается, выделения из носа постепенно прекращаются и наступает выздоровление. Таким образом, изменение цвета носовой слизи с прозрачного на желтоватый или зеленоватый не должно рассматриваться как признак бактериальной инфекции [5].

ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО РИНОФАРИНГИТА У ДЕТЕЙ

Участковый педиатр, как правило, первым встречается с заболевшим ребенком, ставит диагноз, назначает лечение, принимает решение о необходимости консультации со специалистом, о госпитализации.

Диагностика острого ринофарингита у детей производится путем сбора эпидемиологического анамнеза, анамнеза заболевания, данных объективного осмотра с определением тяжести состояния, выявлением симптомов тревоги, возможных осложнений. Инкубационный период ОРВИ составляет от 2 до 7 дней. Максимальное выделение вирусов больным происходит на третьи сутки после заражения, затем резко снижается к пятому дню; неинтенсивное выделение вируса может сохраняться до 2 недель [6]. Эпидемиологический анамнез должен учитывать контакты с инфекционными больными, возможность распространения инфекции в организованном детском коллективе. Если болен ребенок дошкольного или школьного возраста, педиатр обязательно интересуется, какое детское образовательное учреждение он посещает и уточняет день последнего посещения. Анамнез заболевания должен учитывать подробную информацию о развитии заболевания, своевременность обращения за медицинской помощью. Уточняются отягощающие моменты анамнеза жизни, в частности, не состоит ли ребенок на диспансерном учете.

Заболевание обычно начинается остро, часто с повышением температуры тела до субфебрильных цифр (37,5–38,0 °С), которая у большинства больных снижается на 2–3-й дни болезни. Повышение температуры до фебрильных цифр, длительность лихорадки до 5–7 дней более свойственны гриппу и аденовирусной инфекции [6]. Для ринофарингита характерны жалобы на неприятные ощущения в носоглотке, такие как сухость, жжение, пока-

[1] Министерство здравоохранения Российской Федерации. *Банк документов*. Режим доступа: http://old.rosminzdrav.ru/docs.
[2] Там же.

лывание, заложенность носа, чихание, выделение слизи из носа. При этом клиническая картина ринита может отличаться: у одних детей могут превалировать выделения из носа и чихание, у других – заложенность носа, возможно, даже при отсутствии выделений. Может появиться ночной кашель, обычно в начале ночи. Такой кашель возникает за счет стекания слизи по задней стенке глотки (так называемый drip-синдром) [7]. При заложенности носа ребенок вынужден дышать через рот, что вызывает сухой кашель из-за раздражения и сухости слизистой оболочки глотки. Дети нередко жалуются на болезненность при глотании, что может быть причиной отказа от еды. При осмотре задняя стенка глотки отечна и гиперемирована, можно увидеть стекание по ней носовой слизи. У детей старшего возраста типичными проявлениями ринита являются: пик развития симптомов на 3-й день, длительность до 6–7 дней, у 1/3–1/2 больных чихание и/или кашель (пик в 1-й день, средняя длительность – 6–8 дней), реже – головная боль [8].

Развитие ринофарингита у младенцев и детей раннего возраста имеет свои особенности и требует внимательного отношения со стороны педиатра и родителей. В этом возрасте дети не способны самостоятельно очищать носовую полость, в результате патологический секрет стекает по задней стенке глотки, вызывая ее воспаление. Кроме того, у детей этой возрастной группы распространение воспалительного процесса чаще, чем у детей старшего возраста приводит к развитию отита, трахеита, бронхита, пневмонии.

У младенцев даже небольшой отек слизистой оболочки носа приводит к нарушению или прекращению носового дыхания из-за узости и малого вертикального размера носовой полости. В результате нарушается сосание, развивается аэрофагия, что приводит к срыгиванию, метеоризму, ребенок становится беспокойным, теряет в весе, у него развивается диспепсия. Для слизистой оболочки полости носа у детей грудного возраста характерно преобладание слизистого компонента над серозным, кроме того, кавернозная ткань на нижней носовой раковине развита недостаточно, что обусловливает быстрое нарастание обструкции слизистым секретом и недостаточный эффект от применения деконгестантов у детей этого возраста [9].

ЛЕЧЕНИЕ РИНОФАРИНГИТОВ У ДЕТЕЙ

В лечении ОРВИ у детей очень часто применяется значительное количество препаратов, которые не имеют доказательной базы и даже могут вызывать побочные эффекты. Поэтому основной задачей педиатра являются выбор оптимального лечения и объяснение родителям необходимости минимального вмешательства.

Системная этиотропная терапия применяется в первые 24–48 ч болезни и рекомендована только при гриппе А (в т. ч. H1N1) и В. Назначаются ингибиторы нейраминидазы: осельтамивир с возраста 1 года по 4 мг/кг/сут 5 дней или занамивир детям с 5 лет по 2 ингаляции (всего 10 мг) 2 раза в день также 5 дней [10].

Для лечения ринофарингита рекомендуется проводить симптоматическую (поддерживающую) терапию. Лечение ринита включает в себя: ирригационно-элиминационную, сосудосуживающую (назальные деконгенсанты) терапию и использование антисептических растворов.

Механическое очищение и многократное разбавление действующих на слизистую оболочку факторов (вирусов, бактерий, аллергенов, триггеров) при промывании полости носа получили название «элиминационная терапия». А орошение и лечебный эффект самого раствора минеральных солей дали возможность внедрения термина «ирригационная терапия» [11].

Для проведения ирригационно-элиминационной терапии чаще всего используются солевые растворы натрия хлорида или растворы морской воды разной концентрации. Наиболее часто используется изотонический раствор натрия хлорида (0,65–0,75%), который является физиологическим для полости носа. Существуют работы, свидетельствующие, что 0,9%-й раствор натрия хлорида может необратимо тормозить движение ресничек назального эпителия [12]. Для устранения выраженного отека естественных соустий околоносовых пазух рассматривается возможность применения слабогипертонических растворов (концентрация соли – 1,5–3%). Однако применение этих растворов должно быть только в острой фазе и не более 5 дней [13]. Переносимость гипертонических растворов пациентами несколько хуже, чем при использовании изотонических растворов [12]. Цель данного вида терапии – удаление избыточной слизи из полости носа и восстановление функции мерцательного эпителия [14]. Промывание носовых ходов улучшает носовое дыхание (за счет механического раздражения окончаний тройничного нерва в полости носа, что способствует уменьшению отека), оказывает противовоспалительное действие, восстанавливает мукоцилиарный клиренс, а также уменьшает проявление кашля, связанного с постназальным затеком [13]. При использовании данного вида терапии возможны осложнения в виде отитов, особенно у детей раннего возраста, что обусловлено анатомическими особенностями. В связи с этим фактором необходимо уделить тщательное внимание выбору методики промывания носа [15]. Для проведения туалета носа у детей до 1 года используются капли, после года – спреи. Различные виды линеек солевых растворов позволяют выбрать доступный и безопасный для данного возраста препарат. У детей грудного и раннего возраста после введения солевых растворов можно произвести аспирацию специально приспособленными устройствами. Для лечения необходимо проведение терапии 2–3 раза в день во всех трех стадиях ринита, с целью профилактики – 1–2 раза в день.

Использование паровых ингаляций для лечения ринита в настоящее время не применяется в силу отсутствия доказательной базы [16].

Сосудосуживающая терапия применяется с целью предотвращения осложнений [17]. Назальные деконгестанты уменьшают отек слизистой носовой полости, что

значительно облегчает носовое дыхание, а также предотвращают развитие тубоотита (евстахиита). В педиатрической практике в настоящее время фактическое применение нашли только топические назальные деконгестанты. Преимуществом применения местных препаратов являются: непосредственное воздействие на слизистую оболочку, создание высокой локальной концентрации активного вещества при использовании в малой дозе и простота использования [18]. Топические деконгестанты имеют различия по воздействию на адренорецепторы и длительности эффекта (α1-адреномиметик – фенилэфрин, α2-адреномиметики – оксиметазолин, ксилометазолин, нафазолин). По продолжительности действия назальные деконгестанты группы α2-адреномиметиков делятся на: препараты короткого действия (до 4–6 ч) – нафазолин, тетризолин и инданазолин; средней продолжительности (8–10 ч) – ксилометазолин и препарат длительного действия (до 12 ч) – оксиметазолин.

Согласно клиническим рекомендациям по лечению ОРВИ в Российской Федерации, у детей 0–6 лет применяют фенилэфрин, оксиметазолин и ксилометазолин 0,05% (с 2 лет), у старших – более концентрированные растворы [6]. Однако длительное и нерациональное использование данных препаратов может привести к возникновению медикаментозного ринита и системного токсического эффекта, а также других нежелательных реакций: ощущению жжения непосредственно после использования препарата, сухости слизистой оболочки полости носа, цилиотоксичности – замедлению биения ресничек мерцательного эпителия, повышению отечности слизистой оболочки (синдрому «рикошета») после прекращения действия препарата [19].

Таким образом, перед назначением необходимо оценить профиль безопасности деконгестантов, правильно выбрать концентрацию и дозу, а также метод подачи лекарственного средства. Наиболее безопасным является использование назальных спреев с дозирующей помпой на основе низкоконцентрированных растворов ксилометазолина [19]. Длительность данного вида терапии не должна превышать 5 дней.

При оценке профиля безопасности препарата важное значение имеет не только действующее вещество лекарственного средства, но и входящие в его состав дополнительные компоненты [18]. Так, ряд консервантов может вызывать побочные эффекты. В педиатрической практике перспективным является использование средств без консервантов, а также содержащих увлажняющие компоненты.

Системные деконгестанты маленьким детям противопоказаны, их применение возможно только у детей старше 12 лет.

Использование антисептических препаратов не входит в протокол клинических рекомендаций по лечению ОРВИ. Однако, учитывая высокую эффективность ряда препаратов, в практической педиатрии рассматривается возможность использования данного вида лечения ринита. В нашей стране широкое применение получили препараты серебра.

Протеинат серебра обладает противовоспалительным, антисептическим и вяжущим действием, создавая защитную пленку из альбуминатов путем взаимодействия белка с серебром. Кроме этого, препараты серебра способны угнетать рост патогенной микрофлоры, что происходит путем связывания свободных ионов серебра с ДНК патогенных организмов [20]. Доказана высокая противовирусная, проивогрибковая эффективность препаратов серебра, а также выраженная эффективность протеината серебра в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, таких как *B. cereus, C. albicans, E. coli, P. aeruginosa, S. aureus, A. niger, S. Abony* и др. [21]. Данные препараты применяются при лечении острого назофарингита, синусита или острого ринита. Режим дозирования определяется индивидуально в зависимости от возраста и формы выпуска.

В исследовании И.М. Кириченко [22] показано, что топическая терапия острых аденоидитов и синуситов у детей препаратами серебра сравнима с эффектом местных антибактериальных препаратов, а по нормализации мукоцилиарного транспорта даже превосходит последние. Подчеркиваются противоотечный и противовоспалительный эффект протеината серебра и хорошая переносимость пациентами. Автор рекомендует внести данный препарат в протоколы лечения детей с острыми респираторными заболеваниями полости носа и околоносовых пазух.

Для лечения фарингита, согласно отечественным клиническим рекомендациям, используются теплое питье, а после 6 лет пастилки или леденцы с антисептическими свойствами. У детей старшего возраста применяется полоскание глотки антисептическими растворами с морской солью или травами 3–4 раза в день, желательно после приема пищи; орошение глотки антисептическими или содержащими антибактериальные средства аэрозолями по 2–3 дозы 2–4 раза в день; рассасывание таблеток или леденцов с антисептическим, обезболивающим, смягчающим веществом [6].

Таким образом, в большинстве случаев причиной поражения дыхательных путей являются вирусы, и по современным доказательным исследованиям такие заболевания не нуждаются в специфической терапии, так как посредством перенесения этих инфекций у детей раннего возраста вырабатываются неспецифические и специфические факторы защиты системы иммунитета и происходит физиологическое созревание этой системы. Если заболевание протекает стандартно, то клинические рекомендации предписывают исключительно симптоматическую терапию и не представляют сложности в практике участкового педиатра. Дети выздоравливают в течение 5–7 дней и не подлежат диспансерному наблюдению.

Некоторые дети подвержены частым и длительным респираторным вирусным инфекциям в силу ряда причин. И они являются группой постоянного внимания и повышенного риска присоединения тяжелых бактериальных инфекций. За рубежом таких детей относят к группе

с реккурентными заболеваниями респираторного тракта (РРЗ). В России, согласно классификации В.Ю. Альбицкого и А.А. Баранова, их принято относить к группе часто болеющих детей (ЧБД), если кратность ОРВИ в течение последнего года превышает 6 эпизодов, а также если отиты или синуситы отмечались три и более раз в году [23]. Часто болеющие дети – это медицинский термин, который означает диспансерную группу детей, характеризующуюся более высоким, чем их сверстники, уровнем заболеваемости острыми респираторными инфекциями. Эта группа находится под постоянным контролем педиатра в течение 1 года, последующим за частыми РРЗ, и оздоровление таких детей является одним из показателей эффективности работы амбулаторного звена.

Профилактике реккурентных респираторных заболеваний верхних дыхательных путей (чаще всего это ринофарингиты) посвящено множество международных и отечественных исследований. На сегодняшний день предлагаются различные неспецифические методы: применение ирригационных солевых растворов для промывания носа [24, с. 335–340], антисептических растительных препаратов, лизатов бактерий, профилактический прием препаратов витамина Д [25–27] и др. Частое применение местных антибактериальных препаратов у таких детей ведет к нарастанию антибиотикорезистентности и усугубляет проблему оздоровления и реабилитации этой группы детей. Учитывая современную стратегию ВОЗ на борьбу с антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов, направленную на снижение показаний к антибактериальной терапии, особенно актуально применение препаратов серебра в практике педиатра в качестве хорошего антисептического средства, имеющего антивирусное, антибактериальное и противогрибковое действия, что доказано отечественными и зарубежными исследователями [20–22, 28, 29].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мы провели собственное небольшое исследование в нескольких детских поликлиниках Санкт-Петербурга среди ЧБД в возрасте 3–4 лет. Критериями отбора были 6 и более случаев ОРВИ за предыдущий календарный (2019-й) год.

Цель – описать современные подходы к лечению ринофарингита у детей, изучить эффективность применения протеината серебра для лечения острых респираторных инфекций в группе ЧБД.

Материалы и методы. Методом случайной выборки было отобрано 38 человек, относящихся к группе ЧБД (28 мальчиков, 10 девочек).

Результаты. Все 38 детей родились доношенными, 32 человека посещали детские дошкольные учреждения (ДДУ) на момент начала исследования, 6 не посещали, по окончании исследования 3 человека не посещали ДДУ. Из анамнеза жизни стоит отметить, что 70% детей на начало исследования за последний год получали 1–4 курса антибактериальной терапии при острых респираторных инфекциях. Аллергоанамнез не был отягощен. Физическое развитие соответствовало средним возрастным показателям.

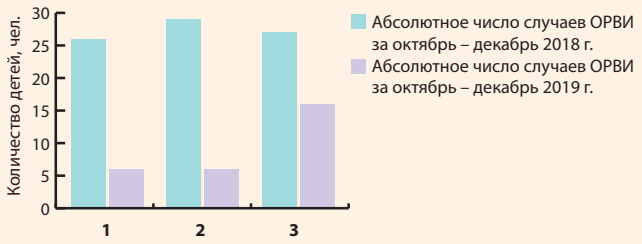
Дети были обследованы специалистами отоларингологом и стоматологом, выявлено 9 человек с кариесом молочных зубов, 6 человек с увеличением носоглоточных миндалин 2–3-й степеней. Лабораторные показатели клинического анализа крови, клинического анализа мочи и кала на яйца глистов патологии не выявили. Далее родителям были предложены на выбор несколько методов неспецифической профилактики РРЗ, а в период заболеваний определены тактики лечения. В последующем мы сравнили кратность РРЗ за периоды октябрь – декабрь 2018 г. (ретроспективно) и октябрь – декабрь 2019 г. (проспективно), учитывая, что во втором периоде родители применяли один из методов лечения и профилактики, выбранный ими самостоятельно. В зависимости от выбранного родителями метода лечения ОРВИ (с сентября по декабрь 2019 г.) для сравнения результатов детей разделили на группы (средний возраст в каждой группе составил 3,6–3,8 года):

1. Симптоматическое лечение ОРВИ, которое включало промывание носа и горла ирригационными солевыми растворами, при необходимости закапывание в нос деконгестантов до 5 дней, обильное теплое питье и при повышении температуры более 38,5 °С – парацетамол или ибупрофен в возрастной дозе, а также в качестве профилактики родители использовали элиминационную терапию: промывали нос и горло ребенка ирригационным солевым раствором ежедневно после посещения ДДУ в течение всего второго периода наблюдения – 12 человек (средний возраст 3,8 ± 0,5 года);
2. Ничего не получали в плане профилактики, но лечили каждое ОРВИ симптоматически (промывание носа и горла ирригационными солевыми растворами, при необходимости закапывание в нос деконгестантов до 5 дней, обильное теплое питье и при повышении температуры более 38,5 °С – парацетамол или ибупрофен в возрастной дозе) и закапыванием в нос протеината серебра (Сиалор) 3 раза в день 7 дней при каждом эпизоде ринофарингита на фоне ОРВИ – 13 человек (средний возраст 3,7 ± 0,6 года);
3. Симптоматическое лечение ОРВИ: промывание носа и горла ирригационными солевыми растворами, при необходимости закапывание в нос деконгестантов до 5 дней, обильное теплое питье и при повышении температуры более 38,5 °С – парацетамол или ибупрофен в возрастной дозе, без использования препарата протеината серебра, и ничего не получали в плане профилактики – 13 человек (средний возраст 3,7 ± 0,5 лет).

Мы сравнили общую кратность ОРВИ за два обозначенных периода в каждой группе. Представленная диаграмма (*рис. 1*) показывает абсолютное число случаев ОРВИ до и после применения выбранной тактики лечения с сентября 2019 г.

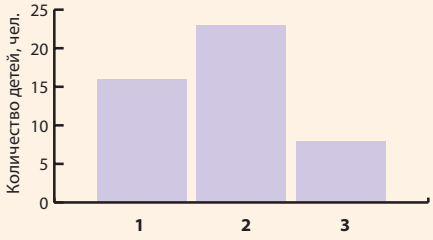
В первой группе заболеваемость снизилась в 3,44 раза, во второй – в 3,9 раз, в третьей – в 1,6 раза, что, вероятно,

● ***Рисунок 1.*** Динамика абсолютного числа случаев ОРВИ за последний квартал 2018 и 2019 гг. по группам
● ***Figure 1.*** Changes in the absolute number of ARVI cases by groups in the last quarter of 2018 and 2019



1 – симптоматическое лечение ОРВИ (деконгестанты, ибупрофен/парацетамол + 1%-й солевой раствор) и профилактика: элиминационная терапия в период с октября по декабрь;
2 – симптоматическое лечение (ирригационный солевой раствор, парацетамол/ибупрофен + протеинат серебра);
3 – симптоматическое лечение (ирригационный солевой раствор, деконгестанты, парацетамол/ибупрофен)

● ***Рисунок 2.*** Сравнительная диаграмма неболевших детей в группах в октябре – декабре 2019 г.
● ***Figure 2.*** Comparative chart of children who did not fall ill in the groups in October – December 2019



1 – симптоматическое лечение ОРВИ (деконгестанты, ибупрофен/парацетамол + 1%-й солевой раствор) и профилактика: элиминационная терапия в период с октября по декабрь;
2 – симптоматическое лечение (ирригационный солевой раствор, парацетамол/ибупрофен + протеинат серебра);
3 – симптоматическое лечение (ирригационный солевой раствор, деконгестанты, парацетамол/ибупрофен)

связано с взрослением детей на 1 год. Таким образом, в первых двух группах по сравнению с третьей количество эпизодов ОРВИ снизилось более чем в 2 раза.

Мы также сравнили во всех группах процент детей, которые в последнем квартале 2019 г. не болели ОРВИ. В 2018-м за тот же период времени все дети болели ОРВИ хотя бы по одному разу. На диаграмме (*рис. 2*) в группах сравнения представлено количество детей (в %) в исследованных группах ЧБД, не имевших ни одного эпизода ОРВИ последнем квартале 2019 г.

В первой группе не заболело ни разу за 4 мес. 2 из 12 детей (17%), во второй – 3 из 13 (23%), в третьей – 1 из 13 (8%). Следует отметить, что во второй группе между эпизодами ОРВИ никакая профилактика детям не проводилась, что говорит в пользу эффективности выбора терапии верхних дыхательных путей препаратом Сиалор.

Таким образом, выбранная тактика лечения ОРВИ с применением препарата Сиалор продемонстрировала свою эффективность без необходимости проведения профилактических мероприятий между эпизодами заболеваний. Однако профилактические мероприятия, такие как ежедневное промывание носа и горла солевым раствором, также способствуют неспецифической профилактике ОРВИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение ринофарингита с использованием комплексного подхода с применением элиминационной, сосудосуживающей и антисептической терапии позволяет безопасно и эффективно справиться с симптомами заболевания. В группе часто болеющих детей применение элиминационной и антисептической терапии с использованием препарата Сиалор при каждом эпизоде ОРВИ позволяет снизить полипрагмазию и частоту заболеваемости.

Поступила / Received 15.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 01.02.2021
Принята в печать / Accepted 10.02.2021

Список литературы

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н., Антонова Е.В., Устинова Н.В., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В. Итоги профилактических медицинских осмотров детского населения Российской Федерации в 2014 году. *Педиатр.* 2017;8(1):33–39. doi: 10.17816/PED8133-39.
2. Лобзин Ю.В., Рычкова С.В., Усков А.Н., Скрипченко Н.В., Федоров В.В. Современные тенденции инфекционной заболеваемости у детей в Российской Федерации. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2020;27(4):119–133. doi: 10.25207/1608-6228-2020-27-4-119-133.
3. Исаченко ВС., Мельник А.М., Ильясов Д.М., Овчинников В.Ю., Минаева Л.В. Мукоцилиарный клиренс полости носа. Некоторые вопросы физиологии и патофизиологии. *Таврический медико-биологический вестник.* 2017;20(3):219–226. Режим доступа: http://ma.cfuv.ru/docs/235728/%D0%A2.20%20%E2%84%963v3%202017.pdf.
4. Зайцева О.В. Острый ринофарингит в педиатрической практике. *Лечащий врач.* 2012;(10):68–71. Режим доступа: https://lvrach.ru/2012/10/15435558.
5. Van den Broek M.F., Gudden C., Kluijfhout W.P., Stam-Slob M.C., Aarts M.C., Kaper N.M., van der Heijden G.J. No Evidence for Distinguishing Bacterial from Viral Acute Rhinosinusitis Using Symptom Duration and Purulent Rhinorrhea: A Systematic Review of the Evidence Base. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;150(4):533–537. doi: 10.1177/0194599814522595.
6. Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Усков А.Н., Куличенко Т.В. и др. *Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей: клинические рекомендации.* М.; 2018. 33 с. Режим доступа: https://pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/ОРВИ%20дети%20СПР.v1%20+%20T%20+%20K%20_2018.pdf.
7. Самсыгина Г.А., Богомильский М.Р. Глава 37. Инфекции верхних дыхательных путей. В: Баранов А.А. (ред.). *Педиатрия. Национальное руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 514–520 с. Режим доступа: https://rosmedlib.ru/doc/ISBN9785970427873-0039.html.
8. Pappas D.E., Hendley J.O., Hayden F.G., Winther B. Symptom Profile of Common Colds in School-Aged Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(1):8–11. doi: 10.1097/INF.0b013e31814847d9.
9. Молдавская А.А. Петров В.В. Аведисян В.Э. Сравнительная характеристика морфологии слизистой оболочки носовых человека в раннем постнатальном онтогенезе. *Успехи современного естествознания.* 2007;(7):51–53. Режим доступа: https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=11282.
10. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Лобзин Ю.В., Таточенко В.К., Усков А.Н., Куличенко Т.В. и др. Острая респираторная вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению. *Вопросы современной педиатрии.* 2017;(2):100–108. doi: 10.15690/pf.v14i2.1724.
11. Тулупов Д.А., Карпова Е.П., Грабовская В.А. Ирригационно-элиминационная терапия в лечении ринологической патологии у детей. *Медицинский совет.* 2019;(2):76–81. doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-76-81.
12. Эрдес С., Леоневская Н. Риниты у детей раннего возраста. *Вопросы современной педиатрии.* 2009;(4):106–110. Режим доступа: https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1152.

13. Рязанцев С.В., Карнеева О.В., Гаращенко Т.И., Гуров А.В., Свистушкин В.М., Сапова К.И. и др. *Острый синусит: клинические рекомендации.* М.; 2016. 30 с. Режим доступа: http://www.nmaoru.org/files/KR313%20Ostryj%20sinusit.pdf.
14. King D., Mitchell B., Williams C.P., Spurling G.K. Saline Nasal Irrigation for Acute Upper Respiratory Tract Infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(4):CD006821. doi: 10.1002/14651858.CD006821.pub3.
15. Анготоева И.Б., Старунова Я.Г., Поляков Д.П., Винников А.К. Сравнительное исследование разных способов ирригационной терапии у взрослых и детей. *Медицинский совет.* 2018;(20):71–75. doi: 10.21518/2079-701X-2018-20-70-75.
16. Singh M., Singh M. Heated, Humidified Air for the Common Cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD001728. doi: 10.1002/14651858.CD001728.pub5.
17. Бараташвили А.Д., Карпова Е.П. Применение местных деконгенсантов в детской практике. *Медицинский совет.* 2017;(9):44–47. doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-44-47.
18. Малахов А.Б., Шаталина С.И., Дронов И.А., Малахова-Капанадзе М.А., Денисова А.Р. Топические деконгестанты в комплексе терапии острых респираторных инфекций у детей (обзор литературы). *Медицинский совет.* 2015;(14):26–29. Режим доступа: https://med-sovet.pro/jour/article/view/354/354.
19. Карпова Е.П., Тулупов Д.А. О безопасности применения назальных сосудосуживающих препаратов в педиатрической практике. *Российская ринология.* 2014;(1):12–14. Режим доступа: https://mediasphera.ru/issues/rossijskaya-rinologiya/2014/1/030869-5474201414.
20. Карпова Е.П., Наумов О.Г, Бурлакова К.Ю., Бычкова О.В., Царева А.И., Беруль А.Ю., Морозов Н.В. Применение антисептических препаратов в симптоматической терапии ринита и острого назофарингита у детей. *Практика педиатра.* 2019;(2):28–32. Режим доступа: https://medi.ru/pp/2019/03/15618/.
21. Рязанцев С.В. Лечение острых ринитов у детей. *Медицинский совет.* 2019;(20):98–101. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-98-101.
22. Кириченко И.М. Топическая терапия препаратами серебра в лечении острых аденоидитов и синуситов у детей. *Медицинский совет.* 2020;(1):101–105. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-101-105.
23. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. *Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления.* Саратов: Саратовский университет; 1986. 184 с.
24. Котлуков В.К., Антипова Н.В. Гигиенические аспекты поддержания эффективного носового дыхания у детей. *Медицинский совет.* 2020;(1):87–91. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-87-91.
25. Ревнова М.О., Гайдук И.М., Колтунцева И.В., Баирова С.В., Мишкина Т.В., Сахно Л.В. и др. *Блокнот педиатра.* СПб.: МедЛит; 2020. 367 с. Режим доступа: https://speclit.su/image/catalog/978-5-9500908-1-3/978-5-9500908-1-3.pdf.
26. Esposito S., Bianchini S., Polinori I., Principi N. Impact of OM-85 Given during Two Consecutive Years to Children with a History of Recurrent Respiratory Tract Infections: A Retrospective Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(6):1065. doi: 10.3390/ijerph16061065.
27. Захарова Н.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Горелов А.В. и др. Взаимосвязь инфекционной заболеваемости и недостаточности витамина Д: современное состояние проблемы. *Инфекционные болезни.* 2018;(3):69–78. doi: 10.20953/1729-9225-2018-3-69-78.
28. Durán N., Durán M., de Jesus M.B., Seabra A.B., Fávaro W.J., Nakazato G. Silver nanoparticles: A new view on mechanistic aspects on antimicrobial activity. *Nanomedicine*. 2016;12(3):789–799. doi: 10.1016/j.nano.2015.11.016.
29. Карпищенко С.А., Шумилова Н.А. Перспективы применения препаратов на основе серебра при ринитах. *РМЖ.* 2018;10(II):92–96. Режим доступа: https://rusmedreview.com/upload/iblock/e6f/92-96.pdf.

References

1. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Terletskaya R.N., Antonova E.V., Ustinova N.V., Baibarina E.N., Chumakova O.V. Results of Routine Medical Examinations of the Children's Population of the Russian Federation in 2014. *Pediatr = Pediatrician*. 2017;8(1):33–39. (In Russ.) doi: 10.17816/PED8133-39.
2. Lobzin Yu.V., Rychkova S.V., Uskov A.N., Skripchenko N.V., Fedorov V.V. Current Trends in Infectious Diseases in Children in the Russian Federation. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020;27(4):119–133. (In Russ.) doi: 10.25207/1608-6228-2020-27-4-119-133.
3. Isachenko V.S., Mel'nik A.M., Il'jasov D.M., Ovchinnikov V.Yu., Minaeva L.V. Mucociliary Clearance of the Nasal Cavity. Some Aspects of Physiology and Pathophysiology. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik = Taurida Biomedical Herald*. 2017;20(3):219–226. (In Russ.) Available at: http://ma.cfuv.ru/docs/235728/%D0%A2.20%20%E2%84%963v3%202017.pdf.
4. Zaytseva O.V. Acute Rhinopharyngitis in pediatric Practice. *Lechaschi Vrach Journal*. 2012;(10):68–71. (In Russ.) Available at: https://lvrach.ru/2012/10/15435558.
5. Van den Broek M.F., Gudden C., Kluijfhout W.P., Stam-Slob M.C., Aarts M.C., Kaper N.M., van der Heijden G.J. No Evidence for Distinguishing Bacterial from Viral Acute Rhinosinusitis Using Symptom Duration and Purulent Rhinorrhea: A Systematic Review of the Evidence Base. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150(4):533–537. doi: 10.1177/0194599814522595.
6. Baranov A.A., Lobzin Yu.V., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., Uskov A.N., Kulichenko T.V., etc. *Acute respiratory viral infection (ARVI) in children: clinical guidelines*. Moscow; 2018. 33 p. (In Russ.) Available at: https://pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/ОРВИ%20дети%20СПР.v1%20+%20T%20+%20K%20_2018.pdf.
7. Samsygina G.A., Bogomilsky M.R. Chapter 37. Upper respiratory tract infections. In: Baranov A.A. (ed.). *Pediatrics. National guideline*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014, 514–520 p. (In Russ.) Available at: https://rosmedlib.ru/doc/ISBN9785970427873-0039.html.
8. Pappas D.E., Hendley J.O., Hayden F.G., Winther B. Symptom Profile of Common Colds in School-Aged Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(1):8–11. doi: 10.1097/INF.0b013e31814847d9.
9. Moldavskaya A.A., Petrov V.V., Avedisyan V.E. Comparative characteristics of the nasal mucosa morphology in humans in early postnatal ontogenesis. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya = Advances in modern natural sciences*. 2007;(7):51–53. (In Russ.) Available at: https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=11282.
10. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Lobzin Yu.V., Tatochenko V.K., Uskov A.N., Kulichenko T.V. et al. Acute Respiratory Viral Infection in Children: Modern Approaches to Diagnosis and Treatment. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatr Pharm*. 2017;(2):100–108. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v14i2.1724.
11. Tulupov D.A., Karpova E.P., Grabovskaya V.A. Irrigation and Elimination Therapy in the Treatment of Rhinological Pathology in Children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(2):76–81. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-76-81.
12. Erdes S., Leonevskaya N. Rhinitis in Infants. *Voprosy sovremennoj pediatrii = Cur Pediatr*. 2009;(4):106–110. (In Russ.) Available at: https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1152.
13. Ryazantsev S.V., Karneeva O.V., Garashchenko T.I., Gurov A.V., Svistushkin V.M., Sapova K.I. et al. *Acute sinusitis: clinical guidelines*. Moscow; 2016. 33 p. (In Russ.) Available at: http://www.nmaoru.org/files/KR313%20Ostryj%20sinusit.pdf.
14. King D., Mitchell B., Williams C.P., Spurling G.K. Saline Nasal Irrigation for Acute Upper Respiratory Tract Infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(4):CD006821. doi: 10.1002/14651858.CD006821.pub3.
15. Angotoeva I.B., Starunova Y.G., Polyakov D.P., Vinnikov A.K. A Comparative Study of Different Methods of Irrigation Therapy in Adults and Children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(20):70–75. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-20-70-75.
16. Singh M., Singh M. Heated, Humidified Air for the Common Cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD001728. doi: 10.1002/14651858.CD001728.pub5.
17. Baratashvili A.D., Karpova E.P. Topical Deconstants in Peditric Practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(9):44–47. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-44-47.
18. Malakhov A.B., Shatalina I.S., Dronov I.A., Malakhov-Kapanadze M.A., Denisova A.R. Topical Decongestants in Combination Therapy of Acute Respiratory Infections in Children (A Literature Review). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(14):26–29. (In Russ.) Available at: https://med-sovet.pro/jour/article/view/354.
19. Karpova E.P., Tulupov D.A. About Safety of Nasal Decongestant at Children. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology*. 2014;(1):12–14. (In Russ.) Available at: https://mediasphera.ru/issues/rossijskaya-rinologiya/2014/1/030869-5474201414.
20. Karpova E.P., Naumov O.G., Burlakova K.Yu., Bychkova O.V., Tsareva A.I., Berul A.Yu., Morozov N.V. Antiseptics for the symptomatic treatment of rhinitis and acute nasopharyngitis in children. *Praktika pediatra = Paediatrician practice*. 2019;(2):28–32. (In Russ.) Available at: https://medi.ru/pp/2019/03/15618/.

21. Ryazantsev S.V. Treatment of Acute Rhinitis in Children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(20):98–101. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-98-101.
22. Kirichenko I.M. Topical Therapy Drugs Containing Silver in Acute Adenoiditis Sinusitis in Children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):101–105. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-101-105.
23. Albitsky V.Yu., Baranov A.A. *Frequently Ill Children. Clinical and Social Aspects. The Road to Recovery.* Saratov: Saratov University; 1986. 184 p.
24. Kotlukov V.K., Antipova N.V. Maintenance of Effective Nasal Breathing in Children: Hygienic Aspects. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):87–91. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-87-91.
25. Revnova M.O., Gaiduk I.M., Koltuntseva I.V., Bairova S.V., Mishkina T.V., Sakhno L.V. et al. *Pediatrician's Notebook.* St Petersburg: MedLit; 2020. 367 p. (In Russ.) Available at: https://speclit.su/image/catalog/978-5-9500908-1-3/978-5-9500908-1-3.pdf.
26. Esposito S., Bianchini S., Polinori I., Principi N. Impact of OM-85 Given during Two Consecutive Years to Children with a History of Recurrent Respiratory Tract Infections: A Retrospective Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(6):1065. doi: 10.3390/ijerph16061065.
27. Zakharova N.N., Klimov L.Ya., Kasyanova A.N., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V., Gorelov A.V. et al. Interrelationships Between the Incidence of Infectious Diseases and Vitamin D Deficiency: the Current State of the Problem. *Infektsionnye bolezni = Infectious diseases*. 2018;(3):69–78. (In Russ.) doi: 10.20953/1729-9225-2018-3-69-78.
28. Durán N., Durán M., de Jesus M.B., Seabra A.B., Fávaro W.J., Nakazato G. Silver Nanoparticles: A New View on Mechanistic Aspects on Antimicrobial Activity. *Nanomedicine*. 2016;12(3):789–799. doi: 10.1016/j.nano.2015.11.016.
29. Karpishenko S.A., Shumilova N.A. Prospects for the Use of Silver-Based Drugs for rhinitis. *RMZH = RMJ*. 2018;10(II):92–96. (In Russ.) Available at: https://rusmedreview.com/upload/iblock/e6f/92-96.pdf.

Информация об авторах:

Колтунцева Инна Викторовна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии имени академика А.Ф. Тура, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; e-mail: koltunceva@yandex.ru

Баирова Светлана Вадимовна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии имени академика А.Ф. Тура, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; e-mail: svabar@mail.ru

Сахно Лариса Викторовна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии имени академика А.Ф. Тура, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; e-mail: lvs_doc@mail.ru

Information about the authors:

Inna V. Koltuntceva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Outpatient Pediatrics named after Academician A.F. Tur, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; e-mail: koltunceva@yandex.ru

Svetlana V. Bairova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Outpatient Pediatrics named after Academician A.F. Tur, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; e-mail: svabar@mail.ru

Larisa V. Sakhno, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Outpatient Pediatrics named after Academician A.F. Tur, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; e-mail: lvs_doc@mail.ru

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-116-123

Обзорная статья / Review article

Специфическая терапия и экстренная профилактика гриппа

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

Эпидемии гриппа А и В, периодически – пандемии, характеризуются высокими показателями болезненности и смертности. В большинстве случаев неосложненное заболевание завершается выздоровлением, но возможны неблагоприятные исходы, вплоть до летальных, особенно у детей недоношенных, маловесных, раннего и младшего возраста, стариков, беременных и родильниц, с хроническими заболеваниями, иммунокомпрометированных, получающих салицилаты и антикоагулянты. Использование современных диагностических методов позволяет рано выявлять заболевших гриппом, выделяя их из общего числа пациентов с респираторными инфекциями. Это позволяет оптимизировать сроки обследования, избежать неоправданного назначения антибиотиков, своевременно назначить специфическую химиотерапию и химиопрофилактику. В период эпидемий при наличии эпидемиологического анамнеза решающим для диагноза является заключение клинициста. Вакцинация – прекрасный метод предупреждения гриппа или облегчения его течения. Однако при неблагоприятном течении заболевания, в группах риска, в закрытых коллективах рекомендуется применять химиотерапию, предконтактную или постконтактную химиопрофилактику. Многочисленными исследованиями доказана эффективность применения препарата осельтамивир, специфического блокатора нейраминидазы вируса. В итоге прекращается его репликация. Препарат не затрудняет вакцинальный процесс, можно применять у привитых, во всех возрастных группах, выпускается в разных дозировках, может применяться вместе с пищей. Лечение неосложненного гриппа продолжается 5 дней. В определенных ситуациях химиопрофилактика и химиотерапия специфическим противовирусным препаратом осельтамивир может помочь контролировать вспышки гриппа среди некоторых групп населения.

Ключевые слова: грипп, дети, взрослые, группы риска, осложнения, лечение, экстренная химиопрофилактика, осельтамивир

Для цитирования: Делягин В.М. Специфическая терапия и экстренная профилактика гриппа. *Медицинский совет*. 2021;(1):116–123. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-116-123.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Specific therapy and emergency prevention of flu

Wassili M. 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

Influenza A and B epidemics, occasionally pandemics, are characterized by high morbidity and mortality rates. In most cases, an uncomplicated disease ends with recovery, but unfavorable outcomes, up to lethal, are possible, especially in premature, low birth weight, infants and young children, old people, pregnant and postpartum women, with chronic diseases, immunocompromised, receiving salicylates and anticoagulants. The use of modern diagnostic methods allows early detection of patients with influenza, distinguishing them from the total number of patients with respiratory infections. This allows you to optimize the timing of the examination, avoid unnecessary prescription of antibiotics, and timely prescribe specific chemotherapy and chemoprophylaxis. During epidemics, in the presence of an epidemiological history, the conclusion of the clinician is decisive for the diagnosis. Vaccination is an excellent method of preventing or relieving the flu. However, in case of an unfavorable course of the disease, in risk groups, in closed groups, it is recommended to use chemotherapy, pre-exposure or post-exposure chemoprophylaxis. Numerous studies have proven the effectiveness of the use of the drug oseltamivir, a specific blocker of the virus neuraminidase. As a result, its replication stops. The drug does not complicate the vaccination, it can be used in vaccinated people, in all age groups, is available in different dosages, and can be used with food. Treatment for uncomplicated influenza lasts 5 days. In certain situations, chemoprophylaxis and chemotherapy with the specific antiviral drug oseltamivir can help control influenza outbreaks in certain populations.

Keywords: flu, children, adults, risk groups, complications, treatment, emergency chemoprophylaxis, oseltamivir

For citation: Delyagin W.M. Specific Therapy and Emergency Prevention of flu. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):116–123. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-116-123.

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

© Делягин В.М., 2021

ВВЕДЕНИЕ

Грипп — одно из наиболее значимых заболеваний верхних дыхательных путей, высококонтагиозное, с развитием эпидемий, протекающее как острое лихорадочное заболевание с разной степенью тяжести – от легкого недомогания и слабости до тяжелых органных и системных нарушений и с летальным исходом. Вирусы гриппа А и В могут вызвать эпидемии, вирус гриппа С вызывает спорадические заболевания. Эпидемические подъемы заболеваемости гриппом А и В сопровождаются существенным повышением показателей заболеваемости и летальности. В большинстве случаев грипп самостоятельно завершается, но для некоторых групп людей эта вирусная инфекция опасна. Группу риска составляют недоношенные и маловесные новорожденные, дети раннего и младшего возраста, беременные, женщины в ближайшие 2 нед. после родов, старики, люди с хроническими неврологическими, легочными, сердечно-сосудистыми, обменными заболеваниями, иммунокомпрометированные [1, 2]. Профилактика – наилучшая стратегия по отношению к гриппу. Каждый год проводится кампания по вакцинации антигенами наиболее вероятного штамма-возбудителя. Через 12–14 дней формируется достаточно напряженный иммунитет. Но существует масса ситуаций, когда необходима экстренная химиопрофилактика или специфическое лечение гриппа путем воздействия на уже проникший в организм вирус. Назначение этих препаратов, выбор оптимальной возрастной дозы и целевой группы пациентов полностью в ведении педиатров, терапевтов, врачей общей практики.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ГРИППА

По данным Департамента здравоохранения г. Москвы, годовые показатели распространенности гриппа (J09-J11) вне эпидемии в разные годы колеблются у взрослых в пределах 1,9–3,7:100 000, у детей – 1,7–9,6:100 000 [3]. Специфические диагностические тесты в практической работе применяются редко, поэтому говорить о распространенности гриппа сложно. По зарубежным данным, число больных гриппом во время сезонного подъема заболеваемости респираторными инфекциями (ОРИ) составляет 3–11% [4]. У каждого третьего ребенка с подтвержденным диагнозом гриппа развиваются осложнения [5]. В мире ежегодно от гриппа и связанных с ним респираторных заболеваний погибает 291 243–645 832 человека, из них 9 243–105 690 детей в возрасте до 5 лет. Среди взрослых смертность от гриппа прямо зависит от возраста, составляя 0,1–64:100 000 населения в возрасте до 65 лет, 2,9–44,0:100 000 в возрасте 65–74 лет и 17,9–223,5:100 000 в возрасте старше 75 лет. Чем хуже социально-экономические условия, тем выше показатели смертности [6].

Возбудитель заболевания относится к семейству *Orthomyxoviridae*, куда входят типы *Influenza*, РНК-содержащие А (*Alphainfluenzavirus*), В (*Betainfluenzavirus*), С (*Betainfluenzavirus*), D (*Deltainfluenzavirus*) [7]. РНК вирусов сегментирована: вирусы А и В имеют 8 сегментов, вирус С – 7. Геном вируса гриппа А, наиболее значимого патогена, кодирует 11 белков:

- гемагглютинин (НА), имеющий два варианта – НА1, НА2. Гемагглютинин и нейраминидаза имеют решающее значение для вирулентности и являются основными мишенями для нейтрализующих антител. Гемагглютинин связывается с клетками респираторного эпителия, вызывая клеточную инфекцию;
- нейраминидаза (NA, 11 подтипов), расщепляет связь между реплицированными вирионами и клеткой, позволяя инфекции распространяться;
- два матриксных белка (М1, М2);
- гетеротримерная РНК-зависимая РНК-полимераза, состоящая из двух субъединиц: кислой полимеразы (PA) и двух щелочных полимераз (PB1 и PB2) и альтернативно транскрибируемого проапоптического пептида PB1-F2;
- нуклеопротеин (NP);
- неструктурные протеины NS1 и NS2. Последний известен и как NEP (ядерный экспортный протеин). NS1 подавляет синтез и работу интерферона и трансляцию митохондриальной РНК в клетке макроорганизма. NS2 (NEP) обеспечивает экспорт вирусной РНК. После выхода реплицированных вирусов клетка макроорганизма иногда остается живой и вирус способен вновь ее инфицировать.

Вирус гриппа А (*Alphainfluenzavirus*) регистрируется ежегодно в период сезонных вспышек ОРИ, нередко вызывает эпидемии, возможны пандемии. Трансмиссия вируса между птицами, человеком и животными приводит к его изменчивости, что обусловлено механизмами антигенных дрифта и шифта [8]. Дрифт – накопление точечных мутаций в РНК вируса. Если мутации позволяют вирусу ускользнуть от иммунного ответа макроорганизма, сформированного в ответ на прежде циркулировавший вирус, возникает эпидемия. Значительно опаснее антигенный шифт. Шифт – существенная перестройка антигенов вируса за счет инфицирования человека непосредственно новым вирусом животного, фрагментарной перестройкой РНК (реассортимент) с включением фрагментов РНК вируса человека и животного или птицы. Реассортимент может произойти и в случае инфицирования человека двумя разными вирусами человека. Свиньи – наиболее удобный объект для смешения генетического материала вирусов с появлением нового варианта РНК. В их организме есть рецепторы, излюбленно связывающие вирус птичьего гриппа, и рецепторы, оптимальные для вируса гриппа А человека. Реассортимент – одно из основных условий пандемии [9]. Есть другой, менее известный вариант усиления вирулентности. Пассаж вируса через ослабленный макроорганизм, дефицитный по витамину Е и селену, приводит к трансформации маловирулентного вируса в высоковирулентный [10].

Известны три пандемии гриппа А: 1918 г. (H1N1), 1957 (H2N2) и 1968 гг. (H3N2). Менее массовые эпидемии наблюдались в 1947, 1976, 1977 и 2009 гг. [11].

Вирус гриппа В (*Betainfluenzavirus*) трансформируется по типу дрифта, но вариаций по типу шифта не зафиксировано. Единственный хозяин – человек. В период сезонного подъема заболеваемости гриппом до 44% приходится на вирус гриппа В. Считается, что грипп В протекает благоприятней, чем грипп А. Тем не менее среди детей,

погибших от гриппа, 22–44% погибли от гриппа B. 35% летальных исходов обусловлены пневмонией[1] [12–14].

Вирус гриппа C (*Gammainfluenzavirus*) генетически стабилен. Основной резервуар – человек, но вирус обнаружен и у свиней. Первый контакт с вирусом происходит в детстве. У детей и молодых взрослых вызывает, как правило, нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей, хотя у детей может быть причиной бронхита и пневмонии. При массовых серологических исследованиях антитела к вирусу гриппа C обнаружены у 40–60% детей и 80–100% взрослых. Максимальные титры антител регистрировались в самых младших возрастных группах [15–18].

Вирус гриппа D (*Deltainfluenzavirus*) выделен впервые в 2011 г. от свиней с гриппоподобными симптомами [19]. Поражает крупный и мелкий рогатый скот, свиней, кур и индеек. Среди общей популяции людей сероположительны по отношению к вирусу гриппа D всего 1–1,3%, среди плотно контактирующих с крупным рогатым скотом – до 95%.

Вирус передается респираторно или контактно при нанесении на периокулярные ткани или слизистые. Впервые о глазах и периокулярных тканях как входных воротах инфекции сообщили более 100 лет тому назад во время эпидемии «испанки» [20]. Глаз подвержен аэрозольному воздействию не меньше, чем нос или полость рта. В частности, у взрослого европеоида общая площадь глаз между веками составляет 600 мм^2. Если принять за единицу длительность разговора двух лиц, когда создаются содержащие вирусы аэрозольные микрочастицы, глаз прикрыт в моменты мигания всего 0,03 длительности разговора. Средняя площадь рта при разговоре составляет 500 мм^2, длительность пребывания рта в закрытом состоянии или в период выдоха составляет 0,7 от этого же условного промежутка времени. Общая площадь ноздрей составляет 200 мм^2, длительность выдоха («закрытые» для аэрозоля ноздри) составляет 0,5 от этой же длительности разговора [21, 22]. Таким образом, открытая площадь глаза, подвергающаяся аэрозольному загрязнению, и длительность времени, в течение которого глаз открыт для контакта с аэрозолем, значительно больше, чем площадь и длительность контакта аэрозоля с носом и ртом. Говорим мы непостоянно, акт дыхания включает в себя выдох, так что инфицирование через глаз оказывается едва ли не основным. К этому надо добавить и путь инфицирования «рука – глаз».

Со склеры и конъюнктивы слеза с аэрозолем стекает в слезно-носовой канал. Канал открывается под нижней носовой раковиной, откуда слеза вместе с растворенными в ней частицами через носо- и ротоглотку попадает в бронхи и желудочно-кишечный тракт. В эксперименте в слезный мешочек вводили *Bacillus prodigiosus* (*Serratia marcescens*) и микроорганизмы обнаруживались в носу (через 5 мин), в глотке (через 15 мин) и через сутки – в каловых массах [20, 23]. Ношение очков 8 и более часов в сутки снижает риск инфицирования [24].

После передачи вирус прикрепляется к респираторным эпителиальным клеткам в трахее и бронхах и проникает в них. Репликация вируса длится 4–6 ч, что приводит к разрушению клетки-хозяина. Вышедший вирус поражает соседние клетки. Такая общая репликация вируса продолжается 10–14 дней. Инкубационный период длится от нескольких часов до 3–4 сут. Виремии не возникает. Клетки лизируются, нарушается функция ресничек эпителия, угнетается слизеобразование, слущивается эпителий, открываются ворота для бактериальной инфекции. Вирус выделяется с респираторным секретом в течение 5–10 дней.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ГРИППА

Клиническая картина может варьировать от умеренного недомогания до полиорганной недостаточности с летальным исходом. В классическом варианте заболевание начинается остро. Буквально по часам развивается упорная лихорадка, сухой кашель, боли головные и заглазничные, миалгии. У детей младшего возраста превалируют общие симптомы интоксикации и гипертермия, что затрудняет диагностику гриппа и требует полного клинического обследования с длительной дифференциальной диагностикой. Чем младше ребенок, тем выше вероятность тошноты и рвоты, болей в животе. Диарея чаще сопутствует гриппу A(H1N1)pdm09, чем гриппу A(H3N2) или инфекции

[1] World Health Organization. Influenza update – 315. Available at: http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/2018_05_14_update_GIP_surveillance/en/index.html.

● ***Таблица 1.*** Подтипы новых вариантов вируса гриппа A и вызываемые ими клинические синдромы [25]
● ***Table 1.*** Subtypes of new versions of influenza A virus and clinical syndromes caused by above subtypes [25]

Клинические синдромы	Низкопатогенные варианты вирусов птичьего гриппа	Высокопатогенные варианты вирусов птичьего гриппа	Варианты вирусов свиного гриппа
Конъюнктивит	H7N2, H7N3, H7N7, H10N7	H7N3, H7N7	H1N1v, H3N2v
Воспаление верхних дыхательных путей	H6N1, H7N2, H7N3, H7N9, H9N2, H10N7	H5N1, H5N6, H7N7	H1N1v, H1N2v, H3N2v
Воспаление нижних дыхательных путей. Пневмонии	H7N2, H7N9, H9N2, H10N8	H5N1, H5N6, H7N7, H7N9	H1N1v, H3N2v
Дыхательная недостаточность. Острый респираторный дистресс-синдром	H7N9, H10N8	H5N1, H5N6, H7N7, H7N9	H1N1v, H3N2v
Полиорганная недостаточность	H7N9, H10N8	H5N1, H5N6, H7N7, H7N9	–
Энцефалопатия, энцефалит	H7N9	H5N1	–
Фатальные исходы*	H7N9, H9N2, H10N8	H5N1, H5N6, H7N7, H7N9	H1N1v, H3N2v

* Летальность более 40% указана для вируса H7N9, более 50% для H5N1, более 70% для H5N6.

● ***Таблица 2.*** Возрастные особенности клинической картины и осложнений гриппа [26]
● ***Table 2.*** Age peculiarities of the clinical picture and complications of influenza [26]

Возрастные категории пациентов	Клиническая картина гриппа: симптомы заболевания/осложнения
Дети младшего и дошкольного возраста	Лихорадка, сепсисоподобный синдром, отит, паротит, бронхиолит, круп, пневмония, бронхообструктивный синдром, миокардит, перикардит, фебрильные судороги, энцефалопатия, энцефалит, бактериальная суперинфекция, обострение хронических заболеваний, синдром Рейе (прием аспирина), внезапная смерть
Дети школьного возраста и подростки	Паротит, синусит, бронхообструктивный синдром, бронхит, пневмония, миокардит, перикардит, миозит, рабдомиолиз, энцефалопатия, энцефалит, бактериальная суперинфекция, обострение хронических заболеваний, синдром Рейе (прием аспирина), токсический шок, внезапная смерть
Взрослые	Синусит, бронхит, пневмония, бронхообструктивный синдром, миозит, рабдомиолиз, бактериальная суперинфекция, грибковая инфекция (редко), токсический шок, полиорганная недостаточность, энцефалопатия, энцефалит, обострение хронических заболеваний
Старики	Пневмония, бактериальная суперинфекция, миозит, обострение хронических заболеваний
Беременные, родильницы	Преждевременные роды, дегидратация, пневмония, легочно-сердечные заболевания
Иммунокомпрометированные	Пневмония и острый респираторный дистресс-синдром (самые частые состояния), свойственные иммунокомпрометированным все прочие осложнения
Все возрастные группы	Дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, полиорганная недостаточность, печеночная недостаточность, сепсис

вирусом гриппа В. Возможны круп, бронхиолит, пневмония. Клиническая картина и исходы определяются состоянием макроорганизма и типом вируса (*табл. 1, 2*).

С учетом высокой контагиозности гриппа у членов семьи первичного пациента и контактировавших с ним развивается аналогичная клиническая картина, что еще раз возвращает нас к проблеме экстренной химиопрофилактики. Грипп особенно опасен для детей младшего возраста и детей с предшествующими хроническими заболеваниями. Но почти у половины детей, погибших от гриппа и его осложнений, не обнаружено предшествующих коморбидных состояний.

После выздоровления длительно сохраняются кашель и дисфункция бронхиол [27].

ОСЛОЖНЕНИЯ

Осложнения типичны для новорожденных, недоношенных, детей раннего возраста, пациентов с хроническими заболеваниями, иммунокомпрометированных, пациентов с ожирением, получающих аспирин, антикоагулянты. Самые частые осложнения – острый средний отит (у 25% детей с подтвержденным гриппом) и пневмония. Пневмония может быть как первично вирусной, так и за счет вторичной бактериальной инфекции. В качестве осложнений известны миозит, рабдомиолиз (преимущественно в икроножных мышцах), миоглобинурия, миокардит, энцефалит, миелит, синдром Гийена – Барре (последний преимущественно у детей, подростков и юношей), острая почечная недостаточность, сепсис.

ДИАГНОСТИРОВАНИЕ

Диагноз основывается на эпидемиологическом анамнезе, клинической картине, результатах диагностических проб (определение антигена в назофарингеальных мазках и аспиратах, амплификация нуклеиновой кислоты вируса, прямая и обратная иммунофлюоресценция, серологические методы и т. д.). Определение антигена в назофарингеальных мазках и аспиратах – легковыполнимый быстрый диагностический тест. Это обуславливает его частое применение, особенно в период массовой заболеваемости в практических условиях. В обычных условиях чувствительность теста 50–70% (по сравнению с определением вирусной культуры или полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией). При определении антигенов новых вирусов гриппа чувствительность может оказаться еще ниже. Специфичность быстрого теста достигает 95–100%. Ложноотрицательные результаты при быстром определении антигенов вируса гриппа в мазках и смывах встречаются значительно чаще, чем ложноположительные, особенно в пиковые периоды эпидемий гриппа. Поэтому интерпретация отрицательных результатов тестов проводится в интересах больного с учетом риска осложнений у нелеченого. Поэтому вполне оправданна эмпирическая терапия при отрицательном результате теста, но клинической картине гриппа.

С учетом эпидемиологических данных диагноз гриппа может быть установлен на основании лихорадки, интоксикации, респираторных симптомов даже без лабораторного подтверждения[2].

Дифференциальная диагностика проводится с другими респираторными лихорадочными и вирусными инфекциями, в т. ч. (но не только!) парагриппом, аденовирусами, метапневмовирусом, респираторным синцитиальным, риновирусом. В современных условиях актуально исключение SARS-CoV-2 (COVID-19) (*табл. 3*).

ТЕРАПИЯ

Лечение и химиопрофилактика гриппа в нашей стране часто воспринимается через призму т. н. иммуномодуляторов. Однако их эффект непредсказуем и не доказан на международном уровне (*табл. 4*).

Как видно из представленной *табл. 4*, один и тот же препарат может оказывать как стимулирующий, так и угне-

[2] Influenza virus testing methods. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Available at: https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/table-testing-methods.htm.

● ***Таблица 3.*** Общее и различия в симптомах и синдромах при гриппе и COVID-19† [28–30]
● ***Table 3.*** Similarities and differences in symptoms and syndromes in influenza and COVID-19 [28–30]

Симптомы и синдромы	Грипп	COVID-19
Лихорадка	+	+
Слабость	+	+
Одышка	+	+
Кашель	+	+
Боли в горле	+	+
Насморк, заложенность носа	+	+
Миалгии, ломота в теле	+	+
Головные боли	+	+
Тошнота, рвота, жидкий стул*	+	+
Снижение обоняния или аносмия**	–	++
Снижение или потеря вкуса***	–	++

† Influenza (flu): Similarities and differences between flu and COVID-19. 2020. Available at: https://www.cdc.gov/flu/symptoms/flu-vs-covid19.htm.

* Преимущественно у детей. – ** Снижение обоняния может быть при любом рините, тем более хроническом, но оно никогда не достигает ковидной степени выраженности и длится недолго. – *** Очень эмоционально и тяжело воспринимается пациентами.

тающий эффект. Нет возможности провести такие исследования в массовом порядке. Нет ясного понимания, положительный, отрицательный и какой длительности эффект регистрируется in vivo и как относиться к результатам.

В своей практике врач должен руководствоваться доказанными и общепризнанными протоколами ведения пациентов. Препаратом, абсолютно показанным для лечения и химиопрофилактики гриппа, доказавшим свою эффективность, хорошую переносимость и безопасность, является ингибитор нейраминидазы Номидес® (осельтамивир), действующий на вирусы гриппа А и В. Препарат производится в России, поэтому цена оказывается ниже импортных аналогов. В организме препарат метаболизируется (карбоксилируется) до активной формы эффективного и избирательного блокатора нейраминидазы вируса.

● ***Таблица 4.*** Доля пациентов, у которых был выявлен угнетающий или стимулирующий эффект препаратов (n = 31) [31]
● ***Table 4.*** Percentage of patients who showed inhibitory or stimulating effect of drugs (n = 31) [31]

Препарат	Угнетающий эффект (%)	Стимулирующий эффект (%)
Оциллококцинум	13,8	86,2
Анаферон детский	26,7	73,3
Циклоферон 1 мл 12,5%	29,1	70,9
Деринат 1 кап.	29,1	70,9
Бронхомунал	30,0	70,0
Полиоксидоний 3 мг	36,7	63,3
Реаферон 0,15 млн МЕ	36,7	63,3
Реаферон 0,5 млн МЕ	37,9	62,1
Циклоферон 0,5 мл 12,5%	38,0	62,0
Деринат 2 кап.	41,2	58,8
Ликопид 1 мг	43,3	56,7

В итоге прекращается инфицирование клеток и освобождение из клеток реплицированного вируса.

Номидес® выпускается в разных дозировках (капсулы по 30, 45 и 75 мг), что удобно для применения в разных возрастных группах. Для приема маловесными детьми возможно вскрытие капсулы и уменьшение дозы. Удобно, что препарат можно давать с пищей (молоко, сок). Прием препарата с пищей не снижает его терапевтического эффекта, но уменьшает вероятность гастроабдоминальных побочных реакций. Сообщают о лекарственной форме в виде порошка для суспензии с концентраций 12 мг/мл. Устойчивость возбудителя к препарату выявлена в 2% случаев. Но препарат применяется в России не так долго, как в Западной Европе и США, так что истинные цифры могут оказаться более оптимистичными.

Обязательному лечению и химиопрофилактике гриппа подлежат люди группы риска[3]:

1) дети в возрасте до 2 лет[4];
2) люди с хроническими заболеваниями дыхательной, в т. ч. бронхиальная астма, и сердечно-сосудистой систем (исключая прегипертензию и неосложненную артериальную гипертензию), печени, почек, метаболическими, в т. ч. сахарный диабет, гематологическими (исключая железодефицитную анемию с концентрацией гемоглобина не ниже 70 г/л), онкологическими, иммуносупрессией, неврологическими, нарушениями развития центральной и периферической нервной системы, миодистрофией и миопатией, умеренными и выраженными интеллектуальными нарушениями;
3) планово получающие аспирин и антикоагулянты;
4) беременные или родильницы в ближайшие 2 нед. после родов;
5) ожиревшие (индекс массы тела ⩾ 40);
6) обитатели домов-интернатов, домов-инвалидов;
7) госпитализированные с высоким риском осложнений.

В России препарат применяется у детей с возраста одного года. Зарубежные рекомендации позволяют применять осельтамивир значительно шире: у детей – с момента рождения (*табл. 5*).

Мы, ориентируясь на зарубежные рекомендации, применяли осельтамивир (Номидес, Тамифлю) у детей с пороками развития, недоношенных и маловесных с первых недель жизни и не наблюдали побочных реакций. Среди контактных не было случаев заболевания, среди больных детей и взрослых при раннем начале отмечали явный положительный эффект.

Противовирусное лечение препаратом Номидес при документированном или предполагаемом диагнозе гриппа должно начаться как можно раньше вне зависимости от наличия или отсутствия вакцинации в случаях [1]:

■ амбулаторный пациент любого возраста с тяжелым или прогрессирующим заболеванием независимо от длительности заболевания;

[3] Influenza antiviral medications: summary for clinicians. Available at: https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm.
[4] В реальности высокий риск неблагоприятного течения гриппа присущ всем детям в возрасте до 5 лет. В этой группе риск существенно выше у детей в возрасте до 2 лет, максимальный – в возрастной группе до 6 мес. Крайне неблагоприятен прогноз у маловесных, недоношенных, с врожденными пороками развития.

● ***Таблица 5.*** Дозы и кратность приема препарата Номидес® (осельтамивир) для лечения профилактики гриппа в разных возрастных группах† [1, 32]

● ***Table 5.*** Doses and dosage regimen of Nomides® (oseltamivir) for the treatment and prevention of influenza in different age groups [1, 32]

Номидес (перорально)	Доза лечебная*	Доза профилактическая**
Взрослые	75 мг дважды в день	75 мг раз в сутки
Дети (по возрасту, массе тела)		
Недоношенные	Доза Номидеса для недоношенных значительно ниже, чем для доношенных. Клиренс препарата незрелыми почками снижен, обычная доза может повлечь за неоправданное повышение концентрации препарата в крови. Ограниченное число наблюдений Национального института аллергии и инфекционных заболеваний и Кооперативная группа по изучению антивирусных препаратов (США) рекомендуют назначать осельтамивир (Номидес), ориентируясь на постменструальный возраст (срок гестации + постнатальный возраст). При постменструальном возрасте < 38 нед. – 1,0 мг/кг per os дважды в сутки; 38–40 нед. – 1,5 мг/кг per os дважды в сутки; >40 нед. – 3,0 мг/кг per os дважды в сутки. Для детей с чрезвычайно низкой массой тела (<28 нед.) – коллегиальное решение	
Доношенные в возрасте 0–8 мес.* **	3 мг/кг дважды в сутки	3 мг/кг однократно для детей 3–8 мес. Для детей до 3 мес. Профилактический прием в исключительных ситуациях (мало сведений по безопасности и эффективности)
≤15 кг	30 мг дважды в сутки	30 мг однократно
>15 до 23 кг	45 мг дважды в сутки	45 мг однократно
>23 до 40 кг	60 мг дважды в сутки	60 мг однократно
>40 кг	75 мг дважды	75 мг однократно

† Influenza (flu): Similarities and differences between flu and COVID-19. 2020. Available at: https://www.cdc.gov/flu/symptoms/flu-vs-covid19.htm.

* Противовирусное лечение Номидесом при неосложненном течении гриппа проводится 5 дней. – ** Рекомендуемая постконтактная химиопрофилактика Номидесом в условиях отсутствия вспышки – через 7 дней после последнего известного контакта. – *** Номидес (осельтамивир) рекомендуется CDC и US Food and Drug Administration (FDA) для детей младше 2 нед. По этим рекомендациям препарат используется для лечения недоношенных и доношенных новорожденных и детей грудного возраста, т. к. возможный успех лечения превышает возможные риски лечения. CDC и FDA для детей в возрасте 9–11 мес. рекомендует дозу в 3 мг/кг дважды в сутки. Американская академия педиатрии (AAP) для этой же возрастной группы рекомендует 3,5 мг/кг дважды в сутки. AAP определила дозу 3,5 мг/кг два раза в сутки по результатам исследования CASG 114. Безусловных доказательств, что несколько увеличенная доза повысит эффективность лечения или снизит вероятность развития устойчивости вируса к препарату, нет, точно так же, как и нет доказательств увеличения числа побочных реакций.

- госпитализация пациента любого возраста вне зависимости от длительности заболевания до госпитализации;
- амбулаторный пациент с высоким риском осложнений;
- возможно противовирусное лечение детей и взрослых с подтвержденным или вероятным гриппом без высокого риска осложнений независимо от наличия или отсутствия вакцинации: 1) амбулаторный пациент с длительностью заболевания менее 2 сут. до обращения; 2) амбулаторный пациент, чьи домашние относятся к высокой группе риска (особенно иммунокомпрометированные); 3) симптомные сотрудники здравоохранения и социальных служб, чьи подопечные относятся к группам высокого риска.

Профилактика противовирусным препаратом Номидес не должна проводиться рутинно, массово, без медицинских показаний. Кратковременная химиопрофилактика препаратом Номидес с одновременным введением инактивированной вакцины от гриппа показана в период эпидемии невакцинированным ранее детям 3 мес. и более старшего возраста, взрослым из групп риска. Точно так же в период эпидемии кратковременная химиопрофилактика показана невакцинированным детям 3 и более месяцев жизни, взрослым и персоналу, контактирующим с группами высокого риска. Длительная химиопрофилактика препаратом Номидес на период эпидемии гриппа показана детям и взрослым из групп высокого риска: иммунокомпрометированным, в первые 6–12 мес. после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток или солидных органов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Грипп А и В – острое вирусное заболевание с быстроменяющимся антигенным спектром, протекающее с возможными тяжелыми осложнениями. Частота гриппа может быть выше заявленной в отчетах. Клиническая картина респираторных вирусных инфекций схожа. Во многих случаях нет возможности проводить точную диагностику. Ежегодно циркулируют 3–4 типа вирусов, включая грипп A(H3N2), грипп A(H1N1) и вирусы гриппа В. В каждый сезон доминирует один тип вируса, но трудно определить, какой из них будет ведущим. Поэтому применяется 3- или 4-компонентная вакцина. Никогда невозможно достичь 100%-ной вакцинации. Всегда существует часть популяции, не выработавшая достаточно напряженный иммунитет. Одновременно присутствуют люди из группы риска по инфицированию и развитию осложнений. Оправданно применение специфических препаратов, блокирующих прикрепление, репликацию или выведение вирусов из клетки. К таким препаратам, зарекомендовавшим себя и предлагаемым ВОЗ в качестве эффективного лечебного и профилактического средства, относится Номидес (осельтамивир). Устойчивость вирусов к его действию невысока. Препарат показан для лечения и профилактики гриппа у наиболее ранимых групп населения. Назначение специфического препарата Номидес® не требует обязательного лабораторного подтверждения клинического заключения врача. При подозрении на грипп для снижения вероятности неблагоприятных исходов и нецелевого использования антибиотиков, особенно в группах риска, следует рано начинать специфическое лечение или химиопрофилактику у контактных. Номидес – первый российский осельтамивир, рекомендованный для лечения и профилактики гриппа у взрослых и детей с одного года, и единственный осельтамивир на российском рынке, представленный в трех дозировках (30, 45 и 75 мг), что обеспечивает удобство применения и максимальную точность

дозирования для пациента любого возраста. Номидес эффективен для пре- и постконтактной профилактики, что снижает вероятность заболевания, длительность течения и частоту осложнений. Химиопрофилактика и химиотерапия специфическим противовирусным препаратом Номидес могут помочь контролировать вспышки гриппа среди некоторых групп населения.

Поступила / Received 10.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 25.01.2021
Принята в печать / Accepted 25.01.2021

Список литературы

1. Siston A., Rasmussen S., Honein M., Fry A., Seib K., Callaghan W. et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA*. 2010;303(15):1517–1525. doi: 10.1001/jama.2010.479.
2. Uyeki T., Bernstein H., Bradley J., Englund J., File T., Fry A. et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis*. 2019;68(6):895–902. doi: 10.1093/cid/ciy874.
3. Альтфедер А.В., Арутюнова Н.Е., Белкина А.Е., Берхамова С.Х., Боброва Н.Е., Боровая О.Ю. и др. *Основные показатели здоровья населения города Москвы, деятельность медицинских организаций государственной системы здравоохранения города Москвы*. М.; 2018. 168 с.
4. Tokars J., Olsen S., Reed C. Seasonal incidence of symptomatic influenza in the United States. *Clin Infect Dis*. 2018;66(10):1511–1518. doi: 10.1093/cid/cix1060.
5. Brook I., Leblebicioglu H., Sambol A.R., Varman M. *Pediatric Influenza*. Available at: https://emedicine.medscape.com/article/972269-overview.
6. Iuliano A.D., Roguski K.M., Chang H.H., Muscatello D.J., Palekar R., Tempia St. et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018;391(10127):1285–1300. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33293-2.
7. Scott J., Whitley R. Influenza Viruses. In: Cohen J., Powderly W., Opal St. (ed.). *Infectious Diseases*. 4th ed. Elsevier, Inc.; 2017, pp. 1465–1471. Available at: https://sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702062858001726?via%3Dihub.
8. Dawood F., Bresee J. Influenza Viruses. In: Long S., Prober Ch., Fisher M. (ed.). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Elsevier, Inc.; 2018, pp. 1181–1190. Available at: https://clinicalkey.com/#!/browse/book/3-s2.0-C20130190204.
9. Bouvier N., Palese P. The Biology of Influenza Viruses. *Vaccine*. 2008;26(4):D49–D53. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.07.039.
10. Beck M.A., Handy J., Levander O.A. Host nutritional status: the neglected virulence factor. *Trends Microbiol*. 2004;12(9):417–423. doi: 10.1016/j.tim.2004.07.007.
11. Nguyen H., Derlet R.W., Sandrock C.E. *Influenza*. 2020. Available at: https://emedicine.medscape.com/article/219557-overview.
12. Nair H., Brooks W., Katz M., Roca A., Berkley J., Madhi S. et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011;378(9807):1917–1930. doi: 10.1016/s0140-6736(11)61051-9.
13. Glezen P., Schmier J., Kuehn C., Ryan K., Oxford J. The burden of influenza B: a structured literature review. *Am J Public Health*. 2013;103(3):e43–e51. doi: 0.2105/AJPH.2012.301137.
14. Finelli L., Fiore A., Dhara R., Brammer L., Shay D.K., Kamimoto L. et al. Influenza-associated pediatric mortality in the United States: increase of Staphylococcus aureus coinfection. *Pediatrics*. 2008;122(4):805–811. doi: 10.1542/peds.2008-1336.
15. Dykes A., Cherry J., Nolan C. A clinical, epidemiologic, serologic, and virologic study of influenza C virus infection. *Arch Intern Med*. 1980;140(10):1295–1298. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7425764.
16. O'Callaghan R., Gohd R., Labat D. Human antibody to influenza C virus: its age-related distribution and distinction from receptor analogs. *Infect Immun*. 1980;30(2):500–505. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7439993.
17. Homma M., Ohyama S., Katagiri S. Age distribution of the antibody to type C influenza virus. *Microbiol Immunol*. 1982;26(7):639–642. doi: 10.1111/mim.1982.26.7.639.
18. Matsuzaki Y., Sugawara K., Abiko C., Ikeda T., Aoki Y., Mizuta K. et. al. Epidemiological information regarding the periodic epidemics of influenza C virus in Japan (1996–2013) and the seroprevalence of antibodies to different antigenic groups. *J Clin Virol*. 2014;61(1):87–93. doi: 10.1016/j.jcv.2014.06.017.
19. Su Sh., Fu X., Li G., Kerlin F., Veit M. Novel Influenza D virus: Epidemiology, pathology, evolution and biological characteristics. *Virulence*. 2017;8(8):1580–1591. doi: 10.1080/21505594.2017.1365216.
20. Maxcy K. The transmission of infection through the eye. *J Am Med Assoc*. 1919;72:636–639.
21. Coroneo M.T. The eye as the discrete but defensible portal of coronavirus infection. *Ocul Surf*. 2020;S1542-0124(20)30089-6. doi: 10.1016/j.jtos.2020.05.011.
22. Seah I., Agrawal R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and Ocular Implications in Humans and Animals. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(3):391–395. doi: 10.1080/09273948.2020.1738501.
23. Мишустин А.В., Мельникова М.Б., Пономарева Н.И., Кононова Н.А., Делягин В.М. Глаз при инфекции COVID-19: ворота инфекции или один из органов-мишеней? *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2020;(2):26–28. doi: 10.26442/26586630.2020.2.200248.
24. Zeng W., Wang X., Li J., Yang Y., Qiu X., Song P. et al. Association of Daily Wear of Eyeglasses With Susceptibility to Coronavirus Disease 2019 Infection. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(11):1196–1199. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.3906.
25. Uyeki T., Katz J., Jernigan D. Novel influenza A viruses and pandemic threats. *Lancet*. 2017;389(10085):2172–2174. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31274-6.
26. Jani A., Uyeki T. Influenza. In: Chin R., Frazee B., Coralic Z. (ed.). *Emergency management of infectious diseases*. 2nd ed. Cambridge University Press; 2018, pp. 299–307. doi: 10.1017/9781316597095.047.
27. Havers F., Campbell A. Influenza Viruses. In: Kliegman R., Geme J., Blum N., Shah S., Tasker R., Wilson K., Berman R. (ed.). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Elsevier; 2020, pp. 1727–1732.
28. Lewis R., Vega Ch., Nyarko Es. *How Do You Distinguish COVID-19 From Flu in Kids?* 2020. Available at: https://medscape.org/viewarticle/941509#.
29. Tang X., Du R.-H., Wang R., Cao T.-Z., Guan L.-L., Yang Ch.-Q. Comparison of Hospitalized Patients With ARDS Caused by COVID-19 and H1N1. *Chest*. 2020;158(1):195–205. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.032.
30. Song X., Delaney M., Shah R., Campos J., Wessel D., DeBiasi R. Comparison of clinical features of COVID-19 vs seasonal influenza A and B in US children. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2020495. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.20495.
31. Волчек И.В., Петров А.С., Волчков В.А., Ларин Д.Г. Персонализированная терапия больных тяжелым пандемическим гриппом, осложненным пневмонией и ОРДС. В: *10-я юбилейная научно-практическая конференция «Грипп и другие воздушно-капельные инфекции» с симпозиумом «Новости вакцинопрофилактики». 28 сентября 2016 г.* СПб.; 2016.
32. Kimberlin D.W., Acosta E.P., Prichard M.N., Sánchez P.J., Ampofo K., Lang D. et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Oseltamivir pharmacokinetics, dosing, and resistance among children aged <2 year with influenza. *J Infect Dis*. 2013;207(5):709–720. doi: 10.1093/infdis/jis765.

References

1. Siston A., Rasmussen S., Honein M., Fry A., Seib K., Callaghan W. et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA*. 2010;303(15):1517–1525. doi: 10.1001/jama.2010.479.
2. Uyeki T., Bernstein H., Bradley J., Englund J., File T., Fry A. et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis*. 2019;68(6):895–902. doi: 10.1093/cid/ciy874.
3. Altfeder A.V., Arutyunova N.E., Belkina A.E., Berkhamova S.Kh., Bobrova N.E., Borovaya O.Yu. et al. *The key public health record of the city of Moscow, activities of health organizations of the state health system of the city of Moscow*. M.; 2018. 168 p. (In Russ.).
4. Tokars J., Olsen S., Reed C. Seasonal incidence of symptomatic influenza in the United States. *Clin Infect Dis*. 2018;66(10):1511–1518. doi: 10.1093/cid/cix1060.
5. Brook I., Leblebicioglu H., Sambol A.R., Varman M. *Pediatric Influenza*. Available at: https://emedicine.medscape.com/article/972269-overview.
6. Iuliano A.D., Roguski K.M., Chang H.H., Muscatello D.J., Palekar R., Tempia St. et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018;391(10127):1285–1300. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33293-2.
7. Scott J., Whitley R. Influenza Viruses. In: Cohen J., Powderly W., Opal St. (ed.). *Infectious Diseases*. 4th ed. Elsevier, Inc.; 2017, pp. 1465–1471. Available at: https://sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702062858001726?via%3Dihub.
8. Dawood F., Bresee J. Influenza Viruses. In: Long S., Prober Ch., Fisher M. (ed.). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Elsevier, Inc.; 2018, pp. 1181–1190. Available at: https://clinicalkey.com/#!/browse/book/3-s2.0-C20130190204.
9. Bouvier N., Palese P. The Biology of Influenza Viruses. *Vaccine*. 2008;26(4):D49–D53. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.07.039.
10. Beck M.A., Handy J., Levander O.A. Host nutritional status: the neglected virulence factor. *Trends Microbiol*. 2004;12(9):417–423. doi: 10.1016/j.tim.2004.07.007.
11. Nguyen H., Derlet R.W., Sandrock C.E. *Influenza*. 2020. Available at: https://emedicine.medscape.com/article/219557-overview.
12. Nair H., Brooks W., Katz M., Roca A., Berkley J., Madhi S. et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011;378(9807):1917–1930. doi: 10.1016/s0140-6736(11)61051-9.
13. Glezen P., Schmier J., Kuehn C., Ryan K., Oxford J. The burden of influenza B: a structured literature review. *Am J Public Health*. 2013;103(3):e43–e51. doi: 0.2105/AJPH.2012.301137.

14. Finelli L., Fiore A., Dhara R., Brammer L., Shay D.K., Kamimoto L. et al. Influenza-associated pediatric mortality in the United States: increase of Staphylococcus aureus coinfection. *Pediatrics*. 2008;122(4):805–811. doi: 10.1542/peds.2008-1336.
15. Dykes A., Cherry J., Nolan C. A clinical, epidemiologic, serologic, and virologic study of influenza C virus infection. *Arch Intern Med*. 1980;140(10):1295–1298. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7425764.
16. O'Callaghan R., Gohd R., Labat D. Human antibody to influenza C virus: its age-related distribution and distinction from receptor analogs. *Infect Immun*. 1980;30(2):500–505. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7439993.
17. Homma M., Ohyama S., Katagiri S. Age distribution of the antibody to type C influenza virus. *Microbiol Immunol*. 1982;26(7):639–642. doi: 10.1111/mim.1982.26.7.639.
18. Matsuzaki Y., Sugawara K., Abiko C., Ikeda T., Aoki Y., Mizuta K. et. al. Epidemiological information regarding the periodic epidemics of influenza C virus in Japan (1996–2013) and the seroprevalence of antibodies to different antigenic groups. *J Clin Virol*. 2014;61(1):87–93. doi: 10.1016/j.jcv.2014.06.017.
19. Su Sh., Fu X., Li G., Kerlin F., Veit M. Novel Influenza D virus: Epidemiology, pathology, evolution and biological characteristics. *Virulence*. 2017;8(8):1580–1591. doi: 10.1080/21505594.2017.1365216.
20. Maxcy K. The transmission of infection through the eye. *J Am Med Assoc*. 1919;72:636–639.
21. Coroneo M.T. The eye as the discrete but defensible portal of coronavirus infection. *Ocul Surf*. 2020;S1542-0124(20)30089-6. doi: 10.1016/j.jtos.2020.05.011.
22. Seah I., Agrawal R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and Ocular Implications in Humans and Animals. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(3):391–395. doi: 10.1080/09273948.2020.1738501.
23. Mishustin A.V., Melnicova M.B., Ponomareva N.I., Kononova N.A., Delyagin V.M. Eyes vs COVID-19 infection: the gates of infection or one of the target organs? *Pediatriya. Consilium Medicum*. 2020;(2):26–28. (In Russ.) doi: 10.26442/26586630.2020.2.200248.
24. Zeng W., Wang X., Li J., Yang Y., Qiu X., Song P. et al. Association of Daily Wear of Eyeglasses With Susceptibility to Coronavirus Disease 2019 Infection. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(11):1196–1199. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.3906.
25. Uyeki T., Katz J., Jernigan D. Novel influenza A viruses and pandemic threats. *Lancet*. 2017;389(10085):2172–2174. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31274-6.
26. Jani A., Uyeki T. Influenza. In: Chin R., Frazee B., Coralic Z. (ed.). *Emergency management of infectious diseases*. 2nd ed. Cambridge University Press; 2018, pp. 299–307. doi: 10.1017/9781316597095.047.
27. Havers F., Campbell A. Influenza Viruses. In: Kliegman R., Geme J., Blum N., Shah S., Tasker R., Wilson K., Berman R. (ed.). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Elsevier; 2020, pp. 1727–1732.
28. Lewis R., Vega Ch., Nyarko Es. *How Do You Distinguish COVID-19 From Flu in Kids?* 2020. Available at: https://medscape.org/viewarticle/941509#.
29. Tang X., Du R.-H., Wang R., Cao T.-Z., Guan L.-L., Yang Ch.-Q. Comparison of Hospitalized Patients With ARDS Caused by COVID-19 and H1N1. *Chest*. 2020;158(1):195–205. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.032.
30. Song X., Delaney M., Shah R., Campos J., Wessel D., DeBiasi R. Comparison of clinical features of COVID-19 vs seasonal influenza A and B in US children. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2020495. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.20495.
31. Volchek I.V., Petrov A.S., Volchkov V.A., Larin D.G. Personalized therapy for patients with severe pandemic influenza complicated by pneumonia and ARDS. In: *The 10th Anniversary Scientific and Practical Conference - Influenza and Other Airborne Infections with Symposium - Preventive Vaccination News. September 28, 2016*, St Petersburg; 2016. (In Russ).
32. Kimberlin D.W., Acosta E.P., Prichard M.N., Sánchez P.J., Ampofo K., Lang D. et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Oseltamivir pharmacokinetics, dosing, and resistance among children aged <2 year with influenza. *J Infect Dis*. 2013;207(5):709–720. doi: 10.1093/infdis/jis765.

Информация об авторе:

Делягин Василий Михайлович, д.м.н., профессор, кафедра педиатрии и организации здравоохранения, отдел междисциплинарной онкологии, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; e-mail: delyagin-doktor@yandex.ru

Information about the author:

Wassili M. Delyagin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Pediatrics and Healthcare Management, Department of Interdisciplinary Oncology, National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: delyagin-doktor@yandex.ru

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-125-132

Обзорная статья / Review article

Коррекция функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей. Фокус на восстановлении микроэкологии и моторики кишечника

А.А. Ипатов[1]✉, ORCID: 0000-0002-1207-2920, e-mail: ipat76@gmail.ru

М.Г. Ипатова[2,3], ORCID: 0000-0003-0295-4820, e-mail: mariachka1@mail.ru

[1] Детская городская поликлиника №39; 125252, Россия, Москва, пр. Берёзовой рощи, д. 2

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

[3] Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова; 123001, Россия, Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15

Резюме:

Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей являются одной из наиболее частых причин обращения родителей к педиатру. К функциональным расстройствам органов пищеварения относятся различные устойчивые комбинации хронических или рецидивирующих гастроинтестинальных симптомов при отсутствии каких-либо органических изменений со стороны желудочно-кишечного тракта (структурных аномалий, воспалительных изменений, инфекций или опухолей) и метаболических отклонений. В статье подробно представлены механизмы развития, клинические проявления, диагностические критерии и подходы к лечению функциональных расстройств органов пищеварения. Клинические проявления функциональных расстройств органов пищеварения изменяются с возрастом и зависят от особенностей физического и интеллектуального развития. Более чем у половины детей они наблюдаются в различных комбинациях, реже – как один изолированный симптом. Медикаментозная терапия должна учитывать основные звенья патогенеза и способствовать решению следующих задач: коррекция пищеварения; восстановление микроэкологии и моторики кишечника; снижение висцеральной чувствительности. Особое внимание в статье уделено коррекции моторных нарушений и восстановлению микроэкологии кишечника с помощью симбиотиков. В выборе препарата целесообразно ориентироваться на состав пробиотических штаммов, который должен соответствовать международным рекомендациям WGO (Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus acidophilus и др.).

Назначение детям с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта агониста периферических δ-, μ- и к-рецепторов – тримебутина и комбинации пре- и пробиотиков приводит к уменьшению проявлений функциональных расстройств органов пищеварения. Тримебутин, действуя на энкефалинергическую систему, координирует работу кишечника, нормализует моторику и снижает висцеральную чувствительность. Тримебутин включен в российские рекомендации по диагностике и лечению функциональных расстройств органов пищеварения у детей, а также в клинические рекомендации по лечению синдрома раздраженного кишечника, функциональной диспепсии и функциональной абдоминальной боли.

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт, функциональные расстройства, моторные нарушения, тримебутин, микрофлора, синбиотики

Для цитирования: Ипатов А.А., Ипатова М.Г. Коррекция функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей. Фокус на восстановлении микроэкологии и моторики кишечника. *Медицинский совет*. 2021;(1):125–132. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-125-132.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Management of functional gastrointestinal disorders in children. Focus on restoring intestinal microenvironment and motility

Andrey A. Ipatov[1]✉, ORCID: 0000-0002-1207-2920, e-mail: ipat76@gmail.ru

Maria G. Ipatova [2,3], ORCID: 0000-0003-0295-4820, e-mail: mariachka1@mail.ru

[1] Children's City Polyclinic №39 ; 2, Berezovoy Roshchi Proyezd, Moscow, 125252, Russia

[2] Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

[3] Filatov City Children's Clinical Hospital; 15, Sadovaya-Kudrinskaya St., Moscow, 123001, Russia

Abstract

Functional gastrointestinal disorders in children are one of the most common reasons why parents visit a pediatrician. Functional gastrointestinal disorders include various persistent combinations of chronic or recurrent gastrointestinal symptoms in the absence of any organic pathology in the gastrointestinal tract (structural abnormalities, inflammatory changes, infections, or tumours) and metabolic disturbances. The article presents details on the mechanisms of development, clinical manifestations, diagnostic criteria and approaches to the treatment of functional gastrointestinal disorders. Clinical manifestations of functional gastrointestinal disorders vary depending on age and characteristics of physical and intellectual development. In more than half

© Ипатов А.А., Ипатова М.Г., 2021

of children, they are observed in various combinations, less often as one isolated symptom. The drug therapy should consider the main components of pathogenesis and facilitate the solution of the following issues: improvement of digestion; restoration of intestinal microenvironment and motility; reduction of visceral hypersensitivity. Special attention is paid to the management of motor disorders and restoration of intestinal microenvironment using symbiotics. When choosing a supplement, it is advisable to focus on the composition of probiotic strains, which should comply with the WGO global guidelines (Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus acidophilus, etc.).
Prescription of peripheral δ-, μ- и κ-receptor agonists – trimebutine and pre- and probiotics combinations to children with functional gastrointestinal disorders results in decreased signs of functional disorders of the digestive tract. By acting on the enkephalinergic system, trimebutine regulates the bowel activity, improves motility, and reduces visceral hypersensitivity. Trimebutine is included in the Russian guidelines for the diagnosis and treatment of functional disorders of the digestive tract in children, as well as in the clinical guidelines for the treatment of irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, and functional abdominal pain.

Keywords: gastrointestinal tract, functional disorders, motility disorders, trimebutin, microflora, synbiotics

For citation: Ipatov A.A., Ipatova M.G. Management of functional gastrointestinal disorders in children. Focus on restoring intestinal microenvironment and motility. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):125–132. (In Russ.)
doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-125-132.

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

ВВЕДЕНИЕ

Функциональные расстройства органов пищеварения (ФРОП) являются одной из актуальных проблем современной педиатрии: по данным литературы, они встречаются примерно у 4 из 10 детей [1, 2]. Отличительной особенностью ФРОП является наличие клинических симптомов при отсутствии каких-либо органических изменений со стороны пищеварительного тракта. Однако в отдаленной перспективе ФРОП может формировать предпосылки для неблагоприятных событий: увеличивать риск возникновения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), эзофагита, гастродуоденита, повышать вероятность развития атопии, расстройств сна и т. д. Все перечисленное делает своевременную диагностику и адекватную терапию функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей важной задачей для врача.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

ФРОП – комплекс постоянных или повторяющихся симптомов, характеризующихся двумя принципиальными моментами (*табл. 1*).

При клинических симптомах ФРОП отсутствуют какие-либо структурные, системные, воспалительные изменения, а также инфекции, опухоли или метаболические нарушения.

В основе ФРОП лежат незрелость центральной и энтеральной нервной систем, анатомо-физиологические особенности пищеварительного тракта, становление иммунной системы и формирование кишечной микробиоты.

Клинические проявления ФРОП изменяются с возрастом и зависят от особенностей физического и интеллектуального развития. Более чем у половины детей они наблюдаются в различных комбинациях, реже – как один изолированный симптом. По мере взросления ребенка и приобретения словесных навыков становится возможным диагностировать ФРОП с преобладанием боли (*рис. 1*) [3].

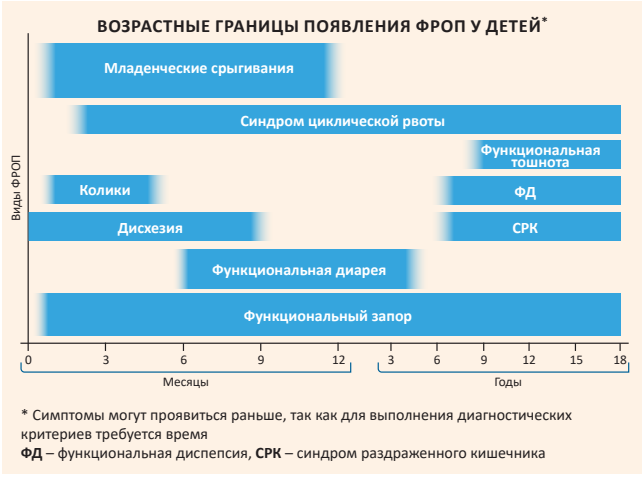
Таблица 1. Классификация ФРОП по Римским критериям IV и согласно российским рекомендациям [1]
Table 1. FGIDs classification based on Rome IV criteria and Russian guidelines [1]

Римские критерии IV	Российские рекомендации
G. ФРОП у детей раннего возраста (от 0 до 4 лет)	**A. ФРОП у младенцев (до 1 года)**
• Младенческие срыгивания • Синдром руминации • Синдром циклических рвот • Младенческие колики • Функциональная диарея • Младенческая дисхезия • Функциональные запоры	• Младенческие срыгивания • Младенческие колики • Младенческая дисхезия • Функциональные запоры
	Б. ФРОП у детей раннего возраста (1–3 года)
	• Синдром циклических рвот • Функциональные абдоминальные боли • Функциональные запоры
H. ФРОП у детей и подростков (от 4 до 17 лет)	**B. ФРОП у детей и подростков (от 3 до 17 лет)**
• ФРОП с тошнотой и рвотой • Синдром циклической рвоты • Функциональная тошнота и рвота • Функциональная тошнота • Функциональная рвота	• ФРОП с тошнотой и рвотой • Синдром циклической рвоты • Функциональная тошнота и рвота • Функциональная тошнота • Функциональная рвота
• ФРОП с абдоминальной болью • Функциональная диспепсия • Синдром раздраженного кишечника • Абдоминальная мигрень • Функциональная абдоминальная боль	• ФРОП с абдоминальной болью • Функциональная диспепсия • Синдром раздраженного кишечника • Функциональная абдоминальная боль • Билиарная дисфункция
• Функциональные расстройства дефекации • Функциональные запоры • Неретенционное недержание кала	• Функциональные расстройства дефекации • Функциональные запоры

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

В основе современного понимания природы ФРОП лежат идеи терапевта, психоаналитика и психиатра Джорджа

● ***Рисунок 1.*** Возрастные границы появления ФРОП у детей* (адапт. с изм. [3])
● ***Figure 1.*** Age limits of the onset of FGIDs in children* (adapted with amend. [3])



* Симптомы могут проявиться раньше, так как для выполнения диагностических критериев требуется время
ФД – функциональная диспепсия, **СРК** – синдром раздраженного кишечника

Либмана Энгеля (George Libman Engel), которые впервые были опубликованы в 1977 и 1980 гг. и окончательно сформированы в виде концепции биопсихосоциальной модели в 1997 г. Согласно этой концепции, болезнь – это продукт биологических, психологических и социальных подсистем, взаимодействующих на нескольких уровнях, комбинация которых и определяет само заболевание (*рис. 2*) [4].

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ И КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА

Особое место в ряду патофизиологических механизмов ФРОП занимают нарушения кишечной микробиоты (КМ), которая выполняет метаболическую, защитную, иммуногенную функции, влияет на моторику ЖКТ, секреторную активность, проницаемость стенок кишечника, висцеральную чувствительность и целостность эпителиального барьера. При нарушении состава КМ нарушается спектр продуцируемых ею метаболитов, в т. ч. короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), в частности бутирата, оказывающего противовоспалительное, регенераторное воздействие на слизистую оболочку кишечника, и, напротив, увеличивается количество потенциально токсичных метаболитов, которые могут оказывать раздражающее действие на рецепторы толстой кишки и усиливать боль. В многочисленных исследованиях было показано, что КМ влияет на функционирование ЖКТ и обмен информацией между мозгом и кишечником по оси «мозг – кишечник – КМ» [4–8]. Это обширная сеть коммуникаций между кишечником, кишечной микробиотой и мозгом, которая охватывает функции иммунной, эндокринной, нервной систем и неспецифического иммунитета, находящаяся под контролем сложной системы двусторонней связи. В диапазон этой оси включаются ЦНС, нейроэндокринная и нейроиммунная системы, симпатическая и парасимпатическая составляющие вегетативной нервной системы, ЭНС [7, 9]. Таким образом, нарушения состава КМ и изменения регулирования оси «мозг – кишечник – КМ» играют ключевую роль в развитии и поддерживании симптомов ФРОП (*рис. 3*) [4–8].

● ***Рисунок 2.*** ФРОП: биопсихосоциальная концептуальная модель (адапт. с изм. [4])
● ***Figure 2.*** FGIDs: biopsychosocial conceptual model (adapted with amend. [4])



ЦНС – центральная нервная система, **ЭНС** – энтеральная нервная система, **КМ** – кишечная микробиота

● ***Рисунок 3.*** Влияние кишечной микробиоты на ФРОП (адапт. с изм. [5])
● ***Figure 3.*** Effect of intestinal microbiota on FGIDs (adapted with amend. [5])



ГГНО – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось,
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

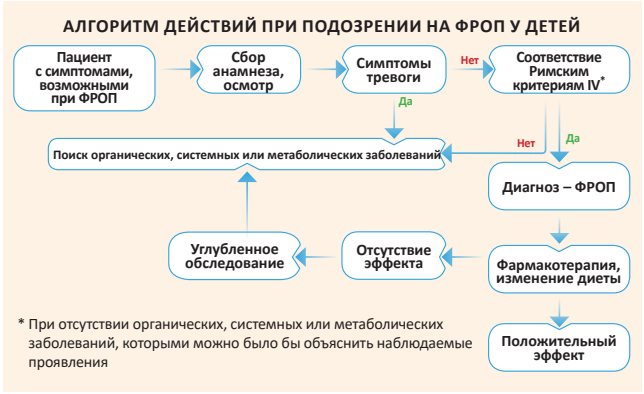
ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

ФРОП является диагнозом исключения. Для выбора тактики обследования большое значение имеют тщательно собранный анамнез, анализ жалоб пациента и/или его родителей. Своевременное выявление ФРОП и их коррекция способствуют сохранению здоровья ребен-

ка не только в течение первого года жизни, но и в течение всей жизни [6, 10].

Симптомы ФРОП полиморфны, изменчивы и могут включать рецидивирующие боли в животе, периодическую рвоту, вздутие живота, нарушение дефекации и т. д. Для диагностики ФРОП используют комплекс признаков, обобщенных в Римских критериях IV (*рис. 4*) [11].

● ***Рисунок 4.*** Алгоритм действий при подозрении на ФРОП у детей [11]
● ***Figure 4.*** Algorithm for managing suspected FGIDs in children



Выявление симптомов тревоги («красные флаги») может указывать на органические, системные или метаболические заболевания, что создает необходимость углубленного обследования пациента (*табл. 2*) [1, 2, 11].

Рассмотрим диагностические критерии и дифференциальную диагностику распространенных ФРОП, сопровождающихся абдоминальным болевым синдромом (*рис. 5–7*).

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Первым шагом в лечении ФРОП является психологическая поддержка и разъяснительная работа с ребенком и родителями. Особое внимание уделяется коррекции питания, которая должна быть дифференцирована с учетом жалоб, клинических проявлений и возраста ребенка.

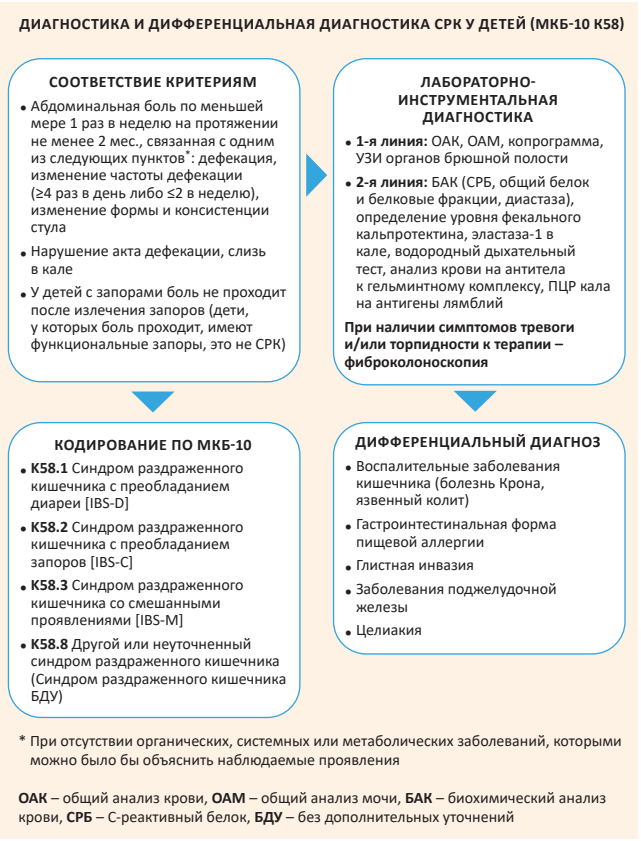
Медикаментозная терапия должна учитывать основные звенья патогенеза и способствовать решению следующих задач (*рис. 8*):

- коррекции пищеварения,
- восстановлению микроэкологии и моторики кишечника,
- снижению висцеральной чувствительности.

Важное место занимает установление правильных взаимоотношений между врачом и ребенком, а также его родителями, включающее обучение больных детей, преодоление негативизма и повышение ответственности детей и их родителей за результаты лечения.

Важным этапом восстановительного лечения детей с желудочно-кишечными нарушениями является пре- и пробиотическая поддержка для восстановления микроэкологии кишечника [12]. В рандомизированном клиническом исследовании (Е.А. Корниенко и соавт.) было показано, что курс пробиотиков достоверно снижал выраженность

● ***Рисунок 5.*** Диагностика и дифференциальная диагностика синдрома раздраженного кишечника у детей (МКБ-10 К58)
● ***Figure 5.*** Diagnosis and differential diagnosis of irritable bowel syndrome in children (ICD-10 K58)



● ***Таблица 2.*** Симптомы тревоги у детей разного возраста [1, 2, 11]
● ***Table 2.*** Anxiety symptoms in children of different ages [1, 2, 11]

Ранний возраст	Старший возраст
• Необъяснимая лихорадка • Упорный крик с изменением тональности • Респираторные нарушения (апноэ) • Плоская весовая кривая • Отставание в физическом развитии • Отказ от еды • Беспокойство при глотании • Интенсивная рвота (в т. ч. с примесью крови или желчи) • Появление крови в стуле • Пассивное напряжение брюшной стенки • Кривошея (синдром Сандифера) • Рецидивирующие заболевания ЛОР-органов (отиты, фарингиты и др.) • Лимфоаденопатия • Отягощенный семейный анамнез по аллергическим заболеваниям	• Необъяснимая лихорадка • Дисфагия, одинофагия • Рецидивирующая рвота • Признаки желудочно-кишечного кровотечения • Отставание в физическом развитии • Задержка пубертатного периода • Необъяснимая потеря массы тела • Боли в животе во время сна • Артрит • Перианальное воспаление • Диарея в ночное время • Отягощенный семейный анамнез по воспалительным заболеваниям кишечника, целиакии, язвенной болезни

симптомов СРК, активность воспаления в слизистой оболочке толстой кишки (по данным гистологического исследования), уровень провоспалительных цитокинов и кальпротектина в кале, коррегировал дисбиотические измене-

Рисунок 6 **.** Диагностика и дифференциальная диагностика функциональной диспепсии у детей (МКБ-10 К30)
Figure 6. Diagnosis and differential diagnosis of functional dyspepsia in children (ICD-10 K30)

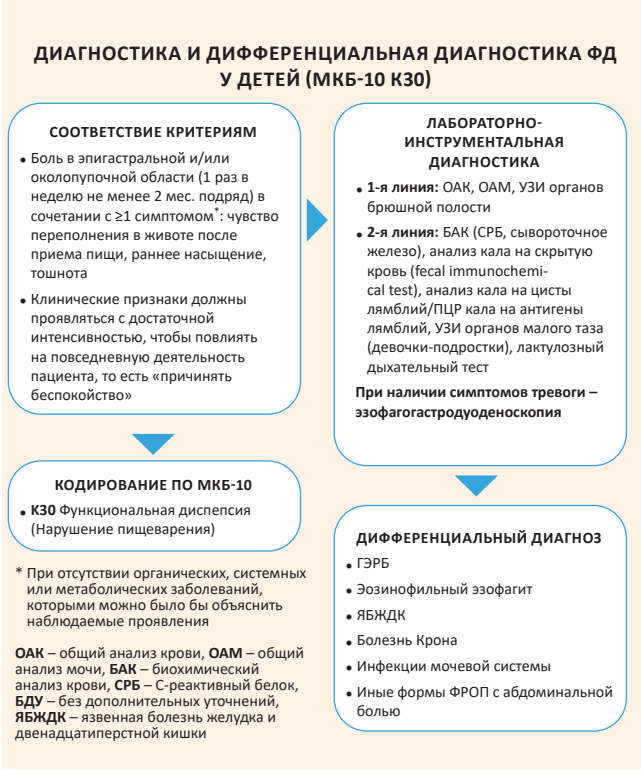
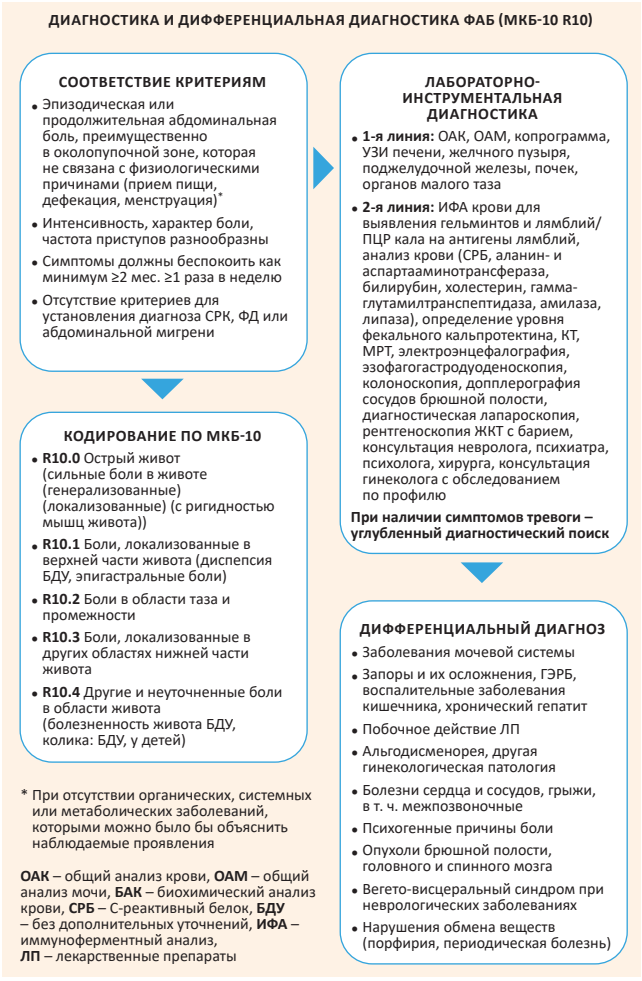


Рисунок 7. Диагностика и дифференциальная диагностика функциональной абдоминальной боли (МКБ-10 R10)
Figure 7. Diagnosis and differential diagnosis of functional abdominal pain (ICD-10 R10)



ния и синдром избыточного бактериального роста, а также снижал висцеральную чувствительность в сравнении с плацебо [13]. Эти данные позволяют обосновать необходимость применения пробиотических препаратов, способствующих уменьшению характерных клинических проявлений в виде метеоризма, болей в животе, нарушения характера стула и устранению проявлений, обусловленных нарушением со стороны микробиоты кишечника [11].

В выборе препарата целесообразно ориентироваться на состав пробиотических штаммов, который должен соответствовать международным рекомендациям WGO (*Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus* и др.) [14].

К таким препаратам относятся синбиотик Максилак® Бэби и Максилак®. Синбиотик – это комбинация пре- и пробиотиков. Максилак® Бэби и Максилак® изготовлены с применением уникальной технологии защиты каждой капсулы и гранул в саше SFERA®, что позволяет без потери качественного и количественного состава пройти кислую среду желудка, соли желчных кислот, пищеварительные ферменты[1] (*рис. 9*). Благодаря пребиотическому компонету – фруктоолигосахаридам полезные штаммы бактерий обеспечены пищевым субстратом, помогающим им лучше адаптироваться в просвете кишечника.

Максилак® Бэби содержит 9 культур лакто- и бифидобактерий в концентрации 1 × 10^9 КОЕ, среди которых 6 штаммов лактобацилл и 3 штамма бифидобактерий. Максилак Бэби® применяется в режиме 1 саше в день у детей с первых дней жизни до 2 лет, 2 саше в день у детей от 2 лет[2]. Максилак® содержит 9 культур в концентрации 4,5 × 10^9 КОЕ, применяется в режиме 1 капсула в день у детей с 3 лет [14].

Для нормализации моторики ЖКТ и снижения висцеральной чувствительности применяют прокинетические и спазмолититические препараты. Одним из препаратов с доказанной эффективностью, использующихся на протяжении многих лет, является агонист периферических δ-, μ- и κ-рецепторов тримебутин. Тримебутин, действуя на энкефалинергическую систему, координирует работу кишечника, нормализует моторику и снижает висцеральную чувствительность. Тримебутин включен в российские рекомендации по диагностике и лечению ФРОП у детей, а также в клинические рекомендации по лечению синдрома раздраженного кишечника, функциональной диспепсии и функциональной абдоминальной боли [2, 15–17]. Тримебутин сочетается

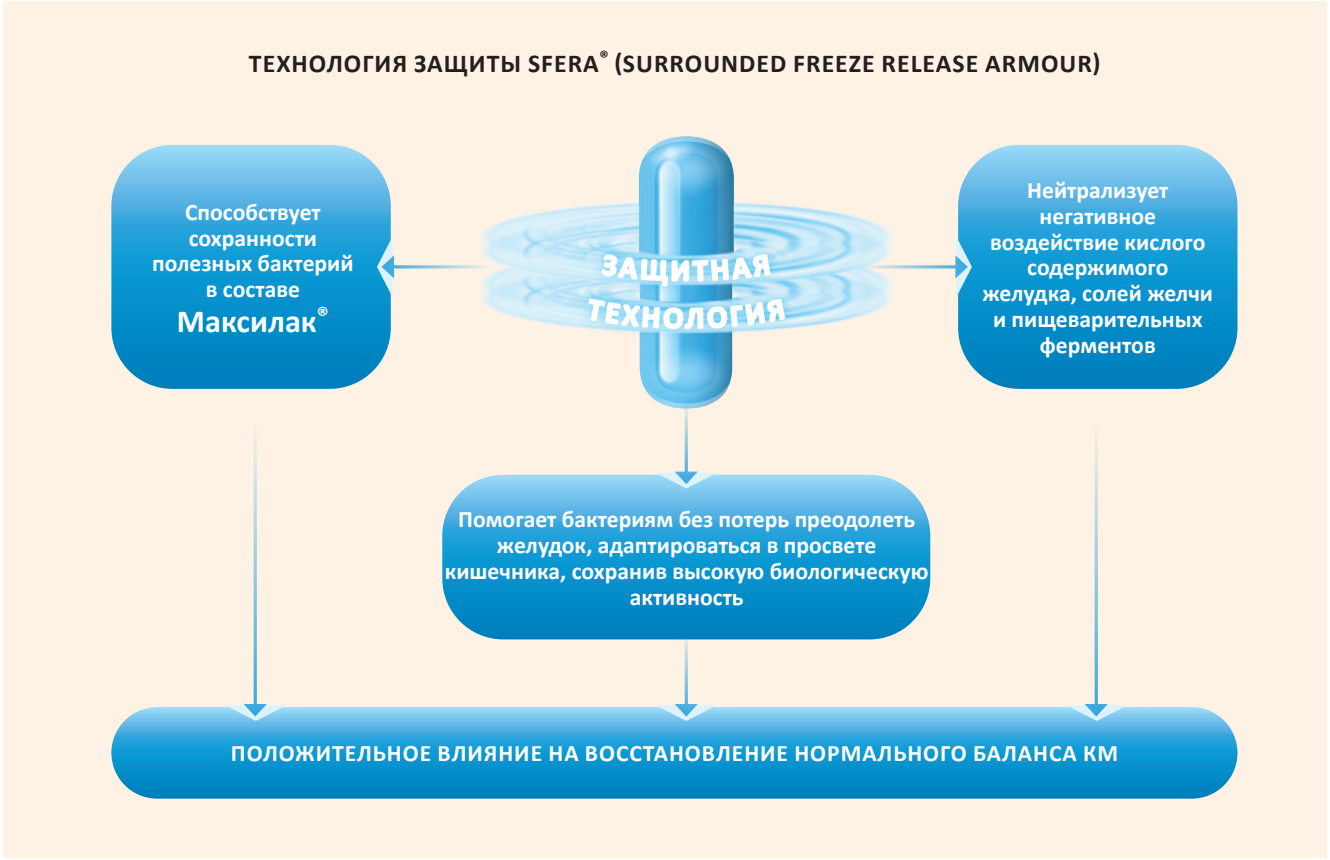
[1] Листок-вкладыш к БАД Максилак®. СГР № АМ.01.48.01.003.Е.000010.02.18 от 12.02.2018 г.; листок-вкладыш к БАД Максилак® Бэби. СГР № АМ.01.07.01.003.R.000079.09.19 от 05.09.2019 г.

[2] Листок-вкладыш к БАД Максилак® Бэби. СГР № АМ.01.07.01.003. R.000079.09.19 от 05.09.2019 г.

Рисунок 8. Общие принципы терапии ФРОП у детей
Figure 8. General principles of FGIDs therapy in children



Рисунок 9. Технология защиты SFERA®
Figure 9. SFERA® protection technology



с другими лекарственными препаратами и обладает благоприятным профилем безопасности [18].

Из лекарственных препаратов тримебутина можно выделить Необутин®, отпускаемый без рецепта и доступный в трех дозировках, что позволяет подобрать оптимальную дозировку для пациентов разного возраста. Необутин® 100 мг можно назначать детям 3–5 лет в дозе 25 мг (1/4 таблетки) 3 раза в день, детям 6–12 лет – 50 мг (1/2 таблетки) 3 раза в день. Необутин® 200 мг используют у детей старше 12 лет и взрослых по 1 таблетке 3 раза в день. Необутин® Ретард 300 мг также можно применять у детей старше 12 лет по 1 таблетке 2 раза в день, что удобно для пациента и повышает его приверженность терапии [18].

Необутин® по праву считается универсальным средством, применяемым при широком спектре ФРОП, благодаря уникальному механизму действия, который заключается в спазмолитическом эффекте, способности регулировать моторику ЖКТ на всем его протяжении и анальгезирующем эффекте (*рис. 10*) [18, 19].

В заключение необходимо напомнить, что отсутствие эффекта от проведенной терапии и/или появление симптомов тревоги служат основанием для обязательного дополнительного обследования пациента [1, 2, 11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие функциональных расстройств органов пищеварения тесно связано как с нарушением нервно-гуморальной регуляции, так и состоянием микробиоценоза кишечника. В комплексной терапии ФРОП целесообразно использовать тримебутин (Необутин), нормализующий моторику пищеварительного тракта,

● ***Рисунок 10.*** Уникальный тройной механизм действия тримебутина [18, 19]

● ***Figure 10.*** Unique triple mode of actions of trimebutine [18, 19]



и синбиотик (Максилак), улучшающий состав кишечной микробиоты.

Поступила / Received 24.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 10.02.2021
Принята в печать / Accepted 12.02.2021

Список литературы

1. Бельмер С.В., Волынец Г.А., Горелов А.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Корниенко Е.А. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 1. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(4):150–161. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-150-161.
2. Бельмер С.В., Волынец Г.В., Горелов А.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Корниенко Е.А. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 2. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(5):100–111. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-100-111.
3. Benninga M.A., Faure C., Hyman P.E., St. James Roberts I, Schechter N.L., Nurko S. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1443–1455. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.016.
4. Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262–1279. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
5. Shin A., Preidis G.A., Shulman R., Kashyap P.C. The gut microbiome in adult and pediatric functional gastrointestinal disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(2):56–274. doi: 10.1016/j.cgh.2018.08.054.
6. Захарова И.Н. (ред.). *Карманные рекомендации по педиатрии*. М.: Ремедиум; 2018. 512 с.
7. Богданова Н.М., Чернова Т.М. Функциональные нарушения органов пищеварения у младенцев: причины возникновения, критерии диагностики и возможности коррекции с помощью пробиотиков. *Медицинский совет*. 2018;(2):150–154. doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-150-154.
8. Макарова Е.Г., Украинцев С.Е. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей: отдаленные последствия и современные возможности предупреждения и коррекции. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(5):392–399. doi: 10.15690/pf.v14i5.1788.
9. Аверина О.В., Даниленко В.Н. Микробиота кишечника человека: роль в становлении и функционировании нервной системы. *Микробиология*. 2017;86(1):5–24. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=28172244.
10. Trivić I., Hojsak I. Initial Diagnosis of Functional Gastrointestinal Disorders in Children Increases a Chance for Resolution of Symptoms. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2018;21(4):264–270. doi: 10.5223/pghn.2018.21.4.264.
11. Кильдиярова Р.Р., Гурова М.М. Функциональные гастроинтестинальные нарушения у детей: аспекты диагностики и лечения. *Фарматека*. 2018;(2):36–41. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=32530266.
12. Денисов М.Ю., Шрайнер Е.В., Якушин А.С. *Пре- и пробиотическая поддержка микробиоты желудочно-кишечного тракта у детей с позиции доказательной медицины*. Новосибирск: ИПЦ НГУ; 2017. 69 с. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=29320630.
13. Корниенко Е.А., Мазанкова Л.Н., Горелов А.В., Ших Е.В., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А. Применение пробиотиков в педиатрии: анализ лечебного и профилактического действия с позиций доказательной медицины. *Лечащий врач*. 2015;(9):52–61. Режим доступа: https://lvrach.ru/2015/09/15436296.
14. Guarner F., Khan A.G., Garisch J., Eliakim R., Gangl A., Thomson A. et al. *Глобальные практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. Пробиотики и пребиотики*. WGO; 2017. 37 с. Режим доступа: https://worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf.
15. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л., Баранская Е.К., Осипенко М.Ф. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с абдоминальной болью. *Российский журнал гастроэнтерологии,*

гепатологии, колопроктологии. 2015;25(4):71–80. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=24171611.
16. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова Е.А., Бениашвили А.Г., Васильев С.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(5):76–93. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93.
17. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):50–61. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61.
18. Пахомова И.Г. Нарушение моторики при функциональных расстройствах ЖКТ. Возможности терапевтической коррекции на клиническом примере. *Медицинский совет*. 2020;(5):18–23. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-18-23.
19. Трухан Д.И., Гришечкина И.А., Быховцев Н.А. Тримебутин в лечении синдрома раздраженного кишечника и других функциональных гастроинтестинальных расстройств. *Медицинский совет*. 2016;(19):82–86. doi: 10.21518/2079-701X-2016-19-82-86.

References

1. Belmer S.V., Volynets G.V., Gorelov A.V., Gurova M.M., Zvyagin A.A., Kornienko E.A. et al. Functional digestive disorders in children. Guidelines of Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Part 1. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(4):150-161. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-150-161.
2. Belmer S.V., Volynets G.V., Gorelov A.V., Gurova M.M., Zvyagin A.A., Kornienko E.A. et al. Functional digestive disorders in children. Guidelines of the Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Part 2. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(5):100–111. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-100-111.
3. Benninga M.A., Faure C., Hyman P.E., St. James Roberts I, Schechter N.L., Nurko S. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1443–1455. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.016.
4. Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262–1279. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
5. Shin A., Preidis G.A., Shulman R., Kashyap P.C. The gut microbiome in adult and pediatric functional gastrointestinal disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(2):56–274. doi: 10.1016/j.cgh.2018.08.054.
6. Zakharova I.N. (ed.). *Pocket guide to paediatrics*. Moscow: Remedium; 2018. 512 p. (In Russ.)
7. Bogdanova N.M., Chernova T.M. Functional gastrointestinal disorders in infants: causes of occurrance, diagnostic criteria and possibilities of correction with probiotics. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(2):150–154. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-150-154.
8. Makarova E.G., Ukraintsev S.E. Functional Gastrointestinal Disorders in Infants: Long-Tern Consequences and Modern Approaches for Prevention and Treatment. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2017;14(5):392–399. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v14i5.1788.
9. Averina O.V., Danilenko V.N. Human intestinal microbiota: role in development and functioning of the nervous system. *Mikrobiologiya = Microbiology*. 2017;86(1):5–24. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=28172244.
10. Trivić I., Hojsak I. Initial Diagnosis of Functional Gastrointestinal Disorders in Children Increases a Chance for Resolution of Symptoms. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2018;21(4):264–270. doi: 10.5223/pghn.2018.21.4.264.
11. Kildiyarova R.R., Gurov M.M. Functional gastrointestinal disorders in children: aspects of diagnosis and treatment. *Farmateka*. 2018;(2):36–41. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=32530266.
12. Denisov M.Yu., Shrainer E.V., Yakushin A.S. *Pre- and probiotic support of the microbiota of the gastrointestinal tract in children from the position of evidence-based medicine*. Novosibirsk: IPTS NGU; 2017. 69 p. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=29320630.
13. Kornienko E.A., Mazankova L.N., Gorelov A.V., Shikh E.V., Namazova-Baranova L.S., Belyaeva I.A. Application of probiotics in pediatrics: analysis of their therapeutic and preventive effect from the point of view of evidence-based medicine**.** *Lechaschi Vrach Journal***.** 2015;(9):52–61. (In Russ.) Available at: https://lvrach.ru/2015/09/15436296.
14. Guarner F., Khan A.G., Garisch J., Eliakim R., Gangl A., Thomson A. et al. *World Gastroenterology Organisation practice guideline: Probiotics and prebiotics*. WGO; 2017. 37 p. Available at: https://worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf.
15. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Kucheryavy Yu.A., Lapina T.L., Baranskaya Ye.K., Osipenko M.F. et al. Management of abdominal pain: clinical guidelines of the russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(4):71–80. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=24171611.
16. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya Y.K., Belousova Y.A., Beniashvili A.G., Vasilyev S.V. et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. *Rossiyskiy zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(5):76–93. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93.
17. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M. et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Rossiyskiy zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50–61. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61..
18. Pakhomova I.G. Gut dysmotility in functional gastrointestinal disorders. Potential for therapeutic adjustment in terms of clinical case management. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(5):18–23. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-18-23.
19. Trukhan D.I., Grishechkina I.A., Bykhovtsev N.A. Trimebutin in the treatment of irritable bowel syndrome and other functional gastrointestinal disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(19):82–86. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-19-82-86.

Информация об авторах:

Ипатов Андрей Александрович, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Детская городская поликлиника №39 Департамента здравоохранения города Москвы; 125252, Россия, Москва, пр. Берёзовой рощи, д. 2; e-mail: ipat76@gmail.ru
Ипатова Мария Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии имени академика В.А. Таболина, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; руководитель Центра лечения аномалий развития и заболеваний гепатобилиарной системы у детей, Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова; 123001, Россия, Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15; e-mail: mariachka1@mail.ru

Information about the authors:

Andrey A. Ipatov, Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Children's City Polyclinic №39 of Moscow Healthcare Department; 2, Berezovoy Roshchi Proyezd, Moscow, 125252, Russia; e-mail: ipat76@gmail.ru
Maria G. Ipatova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Academician V.A. Tabolin Department of Hospital Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of the Center for Treatment of Developmental Anomalies and Diseases of the Hepatobiliary System in Children, Filatov City Children's Clinical Hospital; 15, Sadovaya-Kudrinskaya St., Moscow, 123001, Russia; e-mail: mariachka1@mail.ru

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-134-142

Обзорная статья / Review article

Поражение поджелудочной железы у детей с нефротическим синдромом

Г.Б. Бекмурзаева[1,2]✉, e-mail: gulfizat@inbox.ru
И.М. Османов[2,3], ORCID: 0000-0003-3181-9601, e-mail: osmanovim@zdrav.mos.ru

[1] Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28
[2] Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115184, Россия, Москва, ул. Большая Татарская, д. 30
[3] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Нефротический синдром занимает одно из ведущих мест среди заболеваний почек у детей. Научные исследования свидетельствуют о том, что отечный синдром, артериальная гипертензия, нарушения, возникающие на микроциркуляторном уровне при нефротическом синдроме, способствуют замедлению и уменьшению кровотока в поджелудочной железе, что приводит к развитию гипоксии и метаболических расстройств. В условиях обменных и микроциркуляторных нарушений, а также на фоне применяемой терапии у детей с нефротическим синдромом существенно возрастает риск вторичного поражения поджелудочной железы. Патогенетическое лечение нефротического синдрома предусматривает назначение глюкокортикостероидной и цитостатической терапии. Исследование аутопсийных материалов поджелудочной железы у детей, умерших от гломерулонефрита, выявило гистоморфологические изменения у 35,7% детей в виде острого интерстициального панкреатита и панкреонекроза. Вместе с тем в научной литературе до сих пор мало работ, посвященных изучению функционального состояния поджелудочной железы у детей с заболеваниями почек. Данные о распространенности панкреатита в детском возрасте крайне разноречивы. Значительный разброс частоты поражения поджелудочной железы у детей (от 5 до 25%) наиболее часто связан с диагностическими сложностями. Ультразвуковое исследование с пищевой нагрузкой (постпрандиальная проба) позволяет с большей точностью (на 23%), чем традиционное обследование, диагностировать патологию поджелудочной железы (косвенные признаки хронического панкреатита, реактивные изменения поджелудочной железы). Поздняя диагностика поражения поджелудочной железы и отсутствие коррекции может существенно влиять на здоровье и качество жизни пациентов. Существует необходимость в изучении функционального состояния поджелудочной железы у детей с нефротическим синдромом для улучшения понимания патогенеза возможного вовлечения в патологический процесс и оптимизации профилактической и лечебной тактики.

Ключевые слова: дети, почки, нефротический синдром, поджелудочная железа, панкреатическая эластаза кала, постпрандиальная проба

Для цитирования: Бекмурзаева Г.Б., Османов И.М. Поражение поджелудочной железы у детей с нефротическим синдромом. *Медицинский совет*. 2021;(1):134–142. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-134-142.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pancreatic lesion in children with nephrotic syndrome

Gulfizat B. Bekmurzaeva[1,2]✉, e-mail: gulfizat@inbox.ru
Ismail M. Osmanov[2,3], ORCID: 0000-0003-3181-9601, e-mail: osmanovim@zdrav.mos.ru

[1] Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia
[2] Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management; 30, Bolshaya Tatarskaya St., Moscow, 115184, Russia
[3] Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Nephrotic syndrome occupies one of the leading places among kidney diseases in children. Scientific studies indicate that edema syndrome, arterial hypertension, disorders on the microcirculatory level occurring in case of nephrotic syndrome contribute to the slowing and reduction of blood flow in the pancreas, which leads to the development of hypoxia and metabolic disorders. Under conditions of metabolic and microcirculatory disorders, as well as against the background of the therapy used in children with nephrotic syndrome the risk of secondary pancreas lesion increases significantly. Pathogenetic treatment of nephrotic syndrome involves the administration of glucocorticosteroid and cytostatic therapy. The study of autopsy materials of the pancreas in children who died of glomerulonephritis revealed histomorphological changes in 35.7% of children in the form of acute interstitial pancreatitis and pancreonecrosis. At the same time there are still few works in the scientific literature, devoted to the study of functional state of the pancreas in children with kidney diseases. The data on pancreatitis prevalence in children are extremely inconsistent. Significant variation in the frequency of pancreatic lesion in children (from 5 to 25%) is most often

© Бекмурзаева Г.Б., Османов И.М., 2021

associated with diagnostic difficulties. Ultrasound examination after a meal (postprandial test) allows to diagnose pancreatic pathology (indirect signs of chronic pancreatitis, reactive pancreatic changes) with higher accuracy (by 23%) than traditional examination. Late diagnosis of pancreatic lesion and lack of correction can significantly affect patients' health and quality of life. There is a need to study functional state of pancreas in children with nephrotic syndrome to improve understanding of pathogenesis of possible involvement in pathological process and optimization of preventive and therapeutic tactics.

Keywords: children, kidneys, nephrotic syndrome, pancreas, fecal pancreatic elastase, postprandial test

For citation: Bekmurzaeva G.B., Osmanov I.M. Pancreatic lesion in children with nephrotic syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):134–142. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-134-142.

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

ВВЕДЕНИЕ

Нефротический синдром (НС) занимает одно из ведущих мест среди заболеваний почек в детском возрасте. По данным эпидемиологических исследований, распространенность данной патологии составляет от 12 до 16 случаев на 100 000 детей [1, 2].

Исследование аутопсийных материалов поджелудочной железы (ПЖ) у детей, умерших от гломерулонефрита, выявило гистоморфологические изменения у 35,7% в виде острого интерстициального панкреатита и панкреонекроза [3–5]. Есть единичные работы, свидетельствующие о том, что совокупность микроциркуляторных нарушений, связанных с развитием отечного синдрома, артериальной гипертензии (АГ) на фоне гломерулонефрита, способствует замедлению и уменьшению кровотока в ПЖ и развитию гипоксии и метаболических расстройств [6, 7]. Существенно возрастает риск вторичного поражения ПЖ за счет лекарственной терапии, применяемой у детей с НС [2, 7–11][1]. Так, патогенетическое лечение НС предусматривает назначение глюкокортикостероидной и цитостатической терапии [1, 2, 12, 13]. Иммуносупрессивная терапия ГКС способствует гиперкоагуляции, увеличению вязкости панкреатического секрета и в конечном итоге нарушению внешнесекреторной функции ПЖ [11, 14]. Таким образом, обозначенные факторы могут приводить к поражению ткани поджелудочной железы и развитию острого и/или хронического панкреатита или функциональных нарушений ПЖ. Поздняя диагностика поражения ПЖ и отсутствие коррекции могут существенно влиять на здоровье и качество жизни пациентов.

ПРИЧИНЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Выделяют абсолютную и относительную экзокринную панкреатическую недостаточность [15, 16]. Причины поражения ПЖ у детей многочисленны [4, 5, 17–27][2].

Данные о распространенности панкреатита в детском возрасте крайне разноречивы. Объяснить это можно тем, что начальные, легко протекающие формы острого панкреатита клинически трудно диагностируются и у детей своевременно не распознаются [15, 28]. Распространенность острого и хронического панкреатита в структуре заболеваний органов пищеварения составляет 5–25% от числа больных гастроэнтерологическими заболеваниями [15, 29]. Такой эпидемиологический разброс связан как с различными диагностическими возможностями, так и с отсутствием единых четких показателей при верификации нозологической формы заболевания [11, 30, 31]. У детей хронический панкретит (ХП) в основном вторичное заболевание, и только в 14% он является первичным [9]. Вторичный панкреатит как следствие патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) может развиваться в результате нарушения оттока панкреатического секрета, патологии двенадцатиперстной кишки, повышения интрадуоденального давления различного происхождения, патологии желчевыводящих путей, преждевременной активации панкреатических ферментов в ткани ПЖ [11, 19].

Среди этиологических факторов, не связанных с патологией пищеварительного тракта, рассматривают инфекционные заболевания, гельминтозы, травмы ПЖ (2–25%), аллергические заболевания, болезни соединительной ткани, аутоиммунный панкреатит, патологию эндокринной системы (гиперлипидемию чаще I и V типа, гиперпаратиреоз, гиперкальциемию), хроническую почечную недостаточность (ХПН), системные процессы с нарушением микроциркуляции вследствие артериальной гипертензии (АГ), гиперкоагуляцию, изменения онкотического и осмотического давления в кровяном русле и окружающих тканях, токсическое действие некоторых лекарственных препаратов – глюкокортикостероидов, фуросемида, нестероидных противовоспалительных средств, антибиотиков, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента [6, 18, 21, 27, 32–42]. Повреждение ПЖ при системных заболеваниях связано с высвобождением значительного количества вазоактивных медиаторов с развитием, с одной стороны, прямого повреждения паренхимы и, с другой стороны, нарушением микроциркуляции в органе, его ишемией, вторичным повреждением и последующим склерозированием [11, 43, 44]. Еще одним из механизмов развития хронического панкреатита является нарушение равновесия между содержанием панкреатических ферментов и их ингибиторов, в результате чего происходит активация протеолиза с деструкцией ацинарной ткани и развитием экзокринной недостаточности ПЖ [45, 46]. При патолого-анатомическом исследовании установлено, что поражение ПЖ встречается у 2/3 пациентов с хрониче-

[1] Полякова С.И. Ранние проявления хронического панкреатита у детей (клинико-лабораторная и эхографическая диагностика с учетом трофологического статуса): автореф. дис. … канд. мед. наук. М.; 2003. 22 с. Режим доступа: https://www.dissercat.com/content/rannie-proyavleniya-khronicheskogo-pankreatita-u-detei-kliniko-laboratornaya-i-ekhograficheskaya.

[2] Там же.

ской почечной недостаточностью (ХПН). Есть свидетельства о том, что повышение креатинина в сыворотке крови (более 300 мкг/мл) вызывает гиперсекрецию гастрина, холецистокинина, глюкагона и трипсина [47]. Эти данные подтверждают предположение о том, что при ХПН повышается преимущественно концентрация тех гормонов, которые стимулируют экзокринную панкреатическую секрецию [19, 35].

Существенную роль в гиперстимуляции ПЖ играет избыток гастрина, уровень которого может повышаться при нефрологических заболеваниях. Секреция гастрина повышается при стрессе (вследствие усиления симпатической стимуляции желудка), при высоком уровне эндогенных глюкокортикоидов или при приеме экзогенных глюкокортикоидов, ингибиторов биосинтеза простагландинов. Данные изменения объясняют появление «стрессовых» и стероидных язв желудка, гастритов. Установлено, что в активном периоде хронического гломерулонефрита и пиелонефрита нарушается баланс экскреции и разрушения глюкагона, гастрина, холецистокинина и других гормонов, что обуславливает развитие гипергастринемии. Неспособность почек катаболизировать ряд полипептидных гормонов приводит к их избытку с последующими эндокринными и обменными нарушениями. Известно, что гастрин, инсулин, глюкагон и гормон роста накапливаются в организме при недостаточности функции почек. В свою очередь, это приводит к повышению функциональной активности обкладочных клеток, гиперсекреции соляной кислоты, набуханию слизистой оболочки. Итогом подобных изменений являются выраженные морфологические поражения гастродуоденальной зоны [19].

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПОРАЖЕНИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Вместе с тем одним из малоизученных аспектов этиопатогенеза поражения ПЖ является НС, характеризующийся выраженной протеинурией (более 3 г/сут у взрослых и 50 мг/кг/сут у детей), гиподиспротеинемией, гиперлипидемией, отеками разной степени выраженности [2]. По данным А.М. Уголева и Н.К. Пермякова, протеолитическая активность ПЖ постепенно увеличивается, достигая своего максимума в 4–6 лет, липолитическая – в 9 лет, амилолитическая – к 6–9 годам [11, 48]. Активность панкреатических ферментов при рождении и ее дальнейшая динамика сильно зависит от наличия и длительности воздействия агрессивных факторов и имеет адаптивный характер. У детей при незначительной утрате экзокринной функции ПЖ могут наблюдаться стойкие клинические симптомы панкреатической недостаточности, что связано с незрелостью ферментных систем и механизмов регуляции секреции в детском организме. В 80% случаев НС у детей дебютирует в возрасте от 1 года до 7 лет, в 20% случаев – с 7 до 14 лет, чаще у мальчиков (2:1) [2].

Одним из ведущих симптомов НС является гипопротеинемия и протеинурия. В условиях гипоальбуминемии повышается токсичность препаратов, связанных с альбумином. Тяжелая гипопротеинемия может приводить к нарушению синтетических процессов и, как следствие, дефициту ферментов ПЖ [11]. Низкая концентрация белка-переносчика железа – трансферрина приводит к развитию гипохромной микроцитарной железодефицитной анемии и, как следствие, к развитию гипоксии.

По данным литературы, повышение уровня триглицеридов в крови может привести к поражению поджелудочной железы. Есть данные о том, что гипертриглицеридемия или хиломикронемия может быть причиной из всех случаев панкреатита в 1–7% [49]. В последнее время отмечается значительный рост заболеваемости острым панкреатитом на фоне гиперлипидемии, частота встречаемости достигает 12–38% [40]. Патогенетическим механизмом является жировая инфильтрация ацинарных клеток, микроэмболия сосудов ПЖ жировыми частицами, тромбозы микрососудов с медленным прогрессированием дистрофических изменений в органе. Считается, что механизм, ведущий к тяжелым формам панкреатита, заключается в токсическом воздействии на ткань ПЖ чрезвычайно высоких концентраций свободных жирных кислот, которые не могут быть полностью связаны с сывороточными альбуминами плазмы крови [32].

Имеются сведения о том, что системная гипоксия вызывает в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки выраженные изменения сосудистой функции эндотелия с развитием нарушения структуры микроциркуляции в виде спазма сосудов, увеличения капиллярной проницаемости и диапедеза лейкоцитов. Похожие изменения происходят и в расположенной рядом ПЖ [50]. Происходит редукция капилляров и мелких артериальных ветвей, поэтому из кровотока выпадает значительная часть кровеносного русла, несмотря на развитие широкой сети артериовенозных анастомозов. Все это приводит к замедлению и уменьшению кровотока в органах ЖКТ и способствует дальнейшему нарастанию гипоксии в ПЖ.

И.Г. Пахомова в своей работе продемонстрировала увеличение частоты рецидивов ХП при сочетании с АГ [51]. Присоединение АГ у детей ускоряет патологические изменения на микроциркуляторном уровне, поддерживая воспалительный процесс. По данным М.С. Игнатовой, у детей НС с минимальными изменениями в 20% случаев сопровождается АГ, частота которой увеличивается при назначении ГКС [2, 52].

Согласно принятым международным схемам, при НС у детей патогенетическую терапию начинают с применения ГКС [53]. Именно чувствительность к ним в большой мере определяет прогноз заболевания. Длительная терапия ГКС приводит к метаболическим, микроциркуляторным нарушениям, что, в свою очередь, вызывает развитие различных патологических состояний, требующих соответствующей медикаментозной терапии. Панкреотоксичность стероидов остается все еще спорной, существует специально введенный, но пока еще необщепринятый термин «стероидный панкреатит», поскольку было доказано, что ГКС способны моделировать внешнесекре-

торную активность ПЖ, способствуя одновременно гиперкоагуляции и увеличению вязкости панкреатического секрета [42]. Кроме того, для лечения хронических очагов инфекции при НС часто используют антибактериальную терапию, которая способствует развитию билиарного сладжа и энзокринной недостаточности поджелудочной железы [45]. Одним из осложнений ГКС-терапии является стероидиндуцированный синдром Иценко –Кушинга, ожирение. По данным литературы [54], при избыточной массе тела повышается риск неблагоприятного прогноза течения острого и хронического панкреатита. С.И. Полякова в своей работе показала, что чем выше индекс массы тела, тем менее выражены компенсаторные возможности ПЖ по сравнению с детьми с гармоничным физическим развитием [21][3]. Ранняя диагностика болезней ПЖ невозможна без применения комплекса лабораторно-инструментальных методов исследования. В то же время, несмотря на бурное развитие различных методов исследования, до настоящего времени остается значительным число диагностических ошибок. При этом возможна как гипер-, так и гиподиагностика. Причинами являются особенности анатомического расположения органа, разнообразие клинических проявлений, низкая специфичность и чувствительность многих лабораторных тестов.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В оценке функционального состояния ПЖ большое значение придается определению ферментов (активности) в крови и моче. Наиболее распространено изучение активности липазы, амилазы, трипсина, его ингибитора, эластазы в сыворотке крови, а также амилазы, липазы в моче, повышение содержания которых признается одним из важных лабораторных признаков обострения панкреатита. Повышение уровня иммунореактивного трипсина также не является специфичным и может повышаться при ХПН, раке ПЖ, холецистите, гиперкортицизме [19]. Наряду с исследованием трипсина, необходимо изучать и содержание в крови его ингибиторов, а также отношение ингибитор/трипсин в сыворотке крови [55]. Противоречивы данные и о диагностической ценности липазы. Т.В. Ивашкин с соавт. считает, что определение липазы сыворотки крови не имеет каких-либо преимуществ перед исследованием иммунореактивного трипсина или панкреатической изоамилазы, другие считают ее чувствительным и специфичным тестом (100%) [56, 57]. Литературные данные свидетельствуют о высокой чувствительности (100%) и специфичности (до 90%) определения концентрации фосфолипазы А2 в крови и моче для ХП [58]. По данным ряда авторов, активность сывороточной эластазы 1 повышается при панкреатите раньше и удерживается дольше [59], поскольку повышенный ее уровень сохраняется в течение 8–10 дней после атаки ХП. Однако есть мнение, что гиперэластаземия не соответствует степени деструкции ткани ПЖ и не имеет диагностического значения при функциональной недостаточности ПЖ [19]. По данным Г.В. Римарчук [9], нормальные показатели уровня ферментов в крови и моче у больных не исключают наличие хронического воспалительного процесса в ПЖ. В такой ситуации ценными являются «провокационные» тесты, при которых исследуют уровень сывороточных ферментов натощак и после стимуляции ПЖ. Гиперферментемия (феномен «уклонения» ферментов) после введения раздражителей свидетельствует о наличии патологического процесса в ацинарной ткани или препятствии для оттока панкреатического сока.

Большое значение в изучении состояния ПЖ придается функциональным методам исследования. Предложено множество методик, изучающих показатели секреторной деятельности ПЖ, но большинство из них инвазивные. В современных условиях их использование ограничено определенной технической сложностью, высокой стоимостью препаратов регуляторных пептидов, а также возможностью побочных реакций в связи с внутривенным введением стимуляторов [8]. К прямым методам исследования панкреатической секреции относится изучение уровня панкреатических ферментов и бикарбонатов в базальных условиях и после введения различных стимуляторов, оценивающих резервные возможности железы (секретиновый и панкреозиминовый тесты). Простейшим и доступным методом оценки перевариваемости различных ингредиентов пищи служит качественное копрологическое исследование, не потерявшее до настоящего времени своей актуальности. Этот метод исследования позволяет подтвердить наличие внешнесекреторной недостаточности ПЖ [11]. Однако на точность данного метода влияет большое число факторов, иногда не имеющих прямого отношения к экзокринной функции ПЖ, в частности объем выделяемой в просвет кишечника желчи, ее качественный состав, состояние моторики кишечника, наличие воспалительных процессов в тонкой кишке, терапия ферментативными препаратами, соблюдение больным стандартной диеты с высоким содержанием жира и мясных продуктов и т. п. Учитывая особенности метода определения и влияния побочных факторов, копрологическое исследование можно считать лишь ориентировочным. Тем не менее назначение этого исследования оправданно на начальном этапе обследования.

К маркерам абсолютной экзокринной недостаточности ПЖ относится панкреатическая эластаза 1 кала (ПЭ1) [60–62]. Под названием «эластазы» объединена группа эндопептидаз, принадлежащих к сериновым протеиназам [57]. Эластазы проявляют специфичность к пептидным связям, образованным карбоксильными группами аланина, валина, лейцина. Этот органоспецифический фермент активируется трипсином с образованием ПЭ1. В отличие от других ферментов ПЖ, ПЭ1 кала обладает высокой стабильностью при прохождении через кишечник и практически полностью резистентен к

[3] Полякова С.И. Ранние проявления хронического панкреатита у детей (клинико-лабораторная и эхографическая диагностика с учетом трофологического статуса): автореф. дис. … канд. мед. наук. М.; 2003. 22 с. Режим доступа: https://www.dissercat.com/content/rannie-proyavleniya-khronicheskogo-pankreatita-u-detei-kliniko-laboratornaya-i-ekhograficheskaya.

деградации другими протеиназами и микрофлорой ЖКТ [61]. Было показано, что ПЭ1 кала продвигается по кишечнику в комплексе с желчными кислотами и именно поэтому не разрушается протеиназами. Необходимо подчеркнуть, что концентрация ПЭ1 в фекалиях выше в 5–6 раз, чем в панкреатическом секрете. Высокая специфичность ПЭ1, устойчивость к протеолитическим ферментам и микрофлоре ЖКТ, лекарственным препаратам, а также неинвазивность и стабильность при хранении биологического материала послужили основанием для разработки тест-систем оценки концентрации ПЭ1 в кале как показателя функции ПЖ. В 1990-х гг. немецкой фирмой ScheBoRBioTech разработан метод иммуноферментного определения панкреатической эластазы в стуле. В норме активность эластазы-1 у детей старше месяца и взрослых составляет 200 мкг/г кала. Колебания этого показателя от 100 до 200 мкг/г свидетельствуют об умеренной степени экзокринной недостаточности ПЖ. При снижении активности эластазы-1 менее 100 мкг/г кала диагностируется тяжелая степень поражения железы [61]. В качестве альтернативных способов оценки функции ПЖ широко распространены такие методы исследования, как определение фекального жира, химотрипсина, трипсина, амилазы, липазы. По мнению большинства исследователей, они имеют низкую чувствительность, специфичность, подвержены влиянию pH среды и целого ряда лекарств [63]. По сравнению с данными тестами ПЭ1 имеет диагностическую чувствительность 63–100% в зависимости от стадии и формы недостаточности ПЖ. В целом для всех пациентов чувствительность ПЭ1 составляет 93% [63].

Однако литературные данные по применению этой методики противоречивы. Ряд авторов утверждают, что определение фекальной эластазы-1 превосходит по чувствительности другие методы диагностики ХП [64]. Провели сравнительное исследование с целью определения диагностической значимости фекальной липазы и фекальной эластазы. Исследователи пришли к выводу, что чувствительность и специфичность в оценке экзокринной недостаточности ПЖ фекальной эластазы выше [65], чем фекальной липазы (87,3 и 77,8%).

A. Leodolter et al. проводили сравнительное исследование модифицированного теста (секретин-церулеиновый) с фекальным эластазным тестом у 40 пациентов с ХП с умеренной экзокринной недостаточностью ПЖ [50]. Всем больным выполнялись компьютерная томография и ретроградная холангиопанкреатография. Результаты исследования показали, что модифицированный тест обладает большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с фекальным эластазным тестом в отношении пациентов с умеренной экзокринной недостаточностью ПЖ. Так, P.G. Lankisch et al. утверждают, что фекальная эластаза-1 превосходит по чувствительности другие методы диагностики ХП, но недостаточно выявляет случаи с легким и умеренным течением заболевания [54]. Однако, по мнению некоторых авторов, оценка уровня фекальной эластазы помогает только в определении тяжелой формы недостаточности экзокринной функции ПЖ, но не в случаях легкой или средней степени тяжести, что приводит к серьезным диагностическим и клиническим проблемам. При этом результаты лабораторных исследований достоверно не коррелируют с тяжестью морфологических изменений, которые наблюдаются при ХП [11]. Лишь сопоставив данные эластазы-1 с результатами косвенных тестов (копрограммы или липидограммы кала), можно сделать вывод о вторичном характере пищеварительной недостаточности. Исключением является только первичная липазная недостаточность, при которой на фоне выраженной стеатореи за счет триглицеридов наблюдается нормальное значение фекальной эластазы-1 кала.

РОЛЬ УЛЬТРАЗВУКОВОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Среди инструментальных методов значимым является УЗИ в связи с быстрым получением ценной информации о состоянии ПЖ [66–69]. Чувствительность УЗИ составляет от 60 до 80%, а специфичность – от 66,2 до 90% [17, 66]. Точность УЗИ при диффузном поражении ПЖ достаточно высока – 87–94% [70]. Совпадение гистологической картины при ХП по результатам аутопсии с прижизненными данными по УЗИ составляет 83,3% случаев [19]. Важно отметить, что, если полагаться только на данные УЗИ в «серошкальном» режиме, это может привести к гипердиагностике ХП [71]. Так, с помощью ультразвуковых приборов (использующих эффект Допплера), таких как цветное допплеровское картирование и допплерометрия [66], можно получить данные о кровотоке в артериальных и венозных сосудах. Принимая во внимание, что наиболее ранние изменения в ПЖ происходят на уровне микроваскулярного русла, значение визуализации паренхиматозного кровотока в ПЖ для оценки ее состояния трудно переоценить [11, 15].

Показатели УЗИ натощак несут, несомненно, меньше информации, чем провокационные тесты, выявляющие резерв ферментообразования и подвижность адаптационных механизмов в самой ПЖ [9, 66]. Объективная оценка внешнесекреторной функции ПЖ возможна только при проведении стимуляционных проб, которые в определенной мере моделируют пищеварительный период. С.И. Полякова с соавт. разработали методику УЗИ ПЖ с использованием пищевой нагрузки, которая позволяет с большей точностью (на 23%), чем традиционное обследование, диагностировать патологию ПЖ (ХП, реактивные изменения ПЖ). Ультразвуковое исследование натощак не отражает функциональной активности ПЖ, а после пищевой стимуляции чувствительность УЗИ в диагностике ХП повышается до 93%[4]. В реализации постпрандиальной реакции важнейшая роль отводится липидам и липазе [22, 72]. Кроме того, известно, что соли желчных кислот модулируют постпрандиальное опорожнение желчного

[4] Полякова С.И. Ранние проявления хронического панкреатита у детей (клинико-лабораторная и эхографическая диагностика с учетом трофологического статуса): автореф. дис. … канд. мед. наук. М.; 2003. 22 с. Режим доступа: https://www.dissercat.com/content/rannie-proyavleniya-khronicheskogo-pankreatita-u-detei-kliniko-laboratornaya-i-ekhograficheskaya.

пузыря и панкреатическую секрецию [33]. Характер постпрандиальной реакции ПЖ при патологических состояниях может существенно и неоднозначно изменяться и связан со способностью к секреции эндогенного холецистокина и адекватной реакции на него [73]. Кроме уровня холецистокинина, на постпрандиальную реакцию влияет состояние ишемии – ключевого фактора альтерации и трансформации отека в некроз [6, 74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диагностика поражений ПЖ традиционно является сложной задачей. Особенно это касается детского возраста, прежде всего ввиду отсутствия ярких клинических проявлений патологического процесса с характерными для взрослых признаками экзокринной недостаточности и выбросом в кровь агрессивных ферментов. В то же время современные методы лабораторной диагностики поражения ПЖ еще не нашли адекватного применения в педиатрической практике, недостаточно работ, посвященных изучению функционального состояния ПЖ у детей с заболеваниями почек.

Поступила / Received 18.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 03.02.2021
Принята в печать / Accepted 05.02.2021

Список литературы

1. Ishikura K., Yoshikawa N., Nakazato H., Sasaki S., Nakanishi K., Matsuyama T. et al. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(3):459–468. doi: 10.1007/s00467-014-2955-8.
2. Игнатова М.С., Длин В.В. Нефротический синдром: прошлое, настоящее и будущее. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(6):29–44. Режим доступа: https://ped-perinatology.ru/jour/article/view/588/572#.
3. Кильдиярова Р.Р., Любанов Ю.Ф. *Наглядная детская гастроэнтерология и гепатология*. 2013. 124 с. Режим доступа: http://kingmed.info/knigi/Gastroenterologiya/book_2243/Naglyadnaya_detskaya_gastroenterologiya_i_gepatologiya-Kildiyarova_RR_Lobanov_YuF-2013-rar.
4. Лимаренко М.П., Прохоров Е.В., Борисова Т.П. Особенности клинико-морфофункциональных нарушений желудка и двенадцатиперстной кишки при первичном гломерулонефрите у детей. *Педиатрия*. 2004;(6):17–19. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-kliniko-morfofunktsionalnyh-narusheniy-zheludka-i-dvenadtsatiperstnoy-kishki-pri-pervichnom-glomerulonefrite-u-detey.
5. Зокиров Н.З., Сергеева Т.В., Шавров А.А., Клочков С.А., Панченко Е.Л., Рыжкова Л.А. Клинико-эндоскопическая характеристика эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с заболеваниями почек. *Педиатрия*. 1997;76(6):21–24. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=9179473.
6. Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г., Топорков А.С. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения: алгоритм диагностики и лечения. *Фарматека*. 2010;(2):78–82. Режим доступа: https://lib.medvestnik.ru/apps/lib/assets/uploads/pharmateca/PDF/7723.pdf.
7. Jae Hyuk Do. Mechanism of severe acute pancreatitis: focusing on development and progression. *Korean J Pancreas Biliary Tract*. 2015;20(3):115–123. doi: 10.15279/kpba.2015.20.3.115.
8. Римарчук Г.В., Тюрина Т.К., Васечкина Л.А. Диагностика и лечение хронического панкреатита у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;(8):92–97. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-hronicheskogo-pankreatita-u-detey.
9. Римарчук Г.В. Современная диагностика и терапия хронического панкреатита у детей. *Гастронewslайн*. 2008:34–42.
10. Раимкулова Н.Р., Ибрагимова Х.О., Зиямухамедов А.Н. Дислипидемия у больных с нефротическим синдромом в подростковом возрасте. *Молодой ученый*. 2017;(7):149–151. Режим доступа: https://moluch.ru/archive/141/39636/.
11. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И. *Болезни поджелудочной железы у детей*. М.: Медпрактика-М; 2019. 528 с.
12. Larkins N., Kim S., Craig J., Hodson E. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: an evidence-based update of immunosuppressive treatment in children. *Arch Dis Child*. 2016;101(4):404–408. doi: 10.1136/archdischild-2015-308924.
13. Hjorten R., Anwar Z., Reidy K.J. Long-term outcomes of childhood onset nephrotic syndrome. *Front Pediatr*. 2016;4:53. doi: 10.3389/fped.2016.00053.
14. Yahiaoui N., Roche M., Aissaoui-Hoffmann N., Keita B.A., Mallaret M. Intravenous methylprednisolone induced acute pancreatitis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(5):645–646. doi: 10.1007/s00228-017-2207-5.
15. Захарова И.Н., Холодова И.Н. Заместительная терапия экзокринной недостаточности поджелудочной железы у детей ферментными препаратами на основе панкреатина. *Фарматека*. 2017;(1):8–13. Режим доступа: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/34375.
16. Struyvenberg M.R., Martin M.R., Freedman S.D. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency-breaking the myths. *BMC Med*. 2017;15(1):29. doi: 10.1186/s12916-017-0783-y.
17. Пыков М.И., Шавлохова Л.А., Теблоева Л.Т. Допплерографическое исследование сосудов поджелудочной железы у детей. *Ультразвуковая функциональная диагностика*. 2001;(2):53–57. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=25924360.
18. Дэллинджер Э.П. Инфекционные осложнения панкреатита. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2003;5(2):108–116. Режим доступа: https://cmac-journal.ru/publication/2003/2/cmac-2003-t05-n2-p108/.
19. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. *Болезни поджелудочной железы: практическое руководство*. М.; 2009. 736 с. Режим доступа: http://kingmed.info/knigi/Gastroenterologiya/book_1187/Bolezni_podjeludochnoy_jelezi-Maev_IV_Kucheryaviy_YuA-2009-djvu.
20. Кисляков В.А., Усков Ю.А., Гендлин Г.Е., Тронина О.А., Сторожаков Г.И., Любова А.Е. и др. Выбор ранней тактики применения и показания к раннему началу заместительной почечной терапии у больных острым панкреатитом. *Нефрология и диализ*. 2010;12(3):197–205. Режим доступа: http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=133.
21. Бокова Т.А., Кошурникова А.С., Терещенко С.Г. Морфофункциональное состояние верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с метаболическим синдромом. *Альманах клинической медицины*. 2015;(42):46–50. doi: 10.18786/2072-0505-2015-42-46-50.
22. Antonini F., Pezzilli R., Angelelli L., Macarri G. Pancreatic disorders in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2016;7(3):276–282. doi: 10.4291/wjgp.v7.i3.276.
23. Singh V.K., Haupt M.E., Geller D.E., Hall J.A., Quintana Diez P.M. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *World J Gastroenterol*. 2017;23(39):7059–7076. doi: 10.3748/wjg.v23.i39.7059.
24. Lorenzo D., Maire F., Stefanescu C., Gornet J.M., Seksik P., Serrero M. et al. Features of Autoimmune Pancreatitis Associated With Inflammatory Bowel Diseases. GETAID-AIP study group. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(1):59–67. doi: 10.1016/j.cgh.2017.07.033.
25. Литвинова М.М., Хафизов К.Ф., Шипулин Г.А., Айгинин А.А., Винокурова Л.В., Никольская К.А. и др. Генетические факторы развития хронического панкреатита. *Вопросы практической педиатрии*. 2018;13(3):29–40. doi: 10.20953/1817-7646-2018-3-29-40.
26. Khafizov K.F., Litvinova M.M., Ayginin A.A., Matsay A., Pimkina E.V., Sparanskaya A.S. et al. NGS sequencing as an efficient instrument of molecular genetic diagnostics in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2018;18(4S):33–34. doi: 10.1016/j.pan.2018.05.090.
27. Sankararaman S., Schindler T., Sferra T. Management of exocrine pancreatic insufficiency in children. *Nutr Clin Pract*. 2019;34 (1 Suppl.): 27–42. doi: 10.1002/ncp.10388.
28. Perbtani Y., Forsmak C.E. Update on the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. *F1000Res*. 2019;8:F1000. doi: 10.12688/f1000research.20779.1.
29. Guda N.M., Trikudanathan G., Freeman M.L. Trikudanathan. Idiopathic recurrent acute pancreatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(10):720–728. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30211-5.
30. Párniczky A., Mosztbacher D., Zsoldos F., Tóth A., Lásztity N., Hegyi P. et al. Analysis of Pediatric Pancreatitis (APPLE Trial). Pre-Study Protocol of a Multinational Prospective Clinical Trial. *Digestion*. 2016;93(2):105–110. doi: 10.1159/000441353.

31. Löhr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., Besselink M., Mayerle J., Lerch M.M. et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017;5(2):153–199. doi: 10.1177/2050640616684695.
32. Domschke S., Malfertheiner P., Uhl W., Büchler M., Domschke W. et al. Free fatty acids in serum of patients with acute necrotizing or edematous pancreatitis. *Int J Pancreatol.* 1993;13(2):105–110. doi: 10.1007/BF02786078.
33. Li Y., Hao Y., Owyang C. Diazepam-binding inhibitor mediates feedback regulation of pancreatic secretion and postprandial release of cholecystokinin. *J Clin Invest.* 2000;105(3):351–359. doi: 10.1172/JCI7204.
34. Trivedi C.D., Pitchumoni C.S. Drug-Induced Pancreatitis: an Update. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(8):709–716. doi: 10.1097/01.mcg.0000173929.60115.b4.
35. Golay V., Roychowdhary A. Acute pancreatitis in chronic kidney disease – a common but often misunderstood combination. *Ren Fail.* 2012;34(10):1338–1340. doi: 10.3109/0886022X.2012.718951.
36. Kawa S., Okazaki K., Kamisawa T., Kubo K., Ohara H., Hasebe O. et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 II Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. *J Gastroenterol.* 2014;49(5):765–784. doi: 10.1007/s00535-014-0944-0.
37. Tenner S. Drug induced acute pancreatitis: does it exist? *World J Gastroenterol.* 2014;20(44):16529–16534. doi: 10.3748/wjg.v20.i44.16529.
38. Mikolasevic I., Milic S., Orlic L., Poropat G., Jakopcic I., Franjic N. et al. Metabolic syndrome and acute pancreatitis. *Eur J Intern Med.* 2016;32:79–83. doi: 10.1016/j.ejim.2016.04.004.
39. Aljebab F., Choonara I., Conroy S. Systematic review of the toxicity of long-course oral corticosteroids in children. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170259. doi: 10.1371/journal.pone.0170259.
40. Pretis N.D., Amodio A., Frullon L. Hypertriglyceridemic pancreatitis: epidemiology, pathophysiology and clinical management. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(5):649–655. doi: 10.1177/2050640618755002.
41. Dobszai D., Matrai P., Gyöngyi Z., Csupor D., Bajor J., Erőss B. Body-mass index correlates with severity and mortality in acute pancreatitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2019;25(6):729–743. doi: 10.3748/wjg.v25.i6.729.
42. Nango D., Hirose Y., Goto M., Echizen H. Analysis of the association of administration of various glucocorticoids with development of acute pancreartitis using US Food and Drug administration adverse event reporting system (FAERS). *J Pharm Health Care Sci.* 2019;5:5. doi: 10.1186/s40780-019-0134-6.
43. Ильченко А.А. Билиарный панкреатит. *РМЖ.* 2012;(15):803. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Biliarnyy_pankreatit/.
44. Mann O., Kaifi J., Bloechle C., Schneider C.G., Yekebas E., Kluth D. et al. Therapeutic small-volume resuscitation preserves pancreatic microcirculation in acute experimental pancreatitis of graded severity in rats. *Pancreatology.* 2009;9(5):652–661. doi: 10.1159/000212100.
45. Wejnarska K., Kolodziejczyk E., Wertheim-Tysarowska K., Dadalski M., Sobczynska-Tomaszewska A., Kierkus J. et al. The etiology and clinical course of chronic pancreatitis in children with early onset of the disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(6):665–670. doi: 10.1097/MPG.0000000000001414.
46. Beer S., Mössne J. Identical Variants Different Disease Course – Genetics of Chronic Pancreatitis. *Dtsch Med Wochenschr.* 2017;142(9):673–677. (In German) doi: 10.1055/s-0043-100810.
47. Kroner P.T., Mareth K., Raimondo M., Lee D.D., Alsaad A., Aslam N. et al. Acute pancreatitis in advanced chronic kidney disease and kidney transplant recipients: results of a US Nationwide survey. Hypde analysis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2019;3(2):160–168. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2019.03.006.
48. Уголев А.М. *Эволюция пищеварения и принципы эволюции функции.* Л.; 1985. 544 с.
49. Haas M.E., Levenson A.E., Sun X., Liao W.-H., Rutkowski J.M., de Ferranti S.D. et al. The role of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in nephrotic syndrome-associated hypercholesterolemia. *Circulation.* 2016;134(1):61–72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020912.
50. Leodolter A., Kahl S., Domínguez-Muñoz J.E., Gerards C., Glasbrenner B., Malfertheiner P. Comparison of two tubeless function tests in the assessment of mild-to-moderate exocrine pancreatic insufficiency. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12(12):1335–1338. doi: 10.1097/00042737-200012120-00012.
51. Натальский А.А., Тарасенко С.В., Зайцев О.В., Богомолов А.Ю., Песков О.Д., Кадыкова О.А. Качество жизни у больных с хроническим панкреатитом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;157(9):115–120. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-115-120.
52. Shatat F.S., Becton L.J., Woroniecki R.B. Hypertension in childhood nephrotic syndrome. *Front Pediatr.* 2019;7:287. doi: 10.3389/fped.2019.00287.
53. Hamasaki Y., Komaki F., Ishikura K., Hamada R., Sakai T., Hataya H. et al. Nephrotoxicity in children with frequently relapsing nephrotic syndrome receiving long-term cyclosporine treatment. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(8):1383–1390. doi: 10.1007/s00467-017-3641-4.
54. Lankisch P.G., Schmidt I., König H., Lehnick D., Knollmann R., Löhr M., Liebe S. Faecal elastase 1: not helpful in diagnosing chronic pancreatitis associated with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency. *Gut.* 1998;42(4):551–554. doi: 10.1136/gut.42.4.551.
55. Dixit A., Dawra R.K., Dudeja V., Ashok S.K. Role of tripsinogen activation in genesis of pancreatitis. *Pancreapedia.* 2016. doi: 10.3998/panc.2016.25.
56. Ивашкин И.Т., Охлобыстин А.В., Баярмаа Н. Использование метода определения панкреатической эластазы 1 в кале в диагностике хронического панкреатита. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2002;(1):8–14. Режим доступа: https://dia-st.ru/ispolzovanie-metoda-opredeleniya-pa/
57. Domínguez Muñoz J.E. Diagnosis of chronic pancreatitis: functional testing. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(3):233–241. doi: 10.1016/j.bpg.2010.03.008.
58. Винокурова Л.В., Астафьева О.В., Банифатов П.В. Роль фосфолипазы А2 в патогенезе острого и хронического панкреатитов, ее значение в диагностике этих заболеваний. *Российский гастроэнтерологический журнал.* 2001;(2):72–77.
59. Gumaste V.V. Diagnostic test for acute pancreatitis. *Gastroenterologist.* 1994;2(2):119–130. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8055237/.
60. Keller J., Layer P. Diagnosis of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreapedia.* 2015. doi: 10.3998/panc.2015.37.
61. Рылова Н.В. Панкреатическая эластаза в диагностике функциональных и структурных изменений поджелудочной железы у детей. *Практическая медицина.* 2018;(2):66–69. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/pankreaticheskaya-elastaza-v-diagnostike-funktsionalnyh-i-strukturnyh-izmeneniy-podzheludochnoy-zhelezy-u-detey.
62. Хасанова С.С., Камилова А.Т., Ахмедова Д.И. Активность фекальной эластазы у недоношенных детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2019;64(5):44–48. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-44-48.
63. Vanga R.R., Tanset A., Sidig S., El-Serag H.B., Othman M.O. Diagnostic performance of measurement of fecal elastase-1 in detection of exocrine pancreatic insufficiency: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(8):1220–1228.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2018.01.027.
64. Walkowiak J.A., Lisowska A., Przyslawski J., Grzymislawski M., Krawczynski M., Herzig K.H. Faecal elastase-1 test is superior to faecal lipase test in the assessment of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Arch Pediatr.* 2004;93(8):1042–1045. doi: 10.1111/j.1651-2227.2004.tb02715.x.
65. Leeds J.S., Oppong K., Sanders D.S. The role of fecale elastase-1 in detecting exocrine pancreatic disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8(7):405–415. doi: 10.1038/nrgastro.2011.91.
66. Пыков М.И., Гуревич А.И., Османов И.М., Галкина Я.А., Полещук Л.А., Балашов В.В. *Детская ультразвуковая диагностика. Т. 1. Гастроэнтерология.* М.: Видар; 2014. 256 с. Режим доступа: https://shopdon.ru/wa-data/public/site/yzu-book/detskaya-ultrazvukovaya-diagnostika-uchebnik-t1-gastroenterologiya.pdf.
67. Sato A., Irisawa A., Bhutani M.S., Shibukawa G., Yamabe A., Fujisawa M. et al. Significance of normal appearance on endoscopic ultrasonography in the diagnosis of early chronic pancreatitis. *Endosc Ultrasound.* 2018;7(2):110–118. doi: 10.4103/2303-9027.209870.
68. Ignee A., Jenssen C., Arcidiacono P.G., Hocke M., Möller K., Saftoiu A. et al. Endoscopic ultrasound elastography of small solid pancreatic lesions: a multicenter study. *Endoscopy.* 2018;50(11):1071–1079. doi: 10.1055/a-0588-4941.
69. Kitano M., Yoshida T., Itonaga M., Tamura T., Hatamaru K., Yamashita Y. Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer. *J Gastroenterol.* 2019;54(1):19–32. doi: 10.1007/s00535-018-1519-2.
70. Engjom T., Sangnes D.A., Havre R.F., Erchinger F., Pham K.D., Haldorsen I.S. Diagnostic accuracy of transabdominal ultrasound in chronic pancreatitis. *Ultrasound Med Biol.* 2017;43(4):735–743. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.11.020.
71. Di Serafino M., Vitale V., Severino R., Barbuto L., Vezzali N., Ferro F. et al. Pediatric ultrasonography of the pancreas: normal and abnormal findings. *J Ultrasound.* 2019;22(3):261–272. doi: 10.1007/s40477-018-0348-8.
72. DiMagno E.P., Go V.L., Summerskill W.H. Relations between pancreatic enzyme outouts and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med.* 1973;288(16):813–815. doi: 10.1056/NEJM197304192881603.
73. Horstmann O., Nustede R., Schmidt W., Stöckmann F., Becker H. On the role of gastrin-releasing peptide in meal-stimulated exocrine pancreatic secretion. *Pancreas.* 1999;19(2):126–132. doi: 10.1097/00006676-199908000-00004.
74. Manohar M., Verma A.K., Venkateshaiah S.U., Sanders N.L., Mishra A. Pathogenetic mechanisms of pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2017;8(1):10–25. doi: 10.4292/wjgpt.v8.i1.10.

References

1. Ishikura K., Yoshikawa N., Nakazato H., Sasaki S., Nakanishi K., Matsuyama T. et al. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(3):459–468. doi: 10.1007/s00467-014-2955-8.
2. Ignatova M.S., Dlin V.V. Nephrotic syndrome: past, present and future. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(6):29–44. (In Russ.) Available at: https://ped-perinatology.ru/jour/article/view/588/572#.
3. Kildiyarova R.R., Lyubanov Yu.F. *Visual Pediatric Gastroenterology and Hepatology*; 2013. 124 p. (In Russ.) Available at: http://kingmed.info/knigi/Gastroenterologiya/book_2243/Naglyadnaya_detskaya_gastroenterologiya_i_gepatologiya-Kildiyarova_RR_Lobanov_YuF-2013-rar.
4. Limarenko M.P., Prokhorov E.V., Borisova T.P. Peculiarities of clinical and morphofunctional disorders of the stomach and duodenum in primary glomerulonephritis in children. *Pediatriya = Pediatria*. 2004;(6):17–19. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-kliniko-morfofunktsionalnyh-narusheniy-zheludka-i-dvenadtsatiperstnoy-kishki-pri-pervichnom-glomerulonefrite-u-detey.
5. Zokirov N.S., Sergeeva T.V., Shavrov A.A., Klochkov S.A., Panchenko E.L., Ryzkova L.A. Clinical and endoscopic characteristic of gastric and duodenal erosive and ulcerative lesions in children with renal diseases. *Pediatriya = Pediatria*. 1997;76(6):21–24. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=9179473.
6. Zvenigorodskaya L., Samsonova N., Toporkov A. Chronic ischemic disease of digestive organs: Algorithm of diagnostics and treatment. *Farmateka*. 2010;(2):78–82. (In Russ.) Available at: https://lib.medvestnik.ru/apps/lib/assets/uploads/pharmateca/PDF/7723.pdf.
7. Jae Hyuk Do. Mechanism of severe acute pancreatitis: focusing on development and progression. *Korean J Pancreas Biliary Tract*. 2015;20(3):115–123. doi: 10.15279/kpba.2015.20.3.115.
8. Rimarchuk G.V., Tyurina T.K., Vasechkina L.A. Diagnostics and treatment of chronic pancreatitis in children. *Eksperimental'naia i klinicheskaia gastroenterologiia = Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2010;(8):92–97. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-hronicheskogo-pankreatita-u-detey.
9. Rimarchuk G.V. Modern diagnostics and therapy of chronic pancreatitis in children. *Gastronewslayn = Gastronewslaine*. 2008:34–42. (In Russ.)
10. Raimkulova N.R., Ibragimova Kh.O., Ziyamukhamedov A.N. Dyslipidemia in adolescent patients with nephrotic syndrome. *Molodoy uchenyy = Young Scientist*. 2017;(7):149–151. (In Russ.) Available at: https://moluch.ru/archive/141/39636/.
11. Belmer S.V., Razumovskiy A.Yu., Khavkin A.I. *Diseases of the pancreas in children*. Moscow: Medpraktika-M; 2019. 528 p. (In Russ.).
12. Larkins N., Kim S., Craig J., Hodson E. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: an evidence-based update of immunosuppressive treatment in children. *Arch Dis Child*. 2016;101(4):404–408. doi: 10.1136/archdischild-2015-308924.
13. Hjorten R., Anwar Z., Reidy K.J. Long-term outcomes of childhood onset nephrotic syndrome. *Front Pediatr*. 2016;4:53. doi: 10.3389/fped.2016.00053.
14. Yahiaoui N., Roche M., Aissaoui-Hoffmann N., Keita B.A., Mallaret M. Intravenous methylprednisolone induced acute pancreatitis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(5):645–646. doi: 10.1007/s00228-017-2207-5.
15. Zakharova I.N., Kholodova I.N. Enzyme replacement therapy with pancreatin preparation in children with exocrine pancreatic insufficiency. *Farmateka*. 2017;(1):8–13. (In Russ.) Available at: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/34375.
16. Struyvenberg M.R., Martin M.R., Freedman S.D. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency-breaking the myths. *BMC Med*. 2017;15(1):29. doi: 10.1186/s12916-017-0783-y.
17. Pikov M.I., Shavlohova L.A., Tebloyeva L.T. Dopplerographic investigation of the pancreatic vessels in children. *Ul'trazvukovaya funktsional'naya diagnostika = Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2001;(2):53–57. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=25924360.
18. Dellinger E.P. Pancreatitis and Associated Infections. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2003;5(2):108–118. (In Russ.) Available at: https://cmac-journal.ru/publication/2003/2/cmac-2003-t05-n2-p108/.
19. Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A. *Diseases of the pancreas: practical guide* Moscow; 2009. 736 p. (In Russ.) Available at: http://kingmed.info/knigi/Gastroenterologiya/book_1187/Bolezni_podjeludochnoy_jelezi-Maev_IV_Kucheryaviy_YuA-2009-djvu.
20. Kislyakov V.A., Uskov Y.I., Gendlin G.E., Tronina O.A., Storozhakov G.I., Lyubova A.E. et al. The choice of tactics and indications for the early onset of renal replacement therapy in patients with acute pancreatitis. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis*. 2010;12(3):197–205. (In Russ.) Available at: http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=133.
21. Bokova T.A., Koshurnikova A.S., Tereshchenko S.G. Morphological and functional status of upper gastrointestinal tract in children with metabolic syndrome. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2015;(42):46–50. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2015-42-46-50.
22. Antonini F., Pezzilli R., Angelelli L., Macarri G. Pancreatic disorders in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2016;7(3):276–282. doi: 10.4291/wjgp.v7.i3.276.
23. Singh V.K., Haupt M.E., Geller D.E., Hall J.A., Quintana Diez P.M. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *World J Gastroenterol*. 2017;23(39):7059–7076. doi: 10.3748/wjg.v23.i39.7059.
24. Lorenzo D., Maire F., Stefanescu C., Gornet J.M., Seksik P., Serrero M. et al. Features of Autoimmune Pancreatitis Associated With Inflammatory Bowel Diseases. GETAID-AIP study group. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(1):59–67. doi: 10.1016/j.cgh.2017.07.033.
25. Litvinova M.M., Khafizov K.F., Shipulin G.A., Ayginin A.A., Vinokurova L.V., Nikolskaya K.A. et al. Genetic factors of the development of chronic pancreatitis. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2018;13(3):29–40. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=35418537.
26. Khafizov K.F., Litvinova M.M., Ayginin A.A., Matsay A., Pimkina E.V., Sparanskaya A.S. et al. NGS sequencing as an efficient instrument of molecular genetic diagnostics in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2018;18(4S):33–34. doi: 10.1016/j.pan.2018.05.090.
27. Sankararaman S., Schindler T., Sferra T. Management of exocrine pancreatic insufficiency in children. *Nutr Clin Pract*. 2019;34 (1 Suppl.): 27–42. doi: 10.1002/ncp.10388.
28. Perbtani Y., Forsmak C.E. Update on the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. *F1000Res*. 2019;8:F1000. doi: 10.12688/f1000research.20779.1.
29. Guda N.M., Trikudanathan G., Freeman M.L. Trikudanathan. Idiopathic recurrent acute pancreatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(10):720–728. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30211-5.
30. Párniczky A., Mosztbacher D., Zsoldos F., Tóth A., Lásztity N., Hegyi P. et al. Analysis of Pediatric Pancreatitis (APPLE Trial). Pre-Study Protocol of a Multinational Prospective Clinical Trial. *Digestion*. 2016;93(2):105–110. doi: 10.1159/000441353.
31. Löhr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., Besselink M., Mayerle J., Lerch M.M. et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017;5(2):153–199. doi: 10.1177/2050640616684695.
32. Domschke S., Malfertheiner P., Uhl W., Büchler M., Domschke W. et al. Free fatty acids in serum of patients with acute necrotizing or edematous pancreatitis. *Int J Pancreatol*. 1993;13(2):105–110. doi: 10.1007/BF02786078.
33. Li Y., Hao Y., Owyang C. Diazepam-binding inhibitor mediates feedback regulation of pancreatic secretion and postprandial release of cholecystokinin. *J Clin Invest*. 2000;105(3):351–359. doi: 10.1172/JCI7204.
34. Trivedi C.D., Pitchumoni C.S. Drug-Induced Pancreatitis: an Update. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(8):709–716. doi: 10.1097/01.mcg.0000173929.60115.b4.
35. Golay V., Roychowdhary A. Acute pancreatitis in chronic kidney disease – a common but often misunderstood combination. *Ren Fail*. 2012;34(10):1338–1340. doi: 10.3109/0886022X.2012.718951.
36. Kawa S., Okazaki K., Kamisawa T., Kubo K., Ohara H., Hasebe O. et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 II Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. *J Gastroenterol*. 2014;49(5):765–784. doi: 10.1007/s00535-014-0944-0.
37. Tenner S. Drug induced acute pancreatitis: does it exist? *World J Gastroenterol*. 2014;20(44):16529–16534. doi: 10.3748/wjg.v20.i44.16529.
38. Mikolasevic I., Milic S., Orlic L., Poropat G., Jakopcic I., Franjic N. et al. Metabolic syndrome and acute pancreatitis. *Eur J Intern Med*. 2016;32:79–83. doi: 10.1016/j.ejim.2016.04.004.
39. Aljebab F., Choonara I., Conroy S. Systematic review of the toxicity of long-course oral corticosteroids in children. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170259. doi: 10.1371/journal.pone.0170259.
40. Pretis N.D., Amodio A., Frullon L. Hypertriglyceridemic pancreatitis: epidemiology, pathophysiology and clinical management. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(5):649–655. doi: 10.1177/2050640618755002.
41. Dobszai D., Matrai P., Gyöngyi Z., Csupor D., Bajor J., Erőss B. Body-mass index correlates with severity and mortality in acute pancreatitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2019;25(6):729–743. doi: 10.3748/wjg.v25.i6.729.
42. Nango D., Hirose Y., Goto M., Echizen H. Analysis of the association of administration of various glucocorticoids with development of acute pancreartitis using US Food and Drug administration adverse event reporting system (FAERS). *J Pharm Health Care Sci*. 2019;5:5. doi: 10.1186/s40780-019-0134-6.
43. Il'chenko A.A. *Biliary pancreatitis*. *RMZh = RMJ*. 2012;(15):803. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Biliarnyy_pankreatit/.

44. Mann O., Kaifi J., Bloechle C., Schneider C.G., Yekebas E., Kluth D. et al. Therapeutic small-volume resuscitation preserves pancreatic microcirculation in acute experimental pancreatitis of graded severity in rats. *Pancreatology*. 2009;9(5):652–661. doi: 10.1159/000212100.
45. Wejnarska K., Kolodziejczyk E., Wertheim-Tysarowska K., Dadalski M., Sobczynska-Tomaszewska A., Kierkus J. et al. The etiology and clinical course of chronic pancreatitis in children with early onset of the disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(6):665–670. doi: 10.1097/MPG.0000000000001414.
46. Beer S., Mössne J. Identical Variants Different Disease Course – Genetics of Chronic Pancreatitis. *Dtsch Med Wochenschr*. 2017;142(9):673–677. (In German) doi: 10.1055/s-0043-100810.
47. Kroner P.T., Mareth K., Raimondo M., Lee D.D., Alsaad A., Aslam N. et al. Acute pancreatitis in advanced chronic kidney disease and kidney transplant recipients: results of a US Nationwide survey. Hypde analysis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019;3(2):160–168. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2019.03.006.
48. Ugolev A.M. *Evolution of digestion and principles of function evolution*. Leningrad; 1985. 544 p. (In Russ.).
49. Haas M.E., Levenson A.E., Sun X., Liao W.-H., Rutkowski J.M., de Ferranti S.D. et al. The role of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in nephrotic syndrome-associated hypercholesterolemia. *Circulation.* 2016;134(1):61–72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020912.
50. Leodolter A., Kahl S., Domínguez-Muñoz J.E., Gerards C., Glasbrenner B., Malfertheiner P. Comparison of two tubeless function tests in the assessment of mild-to-moderate exocrine pancreatic insufficiency. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(12):1335–1338. doi: 10.1097/00042737-200012120-00012.
51. Natalskiy A.A., Tarasenko S.V., Zaytsev O.V., Bogomolov A.Yu., Peskov O.D., Kadykova O.A Quality of life in patients with chronic pancreatitis. *Eksperimental'naia i klinicheskaia gastroenterologiia = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;157(9):115–120. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-115-120.
52. Shatat F.S., Becton L.J., Woroniecki R.B. Hypertension in childhood nephrotic syndrome. *Front Pediatr*. 2019;7:287. doi: 10.3389/fped.2019.00287.
53. Hamasaki Y., Komaki F., Ishikura K., Hamada R., Sakai T., Hataya H. et al. Nephrotoxicity in children with frequently relapsing nephrotic syndrome receiving long-term cyclosporine treatment. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(8):1383–1390. doi: 10.1007/s00467-017-3641-4.
54. Lankisch P.G., Schmidt I., König H., Lehnick D., Knollmann R., Löhr M., Liebe S. Faecal elastase 1: not helpful in diagnosing chronic pancreatitis associated with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency. *Gut*. 1998;42(4):551–554. doi: 10.1136/gut.42.4.551.
55. Dixit A., Dawra R.K., Dudeja V., Ashok S.K. Role of tripsinogen activation in genesis of pancreatitis. *Pancreapedia*. 2016. doi: 10.3998/panc.2016.25.
56. Ivashkin I.T., Okhlobystin A.V., Bayarmaa N. The use of pancreatic elastase 1 detection in feces in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Klinicheskie perspektivy gastroehnterologii, gepatologii = Clinical Prospects of Gastroenterology, Hepatology*. 2002;(1):8–14. (In Rus.) Available at: https://www.dia-st.ru/ispolzovanie-metoda-opredeleniya-pa/
57. Domínguez Muñoz J.E. Diagnosis of chronic pancreatitis: functional testing. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(3):233–241. doi: 10.1016/j.bpg.2010.03.008.
58. Vinokurova L.V., Astafeva O.V., Banifatov P.V. The role of phospholipase A2 in the pathogenesis of acute and chronic pancreatitis and its importance in the diagnosis of these diseases. *Rossiyskiy gastroenterologicheskiy zhurnal = Russian Gastroenterological Journal.* 2001;(2):72–77.
59. Gumaste V.V. Diagnostic test for acute pancreatitis. *Gastroenterologist*. 1994;2(2):119–130. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8055237/.
60. Keller J., Layer P. Diagnosis of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreapedia*. 2015. doi: 10.3998/panc.2015.37.
61. Rylova N.V. Pancreatic elastase in diagnostics of functional and structural changes of the pancreas. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2018;(2):66–69. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/pankreaticheskaya-elastaza-v-diagnostike-funktsionalnyh-i-strukturnyh-izmeneniy-podzheludochnoy-zhelezy-u-detey.
62. Khasanova S.S., Kamilova A.T., Akhmedova D.I. Fecal elastase activity in premature children. R*ossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2019;64(5):44–48. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-44-48.
63. Vanga R.R., Tanset A., Sidig S., El-Serag H.B., Othman M.O. Diagnostic performance of measurement of fecal elastase-1 in detection of exocrine pancreatic insufficiency: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(8):1220–1228.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2018.01.027.
64. Walkowiak J.A., Lisowska A., Przyslawski J., Grzymislawski M., Krawczynski M., Herzig K.H. Faecal elastase-1 test is superior to faecal lipase test in the assessment of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Arch Pediatr*. 2004;93(8):1042–1045. doi: 10.1111/j.1651-2227.2004.tb02715.x.
65. Leeds J.S., Oppong K., Sanders D.S. The role of fecale elastase-1 in detecting exocrine pancreatic disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(7):405–415. doi: 10.1038/nrgastro.2011.91.
66. Pykov M.I., Gurevich A.I., Osmanov I.M., Galkina Ya.A., Polshchuk L.A., Balashov V.V. *Pediatric Ultrasound Diagnostics. Vol. 1. Gastroenterology*. Moscow: Vidar; 2014. 256 p. (In Russ.) Available at: https://shopdon.ru/wa-data/public/site/yzu-book/detskaya-ultrazvukovaya-diagnostika-uchebnik-t1-gastroenterologiya.pdf.
67. Sato A., Irisawa A., Bhutani M.S., Shibukawa G., Yamabe A., Fujisawa M. et al. Significance of normal appearance on endoscopic ultrasonography in the diagnosis of early chronic pancreatitis. *Endosc Ultrasound*. 2018;7(2):110–118. doi: 10.4103/2303-9027.209870.
68. Ignee A., Jenssen C., Arcidiacono P.G., Hocke M., Möller K., Saftoiu A. et al. Endoscopic ultrasound elastography of small solid pancreatic lesions: a multicenter study. *Endoscopy*. 2018;50(11):1071–1079. doi: 10.1055/a-0588-4941.
69. Kitano M., Yoshida T., Itonaga M., Tamura T., Hatamaru K., Yamashita Y. Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer. *J Gastroenterol*. 2019;54(1):19–32. doi: 10.1007/s00535-018-1519-2.
70. Engjom T., Sangnes D.A., Havre R.F., Erchinger F., Pham K.D., Haldorsen I.S. Diagnostic accuracy of transabdominal ultrasound in chronic pancreatitis. *Ultrasound Med Biol*. 2017;43(4):735–743. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.11.020.
71. Di Serafino M., Vitale V., Severino R., Barbuto L., Vezzali N., Ferro F. et al. Pediatric ultrasonography of the pancreas: normal and abnormal findings. *J Ultrasound*. 2019;22(3):261–272. doi: 10.1007/s40477-018-0348-8.
72. DiMagno E.P., Go V.L., Summerskill W.H. Relations between pancreatic enzyme outouts and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med.* 1973;288(16):813–815. doi: 10.1056/NEJM197304192881603.
73. Horstmann O., Nustede R., Schmidt W., Stöckmann F., Becker H. On the role of gastrin-releasing peptide in meal-stimulated exocrine pancreatic secretion. *Pancreas*. 1999;19(2):126–132. doi: 10.1097/00006676-199908000-00004.
74. Manohar M., Verma A.K., Venkateshaiah S.U., Sanders N.L., Mishra A. Pathogenetic mechanisms of pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017;8(1):10–25. doi: 10.4292/wjgpt.v8.i1.10.

Информация об авторах:

Бекмурзаева Гульфизат Баудиновна, врач-нефролог нефрологического отделения, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; специалист, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115184, Россия, Москва, ул. Большая Татарская, д. 30; e-mail: gulfizat@inbox.ru

Османов Исмаил Магомедтагирович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии имени академика В.А. Таболина, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; главный врач, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; e-mail: osmanovim@zdrav.mos.ru

Information about the authors:

Gulfizat B. Bekmurzaeva, Nephrologist of the Department of Nephrology, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; specialist, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management; 30, Bolshaya Tatarskaya St., Moscow, 115184, Russia; e-mail: gulfizat@inbox.ru

Ismail M. Osmanov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics named after Academician V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Chief Physician, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail: osmanovIM@zdrav.mos.ru

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-143-147

Обзорная статья / Review article

Выбор лечебного питания у детей при кишечных инфекциях

А.В. Горелов[1,2], ORCID: 0000-0001-9257-0171, e-mail: crie@pcr.ru
В.А. Петров[3,4]✉, e-mail: vapetrov1959@mail.ru
Н.В. Родионова[4], e-mail: seledka1981@mail.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
[3] Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба; 249036, Россия, Обнинск, ул. Королёва, д. 4
[4] Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»; 249040, Россия, Обнинск, Студгородок, д. 1

Резюме

Острые кишечные инфекции являются наиболее частой причиной диарейного синдрома в детском возрасте и представляют серьезную проблему в педиатрии. В мире ежегодно острыми инфекционными диареями болеет более 1 млрд человек, из которых 65–70% составляют дети в возрасте до 5 лет. Наряду с медикаментозной (этиотропной и патогенетической терапией), диетотерапия является важнейшей частью лечения детей, переносящих острые кишечные инфекции, т. к. при несбалансированном и неправильно подобранном питании возможно формирование длительного диарейного синдрома и, как результат этого, снижение массы тела, лактазной недостаточности и ряда других неблагоприятных состояний. Очевидно, что при кишечных инфекциях у детей важное значение приобретает вопрос о полноценном питании, которое должно легко перевариваться и усваиваться, восполняя энергетические и микробиоценотические потери. Раннее возвращение к нормальному рациону питания способствует меньшей продолжительности болезни, более быстрому выздоровлению как в функциональном, так и анатомическом аспекте. На сегодняшний день в практике педиатра имеется достаточно большой выбор продуктов, которые в той или иной мере способствуют сбалансированному питанию ребенка в остром периоде заболевания. Особое место среди этих продуктов принадлежит продуктам с пробиотическим эффектом. В статье особое внимание уделено питанию российского производителя, являющегося лидером на российском рынке детского питания и уже около 30 лет выпускающего натуральную и полезную продукцию для малышей. В линейке этого производителя – широкий ассортимент продуктов с пробиотиками и продуктов функционального питания для пациентов более старших возрастных групп, коррекции нарушений микрофлоры при острых кишечных инфекциях.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, дети, диетотерапия, пробиотики, функциональные продукты питания

Для цитирования: Горелов А.В., Петров В.А., Родионова Н.В. Выбор лечебного питания у детей при кишечных инфекциях. *Медицинский совет.* 2021;(1):143–147. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-143-147.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Choice of paediatric medical nutrition in intestinal infections

Aleksandr V. Gorelov[1,2], ORCID: 0000-0001-9257-0171, e-mail: crie@pcr.ru
Vladimir A. Petrov[3,4]✉, e-mail: vapetrov1959@mail.ru
Nadezda V. Rodionova[4], e-mail: seledka1981@mail.ru

[1] Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia
[2] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia
[3] Tsyb Medical Radiological Research Center; 4, Korolev St., Obninsk, 249036, Russia
[4] National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute); 1, Studgorodok, Obninsk, 249040, Russia

Abstract

Acute intestinal infections are the most common cause of a diarrheal syndrome at an early age and represent a great challenge in paediatrics. Over one billion people suffer from acute infectious diarrhoea worldwide every year, of which 65–70% are children under 5 years of age. Along with pharmaceutical (etiotropic and pathogenetic) therapy, nutritional therapy is the most important part of the treatment of children suffering from acute intestinal infections, as the unbalanced and improperly selected nutrition may cause development of a long-lasting diarrheal syndrome resulting in a weight loss, lactase deficiency and some other unfavourable conditions. It is obvious that the issue of adequate nutrition becomes important in case of intestinal infections in children, as it should be easily digested and assimilated, replenishing energy and microbiocenotic losses. An early return to a normal nutrition ration helps reduce duration of the disease, speed up recovery in both functional and anatomical aspects. Today, there is a sufficiently large selection of products in the paediatric practice, which contribute, to one degree or another, to a balanced nutrition of children in the acute stage of the disease. Probiotic products hold a most unique position among these products. The article pays special attention to the baby foods produced by the Russian manufacturer, which is the leader in the Russian paediatric nutrition market and has been producing natural and healthy products for babies for about 30 years. The product line of this manufacturer includes a wide range of probiotic and functional products for patients of older age groups for the management of microbiota dysbiosis in acute intestinal infections.

Keywords: acute intestinal infections, children, diet therapy, probiotics, functional food

For citation: Gorelov A.V., Petrov V.A., Rodionova N.V. Choice of paediatric medical nutrition in intestinal infections. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):143–147. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-143-147.

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

© Горелов А.В., Петров В.А., Родионова Н.В., 2021

ВВЕДЕНИЕ

Острые кишечные инфекции, диареи и диарейный синдром в педиатрической практике в настоящее время встречается достаточно часто, разделяя по частоте выявления «первенство» с респираторными инфекциями. Частота встречаемости инфекционных диарей у детей в 2,5–3 раза выше, чем у взрослых, при этом более половины случаев приходится на долю детей раннего возраста. Вопросы питания у детей при кишечных инфекциях, а также в период реконвалесценции в разных возрастных группах являются не только компонентом обеспечения организма необходимыми питательными веществами, но и неотъемлемой частью комплексной терапии. Инфекционный процесс ведет к опустошению жировых депо и сопровождается расщеплением гликогена [1, 2]. В первые сутки заболевания, особенно у пациентов раннего возраста, наблюдается быстрое истощение запасов гликогена. В дальнейшем отмечается переориентирование обмена глюкозы в сторону глюконеогенеза сначала за счет сывороточных белков, в основном альбумина, с последующим развитием процессов катаболизма структурных белков, повышением уровня кетоновых антител и активацией перекисного окисления липидов. При этом вводимая извне глюкоза не оказывает влияния на процессы глюконеогенеза, осуществляемого за счет катаболизма мышечной ткани [3]. Энтеральное питание позволяет поддержать функцию слизистой оболочки ЖКТ, органов гепатобилиарной системы, поджелудочной железы и способствует поддержанию микрофлоры кишечника. Даже при тяжелых формах инфекции, несмотря на выраженные нарушения нутритивного статуса, анорексию, рвоту, диарейный синдром, у больных детей при энтеральном питании сохраняется усвоение 80–90% углеводов, 70% жиров, 75% белков [4].

ДИЕТОТЕРАПИЯ

Основой диетотерапии при кишечных инфекциях являются рациональный режим питания и коррекция диеты в зависимости от фазы заболевания. Адекватный подбор питания способствует повышению общей сопротивляемости организма и благоприятному исходу ОКИ у детей. Следовательно, важнейшим принципом современной диетотерапии является отказ от водно-чайных пауз, которые на рубеже веков рассматривались как обязательная составная часть в комплексной терапии диареи. Объем и вид питания определяются возрастом ребенка, характером предшествующего вскармливания, тяжестью и фазой основного и наличием сопутствующих заболеваний [5].

Полноценное, сбалансированное питание с включением пробиотических продуктов играет важную роль как при лечении инфекционных заболеваний, так и для их профилактики. При диетической коррекции следует учитывать целый ряд характеристик: энергетическую ценность, содержание витаминов и минеральных веществ, присутствие пребиотиков и пробиотиков [6]. Кишечные инфекции приводят к значительным нарушениям нутритивного статуса больного ребенка, быстрому и значимому нарушению состава микробиоты. С современных позиций организм человека и его микрофлора существуют в состоянии постоянного взаимодействия. Роль нормальной микрофлоры в поддержании гомеостаза весьма многогранна и общепризнана. Изменение ее качественных и количественных характеристик может сопровождаться серьезными нарушениями деятельности желудочно-кишечного тракта, аллергическими реакциями, нарушением процессов всасывания и переваривания пищевых нутриентов и отклонениями в возрастном развитии детей [7]. Выявлено, что одним из факторов, влияющих на тяжесть и продолжительность течения ОКИ у детей, является видовой состав кишечной микрофлоры. По данным ряда исследований, в случаях гастроэнтеритов наблюдаются изменения кишечного микробиома, причем при бактериальной этиологии нарушения видового состава микробиома у детей более выражены [8]. Диетическая коррекция, влияющая на состав микробиома кишечника, включает как пробиотики, так и пребиотики. Многочисленные исследования, проведенные в последние десятилетия, показали важную роль пробиотиков в формировании полноценного и адекватного иммунного ответа в процессе выздоровления ребенка [8]. Пробиотические штаммы необходимы для компенсации потерь микрофлоры при лечении антибактериальными средствами, провоцирующими в первую очередь дефицит лакто- и бифидобактерий. У детей, которые не получали антибактериальных препаратов, также нередко выявляются признаки дисбиотических нарушений в виду особенностей питания, не поддерживающего нормоценоз, с одной стороны, и различных функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта ребенка при ОКИ – с другой. Своевременная коррекция дисбиотических нарушений, проявившихся в результате развившегося диарейного синдрома, снижает не только уровень заболеваемости, но и благоприятно воздействует на тяжесть интеркуррентных заболеваний, число и выраженность осложнений. Введение в питание болеющего ребенка пробиотических штаммов бактерий приводит к значительному улучшению его самочувствия и аппетита. При назначении того или другого продукта необходимо учитывать состав, сведения о каждом из включенных в него штаммов и количество живых бактерий [6]. Пробиотики – это живые микроорганизмы, с доказанными полезными свойствами, которые при потреблении в адекватных количествах приносят пользу для здоровья. Пребиотики же, достигая толстого кишечника, выступают в качестве питательного субстрата для этих микроорганизмов и способствуют поддержанию видового разнообразия микробиома [8]. Одними из наиболее изученных и безопасных пробиотических штаммов, используемых в т. ч. в комплексной терапии пациентов детского возраста, являются *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) [9, 10].

Для ребенка с ОКИ пища должна быть легкоусваиваемой, содержать достаточное количество необходимых витаминов, макро- и микроэлементов, калорий для обеспечения не только физиологических потребностей, но и

антиоксидантного, дезинтоксикационного, иммуномодулирующего и репаративного действия. При этом не должно быть негативной дополнительной нагрузки аллергенами и токсинами. Неизменным должен оставаться принцип сбалансированности и щажения гастроинтестинального тракта: механическое, химическое, термическое [11–14]. Производство специальных продуктов питания для детей происходит под строгим контролем качества, соответствия требованиям по составу для соответствующего возраста и безопасности [15].

ОСНОВНЫЕ ПРОДУТЫ ПИТАНИЯ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ОКИ У ДЕТЕЙ

Основными компонентами питания у детей являются каши, которые характеризуются высокой питательной ценностью и являются одним из основных источников углеводов, растительных белков и жиров, пищевых волокон. Каши «ФрутоНяня» производимые для специального питания детей, обогащены витаминами группы B, A, E, C, D3, биотином и минеральными веществами: железом, цинком, йодом, магнием, медью, селеном. Исследования показали, что фруктовые безмолочные каши «ФрутоНяня» способствуют более быстрому выздоровлению детей с острыми кишечными инфекциями. При их употреблении аппетит улучшался гораздо быстрее, чем в группе детей, получавших питание, приготовленное по обычным рецептам. Продукты прикорма промышленного производства торговой марки «ФрутоНяня» помогают разнообразить рацион больного ребенка, улучшают аппетит и могут способствовать быстрому выздоровлению от инфекционных диарей [16].

Кроме того, следует обратить внимание, что овощные и фруктовые пюре должны содержать органические кислоты, обладающие бактерицидным действием, и большое количество витаминов, микро- и макроэлементов, пектины. Этим требованиям соответствуют пюре компании АО «ПРОГРЕСС» «ФрутоНяня» [6]. Пектины обладают хорошими комплексообразующими свойствами за счет наличия большого числа свободных карбоксильных групп, могут хорошо набухать, образуя гелеобразную массу, за счет этих свойств при их прохождении по желудочно-кишечному тракту реализуется сорбционный эффект [11, 17, 18].

В период реконвалесценции после эпизода кишечной инфекции желательно постепенное расширение рациона за счет включения в питание кисломолочных продуктов. В этот период целесообразно включать в рацион кисломолочные продукты «ФрутоНяня»: детские биотворожки «ФрутоНяня», обогащенные пробиотиками *Bifidobacterium* BB-12 и витамином D3; биолакты «ФрутоНяня», в процессе производства которых используется пробиотический штамм *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и которые дополнительно обогащены пребиотиками (инулином); детские питьевые йогурты «ФрутоНяня», обогащенные пробиотиками *Bifidobacterium BB-12* и инулином [19]. Питьевые йогурты «ФрутоНяня» прошли исследование в АНО «Общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов» в 2018 г., которое подтвердило, что ежедневное употребление йогуртов детьми старше 8-го месяца жизни улучшает и способствует комфортному пищеварению, нормализуя моторику; адаптирует состав микрофлоры после антибактериальной терапии; укрепляет иммунитет, стимулируя синтез защитных факторов, таких как секреторный иммуноглобулин А и лизоцим; способствует гармоничному росту и физическому развитию [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общеизвестно, что пробиотики играют важную роль в формировании нормального микробиоценоза кишечника, что в значительной степени оказывает общее позитивное влияние на состояние организма ребенка в целом. Изменение качественного и количественного состава микрофлоры приводит к дестабилизации микробиоценоза кишечника, что усугубляет проницаемость кишки и приводит к снижению защитных свойств муцинового слоя кишечника и, как следствие, приводит к усилению синдрома дегидратации, повышению вероятности проникновения возбудителя в эпителио- и колоноциты, вызывая инвазивную диарею с более тяжелым и длительным течением заболевания.

Отклонения в составе микробиоценоза желудочно-кишечного тракта при ОКИ у детей приводят к серьезным патогенетическим нарушениям, т. к. дестабилизация системы микробиоценоза усугубляет негативное влияние патогенных возбудителей на течение и исход болезни, приводя к возрастанию выраженности воспалительных реакций со стороны слизистой оболочки кишки, снижению темпов репаративных процессов, усугублению интоксикации за счет высвобождения токсинов не только патогенных возбудителей, но и условно-патогенной микрофлоры (УПФ), значимость которой в экосистеме микрофлоры ЖКТ при ОКИ возрастает [21]. Поэтому в основу комплексной терапии при ОКИ и диарейном синдроме у детей должен быть положен принцип обоснованности при выборе специальных продуктов питания промышленного производства торговой марки «ФрутоНяня». Коррекция баланса микрофлоры и применение смесей и продуктов, содержащих пробиотики, в сбалансированном и достаточном количестве находятся в отечественных продуктах питания линейки «ФрутоНяня». При кишечных инфекциях у детей применение этих продуктов питания в комплексе является основой профилактики белково-энергетической недостаточности и предотвращает затяжное течение инфекционного процесса, нормализует состав микрофлоры, соблюдение принципов питания и лечения кишечных инфекций, помогая выздороветь ребенку, снижая риск осложнений, способствуя гармоничному росту и развитию организма.

Таким образом, полноценное и сбалансированное питание с включением в его состав пробиотических продуктов при кишечных инфекциях у детей в значительной степени улучшает результаты лечения пациентов.

Поступила / Received 09.12.2020
Поступила после рецензирования / Revised 24.12.2020
Поступила после повторного рецензирования / Revised 10.01.2021
Принята в печать / Accepted 15.01.2021

Список литературы

1. King C.K., Glass R., Bresee J.S., Duggan C. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep*. 2003;52(RR-16):1–16. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14627948/.
2. Turck D. Prevention and treatment of acute diarrhea in infants. *Arch Pediatr*. 2007;14(11):1375–1378. doi: 10.1016/j.arcped.2007.06.009.
3. Agus M.S.D., Jaksic T. Nutritional support of the critically ill child. *Current Opinion in Pediatrics*. 2002;14(4):470–481. doi: 10.1097/00008480-200208000-00020.
4. Горелов А.В., Милютина Л.Н., Усенко Д.В. *Лечение острых кишечных инфекций у детей*. М.: ЦНИИ Эпидемиологии; 2003.
5. Тихомирова О.В., Бехтерева М.К. *Питание ребенка: современные подходы к профилактике и лечению кишечных инфекций у детей*. СПб.; 2005.
6. Руженцова Т.А., Левицкая Д.С., Мешкова Н.А., Плоскирева А.А. Питание детей раннего и дошкольного возраста при острых респираторных инфекциях. *Лечащий врач*. 2019;(11):36–38. Режим доступа: https://lvrach.ru/2019/11/15437432.
7. Хисматова Э.Н. Микроэкология кишечника детей в возрасте от 3 до 6 месяцев. *Вестник современных исследований*. 2017;(3):28–31. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=28897255.
8. Мазанкова Л.Н., Рыбальченко О.В., Николаева И.В. *Микродисбиоз и эндогенные инфекции*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 336 с.
9. Iqbal M.Z., Qadir M.I., Hussain T., Janbaz K.H., Khan Y.H., Ahmad B. Review: probiotics and their beneficial effects against various diseases. *Pak J Pharm Sci*. 2014;27(2):405–415. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24577933.
10. 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. *Paediatr Drugs*. 2015;17(3):199-216. doi: 10.1007/s40272-015-0124-6.
11. Боровик Т.Э., Ладодо К.С. (ред.). *Клиническая диетология детского возраста:* 2-е изд. М.: Медицинское информационное агентство; 2015. 720 с. Режим доступа: https://docplayer.ru/33708254-Klinicheskaya-dietologiya-detskogo-vozrasta.html.
12. Yang S.T., Lin L.H., Wu H.M. Clinical characteristics of rotavirus gastroenteritis in children in a medical center. *Pediatr Neonatol*. 2010;51(2):112–115. doi: 10.1016/S1875-9572(10)60020-4.
13. Тутельян В.А., Конь И.Я. (ред.). *Детское питание*. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство; 2017. 784 с.
14. Koletzko B., Goulet O. Nutritional support in infants, children and adolescents. In: Sobotka L. (ed.). *Basics in Clinical Nutrition*. Prague: Galen; 2019, pp. 587–611.
15. Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Степурина Л.Л., Осипенко О.В., Звонкова Н.Г., Дмитриева Ю.А. и др. *Продукты промышленного производства на зерновой основе в питании детей раннего возраста*. М.: ГБОУ ДПО РМАПО; 2013. 62 с.
16. Бехтерева М.К., Хорошева Т.С., Волохова О.А., Лукьянова А.М., Ныркова О.И. Опыт использования продуктов прикорма промышленного изготовления в диетотерапии острых инфекционных диарей у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2013;11(6):16–23. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=21124629.
17. Тутельян В.А., Конь И.Я., Каганов Б.С. (ред.). *Питание здорового и больного ребенка*. М.; 2007.
18. Ладодо К.С. *Рациональное питание детей раннего возраста*. М.: Миклош; 2007.
19. Баранов А.А., Тутельян В.А. (ред.). *Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации*. М.: ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; 2019. 112 с. Режим доступа: http://nczd.ru/wp-content/uploads/2019/12/Met_rekom_1_god_.pdf.
20. Хавкин А.И., Федотова О.Б., Волынец Г.В., Кошкарова Ю.А., Пенкина Н.А., Комарова О.Н. Результаты проспективного сравнительного открытого рандомизированного исследования по изучению эффективности йогурта, обогащенного пребиотиками и пробиотиками, у детей раннего возраста, перенесших острую респираторную инфекцию. *Вопросы детской диетологии*. 2019;17(1):29–37. doi: 10.20953/1727-5784-2019-1-29-37.
21. Плоскирева А.А. Пробиотическая терапия при острых кишечных инфекциях у детей. *Лечащий врач*. 2018;(6):20–24. Режим доступа: https://lvrach.ru/2018/06/15436996.

References

1. King C.K., Glass R., Bresee J.S., Duggan C. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep*. 2003;52(RR-16):1–16. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14627948/.
2. Turck D. Prevention and treatment of acute diarrhea in infants. *Arch Pediatr*. 2007;14(11):1375–1378. doi: 10.1016/j.arcped.2007.06.009.
3. Agus M.S.D., Jaksic T. Nutritional support of the critically ill child. *Current Opinion in Pediatrics*. 2002;14(4):470–481. doi: 10.1097/00008480-200208000-00020.
4. Gorelov A.V., Milyutina L.N., Usenko D.V. *Treatment of acute intestinal infections in children*. Moscow: Central Research Institute of Epidemiology; 2003. (In Russ.)
5. Tikhomirova O.V., Bekhtereva M.K. *Nutrition for children: modern approaches to the prevention and treatment of intestinal infections in children*. St Peterburg; 2005. (In Russ.)
6. Ruzhentsova T.A., Levitskaya D.S., Meshkova N.A., Ploskireva A.A. Nutrition of children at early and pre-school age in acute respiratory infections. *Lechaschi Vrach Journal*. 2019;(11):36–38. (In Russ.) Available at: https://lvrach.ru/2019/11/15437432.
7. Khismatova E.N. Microecology of the intestine of children in the age of 3 to 6 months. *Vestnik sovremennykh issledovaniy = Bulletin of Current Studies*. 2017;(3):28–31. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=28897255.
8. Mazankova L.N., Rybalchenko O.V., Nikolaeva I.V. *Microdisbiosis and endogenous infections*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 336 p. (In Russ.)
9. Iqbal M.Z., Qadir M.I., Hussain T., Janbaz K.H., Khan Y.H., Ahmad B. Review: probiotics and their beneficial effects against various diseases. *Pak J Pharm Sci*. 2014;27(2):405–415. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24577933.
10. 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. *Paediatr Drugs*. 2015;17(3):199-216. doi: 10.1007/s40272-015-0124-6.
11. Borovik T.E., Ladodo K.S. (ed.). *Paediatric clinical nutrition*. 2nd ed. Moscow: Medical Information Agency; 2015. 720 p. (In Russ.) Available at: https://docplayer.ru/33708254-Klinicheskaya-dietologiya-detskogo-vozrasta.html.
12. Yang S.T., Lin L.H., Wu H.M. Clinical characteristics of rotavirus gastroenteritis in children in a medical center. *Pediatr Neonatol*. 2010;51(2):112–115. doi: 10.1016/S1875-9572(10)60020-4.
13. Tutelyan V.A., Kon I.Ya. (ed.). *Pediatric nutrition*. 4th ed., updated and revised. Moscow: Medical Information Agency; 2017. 784 p. (In Russ.)
14. Koletzko B., Goulet O. Nutritional support in infants, children and adolescents. In: Sobotka L. (ed.). *Basics in Clinical Nutrition*. Prague: Galen; 2019, pp. 587–611.
15. Zakharova I.N., Borovik T.E., Stepurina L.L., Osipenko O.V., Zvonkova N.G., Dmitrieva Yu.A. et al. *Industrial cereal based products in infant nutrition*. Moscow: Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education"; 2013. 62 p. (In Russ.)
16. Bekhtereva M.K., Khorosheva T.S., Volokhova O.A., Luk'yanova A.M., Nyrkova O.I. An experience of using manufactured complementary foods in diet therapy of acute infectious diarrhoeas in children. *Voprosy detskoy dietologii = Pediatric Nutrition*. 2013;11(6):16–23. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=21124629.
17. Tutelyan V.A., Kon I.Ya., Kaganov B.S. (ed.). *Nutrition for a healthy and ill child*. Moscow; 2007. (In Russ.)
18. Ladodo K.S. *Rational infant nutrition*. Moscow: Miklosh; 2007 (In Russ.)
19. Baranov A.A., Tutelyan V.A. (ed.). *Infant nutrition optimization program in the Russian Federation*. Moscow: Federal State Autonomous Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation "National Medical Research Center for Children's Health"; 2019. 112 p. (In Russ.) Available at: http://nczd.ru/wp-content/uploads/2019/12/Met_rekom_1_god_.pdf.
20. Khavkin A.I., Fedotova O.B., Volynets G.V., Koshkarova Yu.A., Penkina N.A., Komarova O.N. The results of a prospective comparative openlabel randomised study of the effectiveness of a probiotic- and prebiotic-fortified yogurt in small children after an acute respiratory infection. *Voprosy detskoy dietologii = Pediatric Nutrition*. 2019;17(1): 29–37. (In Russ.) doi: 10.20953/1727-5784-2019-1-29-37.
21. Ploskireva A.A. Probiotic therapy under acute intestinal infections in children**.** *Lechaschi Vrach Journal***.** 2018;(6):20–24. (In Russ.) Available at: https://lvrach.ru/2018/06/15436996.

Информация об авторах:

Горелов Александр Васильевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; профессор кафедры детских болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: crie@pcr.ru

Петров Владимир Александрович, д.м.н., профессор, заведующий научно-образовательным отделом, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба; 249036, Россия, Обнинск, ул. Королёва, д. 4; заведующий кафедрой инфекционных болезней, общественного здоровья и здравоохранения, Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»; 249040 Россия, Обнинск, Студгородок, д. 1; e-mail: vapetrov1959@mail.ru

Родионова Надежда Васильевна, ассистент кафедры инфекционных болезней, общественного здоровья и здравоохранения, Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»; 249040, Россия, Обнинск, Студгородок, д. 1; e-mail: seledka1981@mail.ru

Information about the authors:

Aleksandr V. Gorelov, Corresponding Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; Professor of the Department of Children's Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: crie@pcr.ru

Vladimir A. Petrov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific and Educational Department, Tsyb Medical Radiological Research Center; 4, Korolev St., Obninsk, 249036, Russia; Head of the Department of Head Infectious Diseases, Public Health and Health Care, National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute); 1, Studgorodok, Obninsk, 249040, Russia; e-mail: vapetrov1959@mail.ru

Nadezda V. Rodionova, Assistant at the Department of Infectious Diseases, Public Health and Health Care, National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute); 1, Studgorodok, Obninsk, 249040, Russia; e-mail seledka1981@mail.ru

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-149-156

Клинический случай / Clinical case

Современные подходы к профилактике и регидратационной терапии антибиотик-ассоциированной диареи у детей на фоне ОРИ

Е.В. Каннер[1]✉, ORCID: 0000-0003-3204-1846, e-mail: ekanner@mail.ru
А.В. Горелов[1,2], ORCID: 0000-0001-9257-0171, e-mail: crie@pcr.ru
М.Л. Максимов[3,4], ORCID: 0000-0003-3260-5672, e-mail: maksim_maksimov@mail.ru
И.Д. Каннер[5], ORCID: 0000-0002-8979-8084, e-mail: dwilya4@mail.ru
Н.М. Лапкин[6], ORCID: 0000-0001-6078-9240

[1] Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а
[2] Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
[3] Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36
[4] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1
[5] Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова: 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1
[6] Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Резюме

Применение АБП существенно снизило количество тяжелых бактериальных инфекционных заболеваний и летальность у детей, особенно первого года жизни. Но широкое и неоправданное применение АБП, в т. ч. антибиотиков резерва (использование карбапенемов выросло на 45%, полимиксинов – на 13%), при неосложненных острых респираторных инфекциях чревато серьезными последствиями, такими как рост антибиотикорезистентности возбудителей. Одним из частых осложнений антибиотикотерапии может быть развитие антибиотик-ассоциированной диареи. По данным различных авторов, частота развития антибиотик-ассоциированной диареи составляет 6–80% среди пациентов, получавших антибиотики, в среднем 35% (примерно каждый третий пациент) на фоне приема антибиотиков отмечают симптомы антибиотик-ассоциированной диареи. Нарушения качественного и количественного состава микрофлоры кишечника сопровождаются снижением защитных функций слизистой оболочки кишечника и способствуют росту патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (*Clostridium spp., Candida spp., Salmonella spp., Staphyloccus aureus*). Данные большинства исследований, полученные на большой выборке детского населения, а также клинические рекомендации Всемирной ассоциации гастроэнтерологов для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи у детей рекомендуют применять пробиотический штамм *L. rhamnosus GG* – степень доказательности 1. *L. rhamnosus GG* обладают хромосомной устойчивостью к ряду антибиотиков, которая варьируется в зависимости от вида и штамма. Плазмидной ДНК, опасной для распространения антибиотикоустойчивости среди других бактерий, они не содержат, что делает возможным их широкое лечебно-профилактическое использование. Приведены клинические примеры течения антибиотик-ассоциированной диареи у детей, демонстрирующие вариабельность клинической картины. Лихорадка при ОРИ у детей, особенно раннего возраста, основной опасностью которой является дегидратация вследствие значительных потерь воды при дыхании, и особенно возросшего потоотделения (в т. ч. при приеме жаропонижающих средств), требует особого внимания со стороны родителей и врачей. Таким образом, пероральная регидратация является важным методом лечения инфекционных заболеваний у детей. Осложнения, возникающие у пациентов, особенно детского возраста, после приема антибиотиков, заболевания, которые могут приводить к нарушениям водно-электролитного баланса, являются жизнеугрожающими состояниями, требуют немедленной помощи. Коррекция водно-электролитного баланса, своевременное восстановление микрофлоры кишечника улучшают прогноз у таких пациентов, способствуют скорейшему выздоровлению.

Ключевые слова: антибактериальные препараты, антибиотики, антибиотик-ассоциированная диарея, дегидратация, Lactobacillus rhamnosus GG

Для цитирования: Каннер Е.В., Горелов А.В., Максимов М.Л., Каннер И.Д., Лапкин Н.М. Современные подходы к профилактике и регидратационной терапии антибиотик-ассоциированной диареи у детей на фоне ОРИ. *Медицинский совет*. 2021;(1):149–156. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-149-156.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern approaches to the prevention and rehydration therapy of antibiotic-associated diarrhea affected by ARI in children

Ekaterina V. Kanner [1]✉, ORCID: 0000-0003-3204-1846, e-mail: ekanner@mail.ru
Aleksandr V. Gorelov [1,2], ORCID: 0000-0001-9257-0171, e-mail: crie@pcr.ru

© Каннер Е.В., Горелов А.В., Максимов М.Л., Каннер И.Д., Лапкин Н.М., 2021

Maksim L. Maksimov [3,4], ORCID: 0000-0003-3260-5672, e-mail: maksim_maksimov@mail.ru
Ilya D. Kanner [5], ORCID: 0000-0002-8979-8084, e-mail: dwilya4@mail.ru
Nikita M. Lapkin [6], ORCID: 0000-0001-6078-9240
[1] Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia
[2] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia
[3] Kazan State Medical Academy; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia
[4] Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia
[5] Lomonosov Moscow State University, 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia
[6] Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract
The use of antibiotic drugs (ABDs) has significantly reduced the number of severe bacterial infectious diseases and mortality in children, especially in infants. But the widespread and unnecessary use of ABDs, including reserve antibiotics (the use of carbapenems increased by 45%, polymyxins – by 13%), to treat uncomplicated acute respiratory infections is open to many hazards, such as increased antibiotic resistance of pathogens. Antibiotic-associated diarrhea is one of the common complications of antibiotic therapy. According to various authors, the incidence of antibiotic-associated diarrhea is 6–80% among patients treated with antibiotics, on average 35% of patients (approximately every third patient) receiving antibiotics report symptoms of antibiotic-associated diarrhea. Disruptive changes in the qualitative and quantitative composition of the intestinal microbiota are accompanied by a decrease in the protective functions of the intestinal mucosa and contribute to the growth of pathogenic and opportunistic microorganisms (*Clostridium spp., Candida spp., Salmonella spp., Staphyloccus aureus)*. The findings of most studies obtained on a large sample of paediatric population, as well as the clinical guidelines of the World Association of Gastroenterologists recommend the use of *L. rhamnosus GG* probiotic strain (level of evidence 1) to prevent antibiotic-associated diarrhea in children. *L. rhamnosus GG* presents chromosomal resistance to a range of antibiotics, which varies with species and strain. They do not contain plasmid DNA, which is dangerous for the spread of antibiotic resistance among other bacteria, which enables their wide therapeutic and prophylactic use. Clinical case studies of the course of antibiotic-associated diarrhea in children are presented to demonstrate the variability of clinical symptoms. Fever in children with ARI, particularly in tender-age infants, requires special attention from parents and doctors, as its main risk lies with a dehydration due to significant water loss during breathing, and especially increased sweating (including sweating induced by antipyretics). Therefore, oral rehydration therapy is an important method for treating infectious diseases in children. Complications that develop in patients, especially in children, after administration of antibiotics, diseases that can lead to water and electrolyte imbalance are life-threatening conditions that require immediate medical attention. Correction of water and electrolyte balance, timely restoration of intestinal microflora improve prognosis in such patients and promote faster recovery.

Keywords: antibacterials, antibiotics, antibiotic-associated diarrhea, dehydration, *Lactobacillus rhamnosus GG*

For citation: Kanner E.V., Gorelov A.V., Maksimov M.L., Kanner I.D., Lapkin N.M. Modern approaches to the prevention and rehydration therapy of antibiotic-associated diarrhea affected by ARI in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):149–156. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-149-156.

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

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире для практикующих педиатров антибактериальные препараты (АБП) – это препараты выбора при многих инфекционных заболеваниях. Применение АБП существенно снизило количество тяжелых бактериальных инфекционных заболеваний и летальность у детей, особенно первого года жизни. Но широкое и неоправданное применение АБП, в т. ч. антибиотиков резерва (использование карбапенемов выросло на 45%, полимиксинов – на 13%), при неосложненных острых респираторных инфекциях (ОРИ), к сожалению, ставшее уже догматической привычкой, чревато серьезными последствиями, такими как рост антибиотикорезистентности возбудителей [1, 2]. Так, например, во Франции АБП применяют в 24% случаев, в США – в 25%, в Канаде – в 38% [3]. В Дании 60% детей до двух лет с признаками ОРИ получают минимум один курс АБП ежегодно [3]. В Китае 97% детей назначают антибиотик [3].

Большинство назначений АБП у детей делается в амбулаторной практике. В 80% случаев показаниями для их использования являются инфекции верхних и нижних дыхательных путей. Необоснованное применение антибиотиков ведет не только к росту резистентности микрофлоры, но и к нарушению нормальной микрофлоры организма; повышает риск развития нежелательных реакций; ведет к увеличению затрат на лечение [1, 2].

ОСЛОЖНЕНИЕ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

Одним из частых осложнений антибиотикотерапии может быть развитие антибиотик-ассоциированной диареи (ААД). По данным различных авторов, частота развития ААД составляет 6–80% среди пациентов, получавших антибиотики, в среднем 35% (примерно каждый третий пациент) на фоне приема антибиотиков отмечают симптомы ААД [2, 4, 5].

Важно отметить, что развитие ААД может иметь отсроченный характер, в соответствии с чем Всемирная организация здравоохранения под ААД понимает три и более эпизода неоформленного стула в течение двух или более последовательных дней, развившихся на фоне или в течение двух месяцев после применения АБП [6].

Диагноз «ААД» устанавливают на основании связи диареи с применением антибиотиков. Способ введения антибиотика не имеет большого значения. При приеме внутрь антибиотик, помимо эрадикации микроорганизмов, воздействует на слизистую оболочку тонкой кишки. При парентеральном введении антибиотики влияют на биоценоз кишечника, выделяясь со слюной, желчью, секретами тонкой и толстой кишок. Симптомы ААД у большинства больных обычно появляются во время лечения, а у 30% — в пределах 7–10 дней после его прекращения (иногда еще позже, на чем и основан акцент временного фактора при определении ААД) [6].

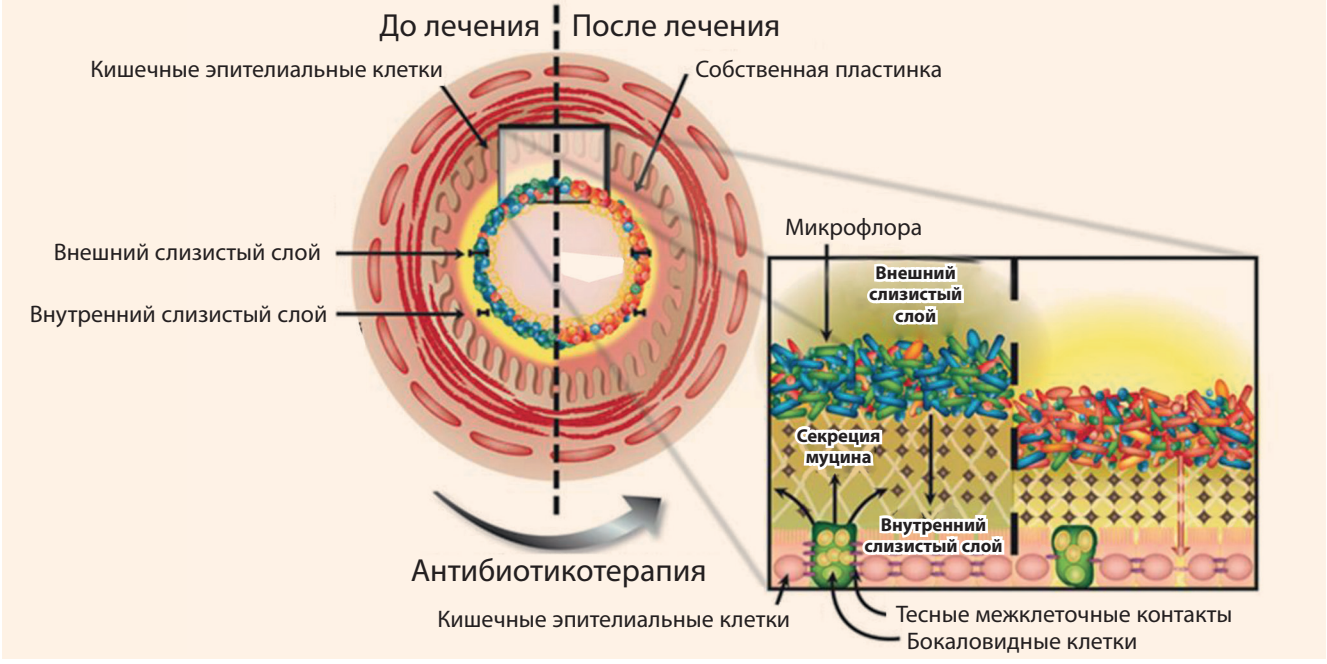
Изменения в составе микробиоты, вызванные воздействием АБП, и изменения, наблюдаемые при воспалительных заболеваниях кишечника, могут привести к изменению концентраций микроб-ассоциированных молекулярных паттернов (microbial-associated molecular pattern – MAMP) [7], ответственных за связывание с рецепторами клеток врожденного иммунитета. MAMP представляют собой эволюционно консервативные молекулы, экспрессируемые как патогенами, так и комменсалами, которые включают маркеры клеточной поверхности, такие как липополисахарид, полисахарид А, липотейхоевая кислота и пептидогликан. Концентрации MAMP обнаруживаются рецепторами распознавания паттерна (pattern recognition receptors – PRRs) дендритных клеток, М-клеток и кишечными эпителиальными клетками (IECs) [8]. Значительное изменение концентраций MAMP может нарушить гомеостаз лимфоидной ткани, связанной с кишечником, через ослабление барьера IECs и изменения продукции муцина, цитокинов и антимикробных пептидов IECs (*рис. 1*) [9].

Нарушения качественного и количественного состава микрофлоры кишечника сопровождаются снижением защитных функций слизистой оболочки кишечника и способствуют росту патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (*Clostridium spp., Candida spp., Salmonella spp., Staphyloccus aureus*) [10]. В *табл. 1* представлена сравнительная характеристика идиопатической и *Cl. difficile* ААД. Практикующим врачам следует помнить, что в этиологической структуре ААД у детей преобладает инфекция, вызванная *Cl. difficile*, в некоторых исследованиях также была показана значительная доля вирусной этиологии [11]. Однако именно с инфекцией *Cl. difficile* ассоциировано развитие наиболее тяжелых случаев, вплоть до угрожающего жизни псевдомембранозного колита [11, 12].

ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ

Несомненно, ААД лучше предупредить, чем лечить! Профилактика – это прежде всего рациональное применение АБП, назначение пробиотиков совместно с АБП с 1-го дня антибиотикотерапии, поддержание нормальной кишечной микрофлоры, препятствие развитию патогенной микрофлоры. Анализ имеющихся данных свидетельствует, что устойчивость бактерий к АБП является характерным признаком конкретного штамма микроорганизма и это необходимо учитывать при выборе препарата. Принимая во внимание, что нарушение баланса между нормальной и

Рисунок 1. Иммунный ответ хозяина на нарушение микробиоты антибиотиками [9]
Figure 1. Host immune response to antibiotic-induced disruption of microbiota [9]



● ***Таблица 1.*** Сравнительная характеристика идиопатической и Cl. difficile ААД
● ***Table 1.*** Comparative characteristics of idiopathic and Cl. difficile AAD

Характеристика	Cl. difficile ААД	Идиопатическая ААД
Наиболее частые «виновные» АБП	Клиндамицин, цефалоспорины, ампициллин	Амоксициллин/клавуланат, цефиксим, цефоперазон
Вероятность развития от дозы АБП	Низкая	Высокая
Отмена АБП	Диарея персистирует	Разрешение диареи
Лейкоциты в кале	У 50–80% пациентов	Не выявляются
Колоноскопия	Признаки колита у 50% пациентов	Патологии нет
Компьютерная томография	Признаки колита у 50% пациентов	Патологии нет
Осложнения	Токсический мегаколон, гипоальбуминемия, дегидратация	Крайне редко
Эпидемиология	Внутрибольничные вспышки, хроническое носительство	Спорадические случаи

условно-патогенной флорой комменсальной микробиоты кишечника лежит в основе патогенеза ААД, использование пробиотиков в лечении и профилактике данной нозологии давно является объектом РКИ [11]. Наиболее широко применялись бактериальные штаммы *L. rhamnosus GG, L. acidophilus, Lactobacillus casei, Bifidobacterium spp., Streptococcus spp.* и дрожжи *S. boulardii*, при этом данные большого числа двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, полученные на большой выборке детского населения, а также клинические рекомендации Всемирной ассоциации гастроэнтерологов для профилактики ААД у детей рекомендуют применять пробиотический штамм *L. rhamnosus GG* – степень доказательности 1 [11, 13–16].

L. rhamnosus GG обладают хромосомной устойчивостью к ряду антибиотиков, которая варьируется в зависимости от вида и штамма [17, 18]. Плазмидной ДНК, опасной для распространения антибиотикоустойчивости среди других бактерий, они не содержат, что делает возможным их широкое лечебно-профилактическое использование [19]. У лактобацилл распространены плазмиды с малыми молекулярными массами (менее 10 МД).

Дополнительным обоснованием применения *LGG* в лечении бактериальных инфекционных заболеваний является его способность продуцировать 7 маленьких белков, проявляющих антибактериальную активность в отношении как грамотрицательных (*Escherichia coli* и *Salmonella typhi*), так и грамположительных (*Staphylococcus aureus*) бактерий [11, 20].

Ниже приведены клинические примеры течения ААД у детей, демонстрирующие вариабельность клинической картины. Практикующим врачам следует помнить, что клинические проявления могут варьировать от умеренно выраженных интестинальных расстройств до тяжелых форм поражения кишечника. Лихорадка при ОРИ у детей, особенно раннего возраста, основной опасностью которой является дегидратация вследствие значительных потерь воды при дыхании, и особенно возросшего потоотделения (в т. ч. при приеме жаропонижающих средств), требует особого внимания со стороны родителей и врачей. Следует помнить, что на каждый 1 °C повышения температуры потери воды возрастают примерно на 10%, а при наличии тахипноэ потери жидкости с перспирацией возрастают на 5–20 мл/кг/сут, у пациентов со значительным потоотделением – на 5–25 мл/кг/сут. Повышение температуры тела более опасно для детей до 3 мес. Используя критерии ВОЗ, оценивая степень дегидратации, можно сразу определить дефицит жидкости (*табл. 2*).

Оценка тяжести дегидратации по клиническим данным, естественно, субъективна. Для этих целей ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition – Европейская ассоциация детских гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов) рекомендует использовать клиническую шкалу дегидратации CDS (Clinical Dehydration Scale): 0 баллов – дегидратация отсутствует, от 1 до 4 баллов – легкая дегидратация, 5–8 баллов соответствуют дегидратации средней и тяжелой степени (*табл. 3*) [21].

● ***Таблица 2.*** Оценка дефицита жидкости у ребенка по ВОЗ
● ***Table 2.*** Assessment of dehydration levels in children according to WHO criteria

Степень дегидратации	Дефицит жидкости, % по отношению к массе тела	Дефицит жидкости, мл/кг массы тела
Нет признаков обезвоживания	<5	<50
Некоторая степень обезвоживания	5–10	50–100
Обезвоживание в тяжелой форме	>10	>100

Предупредить дегидратацию несложно, давая ребенку пить по потребности. Важно правильно оцени-

● ***Таблица 3.*** Шкала дегидратации CDS
● ***Table 3.*** CDS dehydration scale

Признак	Баллы		
	0	1	2
Внешний вид	Нормальный	Жажда, беспокойство, раздражительность	Вялость, сонливость
Глазные яблоки	Тургор нормальный	Слегка запавшие	Запавшие
Слизистые оболочки	Влажные	Липкие, суховатые	Сухие
Слезы	Слезоотделение в норме	Слезоотделение снижено	Слезы отсутствуют

вать степень дегидратации и использовать регидратирующие растворы со сниженной осмолярностью, которая согласно рекомендации ESPGHAN должна составлять 225–260 м/осм/л [21].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

Мальчик Петр К., 2 года 8 мес., заболел остро, заболевание началось с фебрильной лихорадки, ринита и увеличения шейных лимфоузлов. В клиническом анализе крови отмечено снижение гемоглобина до 10^9 г/л, цв. показатель 0,73, лейкопения умеренная 4,1 × 10^9/л, палочкоядерные клетки 3%, сегментоядерные клетки 39%, эозинофилы 10%, лимфоциты 33%, моноциты 15%, СОЭ 12 мм/ч. Назначен амоксициллина клавуланат в дозе 100 мг/кг/сут по амоксициллину, капли Ксимелин в нос, умифеновира гидрохлорида моногидрат, суппозитории с интерфероном, бромгексина гидрохлорид. На 2-е сут. болезни появились боли в животе, метеоризм.

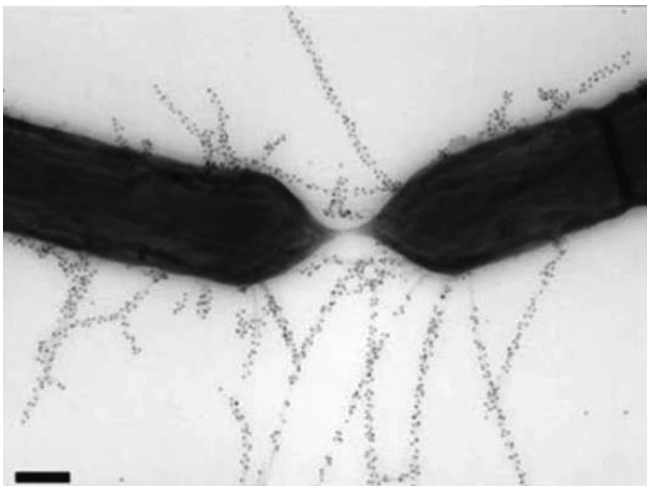
Состояние ребенка расценено как развитие норовирусной инфекции, и в терапию добавлен нифуроксазид. На третьи сутки болезни и приема амоксициллина клавуланата и в первые сутки приема нифуроксазида отмечался подъем температуры тела до фебрильных цифр (39,3 °С), рвота до двух раз, диарея до 12 раз в сутки с примесью крови в последних порциях. В анализе крови на 4-е сут. отмечался лейкоцитоз до 20 × 10^9/л, палочкоядерные нейтрофилы 6%, сегментоядерные нейтрофилы 77%, СОЭ 24 мм/ч. Антитела к вирусу Эпштейна – Барр – отрицательные. В кале: АТ к токсинам *Clostridium difficile A&B* – положительно. ПЦР кала на ротавирус, калицивирус, норовирус – отрицательно.

Диагноз «Антибиотик-ассоциированный колит, ассоциированный с *Clostridium difficile*-инфекцией. Острая респираторная инфекция: назофарингит».

Для снижения интоксикации и восстановления водно-электролитного баланса организма был назначен Нормобакт Аквабаланс – комбинация солей для оральной регидратации и пробиотика *Lactobacillus rhamnosus GG* высокой дозировки 5 млрд КОЕ, с низкой осмолярностью 233 мОсм/моль, по 50 мл после каждого эпизода жидкого стула. Дополнительно на 3-й день лечения, когда жидкий стул прекратился, для восстановления микрофлоры кишечника был рекомендован стандартизированный синбиотический продукт Нормобакт L, содержащий в своем составе *L. rhamnosus GG* – изолированный моноштамм *LGG* (*Lactobacillus rhamnosus GG*) в высокой концентрации 4 × 10^9 КОЕ, высокоадгезивный, с самой высокой способностью к колонизации, модифицирующий иммунный ответ, состав бактериальной флоры кишечника, проявляющий широкий спектр активности против условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Высокая адгезия к эпителиальным клеткам кишечного барьера и способность к колонизации желудочно-кишечного тракта у *LGG* связана с наличием уникальных выростов SpaCBA-, SpaDEF-пилей, играющих ключевую роль в этом процессе и формировании биопленки (*рис. 2*) [22].

Рисунок 2. Пили SpaCBA и молекулярные механизмы адгезии LGG

Figure 2. SpaCBA pili and the molecular mechanisms of adhesion of *LGG*



L. rhamnosus GG не только оказывает профилактическое действие ААД при приеме антибиотиков, но и имеет положительный доказанный эффект при респираторных инфекциях, доказанное направленное действие и сильное влияние на экосистему как тонкого, так и толстого кишечника. Нормобакт L был рекомендован ребенку для приема по 1 саше в день во время еды, после окончания курса лечения антибиотиками применение Нормобакта L составило 2 нед. На фоне проводимой терапии состояние ребенка улучшилось, стул нормализовался. Контрольный анализ кала на токсины А и В *Cl. difficile* – отрицательный.

Наши наблюдения отражают данные клинических исследований, согласно которым применение *L. rhamnosus GG* снижает риск развития инфекций верхних дыхательных путей на 34%, заболеваний, продолжающихся более 3 дней, — на 43%, уменьшает количество дней с симптомами инфекции дыхательных путей ($p < 0,001$), а также снижает (на 17%) частоту развития осложненных случаев инфекций дыхательных путей, в т. ч. инфекций нижних отделов респираторного тракта [23–25].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

Девочка Полина О., 5 лет, была госпитализирована в стационар на 7-й день болезни с диагнозом «Острый бронхит, острый риносинусит». Отмечались жалобы на повышение температуры тела до 38,5 °С, влажный кашель, насморк с гнойным отделяемым, головную боль. Из анамнеза известно, что заболевание началось с субфебрилитета до 37,7 °С и катаральных явлений со стороны органов верхних дыхательных путей. Амбулаторно получала симптоматическое лечение – без эффекта, что и послужило причиной госпитализации. Из анамнеза известно, что ребенок от второй беременности, протекавшей с незначительным токсикозом первой половины, вторых срочных родов (первый ребенок, мальчик, болеет хронической пневмонией, гайморитом). Масса при рождении

3 500 г, длина 51 см. Вскармливался естественно. Прикорм вводился своевременно. В массе прибавляла плохо. Вес в 1 год — 9 кг, в 2 года — 10,5 кг.

На первом году жизни трижды перенесла отит. Со второго года жизни — частые ОРВИ. Ребенок вакцинирован согласно Национальному календарю профилактических прививок. В стационаре наряду с общепринятой терапией назначен цефазолин по 700 мг × 3 раза в день в/м. На 8-е сут. с момента госпитализации температура тела повысилась до 38,3 °С, появилась рвота 4 раза, водянистый стул без примеси крови 7 раз в сутки, в связи с чем ребенок был переведен в кишечное отделение. При обследовании: бак. посев кала на кишечную группу и латекс-тест на ротавирусы и аденовирусы – отрицательные; анализ кала методом ИФА на токсины А и В *Cl. difficile* – положительный (на 11-й день применения цефазолина).

Клинический диагноз «Антибиотик-ассоциированная диарея, вызванная *Cl. difficile*. Токсикоз с эксикозом II степени. Острый бронхит. Острый риносинусит».

Лечение: метронидазол по 250 мг × 3 раза в день. Дополнительно для восстановления микрофлоры кишечника был рекомендован синбиотик Нормобакт L по два саше в день во время еды, предварительно растворенный перед применением в воде.

На фоне проводимого лечения состояние ребенка улучшилось: исчезли симптомы интоксикации, стул нормализовался, рвота не повторялась. Контрольный анализ кала на токсины А и В *Cl. difficile* – отрицательный. В период реконвалесценции получала Нормобакт L по 1 саше один раз в день в течение двух недель.

Данная схема терапии показала высокую эффективность и является оправданной, учитывая результаты исследований, демонстрирующие, что *LGG* ускоряют выздоровление больных с острой диареей. В настоящее время *LGG* является единственным пробиотическим штаммом, снижающим риск развития диареи и продолжительность заболевания более трех дней — результат, который был получен во всех проведенных исследованиях (степень рекомендаций: для лечения острой инфекционной диареи 1a для *LGG*, для профилактики ААД 1b). Наилучшие показатели отмечены при максимально раннем приеме пробиотика после появления первых симптомов, до развития дегидратации.

Стоит отметить, что *LGG* – штамм, модифицирующий иммунный ответ с усилением неспецифического звена иммунитета за счет активации как гуморального звена иммунитета, в т. ч. за счет увеличения выработки секреторного иммуноглобулина А, так и клеточного звена иммунитета, увеличения фагоцитарной активности, индуцирования выработки интерферона. Таким образом, включение средства с *Lactobacillus rhamnosus GG* (Нормобакт L) в схему комплексного лечения детей, особенно с частыми ОРИ, приводит к укреплению их иммунитета и скорейшему выздоровлению Прием Нормобакта L таким детям может быть рекомендован по следующей схеме: по два саше в день во время еды в течение 5 дней, предварительно растворив перед применением в воде, с продолжением курса приема по одному саше в день во время еды в течение 10 дней.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №3

Мальчик Семен П., 5,5 года, посещает детский сад с 1 года 9 мес. С этого времени у ребенка отмечаются частые респираторные инфекции (до 10–12 раз в год), с применением антибиотиков до 4–5 раз в год.

Болен вторые сутки, заболел остро, с повышения температуры тела до 39,1 °С, озноб, жалобы на головную боль, боль в горле при глотании, однократная рвота. При осмотре участковым педиатром: состояние средней тяжести. Температура тела 38,9 °С. Кожные покровы чистые, румянец на щеках. Губы яркие, гиперемированы. Слизистая ротоглотки (дужек, миндалин) ярко гиперемирована. Миндалины увеличены до II размера, с обеих сторон в лакунах бело-желтый налет, легко снимающийся шпателем, подлежащая поверхность миндалины не кровоточит. Язык суховат. Переднешейные лимфоузлы увеличены до 1,5 см, болезненны при пальпации. Дыхание везикулярное, без хрипов, ЧДД 20 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 112 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Паренхиматозные органы не увеличены. Физиологические отправления не нарушены. Анализ крови: гемоглобин – 124 г/л, эритроциты – 4,1 × 1012/л, лейкоциты – 22 × 109/л, палочкоядерные нейтрофилы – 8%, сегментоядерные нейтрофилы – 72%, лимфоциты – 17%, моноциты – 3%, СОЭ – 25 мм/ч.

Диагноз «Острый тонзиллит (лакунарный), средней степени тяжести».

Лечение: амоксициллин + клавулановая кислота по 250 мг препарата 3 раза в сутки 7 дней; симптоматическое лечение.

Для восстановления водно-электролитного баланса организма при лихорадке был рекомендован Нормобакт Аквабаланс по 1 пакетику «Дуокам», предварительно растворенному в 200 мл охлажденной кипяченой воды, 4 раза в день в течение 3 сут., на 4-е сут. для восстановления микрофлоры кишечника был рекомендован синбиотик Нормобакт L по 1 саше один раз в день в течение 10 дней, диетотерапия.

На фоне терапии на 3-и сут. состояние ребенка с улучшением, нормализовалась температура тела; рекомендовано продолжить проводимую терапию. Применение Нормобакта Аквабаланс, представляющего собой комбинацию солей для оральной регидратации и пробиотика *Lactobacillus rhamnosus GG* высокой дозы 5 × 10^9 КОЕ, с низкой осмолярностью 233 мОсм/моль в уникальном двухкамерном пакетике «Дуокам» (DUOCAM), может быть рекомендовано для детей с первых дней жизни и взрослых для регидратации на фоне лихорадки для восстановления водно-электролитного баланса и улучшения самочувствия. Осмолярность готового раствора Нормобакт Аквабаланс соответствует рекомендациям ESPHGAN. Регидратационная терапия является неотъемлемой частью лечения различных категорий больных, особенно при ОРИ, когда в остром периоде отмечается недостаточное поступление жидкости с пищей за счет снижения аппетита и отказа детей от питья.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пероральная регидратация является важным методом лечения инфекционных заболеваний у детей.

Рассмотренные нами клинические случаи показывают небезопасность антибактериальной терапии препаратами широкого спектра действия. Осложнения, возникающие у пациентов, особенно детского возраста, после приема АБП, заболевания, которые могут привести к нарушениям водно-электролитного баланса, являются жизнеугрожающими состояниями, требуют немедленной помощи. Как следствие, коррекция водно-электролитного баланса, а также своевременное восстановление микрофлоры кишечника улучшают прогноз у таких пациентов, способствуют скорейшему выздоровлению.

Поступила / Received 08.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 25.01.2021
Принята в печать / Accepted 26.01.2021

Список литературы

1. Романова О.Н., Довнар-Запольская О.Н., Преображенская О.А., Матуш Л.И., Сергей Ж.С., Манкевич Р.Н. и др. Антибиотикоассоциированная диарея у детей, обусловленная Clostridium difficilt-инфекцией: клинические особенности, диагностика и лечение. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2020;9(1):50–70. doi: 10.34883/PI.2020.9.1.005.
2. 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.
3. Харченко О.Ф. Антибиотикоассоциированная диарея у детей: новые возможности лечения. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2014;(3):82–88. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=21978635.
4. Bartlett J.G. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Eng J Med*. 2002;346(5):334–339. doi: 10.1056/NEJMcp011603.
5. Barakat M., El-Kady Z., Mostafa M., Ibrahim N, Ghazaly H. Antibiotic-associated Bloody Diarrhea in Infants: Clinical, Endoscopic and Histopathologic Profiles. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(1):60–64. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181da215b.
6. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. Антибиотик-ассоциированная диарея: актуальность проблемы, профилактика и терапия. *Архивъ внутренней медицины*. 2013;2(10):46–53. doi: 10.20514/2226-6704-2013-0-2-46-53.
7. Пинегин Б.В., Хаитов Р.М. Современные принципы создания иммунотропных лекарственных препаратов. *Иммунология*. 2019;40(6):57–62. doi: 10.24411/0206-4952-2019-16008.
8. Hooper L.V. Do symbiotic bacteria subvert host immunity? *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(5):367–374. doi: 10.1038/nrmicro2114.
9. Wlodarska M., Finlay B. Host immune response to antibiotic perturbation of the microbiota. *Mucosal Immunol*. 2010;3(2):100–103. doi: 10.1038/mi.2009.135.
10. Плоскирева А.А., Горелов А.В., Голден Л.Б. Антибиотик-ассоциированная диарея: патогенетические аспекты терапии и профилактики. *РМЖ*. 2017;(19):1381–1384. Available at: https://rmj.ru/articles/pediatriya/Antibiotik-associirovannaya_diareya_patogeneticheskie_aspekty_terapii_i_profilaktiki.
11. 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.
12. Hurley B.W., Nguyen C.C. The spectrum of pseudomembra-nous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Arch Intern Med*. 2002;162(19):2177–2184. doi: 10.1001/archinte.162.19.2177.
13. 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.
14. 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.
15. Blaabjerg S., Artzi D.M., Aabenhus R. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in outpatients – a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2017;6(4):21. doi: 10.3390/antibiotics6040021.
16. Guarner F., Sanders M.E., Eliakim R., Fedorak R., Gangl A., Garisch J. et al. *WGO Practice Guidelines – Probiotics and prebiotics*. 2017. Available at: https://worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics.
17. Charteris W.P., Kelly P.M., Morelli L., Collins J.K. Gradient diffusion antibiotic susceptibility testing of potentially probiotic lactobacilli. *J Food Prot*. 2001;64(12):2007–2014. doi: 10.4315/0362-028x-64.12.2007.
18. Shah N.P. Probiotic bacteria: selective enumeration and survival in dairy foods. *J Dairy Sci*. 2000;83(4):894–907. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(00)74953-8.
19. Глушанова Н.А. Биологические свойства лактобацилл. *Бюллетень сибирской медицины*. 2003;2(4):50–58. doi: 10.20538/1682-0363-2003-4-50-58.
20. 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.
21. Guarino A., Ashkenazi Sh., Gendrel D., Lo Vecchio A., Shamir R., Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):132–152. doi: 10.1097/MPG.0000000000000375.
22. Segers M.E., Lebeer S. Towards a better understanding of Lactobacillus rhamnosus GG – host interactions. *Microb Cell Fact*. 2014;13(1 Suppl.):7. doi: 10.1186/1475-2859-13-S1-S7.
23. Hatakka K., Savilahti E., Ponka A., Meurman J.H., Poussa T., Näse L. et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ*. 2001;322(7298):1327. doi: 10.1136/bmj.322.7298.1327.
24. Hojsak I., Snovak N., Abdovic S., Szajewska H., Misak Z., Kolacek S. et al. Lactobacillus GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*. 2010;29(3):312–316. doi: 10.1016/j.clnu.2009.09.008.
25. Андреева И.В. Современные доказательные данные эффективности применения Lactobacillus Rhamnosus GG и Bifidobacterium Lactis BB-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. Romanova O.N., Dovnar-Zapolskaya O.N., Preobrazhenskaya O.A., Matush L.I., Sergey Zh.S., Mankevich R.N. et al. Antibiotic-Associated Diarrhea in Children Caused by Clostridium Difficile Infection: Clinical Features, Diagnosis and Treatment. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya = Clinical Infectology and Parasitology*. 2020;9(1):50–70. (In Russ.) doi: 10.34883/PI.2020.9.1.005.
2. Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Sugyan N.G. Antibiotic associated diarrheas in children: what's new? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(19):126–133. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-126-133.
3. Kharchenko O.F. Antibiotic-associated diarrhea in children: new treatment options. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e = International reviews: Clinical Practice and Health*. 2014;(3):82–88. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21978635.
4. Bartlett J.G. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Eng J Med*. 2002;346(5):334–339. doi: 10.1056/NEJMcp011603.
5. Barakat M., El-Kady Z., Mostafa M., Ibrahim N, Ghazaly H. Antibiotic-associated Bloody Diarrhea in Infants: Clinical, Endoscopic and Histopathologic Profiles. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(1):60–64. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181da215b.
6. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A. Antibiotic-associated diarrhea: urgency of the issue, prevention, and therapy. *Arkhiv vnutrenney meditsiny =*

The Russian Archives of Internal Medicine. 2013;2(10):46–53. (In Russ.) doi: 10.20514/2226-6704-2013-0-2-46-53.
7. Pinegin B.V., Khaitov R.M. Modern principles of immunotropic drugs creation. *Immunologiya = Immunology.* 2019;40(6):57–62. (In Russ.) doi: 10.24411/0206-4952-2019-16008.
8. Hooper L.V. Do symbiotic bacteria subvert host immunity? *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(5):367–374. doi: 10.1038/nrmicro2114.
9. Wlodarska M., Finlay B. Host immune response to antibiotic perturbation of the microbiota. *Mucosal Immunol*. 2010;3(2):100–103. doi: 10.1038/mi.2009.135.
10. Ploskireva A.A., Gorelov A.V., Golden L.B. Antibiotic-associated diarrhea: pathogenetic aspects of therapy and prevention. *RMZh = RMJ*. 2017;(19):1381–1384. Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Antibiotik-assotsiirovannaya_diareya_patogeneticheskie_aspekty_terapii_i_profilaktiki/
11. Zakharova I.N., Borzova E.Yu., 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.
12. Hurley B.W., Nguyen C.C. The spectrum of pseudomembra-nous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Arch Intern Med*. 2002;162(19):2177–2184. doi: 10.1001/archinte.162.19.2177.
13. 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.
14. 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.
15. Blaabjerg S., Artzi D.M., Aabenhus R. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in outpatients – a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2017;6(4):21. doi: 10.3390/antibiotics6040021.
16. Guarner F., Sanders M.E., Eliakim R., Fedorak R., Gangl A., Garisch J. et al. *WGO Practice Guidelines – Probiotics and prebiotics*. 2017. Available at: https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics.
17. Charteris W.P., Kelly P.M., Morelli L., Collins J.K. Gradient diffusion antibiotic susceptibility testing of potentially probiotic lactobacilli. *J Food Prot*. 2001;64(12):2007–2014. doi: 10.4315/0362-028x-64.12.2007.
18. Shah N.P. Probiotic bacteria: selective enumeration and survival in dairy foods. *J Dairy Sci*. 2000;83(4):894–907. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(00)74953-8.
19. Glushanova N.A. Biological properties of lactobacillus. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2003;2(4):50–58. (In Russ.) doi: 10.20538/1682-0363-2003-4-50-58.
20. 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.
21. Guarino A., Ashkenazi Sh., Gendrel D., Lo Vecchio A., Shamir R., Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):132–152. doi: 10.1097/MPG.0000000000000375.
22. Segers M.E., Lebeer S. Towards a better understanding of Lactobacillus rhamnosus GG – host interactions. *Microb Cell Fact*. 2014;13 (1 Suppl.):7. doi: 10.1186/1475-2859-13-S1-S7.
23. Hatakka K., Savilahti E., Ponka A., Meurman J.H., Poussa T., Näse L. et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ*. 2001;322(7298):1327. doi: 10.1136/bmj.322.7298.1327.
24. Hojsak I., Snovak N., Abdovic S., Szajewska H., Misak Z., Kolacek S. et al. Lactobacillus GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*. 2010;29(3):312–316. doi: 10.1016/j.clnu.2009.09.008.
25. 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:

Каннер Екатерина Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; e-mail: ekanner@mail.ru

Горелов Александр Васильевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; профессор кафедры детских болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: crie@pcr.ru

Максимов Максим Леонидович, д.м.н., главный внештатный специалист – клинический фармаколог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; профессор кафедры фармакологии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Каннер Илья Дмитриевич, студент 3-го курса, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; e-mail: dwilya4@mail.ru

Лапкин Никита Михайлович, студент 5-го курса, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Information about the authors:

Ekaterina V. Kanner, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; e-mail: ekanner@mail.ru

Aleksandr V. Gorelov, Corresponding Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; Professor of the Department of Children's Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: crie@pcr.ru

Maksim L. Maksimov, Dr. of Sci. (Med.), Chief Freelance Specialist Clinical Pharmacologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Professor, Department of Pharmacology, Paediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Ilya D. Kanner, a third-year Student, Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia; e-mail: dwilya4@mail.ru

Nikita M. Lapkin, a fifth-year student, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-158-166

Обзорная статья / Review article

Роль эмолентов в профилактике кожных заболеваний у детей раннего детского возраста

О.Б. Тамразова[1,2]✉, ORCID: 0000-0003-3261-6718, e-mail: anait_tamrazova@mail.ru
Н.Ф. Дубовец[1], ORCID: 0000-0003-3278-4797
А.В. Тамразова[3], ORCID: 0000-0002-4672-697X
С.П. Селезнев[4], ORCID: 0000-0002-7045-4636

[1] Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
[2] Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28
[3] Центральная государственная медицинская академия; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а
[4] Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

Резюме

Эпидермис играет важную роль в защите организма от негативных воздействий внешней среды. Особое значение в осуществлении данных функций отводится роговому слою.

Защитные механизмы кожи многоступенчатые и включают в себя 5 защитных барьеров, отвечающих за поддержание целостности и выполнение основных функций кожного покрова. Первый – микробный барьер – определяется комменсальной флорой, которая предотвращает контаминацию патогенных микроорганизмов; второй – физический барьер, препятствующий механическому повреждению кожи, проникновению аллергенов и микроорганизмов; третий – химический барьер, реализуется за счет формирования pH и компонентов натурального увлажняющего фактора, а также эпидермальных липидов; четвертый – иммунный барьер – клетки Лангерганса, тканевые базофилы, лимфоциты и т. д.; пятый – нейросенсорный барьер – многочисленные нервные окончания, передающие сигналы о повреждении целостности кожи и контролирующие обменные процессы и поддержание гомеостаза. Эпидермальный барьер новорожденных и грудных детей несовершенен и отличается по строению и функциональной активности от кожного покрова взрослых. Кожа детей склонна к чрезмерной сухости, раздражению, аллергическим реакциям и воспалению. Для детей младшего возраста очень важно минимизировать риск подобных проявлений. Индивидуальный подбор и применение эмолентов в базовом уходе за детьми грудного возраста способствуют функциональной стабильности 5 защитных «рубежей» эпидермального барьера: препятствуют повреждению кожного покрова при воздействии неблагоприятных факторов внешней среды, уменьшают ТЭПВ, поддерживают нормальный микробиом, оказывают противозудное и противовоспалительное действие.

Современные эмоленты восстанавливают гидролипидный слой эпидермиса и предотвращают развитие дерматитов и инфицирование кожи у детей. Важную роль при выборе эмолента играет его текстура, которая может быть представлена молочком, кремом, бальзамом, мазью. С химической точки зрения крем, молочко и бальзамы являются эмульсией, т. е. состоят из двух несмешиваемых компонентов – жира (масла) и воды. При этом один из компонентов находится в другом в виде мельчайших капель.

Большинство кожных заболеваний, с которыми сталкиваются дети раннего возраста, связано с нарушением целостности эпидермиса, и именно поэтому ежедневный уход должен быть в первую очередь ориентирован на защиту кожного барьера.

Ключевые слова: кожа, дети, защитные кожные барьеры, микробиом, атопический дерматит, эмоленты

Для цитирования: Тамразова О.Б., Дубовец Н.Ф., Тамразова А.В., Селезнев С.П. Роль эмолентов в профилактике кожных заболеваний у детей раннего детского возраста. *Медицинский совет.* 2021;(1):158–166. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-158-166.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of emollients in the prevention of skin diseases in young children

Olga B. Tamrazova[1,2]✉, ORCID: 0000-0003-3261-6718, e-mail: anait_tamrazova@mail.ru
Nataliya F. Dubovets[1], ORCID: 0000-0003-3278-4797
Anait V. Tamrazova[3], ORCID: 0000-0002-4672-697X
Sergey P. Seleznev[4], ORCID: 0000-0002-7045-4636

[1] Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia
[2] Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia
[3] Central State Medical Academy; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia
[4] Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

Abstract

Epidermis plays an important role in protecting the body from negative environmental influences. The horny layer plays a special role in carrying out these functions.

© Тамразова О.Б., Дубовец Н.Ф., Тамразова А.В., Селезнев С.П., 2021

Skin defense mechanisms are multistage and include 5 protective barriers responsible for maintaining the integrity and performing the main functions of the skin. The first one is a microbial barrier – determined by commensal flora which prevents contamination of pathogenic microorganisms; the second one is a physical barrier preventing mechanical skin damage, penetration of allergens and microorganisms; the third one is a chemical barrier achieved by forming pH and components of natural moisturizing factor as well as epidermal lipids; the fourth one – immune barrier – Langerhans cells, tissue basophils, lymphocytes etc.; the fifth is the neurosensory barrier – numerous nerve endings transmitting signals of skin integrity damage and controlling metabolic processes and homeostasis maintenance. Epidermal barrier of newborns and infants is imperfect and differs in its structure and functional activity from that of adults. Children's skin is prone to excessive dryness, irritation, allergic reactions and inflammation. For young children, it is very important to minimize the risk of these manifestations. Individual selection and use of emollients in the basic care of infants promotes the functional stability of five protective «frontiers» of the epidermal barrier: prevents skin damage when exposed to unfavorable environmental factors, reduces TEWL, supports the normal microbiome, has antipruritic and anti-inflammatory action.
Modern emollients restore the hydrolipidic layer of the epidermis and prevent the development of dermatitis and skin infection in children. An important role when choosing an emollient is played by its texture, which can be represented by a lotion, cream, balm, ointment. Chemically, creams, lotions and balms are emulsions, i.e. they consist of two immiscible components – fat (oil) and water. In this case, one of the components is in the other in the form of tiny droplets.
Most skin diseases faced by young children are related to the integrity of the epidermis, which is why daily care should be primarily focused on protecting the skin barrier.

Keywords: skin, children, protective skin barriers, microbiome, atopic dermatitis, emollients

For citation: Tamrazova O.B., Dubovets N.F., Tamrazova A.V., Seleznev S.P. Role of emollients in the prevention of skin diseases in young children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):158–166. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-158-166.

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

ВВЕДЕНИЕ

Многочисленные исследования последних десятилетий изменили представление о роговом слое с «непроницаемой оболочки, состоящей их дегенерированных кератиноцитов, единственной функцией которой является формирование механической защиты» на «сложную, динамически развивающуюся структуру, осуществляющую множество высокоорганизованных метаболических ферментативных функций, необходимых для поддержания кожного гомеостаза» [1]. По сути, роговой слой на сегодняшний день рассматривается как ключевой игрок и регулятор биологических процессов кожных покровов. Повреждение структуры рогового слоя может приводить к развитию контактных дерматитов и аллергодерматозов, инфицированию и сухости кожи. Наука о структуре и функциях рогового слоя получила название «корнеобиология». Термин «корнеотерапия» был впервые введен американским дерматологом, профессором А.М. Клигманом в середине 1960-х гг. В своих работах он отмечал, что роговой слой – это «умная ткань», которая является биосенсором внешних изменений окружающей среды, адаптивно восстанавливающая гомеостатическое равновесие [2]. Восстановление и поддержание нормального функционирования рогового слоя формирует концепцию корнеотерапии – комплекс профилактических воздействий, заключающихся в правильном подборе и использовании наружных увлажняющих средств. Эмоленты (смягчающие или увлажняющие средства) – это липидосодержащие вещества (мази и кремы), не содержащие в своем составе фармакологически активных веществ, но при применении которых отмечается выраженный профилактический и лечебный эффект. Эмолент наносится на кожу с целью смягчения, увлажнения и восстановления ее барьерной функции [1].

На сегодняшний день современные увлажняющие средства характеризуются эффективностью, безопасностью, отсутствием побочных эффектов при применении, высокой комплаентностью, длительным сроком хранения и совместимостью с другими средствами ухода и наружной терапии. Эмоленты помогают поддерживать соответствующее увлажнение кожи, восполняют недостаток эпидермальных липидов, обеспечивая защиту от неблагоприятных факторов среды [3, 4]. Они применяются для ухода за сухой, чувствительной кожей, при атопическом дерматите (АтД), псориазе, ихтиозе. Эмоленты способствуют продлению ремиссии, повышают эффективность противовоспалительной терапии, помогают купировать зуд и устраняют шелушение [5, 6]. Несмотря на то что на сегодняшний день многочисленные исследования подтверждают значение эмолентов в базовом уходе за кожей здоровых грудных детей, данный вопрос продолжает вызывать дискуссию [7].

Кожа детей намного тоньше и нежнее, чем кожа взрослых. Она склонна к чрезмерной сухости, раздражению, аллергическим реакциям и воспалению [8]. Для детей младшего возраста очень важно минимизировать риск подобных проявлений. Современные эмоленты восстанавливают гидролипидный слой эпидермиса и предотвращают развитие дерматитов (в т. ч. и АтД) и инфицирование кожи у детей.

ПРИМЕНЕНИЕ УВЛАЖНЯЮЩИХ СРЕДСТВ У ДЕТЕЙ

Кожа новорожденного и грудных детей имеет множество структурных и функциональных отличий от таковой

у взрослого (*рис. 1*). В исследованиях было показано, что эпидермис ребенка в несколько раз тоньше, чем у взрослого. У детей отмечается дефицит компонентов естественного увлажняющего фактора (NMF) и сниженный синтез липидов, что приводит к более быстрой дезорбции воды. Одним из основных показателей состоятельности эпидермального барьера и его нормального функционирования является скорость трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ), которая у детей младшего возраста значительно выше, чем у взрослых. Анатомо-физиологические особенности детской кожи во многом объясняют ее повышенную чувствительность к внешним раздражителям, аллергенам и инфекционным агентам. При отсутствии ухода у ребенка может развиться сухость кожи, АтД, пеленочный дерматит, пиодермии и т. д.

Эпидермис играет важную роль в защите организма от негативных воздействий внешней среды. Особую роль в осуществлении данных функций играет роговой слой. Защитные механизмы кожи многоступенчатые и включают в себя 5 защитных барьеров, отвечающих за поддержание целостности и выполнение основных функций кожного покрова.

В национальных рекомендациях педиатров различных стран отмечено, что регулярное применение эмолентов у детей раннего возраста способствует созреванию и функциональной стабильности эпидермиса, а также профилактике и защите от развития аллергодерматозов и инфекционных дерматитов [9, 10].

Рекомендации педиатров по базовому уходу за кожей новорожденных и детей грудного возраста подтверждены многочисленными исследованиями и научно обоснованны. Раннее назначение эмолентов у детей раннего возраста способствует функциональной стабильности 5 защитных «рубежей» эпидермального барьера (*рис. 2*): препятствует повреждению кожного покрова при воздействии неблагоприятных факторов внешней среды, уменьшает ТЭПВ, поддерживает нормальный микробиом, оказывает противозудное и противовоспалительное действие.

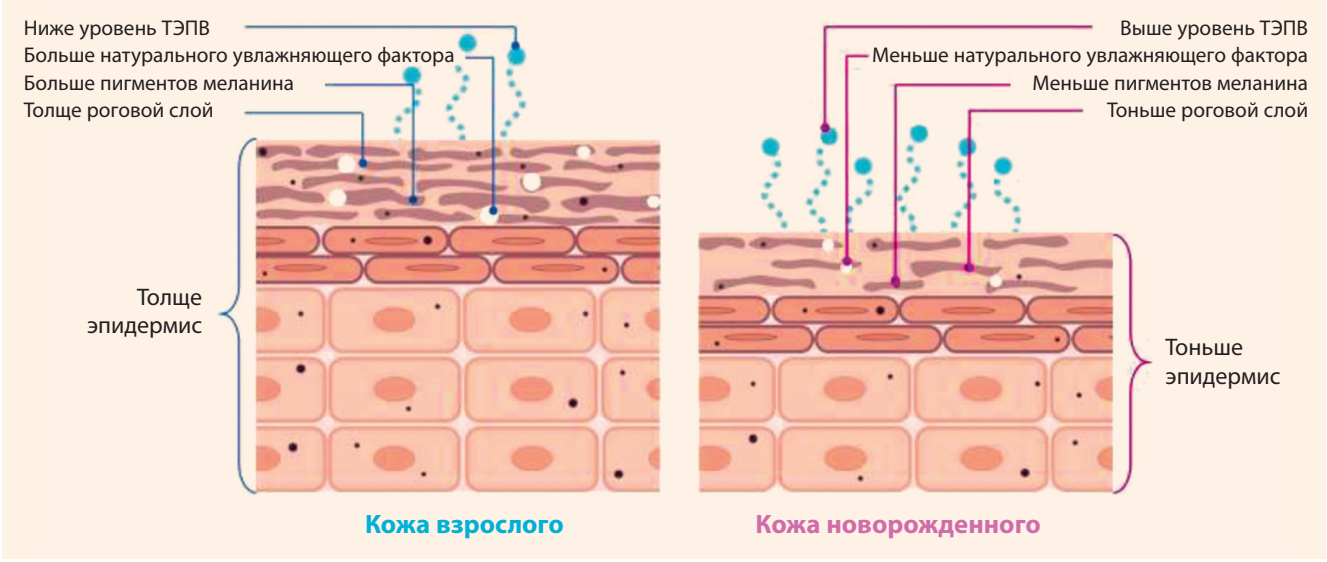
1. Формирование нормального микробиома кожи

Важнейшим компонентом кожного барьера является нормальный микробиом (нормофлора), т. е. совокупность всех микроорганизмов на коже человека. Нормальный микробный «макияж» играет ключевую роль в поддержании кожного гомеостаза и в состоянии местного иммунитета, регулируя экспрессию провоспалительных цитокинов. Микробиом здоровой кожи подавляет патогенные микроорганизмы.

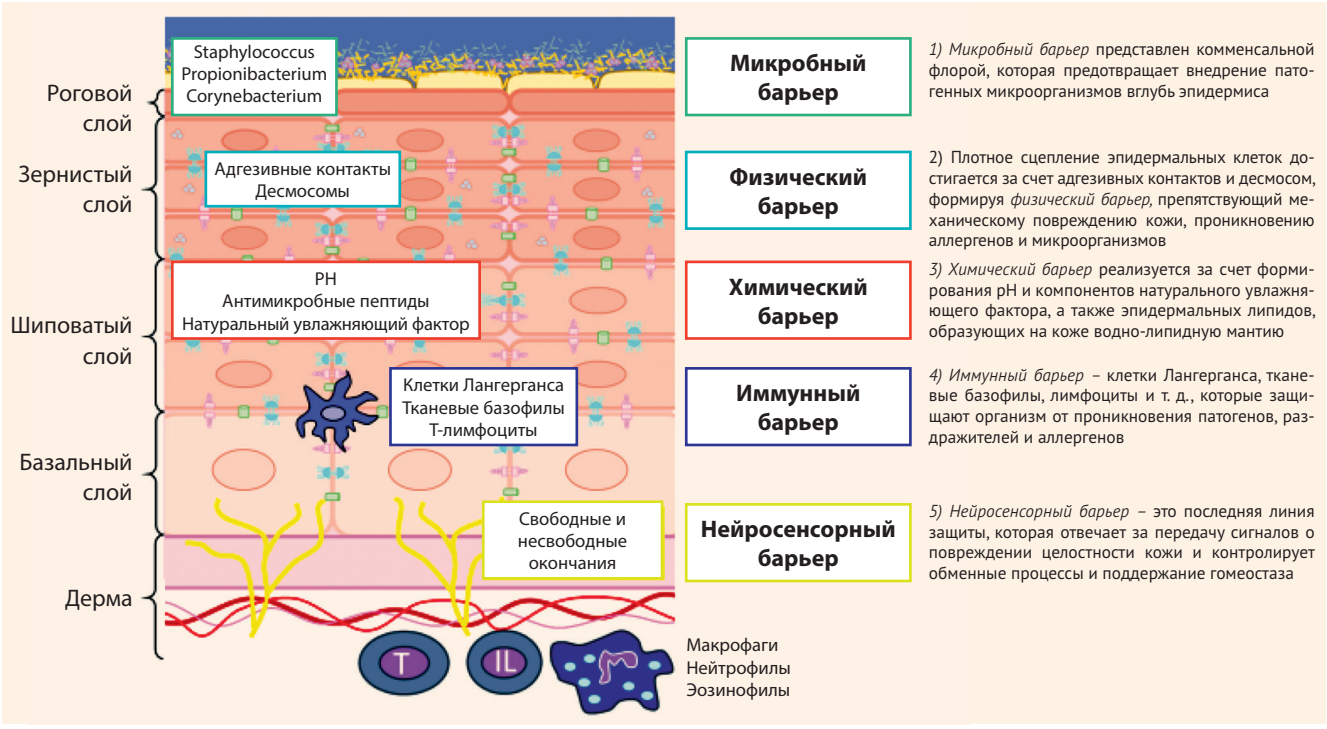
Микробиом кожи новорожденного ребенка характеризуется ограниченным количеством присутствующих видов микроорганизмов. Со временем дети «собирают» разнообразные микроорганизмы из окружающей среды и при контакте с другими людьми (родителями). Микробиом детской кожи очень чувствителен к внешним и внутренним изменениям, например к неблагоприятным метеоусловиям, агрессивным моющим средствам, перегреву и т. д. [11, 12].

Снижение видового разнообразия и уменьшение степени колонизации комменсальных бактерий в микробиоме кожи негативно влияет на выработку антимикробных пептидов (АМП) кератиноцитами [13] и способствует колонизации кожи S. aureus и другими патогенами. Нарушение микробиома кожи может приводить к развитию гнойничковых заболеваний у ребенка и явиться независимым фактором риска развития АтД [14]. Наиболее значимую роль в дисбиозе кожных покровов играет золотистый стафилококк. Токсины, вырабатываемые S. aureus, способствуют возникновению воспалительной реакции и дисфункции кожного барьера через активацию медиаторов воспаления, повреждение корнеодесмосом и самих кератиноцитов [15, 16].

● ***Рисунок 1.*** Анатомо-функциональные отличия кожи новорожденных и взрослых
● ***Figure 1.*** Anatomical and functional differences between the skin of newborns and adults



● ***Рисунок 2.*** Пять защитных барьеров эпидермиса
● ***Figure 2.*** Five protective barriers of the epidermis



Многочисленные исследования подтвердили важную роль эмолентов в формировании нормального микробиома. Так, было отмечено, что регулярное применение увлажняющих средств не только приводит к увеличению индекса Шеннона (видового богатства сообществ микроорганизмов) и общего числа различных бактериальных таксонов (плотность покрытия кожных покровов, рассчитанная по формуле Чао), но и способствует снижению pH кожного покрова [17]. В других исследованиях было доказано, что физиологические липиды, аналогичные липидам эпидермального барьера, обладают антимикробной активностью в отношении ряда патогенных бактерий и грибов, колонизирующих кожные покровы [18]. Исследования, проведенные в Японии и Филиппинах, показали, что уровень контаминации *S. aureus* на пораженной коже у младенцев и взрослых с атопическим дерматитом после применения увлажняющих средств 2 раза в день в течение 1–4 мес. снижается на 50–78% [19], а использование смягчающих средств у недоношенных новорожденных снижает риск кожных инфекций [20].

Применение у детей современных эмолентов, в состав которых входят лизаты непатогенных бактерий и растительные компоненты, подавляющие рост золотистого стафилококка, оказались эффективными в нормализации микробиома и снижении контаминации патогенной флоры у детей с АтД. Так, при применении эмолентов с 5%-ным лизатом непатогенных бактерий Vitreoscilla filiformis, назначаемых у пациентов с АтД в проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании, было доказано, что применение данного увлажняющего средства оказывало противовоспалительное действие и значительно влияло на качественные и количественные характеристики микробной колонизации, подавляя колонизацию кожи *S. aureus* [21].

Таким образом, исследователи пришли к выводу, что регулярное применение эмолентов у грудных детей способствует поддержанию микробного барьера, защищающего кожу ребенка от развития аллергических и инфекционных заболеваний [22].

2. Укрепление физического барьера

Строение рогового слоя нередко описывают схематичной моделью (M. Elias, 1983), сравнивая с кирпичной кладкой, в которой плотные роговые пластинки – это кирпичи, а эпидермальные липиды, окружающие пластинки, являются цементом, который плотно скрепляет кирпичи. Однако данная модель не учитывает многочисленные корнеодесмосомы и липидные мостики, которые способствуют большему соединению билипидных эпидермальных пластов «цемента» с роговыми пластинками, в процессе которого формируются роговые конверты. Роговой конверт представляет собой барьерную структуру, расположенную под мембраной кератиноцитов и состоящую из плотно переплетенных нерастворимых протеинов с прикрепленными к ним экстрацеллюлярными липидами. Полноценное осуществление барьерной функции зависит от состоятельности рогового конверта кожи [23]. У детей кожа очень нежная и барьер несовершенен – в поверхностных слоях эпидермиса отмечаются незрелые роговые конверты. Данная структурная особенность у детей способствует быстрому повреждению кожи на открытых участках после воздействия на кожу неблаго-

приятных метеофакторов, например холодного воздуха в зимнее время. В исследованиях было отмечено, что нанесение эмолентов в течение нескольких дней приводит к быстрому созреванию оболочек корнеоцитов и значительно улучшает барьерные функции кожи, приводя к снижению ТЭПВ [24]. ТЭПВ является важным показателем, отражающим потерю (испарение) воды с кожной поверхности, и напрямую зависит от степени созревания эпидермиса ребенка, количества эпидермальных липидов и хумиктантных свойств кожи (гидратации). Чем ниже ТЭПВ, тем лучше развит физический барьер кожного покрова [25].

Сразу после рождения у новорожденных отмечаются высокие значения ТЭПВ, что связывают с функциональной адаптацией кожи к сухой и газообразной внеутробной среде [26]. ТЭПВ у новорожденного с гестационным возрастом менее 33 нед. в 15 раз больше, чем у доношенного ребенка, вследствие несформированного барьера рогового слоя. Высокая степень испарения влаги с кожной поверхности у ребенка является неблагоприятным признаком и может приводить не только к развитию различных дерматозов, но и способствовать общему обезвоживанию, дисбалансу электролитов и термической нестабильности.

Интересным исследованием, доказывающим роль ухода в развитии АтД в раннем детстве, явилось когортное исследование, проведенное в 2015 г., по оценке барьерной функции кожи у детей в период новорожденности и раннего младенчества. При обследовании 1 903 здоровых новорожденных на 2-й день жизни и в 2-месячном возрасте было выявлено, что повышенный уровень ТЭПВ, отмеченный в первые дни после рождения, является предшественником клинических проявлений АтД. Данные результаты стали доказательством не только важности роли эпидермального барьера в развитии АтД, но и того, что повышенная ТЭПВ может являться биомаркером нарушения кожного барьера, определение которого может помочь выявить детей из группы риска, которым требуется специальный уход для предотвращения эпикутанного попадания аллергена [27].

В других рандомизированных клинических исследованиях было доказано, что группа новорожденных, которым после купания наносили на кожу увлажняющее средство, имела более низкий показатель ТЭПВ по сравнению с младенцами, которых купали только в воде [28]. Присутствие в эмолентах физиологических липидов и компонентов натурального увлажняющего фактора способствует укреплению физического барьера и контролю на ТЭПВ.

3. Укрепление химического барьера

Нанесение эмолентов не только предотвращает сухость и повреждение кожи, препятствуя испарению влаги, но и дополнительно поддерживает барьерную функцию эпидермиса вследствие включения в метаболизм экзогенных липидов [29]. Наиболее значимо формируют химический барьер увлажняющие средства, в состав которых входят физиологические липиды, ненасыщенные жирные кислоты, ниацинамид, стимулирующий синтез собственных липидов, а также компоненты натурального увлажняющего фактора (мочевина, гиалуроновая кислота, глицерин и т. д.). Данные компоненты глубоко проникают в роговой слой, формируют сшивки билипидных пластов, усиливают липогенез в эпидермисе, стимулируют синтез филаггрина. Одним из результатов такого воздействия эмолентов на кожный покров является изменение pH поверхности кожи в слабокислую сторону, которое приводит к элиминации патогенной флоры и нормализации кожного метаболизма. Доказано, что использование увлажняющих средств, содержащих в своем составе физиологические липиды, оказывает положительное влияние на структуру липидного матрикса, замещая недостающие компоненты и способствуя синтезу новых эпидермальных липидов [30].

4. Нормализация иммунологических процессов в эпидермисе

Эпидермис активно участвует во множестве гомеостатических реакций, и роговой слой является важнейшим слоем, регулирующим данные реакции. Роговой слой осуществляет функции регуляции врожденного и адаптивного иммунитета: представляет собой богатый резервуар цитокинов, включая IL8, IL6, IL-10, TNFa и др., антимикробных пептидов и метаболитов комменсальной флоры. В исследованиях доказано, что при проникновении фрагментов рогового слоя в дерму (при экскориациях, ксерозе кожи, разрыве эпидермальных кист и комедонов) развиваются воспалительные реакции [31, 32]. Кератиноциты и другие резидентные клетки эпидермиса продуцируют цитокины, которые отвечают за контроль клеточной коммуникации. Передача сигналов цитокинов может привести к множественным негативным последствиям для барьерной функции кожи. Таким образом, нарушенная экспрессия цитокинов и воспаление повреждают эпидермальный барьер, что наблюдается при многочисленных хронических дерматозах включая АтД, дерматиты, псориаз. Повышение уровня ТЭПВ и развитие ксероза кожи является значимым маркером воспаления [33].

В исследованиях было доказано, что качественное и количественное изменения церамидов в эпидермисе, которые являются основной причиной дисфункции кожного барьера, напрямую ассоциированы с иммунными нарушениями. Было отмечено, что уровни эпидермальных липидов (свободных сфингоидных оснований, сфингозина и сфинганина, а также их церамидов и глюкозилцерамидов в роговом слое), отражающие барьерную функцию кожи, взаимосвязаны с местной цитокиновой средой. У пациентов с АтД снижение церамидов (1-го и 3-го подклассов) коррелировало с выраженностью воспаления (цитокинами, участвующими во врожденном Th-1 и Th-2 иммунном ответе) и нарушением барьерной функцией кожи (снижением ТЭПВ). Увлажняющие средства опосредованно оказывают противовоспалительное действие, нормализуя иммунологические процессы в кожных покровах [34].

Также факт противовоспалительного действия эмолентов подтверждают многочисленные исследования,

доказывающие, что сочетанное назначение топических кортикостероидных гормонов (ТКСГ) в сочетании с корнеотерапией при воспалительных дерматозах потенцирует противовоспалительный эффект гормонов. Так, при оценке эффективности лечения при терапии хронических дерматозов отмечено, что назначение ТКСГ 2 раза в день по силе противовоспалительного действия соответствует однократному нанесению ТКСГ в сочетании с эмолентом [35].

Другие исследования, опосредованно доказывающие противовоспалительные свойства эмолентов, показывают, что ежедневное применение увлажняющих средств в грудном возрасте снижает частоту возникновения АтД при отягощенном семейном анамнезе как у недоношенных, так и у детей, рожденных в срок [36]. Таким образом, регулярное применение эмолентов у детей грудного возраста является не только профилактикой развития воспалительных дерматозов, но и может быть применено в комплексной терапии данных состояний.

5. Противозудное действие

На сегодняшний день около половины людей в мире (согласно проведенным исследованиям в разных странах) заявляет о повышенной чувствительности кожи. Чувствительная кожа, или нейросенсорный дискомфорт, – это субъективная оценка состояния кожи, которая отличается повышенной реактивностью в ответ на воздействие неспецифических раздражающих факторов (холод, тепло, ветер, вода и т. д.). Патофизиология чувствительной кожи полностью не выяснена, однако признано, что это состояние не имеет иммунологического или аллергического происхождения. Учитывая тот факт, что кожа и нервная система развиваются из единого зародышевого листка и патогенез многих дерматозов имеет общие механизмы развития, то взаимосвязь каналов TRP-афферентных нейронов с ЦНС и кератиноцитами не вызывает сомнения [37]. Современные представления о патофизиологии чувствительной кожи рассматривают два взаимосвязанных фактора, определяющих повышенную чувствительность кожных покровов: изменение рогового слоя и особенности нервной системы. Основная гипотеза, описывающая механизмы развития чувствительной кожи, – это увеличение проницаемости рогового слоя, которое приводит к большему проникновению ирритантов, раздражению нервных окончаний и потере влаги. У людей с повышенной ТЭПВ отмечается более низкий порог чувствительности к раздражающим факторам, что способствует большей частоте развития различных дерматозов, в т. ч. и АтД [38]. Между толщиной рогового слоя и проницаемостью кожи выявляется обратная зависимость. У пациентов с сухой и поврежденной кожей отмечается большая плотность нервных окончаний, увеличение высвобождения нейромедиаторов и изменение центральной обработки информации о раздражителях (аберрантное нейросенсорное восприятие). Тонкий и поврежденный роговой слой способствует проникновению веществ, провоцирующих выброс цитокинов, лейкотриенов и простагландинов. Эти медиаторы стимулируют образование нейротрансмиттеров, которые, в свою очередь, активируют нервные окончания и вызывают ощущение зуда. В исследованиях было отмечено, что степень чувствительности значительно повышается при дефиците в коже церамидов [39]. Регулярное применение эмолентов является первой линией терапии у пациентов с чувствительной кожей, которая способствует восстановлению кожного барьера и купированию неприятных субъективных ощущений [40].

У новорожденных и детей грудного возраста отмечается тонкий и рыхлый роговой слой, слаборазвитый зернистый слой, синтезирующий мало эпидермальных липидов, что объясняет повышенную чувствительность детской кожи, склонной к раздражению, сопровождающуюся зудом. Назначение эмолентов способно восстановить кожный барьер, уменьшить восприимчивость кожных покровов к неблагоприятным внешним факторам [41].

ТИПЫ УВЛАЖНЯЮЩИХ СРЕДСТВ

На сегодняшний день в дерматологии применяются различные увлажняющие средства, которые можно классифицировать по разнообразным признакам. Важную роль при выборе эмолента играет его текстура, которая может быть представлена молочком, кремом, бальзамом, мазью. С химической точки зрения крем, молочко и бальзамы являются эмульсией, т. е. состоят из двух несмешиваемых компонентов – жира (масла) и воды. При этом один из компонентов находится в другом в виде мельчайших капель. Тип «масло в воде» представляет собой эмоленты с «легкими» текстурами – жидкие кремы, смываемые водой. Они не препятствуют испарению жидкости, обладают мягким увлажняющим и смягчающим действием, хорошо переносятся, легко абсорбируются. Тип «вода в масле» характеризует собой эмоленты с «насыщенными» текстурами – жирные кремы и бальзамы, которые плохо смываются водой с кожных покровов. Большое количество жировых компонентов в увлажняющем средстве препятствует испарению влаги, создает более толстую жировую пленку, которая смягчает кожу, а также способствует более глубокому проникновению липидных компонентов.

Эмоленты могут быть представлены и мазевой формой. Мазью в дерматологии называют текстуру, основой которой является жир или жироподобное вещество. Увлажнение кожи при применении мази достигается путем окклюзионного воздействия, которое приводит к практически полному прекращению трансэпидермальной потери воды, что повышает гидратацию кожных покровов и устраняет сухость.

Эмоленты также отличается и по составу, и по способу «удержания» воды в кожных покровах. Разделение эмолентов на следующие категории несколько условно, т. к. в современных увлажняющих средствах могут одновременно присутствовать различные компоненты и, следовательно, выделение групп более ориентировано на преимущественном способе гидратации кожных покровов.

Липидовосполняющие средства. Основные жировые компоненты в эмолентах представлены физиологическими липидами, т. е. теми липидами, которые составляют основу эпидермального липидного барьера человека: жирные кислоты (в т. ч. и ненасыщенные), холестерин, керамиды. Данные увлажняющие средства хорошо проникают в кожные покровы и встраиваются в билипидные пласты, формируя роговые конверты поверхностных слоев эпидермиса. Нередко источником физиологических липидов являются натуральные компоненты: ланолин, растительные масла и т. д. [42].

Хумиктанты. Увлажняющие средства данной группы содержат в своем составе компоненты, которые привлекают и «удерживают» молекулы воды в поверхностных слоях кожи. Эффективная гидратация кожных покровов может быть осуществлена за счет введения в эмолент компонентов натурального увлажняющего фактора (мочевины, глицерина, гиалуроновой кислоты и т. д.), а также сорбита, пантенола, пропилен гликоля, а также альфа-гидроксикислот. Благодаря своим гигроскопическим свойствам увлажнители накапливают воду в роговом слое эпидермиса, формируя необходимый эффект увлажнения. Хумиктанты наиболее эффективны при состояниях, сопровождающихся выраженным ксерозом кожи: атопическом дерматите, вульгарном ихтиозе, после инсоляции [42, 43].

Окклюзионные средства. Наиболее выраженным окклюзионным свойством обладают мазевые средства и масла. При добавлении в эмолент вазелина, парафина, минерального масла, пчелиного воска и т. д. создается неактивный слой на поверхности кожи, физически блокирующий трансэпидермальную потерю воды. Наиболее выражен окклюзионный эффект у вазелина. При минимальной концентрации (5%) вазелин уменьшает TEWL более чем на 98%. Для достижения наиболее значительного эффекта окклюзии увлажняющее средство рекомендовано наносить на влажную кожу, создавая гидрофобный барьер [44]. Эмоленты данной группы применяются при выраженном ксерозе кожи, причиной которого стало воздействие внешних факторов (например, длительный контакт с водой, холод, ветер и т. д.), а также в качестве защитного средства, если невозможно предотвратить негативное воздействие повреждающих кожу факторов (например, в зимнее время года перед выходом ребенка на улицу). Длительное применение данных средств на кожные покровы не рекомендовано, т. к. выраженная окклюзия может нарушать метаболические процессы в эпидермисе, оказывать комедогенное действие и способствовать развитию гнойничковых заболеваний.

Протеинсодержащие средства. В данную группу включены увлажняющие средства, в состав которых входит коллаген, эластин и кератин-белковые молекулы с низким молекулярным весом, обладающие выраженной хумиктантной активностью [43].

Эмоленты, содержащие белковые компоненты, редко применяются в педиатрической практике. Данные средства чаще используются у взрослых с целью антивозрастной коррекции.

ВЫБОР ЭМОЛЕНТОВ

Выбор эмолентов для детей грудного возраста должен быть индивидуален. Прежде всего, увлажняющие средства должны быть адаптированы к особенностям климата и к временам года. Так, в зимнее время рекомендовано применять эмоленты, наиболее богатые липидными компонентами, а летом – увлажняющие средства легких текстур. В качестве эмолентов можно использовать специальные детские масла (во время и после купания, при массаже).

Идеальными для грудных детей следует рассматривать эмоленты, которые способствуют укреплению всех имеющихся естественных защитных барьеров кожного покрова (микробиома, химического, физического, иммунологического и нейросенсорного барьера) и тем самым – профилактике развития АтД и пиодермий.

При выборе эмолентов для новорожденных и грудных детей предпочтение следует отдавать средствам, которые были специально разработаны для кожи маленьких детей. Косметические средства линейки Lipikar (La Roche-Posay) были одобрены дерматологами и педиатрами для детей с рождения. Новый липидовосстанавливающий бальзам Lipikar Baume AP+M представляет собой инновационный эмолент, поддерживающий все защитные «рубежи» кожного барьера ребенка. Данный эмолент полностью отвечает современным требованиям, предъявляемым на сегодняшний день к увлажняющим средствам, и относится к категории «эмолент-plus» [45].

Так, масло карите представляет собой липиды, аналогичные физиологическим липидам эпидермального барьера; глицерин относится к компонентам NMF и оказывает влагосберегающее (хумиктантное) действие; ниацинамид способствует синтезу собственных липидов кератиноцитами зернистого слоя, а термальная вода La Roche-Posay оказывает противовоспалительное и противозудное действие.

Lipikar AP+M отличается от традиционных увлажняющих средств не только качественным, сбалансированным составом физиологических липидов, но и инновационной разработкой, поддерживающей нормальный микробиом кожи. В его состав входит эксклюзивный запатентованный активный компонент Aqua Posae Filiformis, лизат грамотрицательных бактерий Vitreoscilla filiformis, выращенный в термальной воде La Roche-Posay. Доказано, что лизат V. filiformis нормализует микробиом и оказывает прямое иммуномодулирующее действие [21].

Новым компонентом бальзама стал растительный экстракт *Microresyl*, который ингибирует формирование биопленки и подавляет колонизацию S. aureus. Применение данного бальзама рекомендовано не только пациентам, страдающим АтД, но и детям грудного возраста в качестве средства для ухода за кожей с целью профилактики ирритантных дерматитов, пеленочного дерматита, а также инфицированных дерматозов.

Бальзам следует наносить ежедневно в зависимости от потребности 1–2 раза в день на сухую кожу, на любой

участок кожного покрова, в т. ч. и на лицо, предварительно очищенное средством, не содержащим мыла. Для данной цели рекомендовано использование Lipikar Syndet AP+ – липидовосполняющего очищающего крем-геля. Средство не содержит парабенов, красителей и отдушек и может использоваться у младенцев, детей и взрослых.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Строение кожи новорожденного существенно отличается от таковой у взрослого и имеет много признаков анатомической и функциональной незрелости. Большинство кожных заболеваний, с которыми сталкиваются дети раннего возраста, связано с нарушением целостности эпидермиса, и именно поэтому ежедневный уход должен быть в первую очередь ориентирован на защиту кожного барьера. Разработанная компанией La Roche-Posay линейка Lipikar эффективна, обладает доказанным профилем безопасности и может быть рекомендована для базового ухода за новорожденными и детьми грудного возраста.

Поступила / Received 15.01.2020
Поступила после рецензирования / Revised 29.01.2021
Принята в печать / Accepted 01.02.2021

Список литературы / References

1. Kligman A.M. Corneobiology and corneotherapy – a final chapter. *Int J Cosmet Sci*. 2011;33(3):197–209. doi: 10.1111/j.1468-2494.2011.00644.x.
2. Kligman A.M. Biology of the stratum corneum. In: Montagna W. (ed.). *The Epidermis*. New York: Academic Press Inc.; 1964.
3. van Zuuren E.J., Fedorowicz Z., Christensen R., Lavrijsen A., Arents B.W.M. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2(2):CD012119. doi: 10.1002/14651858.CD012119.pub2.
4. Ridd M.J., Wells S., Edwards L., Santer M., MacNeill S., Sanderson E. et al. Best emollients for eczema (BEE) – comparing four types of emollients in children with eczema: protocol for randomised trial and nested qualitative study. *BMJ Open*. 2019;9(11):e033387. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033387.
5. van Os-Medendorp H., Deprez E., Maes N., Ryan S., Jackson K., Winders T. et al. The role of the nurse in the care and management of patients with atopic dermatitis. *BMC Nurs*. 2020;19(1):102. doi: 10.1186/s12912-020-00494-y.
6. Danby S.G., Andrew P.V., Brown K., Chittock J., Kay L.J., Cork M.J. An Investigation of the Skin Barrier Restoring Effects of a Cream and Lotion Containing Ceramides in a Multi-vesicular Emulsion in People with Dry, Eczema-Prone, Skin: The RESTORE Study Phase 1. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10(5):1031–1041. doi: 10.1007/s13555-020-00426-3.
7. Perrett K., Peters R. Emollients for prevention of atopic dermatitis in infancy. *Lancet*. 2020;395(10228):923–924. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33174-5.
8. Тамразова О.Б. Особенности ухода за кожей новорожденных детей. *Педиатрия. Consilium medicum*. 2014;(1):77–82. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=21515561&.
Tamrazova O.B. Peculiarities of skin care for newborn children. *Pediatriya. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum*. 2014;(1):77–82. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=21515561&.
9. Кубанов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Амбарчян Э.Т., Аршинский М.И. и др. *Атопический дерматит: клинические рекомендации*. М.; 2020. 75 с. Режим доступа: http://www.nrcii.ru/specialistam/klinrecommend/atopic_dermatitis_2020.pdf.
Kubanov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaitov R.M., Ilina N.I., Ambarchyan E.T., Arshinskiy M.I. et al. *Atopic dermatitis: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 75 p. (In Russ.) Available at: http://www.nrcii.ru/specialistam/klinrecommend/atopic_dermatitis_2020.pdf.
10. Brandon D., Hill C.M., Heimall L., Lund C.H., Kuller J., McEwan T., New K. Neonatal Skin Care: Evidence-Based Clinical Practice Guideline. 4th ed. Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal. Nurses; 2018. Available at: https://awhonn.org/store/ViewProduct.aspx?id=11678739.
11. Capone K.A., Dowd S.E., Stamatas G.N., Nikolovski J. Diversity of the human skin microbiome early in life. *J Invest Dermatol*. 2011;131(10):2026–2032. doi: 10.1038/jid.2011.168.
12. Scharschmidt T.C., Vasquez K.S., Truong H.A., Gearty S.V., Pauli M.L., Nosbaum A. et al. A Wave of Regulatory T Cells into Neonatal Skin Mediates Tolerance to Commensal Microbes. *Immunity*. 2015;43(5):1011–1021. doi: 10.1016/j.immuni.2015.10.016.
13. Gallo R.L., Hooper L.V. Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(7):503–516. doi: 10.1038/nri3228.
14. Park K.D., Pak S.C., Park K.K. The Pathogenetic Effect of Natural and Bacterial Toxins on Atopic Dermatitis. *Toxins (Basel)*. 2016;9(1):3. doi: 10.3390/toxins9010003.
15. Nakatsuji T., Chen T.H., Two A.M., Chun K.A., Narala S., Geha R.S. et al. Staphylococcus aureus Exploits Epidermal Barrier Defects in Atopic Dermatitis to Trigger Cytokine Expression. *J Invest Dermatol*. 2016;136(11):2192–2200. doi: 10.1016/j.jid.2016.05.127.
16. Kennedy E.A., Connolly J., Hourihane J.O., Fallon P.G., McLean W.H.I., Murray D. et al. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(1):166–172. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.029.
17. Glatz M., Jo J.H., Kennedy E.A., Polley E.C., Segre J.A., Simpson E.L., Kong H.H. Emollient use alters skin barrier and microbes in infants at risk for developing atopic dermatitis. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192443. doi: 10.1371/journal.pone.0192443.
18. Bibel D.J., Miller S.J., Brown B.E., Pandey B.B., Elias P.M., Shinefield H.R., Aly R. Antimicrobial activity of stratum corneum lipids from normal and essential fatty acid-deficient mice. *J Invest Dermatol*. 1989;92(4):632–638. doi: 10.1111/1523-1747.ep12712202.
19. Inoue Y., Nakagawara R., Kambara T., Tanaka K., Seki K., Enomoto H. et al. Prevalence of atopic dermatitis in Japanese infants treated with moisturizer since birth and its relation to FLG mutations. *Eur J Dermatol*. 2013;23(2):288–289. doi: 10.1684/ejd.2013.1960.
20. Darmstadt G.L., Ahmed S., Ahmed A.S., Saha S.K. Mechanism for prevention of infection in preterm neonates by topical emollients: a randomized, controlled clinical trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(11):1124–1127. doi: 10.1097/INF.0000000000000423.
21. Gueniche A., Knaudt B., Schuck E., Volz T., Bastien P., Martin R. et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium Vitreoscilla filiformis lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol*. 2008;159(6):1357–1363. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08836.x.
22. Baurecht H., Rühlemann M.C., Rodríguez E., Thielking F., Harder I., Erkens A.S. et al. Epidermal lipid composition, barrier integrity, and eczematous inflammation are associated with skin microbiome configuration. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(5):1668–1676.e16. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.019.
23. Harding C.R., Long S., Richardson J., Rogers J., Zhang Z., Bush A., Rawlings A.V. The cornified cell envelope: an important marker of stratum corneum maturation in healthy and dry skin. *Int J Cosmet Sci*. 2003;25(4):157–167. doi: 10.1046/j.1467-2494.2003.00175.x.
24. Hirao T., Takahashi M., Kikuchi K., Terui T., Tagami H. A Novel Non-Invasive Evaluation Method of Cornified Envelope Maturation in the Stratum Corneum Provides a New Insight for Skin Care Cosmetics. *IFSCC Mag*. 2003;6(2):103–109.
25. Egawa G., Kabashima K. Barrier dysfunction in the skin allergy. *Allergol Int*. 2018;67(1):3–11. doi: 10.1016/j.alit.2017.10.002.
26. Fluhr J.W., Darlenski R., Lachmann N., Baudouin C., Msika P., De Belilovsky C., Hachem J.P. Infant epidermal skin physiology: adaptation after birth. *Br J Dermatol*. 2012;166(3):483–490. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10659.x.
27. Kelleher M., Dunn-Galvin A., Hourihane J.O., Murray D., Campbell L.E., McLean W.H. et al. Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):930–935. doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.013.
28. Irvin E.J., Miller H.D. Emollient Use in the Term Newborn: A Literature Review. *Neonatal Netw*. 2015;34(4):227–230. doi: 10.1891/0730-0832.34.4.227.
29. Nolan K., Marmur E. Moisturizers: reality and the skin benefits. *Dermatol Ther*. 2012;25(3):229–233. doi: 10.1111/j.1529-8019.2012.01504.x.
30. Van Smeden J., Bouwstra J.A. Stratum Corneum Lipids: Their Role for the Skin Barrier Function in Healthy Subjects and Atopic Dermatitis Patients. *Curr Probl Dermatol*. 2016;49:8–26. doi: 10.1159/000441540.

31. Takematsu H., Ohmoto Y., Tagami H. Decreased levels of IL-1 alpha and beta in psoriatic lesional skin. *Tohoku J Exp Med*. 1990;161(3):159–169. doi: 10.1620/tjem.161.159.
32. Dalziel K., Dykes P.J., Marks R. Inflammation due to intra-cutaneous implantation of stratum corneum. *Br J Exp Pathol*. 1984;65(1):107–115. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6230095.
33. Hänel K.H., Cornelissen C., Lüscher B., Baron J.M. Cytokines and the skin barrier. *Int J Mol Sci*. 2013;14(4):6720–6745. doi: 10.3390/ijms14046720.
34. Toncic R.J., Jakasa I., Hadzavdic S.L., Goorden S.M., Vlugt K.J.G., Stet F.S. et al. Altered Levels of Sphingosine, Sphinganine and Their Ceramides in Atopic Dermatitis Are Related to Skin Barrier Function, Disease Severity and Local Cytokine Milieu. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):1958. doi: 10.3390/ijms21061958.
35. Bleehen S.S., Chu A.C., Hamann I., Holden C., Hunter J.A., Marks R. Fluticasone propionate 0.05% cream in the treatment of atopic eczema: a multicentre study comparing once-daily treatment and once-daily vehicle cream application versus twice-daily treatment. *Br J Dermatol*. 1995;133(4):592–597. doi: 10.1111/j.1365-2133.1995.tb02711.x.
36. Simpson E.L., Chalmers J.R., Hanifin J.M., Thomas K.S., Cork M.J., McLean W.H. et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):818–823. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.005.
37. Chan M. Clinical Review on Sensitive Skin: History, Epidemiology, Pathogenesis and Management. *J Clin Exp Dermatol Res*. 2018;9:4. Available at: https://longdom.org/open-access/clinical-review-on-sensitive-skin-history-epidemiology-pathogenesis-and-management-2155-9554-1000453.pdf.
38. Pinto P., Rosado C., Parreirão C., Rodrigues L.M. Is there any barrier impairment in sensitive skin?: a quantitative analysis of sensitive skin by mathematical modeling of transepidermal water loss desorption curves. *Skin Res Technol*. 2011;17(2):181–185. doi: 10.1111/j.1600-0846.2010.00478.x.
39. Lev-Tov H., Maibach H.I. The sensitive skin syndrome. *Indian J Dermatol*. 2012;57(6):419–423. doi: 10.4103/0019-5154.103059.
40. Farage M.A., Katsarou A., Maibach H.I. Sensitive skin. Sensory, clinical, and physiological factors. In: Borel A.O., Paye M., Maibach H.I. (ed.). *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. 4th ed. CRC Press/Taylor & Francis Group; 2014, pp. 59–69. Available at: https://books.google.ru/books?id=RIvOBQAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=ru#v=onepage&q&f=false.
41. Duarte I., Silveira J.E.P.S., Hafner M.F.S., Toyota R., Pedroso D.M.M. Sensitive skin: review of an ascending concept. *An Bras Dermatol*. 2017;92(4):521–525. doi: 10.1590/abd1806-4841.201756111.
42. Lodén M. Effect of moisturizers on epidermal barrier function. *Clin Dermatol*. 2012;30(3):286–296. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.08.015.
43. Kraft J.N., Lynde C.W. Moisturizers: what they are and a practical approach to product selection. *Skin Therapy Lett*. 2005;10(5):1–8. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15986082.
44. Ghadially R., Halkier-Sorensen L., Elias P.M. Effects of petrolatum on stratum corneum structure and function. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26(3):387–396. doi: 10.1016/0190-9622(92)70060-s.
45. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891.

Информация об авторах:

Тамразова Ольга Борисовна, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; e-mail: anait_tamrazova@mail.ru

Дубовец Наталия Федоровна, врач-педиатр, заведующая приемным отделением, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Тамразова Анаит Варданovна, врач-ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии, Учебно-научный медицинский центр; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а

Селезнев Сергей Павлович, врач-ординатор кафедры онкологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

Information about the authors:

Olga B. Tamrazova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology of the Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Dermatovenerologist, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail: anait_tamrazova@mail.ru

Nataliya F. Dubovets, Pediatrician, Head of the Emergency Department, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Anait V. Tamrazova, Resident of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Central State Medical Academy; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

Sergey P. Seleznev, Resident of the Department of Oncology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-168-172

Клинический случай / Clinical case

Опыт лечения дерматита у детей. Клинические примеры

Н.М. Шарова✉, ORCID: 0000-0002-2239-7235, e-mail: nataliasharova@inbox.ru
С.В. Кукало, ORCID: 0000-0002-2639-6811, e-mail: svetlana_kukalo@inbox.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 119997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Современная наружная терапия дерматозов направлена на контроль над субъективными симптомами, динамикой воспалительных проявлений, достижением и продолжительностью ремиссии. Ступенчатый (поэтапный) подход к лечению дерматозов у детей и взрослых основан на адекватном применении различных наружных форм и средств в соответствии с воспалительными проявлениями и локализацией воспалительного процесса. В статье описаны клинические случаи лечения атопического дерматита у пациентов 8 и 11 лет, и контактного аллергического дерматита у подростка 15 лет с использованием крема метилпреднизолона ацепонат с керамидами в основе, мази такролимус и эмолентных средств. Показана высокая эффективность и безопасность противовоспалительных препаратов для наружного применения. Клинические примеры доказали, что сочетанное применение топических кортикостероидов и эмолентов способствует быстрому уменьшению сухости кожи и зуда, а также интенсивности воспаления. Возможность комбинирования крема метилпреднизолона ацепоната с керамидами в основе один раз в сутки и эмолентные средства с физиологическими липидами повышает эффективность терапии и снижает риски развития побочных эффектов при применении топических кортикостероидов у детей.

Ключевые слова: метилпреднизолона ацепонат, керамиды, такролимус, эмоленты, атопический дерматит

Для цитирования: Шарова Н.М., Кукало С.В. Опыт лечения дерматита у детей. Клинические примеры. *Медицинский совет*. 2021;(1):168–172. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-168-172.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience in the treatment of dermatitis in children. Clinical examples

Natalia M. Sharova✉, ORCID: 0000-0002-2239-7235, e-mail: nataliasharova@inbox.ru
Svetlana V. Kukalo, ORCID: 0000-0002-2639-6811, e-mail: svetlana_kukalo@inbox.ru

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

Abstract

Modern external therapy of dermatoses is aimed at controlling the subjective symptoms, the dynamics of inflammatory manifestations, the achievement and duration of remission. The step-by-step approach to the treatment of dermatoses in children and adults is based on the adequate use of various external forms and means according to the inflammatory manifestations and localization of the inflammatory process. The article describes clinical cases of treatment of atopic dermatitis in patients aged 8 and 11, and contact allergic dermatitis in a 15-year-old adolescent using methylprednisolone aceponate cream with ceramides in its base, tacrolimus ointment and emollients. High efficacy and safety of anti-inflammatory drugs for external use have been shown. Clinical examples have proven that the combined use of topical corticosteroids and emollients contributes to a rapid reduction of skin dryness and itching, as well as the intensity of inflammation. The possibility of combining methylprednisolone aceponate cream with ceramides in the base once a day and emollients with physiological lipids increases the effectiveness of therapy and reduces the risks of side effects when using topical corticosteroids in children.

Keywords: methylprednisolone aceponate, ceramides, tacrolimus, emollients, atopic dermatitis

For citation: Sharova N.M., Kukalo S.V. Experience in the treatment of dermatitis in children. Clinical examples. *Medical Council = Meditsinskiy sovet*. 2021;(1):168–172. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-168-172.

Conflict of interest: authors declare that there is no conflict of interest

© Шарова Н.М., Кукало С.В., 2021

ВВЕДЕНИЕ

Эффективное лечение воспалительных дерматозов, таких как атопический дерматит, псориаз, экзема, контактный аллергический дерматит и др., предполагает использование противовоспалительных средств и средств, способствующих восстановлению кожного барьера. На протяжении многих десятилетий применяются топические кортикостероиды, ингибиторы кальциневрина. Эти средства обладают иммуносупрессивным влиянием, выраженным противовоспалительным действием. Возможность наружного применения этих активных веществ позволила снизить побочные действия, возникающие при системном лечении. Топические кортикостероиды и блокаторы кальциневрина оказывают локальное действие на активированные иммунные клетки в очагах поражения кожи [1].

Современная наружная терапия дерматозов направлена на контроль над субъективными симптомами, динамикой воспалительных проявлений, достижением и продолжительностью ремиссии. Ступенчатый (поэтапный) подход к лечению дерматозов у детей и взрослых основан на адекватном применении различных наружных форм и средств в соответствии с воспалительными проявлениями и локализацией воспалительного процесса [2].

Мы хотим поделиться опытом применения противовоспалительных препаратов для лечения дерматозов у детей: крема Комфодерм К (метилпреднизолона ацепонат с керамидами в основе, далее – МПА), 0,03%-ной мази такролимус (препарат Такропик) и эмолентного средства – специального крема Сенсадерм с физиологическими липидами омега 3–6–9. Керамиды в составе запатентованной основы препарата Комфодерм К способствуют восстановлению эпидермального барьера за счет восполнения липидов и являются проводником активных веществ в дерму [3].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Больной С., 8 лет. Жалобы: сильный зуд, чувство стянутости кожи, снижение аппетита и плохой сон, а также высыпания на коже лица, верхних и нижних конечностей.

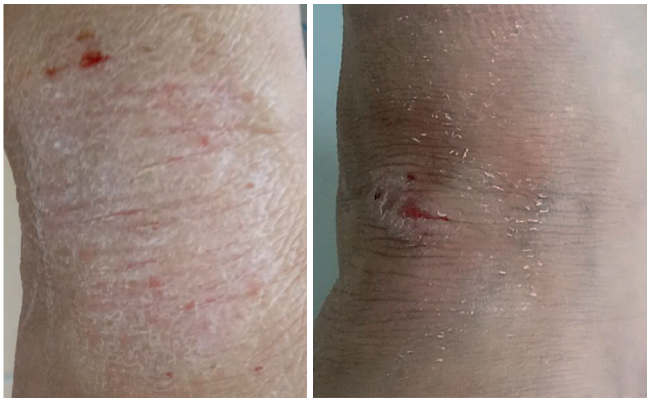
Anamnesis morbi. Болен атопическим дерматитом с 6-месячного возраста. Начало заболевания мать связывает с введением в рацион ребенка прикорма в виде молочных продуктов, соков из свежих фруктов. На коже волосистой части головы возникли желтоватые корочки, затем появились высыпания в виде эритемы и мелкопапулезной сыпи на лице, которые стали распространяться на кожу туловища, конечностей. Рецидивы отмечаются до четырех раз в год в осенне-зимний период, провоцируются стрессами, простудными заболеваниями. Ребенок наблюдается у дерматолога по месту жительства, неоднократно госпитализировался, получал антигистаминные препараты первого поколения, УФ-терапию, наружно – топические стероиды, эмоленты. Мать ребенка страдает бронхиальной астмой.

Status localis. Патологический кожный процесс, распространенный, симметричный, воспалительного характера. Локализуется на коже тыльной поверхности кистей, разгибательной поверхности лучезапястных суставов, на коже в области голеностопных суставов. Представлен эритематозно-сквамозными очагами с нечеткими границами, единичными светло-розовыми папулезными элементами на поверхности, лихенификацией, шелушением, линейными трещинами, экскориациями. Выражена сухость кожи, усилен кожный рисунок на ладонях, обращает внимание периорбитальная пигментация, складки Денье — Моргана. Дермографизм – смешанный.

Диагноз «атопический дерматит, распространенный, стадия обострения» (*рис. 1*).

Рисунок 1. Клинический пример 1. Больной С., 8 лет, атопический дерматит, до лечения

Figure 1. Clinical example 1. Patient C., 8 years old, atopic dermatitis, before treatment



Назначено лечение – крем Комфодерм К (МПА + керамиды в основе) один раз в сутки на основные очаги поражения, для увлажнения кожи применяли специальный крем Сенсадерм с физиологическими липидами 1–2 раза в день или по мере необходимости. На 3-и сут. после назначения наружной терапии улучшились субъективные показатели, больной отметил уменьшение чувства стянутости кожи, снижение интенсивности зуда. К 6-му дню значительно уменьшилась эритема, явления инфильтрации кожи сохранялись. В связи с частыми курсами топических стероидов в анамнезе, пациенту противопоказана длительная терапия топическими стероидами, поэтому на 10 день от начала лечения, после завершения курса применения крема Комфодерм К была назначена 0,03%-ная мазь такролимус (Такропик) два раза в сутки в течение 7 дней, затем кратность нанесения составила один раз в сутки в течение 2 нед. Далее в течение месяца один раз в день три раза в неделю. На протяжении периода проактивного лечения в качестве эмолента продолжали применение специального крема Сенсадерм с физиологическими липидами два раза в сутки. Стоит отметить, что на протяжении всего периода лечения отмечался устойчивый регресс высыпаний, обострений кожного процесса не

наблюдалось. Переносимость препаратов на всем сроке лечения расценена как хорошая, нежелательных явлений не отмечалось (*рис. 2*).

● ***Рисунок 2.*** Клинический пример 1. Больной С., 8 лет, атопический дерматит, после лечения
● ***Figure 2.*** Clinical example 1. Patient C., 8 years old, atopic dermatitis, after treatment



КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Больной А., 11 лет. Жалобы: сильный зуд и высыпания на коже лица, верхних и нижних конечностей.

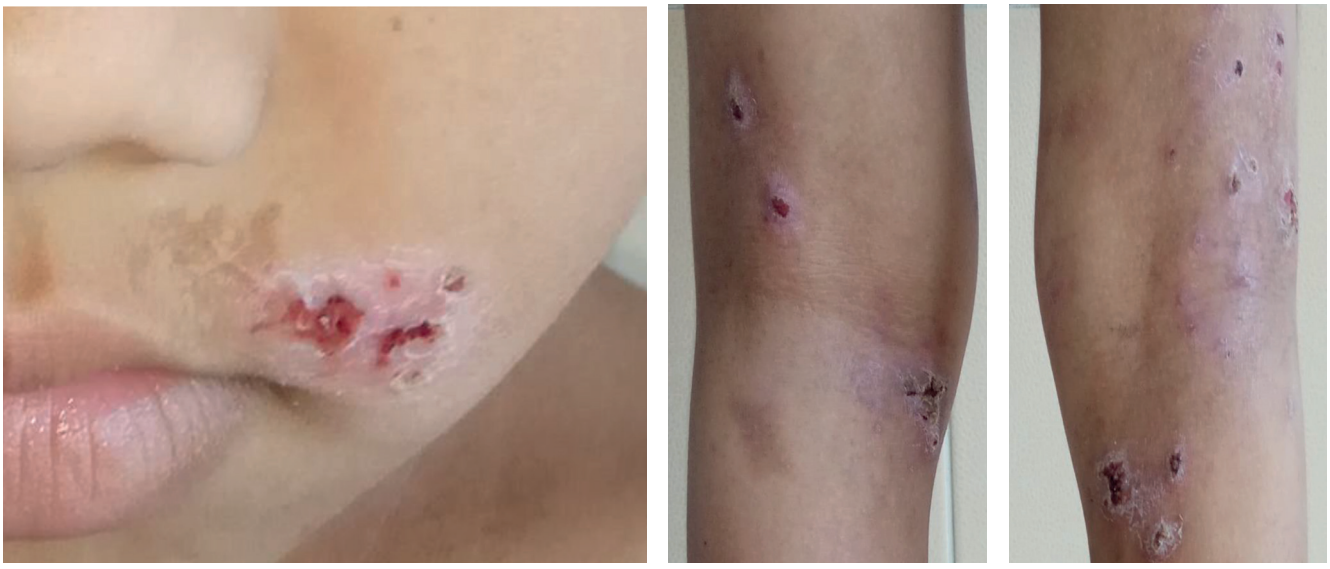
Anamnesis morbi. Ребенок от первой беременности, роды срочные, физиологические. С рождения на искусственном вскармливании. Со слов матери, у ребенка непереносимость белка коровьего молока, в старшем возрасте ухудшения наблюдались при приеме в пищу орехов, шоколада, цитрусовых, меда. Болен атопическим дерматитом с 4-месячного возраста. Впервые высыпания появились на волосистой части головы, на лице, задней поверхности шеи, затем процесс распространился на кожу конечностей, очаги поражения локализовались в области локтевых сгибов, в подколенных ямках. Рецидивы отмечаются 4–6 раз в год, чаще в осенне-зимний период, могут провоцироваться нервным перенапряжением, простудными заболеваниями, употреблением в пищу орехов, шоколада, меда. Ребенок наблюдается у дерматолога по месту жительства, находился на стационарном лечении, получал антигистаминные препараты первого поколения, гипосенсибилизирующую терапию, наружно – топические стероиды, эмоленты. Отец ребенка страдает аллергическим ринитом, у бабушки по линии отца бронхиальная астма.

Status localis. Патологический кожный процесс, распространенный, симметричный, воспалительного характера. Локализуется на коже лица в периоральной области, шеи, сгибательных поверхностей предплечий, нижних конечностей. Представлен изолированными плотными папулезными элементами 5–7 мм в диаметре, на поверхности элементов геморрагические корочки или эрозии. На местах разрешившихся элементов сформировались атрофические рубчики. Выявлен белый дермографизм.

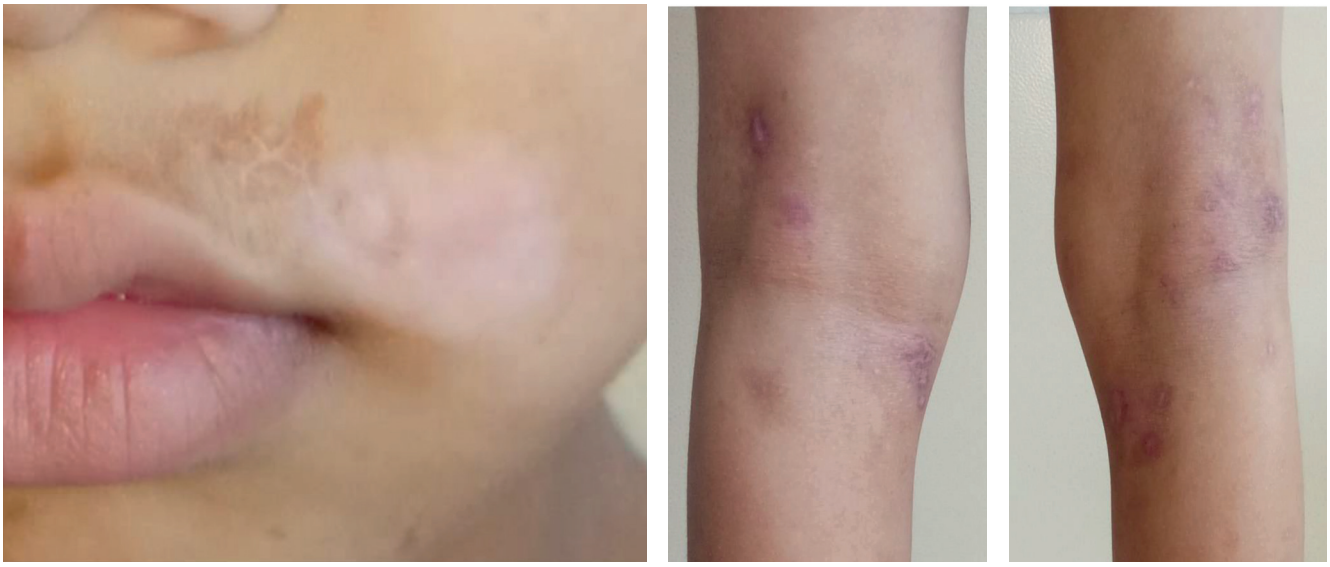
Диагноз «атопический дерматит, распространенный, стадия обострения» (*рис. 3*).

Назначено лечение Комфодермом К (МПА + керамиды в основе) один раз в сутки на основные очаги. С целью увлажнения кожи применяли Сенсадерм 2–3 раза в день и по мере необходимости. На 3-и сут. лечения отмечалась положительная динамика, улучшились субъективные показатели, интенсивность зуда уменьшилась. К 8-му дню уменьшилась инфильтрация элементов. В связи с частыми курсами топических стероидов в анамнезе, пациенту противопоказана длительная терапия топическими стероидами, поэтому на 14 день от начала лечения, после завершения курса применения крема Комфодерм К была назначена 0,03%-ная мазь такролимус (Такропик) два раза в сутки в течение 7 дней, затем кратность нанесения составила один раз в сутки в течение 2 нед. Далее в течение месяца один раз в день три раза в неделю. В качестве эмолента продолжали применение специального крема

● ***Рисунок 3.*** Клинический пример 2. Больной А., 11 лет, атопический дерматит, стадия обострения, до лечения
● ***Figure 3.*** Clinical example 2. Patient A., 11 years old, atopic dermatitis, acute stage, before treatment



● ***Рисунок 4.*** Клинический пример 2. Больной А., 11 лет, атопический дерматит, после лечения
● ***Figure 4.*** Clinical example 2. Patient A., 11 years old, atopic dermatitis, after treatment



Сенсадерм два раза в сутки. Отмечалась положительная динамика, регресс высыпаний, обострений кожного процесса не наблюдалось. За весь период лечения аллергических реакций, нежелательных явлений не было (*рис. 4*).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 3

Больной Д., 15 лет. Жалобы: зуд и высыпания на коже туловища и верхних конечностей.

Anamnesis morbi. Высыпания на коже верхних конечностей возникли примерно за неделю до обращения. Появилось раздражение, покраснение кожи, затем шелушение кожи локтевых сгибов. Далее процесс стал распространяться на кожу плечевого пояса, верхнюю треть спины.

Подросток активно занимается греко-римской борьбой. Три недели назад перенес ОРВИ (принимал НПВС). Аллергоанамнез не отягощен.

Status localis. Патологический кожный процесс, распространенный, симметричный, воспалительного характера. Локализуется на коже верхних конечностей, верхней трети спины, груди. На коже локтевых сгибов, разгибательной поверхности плеч ярко-розовая разлитая эритема без четких границ с милиарными папулезными элементами и мелкопластинчатым шелушением на поверхности. На коже верхней трети спины и груди эритема светло-розового цвета, выраженное мелкопластинчатое шелушение.

Диагноз «аллергический контактный дерматит» (*рис. 5*).

Рекомендовано: внутрь клемастина гидрофумарат 1 мг по одной таблетке два раза в сутки. Наружно на очаги поражения в области локтевых сгибов – крем МПА + керамиды один раз в сутки. С целью глубокого увлажнения кожи применяли специальный крем Сенсадерм с физиологическими липидами два раза в день и при необходимости. К 5-му дню терапии в области локтевых суставов значительно уменьшилась эритема, уплостились, частично разрешились папулы, уменьшилось шелушение (*рис. 6*). На 10-е сут. кожный процесс разрешился. На коже спины и груди к 3-му дню наблюдалась положительная динамика, значительно уменьшилось шелушение, на 6-й день полностью прекратилось (*рис. 7*).

● ***Рисунок 5.*** Клинический пример 3. Больной Д., 15 лет, аллергический контактный дерматит, до лечения
● ***Figure 5.*** Clinical example 3. Patient D., 15 years old, allergic contact dermatitis, before treatment



● ***Рисунок 6.*** Клинический пример 3. Больной Д., 15 лет, аллергический контактный дерматит, 5-й день терапии (область локтевых суставов)
● ***Figure 6.*** Clinical example 3. Patient D., 15 years old, allergic contact dermatitis, day 5 of therapy (elbow joint area)



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные клинические случаи демонстрируют высокую клиническую эффективность крема МПА + керамиды в основе, 0,03%-ной мази такролимус и увлажняющего специального крема Сенсадерм с физиологическими липидами 3–6–9. Сочетанное применение топических кортикостероидов и эмолентов способствует быстрому уменьшению сухости кожи и зуда, а также интенсивности воспаления. Возможность использовать крем МПА с керамидами в основе один раз в сутки и комбинировать с эмолентными средствами с физиологическими липидами повышает эффективность терапии и снижает риски развития побочных эффектов при применении топических кортикостероидов у детей.

● ***Рисунок 7.*** Клинический пример 3. Больной Д., 15 лет, аллергический контактный дерматит, 6-й день терапии (область спины и груди)
● ***Figure 7.*** Clinical example 3. Patient D., 15 years old, allergic contact dermatitis, day 6 of therapy (back and chest area)



Поступила / Received 11.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 27.01.2021
Принята в печать / Accepted 01.02.2021

Список литературы

1. Матушевская Е.В., Свирщевская Е.В. Технологии микронизации лекарственных препаратов: новые возможности топических глюкокортикостероидов в дерматологии. *Клиническая дерматология и венерология.* 2017;(1):43–48. doi: 10.17116/klinderma201716143-48.
2. Филимонкова Н.Н., Бахлыкова Е.А. Комбинированная топическая терапия хронических дерматозов. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2015;91(3):147–152. Режим доступа: https://vestnikdv.ru/jour/article/view/154.
3. Афанасьева И.Г. Применение комфодерма К и такропика для лечения атопического дерматита у детей. *Дерматология в России.* 2017;(1 Suppl.):7–8. Режим доступа: https://ismu.baikal.ru/src/portfolio/14689.pdf.

References

1. Matushevskaya E.V., Svirshchevskaya E.V. Drug micronization technique: new possibilities of topical corticosteroids in dermatology. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Dermatology and Venerology.* 2017;(1):43–48. (In Russ.) doi: 10.17116/klinderma201716143-48.
2. Filimonkova N.N., Bakhlykova E.A. A combined topical therapy of chronic dermatoses. *Vestnik dermatologii i venerologii = Journal of Dermatology and Venereology.* 2015;91(3):147–152. (In Russ.) Available at: https://vestnikdv.ru/jour/article/view/154.
3. Afanasieva I.G. Application of comfoderm K and tacropic for the treatment of atopic dermatitis in children. *Dermatologiya v Rossii = Dermatology in Russia.* 2017;(1 Suppl.):7–8. (In Russ.) Available at: https://ismu.baikal.ru/src/portfolio/14689.pdf.

Информация об авторах:

Шарова Наталья Михайловна, д.м.н., профессор, профессор кафедры дерматовенерологии, педиатрический факультет, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 119997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: nataliasharova@inbox.ru
Кукало Светлана Васильевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, педиатрический факультет, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 119997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: svetlana_kukalo@inbox.ru

Information about the authors:

Natalia M. Sharova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Dermatovenerology, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: nataliasharova@inbox.ru
Svetlana V. Kukalo, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenerology, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: svetlana_kukalo@inbox.ru

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-175-180

Обзорная статья / Review article

Тиотропий: эффективность и безопасность при бронхиальной астме 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

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

Резюме

Бронхиальная астма является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний легких, наблюдаемых у детей. Согласно международным и российским рекомендациям, долгосрочные цели лечения астмы у детей и подростков включают достижение хорошего контроля симптомов, минимизацию риска обострений астмы, сокращение госпитализаций, сокращение использования бронхолитиков короткого действия, уменьшение ограничения воздушного потока и побочных эффектов, а также обеспечение поддержания нормального уровня активности. Лечение астмы основано на использовании ингаляционных кортикостероидов в качестве базисной терапии с добавлением дополнительной терапии при неудовлетворительном или ухудшающемся контроле заболевания. Тиотропия бромид является первым антихолинергическим препаратом, который был одобрен для детей и взрослых с плохо контролируемой астмой, и в настоящее время используется в качестве варианта терапии среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы. Рандомизированные клинические исследования у детей и подростков с персистирующей бронхиальной астмой продемонстрировали высокую эффективность и безопасность тиотропия. Добавление тиотропия в виде двух ингаляций по 2,5 мкг однократно к терапии бронхиальной астмы у детей старше 6 лет, включающей средние дозы ингаляционных кортикостероидов, является предпочтительным и безопасным вариантом увеличения объема терапии по сравнению с увеличением дозы ингаляционных кортикостероидов до высоких независимо от фенотипа заболевания (при атопической, неатопической бронхиальной астме, бронхиальной астме с ожирением и др.). Дополнительная терапия тиотропием может также стать вариантом терапии у детей на ингаляционных кортикостероидах, у которых астма не отвечает должным образом на терапию длительно действующих β2-агонистов, или у тех, кто обеспокоен безопасностью применения длительно действующих β2-агонистов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, тиотропий, м-холинолитики, β2-агонисты

Для цитирования: Колосова Н.Г., Гребенева И.В., Денисова В.Д. Тиотропий: эффективность и безопасность при бронхиальной астме у детей. *Медицинский совет.* 2021;(1):175–180. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-175-180.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Tiotropium: efficacy and safety in pediatric bronchial asthma

Natalia 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

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

Abstract

Bronchial asthma is one of the most common chronic lung diseases observed in children. According to the international and Russian guidelines, the long-term objectives of asthma treatment in children and adolescents are to achieve good symptom control, minimize the risk of asthma exacerbations, reduce hospital admissions, decrease the use of short-acting bronchodilators, reduce restrictions in the airflow and side effects, and ensure that normal activity levels are maintained. The asthma treatment is based on the use of inhaled corticosteroids as a backbone therapy and addition of adjunctive therapy if the disease control is poor or worsening. Tiotropium bromide is the first anticholinergic drug that has been approved for children and adults with poorly controlled asthma and is currently used as a treatment option for moderate to severe bronchial asthma. Randomized clinical trials in children and adolescents with persistent bronchial asthma showed high efficacy and safety of tiotropium. The addition of tiotropium in the form of 2 inhalations of 2.5 μg once a day to the bronchial asthma therapy in children over 6 years old, including medium doses of inhaled corticosteroids, is a preferred and safe option to increase the therapy coverage compared to an increase of a dose of inhaled corticosteroids to high levels, regardless of the disease phenotype (In atopic, non-atopic bronchial asthma, bronchial asthma with obesity, etc.). Tiotropium adjunctive therapy may also be a therapeutic option for children using inhaled corticosteroids, who have asthma that does not respond well to long-acting β2-agonist therapy, or for those, who are worried about the safety of long-acting β2-agonists.

Keywords: bronchial asthma, children, tiotropium, m-anticholinergics, β2-agonists

For citation: Kolosova N.G., Grebeneva I.V., Denisova V.D. Tiotropium: efficacy and safety in children with bronchial asthma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):175–180. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-175-180.

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

© Колосова Н.Г., Гребенева И.В., Денисова В.Д., 2021

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальной астмой страдает примерно 235 млн человек во всем мире, и она является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний, наблюдаемых у детей. Несмотря на наличие национальных и международных рекомендаций по ведению астмы, до 50% пациентов в возрасте от 4 до 18 лет с астмой имеют симптомы, свидетельствующие о неадекватном контроле заболевания [1]. Плохой контроль не только способствует высоким затратам на лечение, но и связан с более частыми обострениями и повышенным риском развития более тяжелого течения у детей [2, 3]. В связи с этим существует необходимость в эффективных и приемлемых вариантах лечения, которые имеют доказанный профиль безопасности и эффективности для тех пациентов, которые испытывают трудности с получением и поддержанием контроля над заболеванием. Долгосрочные цели лечения астмы у детей и подростков весьма схожи с целями лечения астмы у взрослых и включают достижение хорошего контроля симптомов, минимизацию риска обострений астмы, сокращение госпитализаций, использования бронхолитиков короткого действия, уменьшение ограничения воздушного потока и побочных эффектов, а также обеспечение поддержания нормального уровня активности [1, 3, 4].

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ

Согласно международным [1] и национальным руководствам [3, 4], лечение астмы основано на использовании ингаляционных кортикостероидов (ИГКС) в качестве базисной терапии с добавлением дополнительной терапии при неудовлетворительном или ухудшающемся контроле заболевания. При лечении БА рекомендуется использовать ступенчатый подход, корректируя объем терапии в зависимости от уровня контроля и наличия факторов риска обострений БА. Каждая ступень включает варианты терапии, которые могут служить альтернативами при выборе поддерживающей терапии БА, хотя и не являются одинаковыми по эффективности. Первоначальный выбор ступени терапии зависит от выраженности клинических проявлений БА. Увеличение объема терапии (переход на ступень вверх) показано при отсутствии контроля и/или наличии факторов риска обострений [4].

ТИОТРОПИЙ БРОМИД

Относительно недавно международные рекомендации по лечению астмы включили в себя новые вспомогательные методы лечения, такие как антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия (тиотропий бромид) и биологические препараты. Тиотропий – это М-холинолитик длительного действия, который в первую очередь действует как бронходилататор. Национальные клинические рекомендации включают тиотропий в жидкостном ингаляторе (Респимат) в качестве ежедневной поддерживающей терапии для детей с астмой старше 6 лет, начиная с 3-й ступени при неэффективности ИГКС и длительно действующих β2-агонистов (ДДБА) [3, 4].

В последние 30 лет наблюдается возобновление интереса к применению антихолинергических препаратов для лечения бронхиальной астмы, учитывая ограниченность применения β2-агонистов. Это применение первоначально было ограничено короткодействующими антихолинергическими препаратами (ипратропий бромид) в комбинации с короткодействующими β2-агонистами (КДБА) для лечения острых эпизодов астмы у детей и подростков [5]. У детей и взрослых со среднетяжелыми и тяжелыми обострениями лечение комбинацией ипратропия и КДБА способствует уменьшению госпитализаций и улучшению объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) и пиковой скорости выдоха (ПСВ) по сравнению с одним только КДБА [6]. Однако ипратропий менее эффективен при стабильном течении заболевания, добавляя лишь незначительный дополнительный бронхорасширяющий эффект к регулярным КДБА или ДДБА, и поэтому не рекомендуется для ежедневной или поддерживающей терапии [1, 7].

Тиотропий, антихолинергический бронходилататор длительного действия, использовался для лечения хронической обструктивной болезни легких уже более 10 лет, а позднее получил одобрение для использования у пациентов с астмой [7]. Холинергическая активность при бронхиальной астме и механизм действия тиотропия хорошо изучены. Ацетилхолин, выделяемый из парасимпатических нервов в легких, играет значимую роль в патофизиологии бронхиальной астмы, повышая холинергический тонус и стимулируя сокращение гладкой мускулатуры бронхов [8]. Высвобождение ацетилхолина регулирует тонус дыхательных путей, сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей, секрецию слизи и вазодилатацию путем взаимодействия с G-белком-связанными мускариновыми (М) рецепторами на гладкой мускулатуре дыхательных путей, железах и легочной сосудистой системе легких [8, 9]. Существует три типа мускариновых рецепторов (М1, М2 и М3) в дыхательных путях (*табл. 1*). Рецепторы М1 экспрессируются на постганглионарных нервах в ганглиях и эпителиальных клетках дыхательных путей, где они играют модулирующую роль в секреции электролитов и воды. Рецепторы М2 оказывают ингибирующее ауторегуляторное действие на высвобождение ацетилхолина как из пре-, так и из постганглионарных нервных окончаний, а также широко экспрессируются другими клетками, такими как фибробласты и гладкомышечные клетки [7]. Рецепторы М3 опосредуют воздействие ацетилхолина на тонус гладкой мускулатуры дыхательных путей и секрецию слизи из слизистых желез. Тиотропий одинаково хорошо связывается с рецепторами М1, М2 и М3, но медленно диссоциирует с антихолинергическими рецепторами М1 и М3, что обусловливает большую продолжительность бронходилатирующего эффекта[1].

[1] Tiotropium Bromide. Available at: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/tiotropium_bromide.

● ***Таблица 1.*** Типы мускариновых рецепторов в дыхательных путях [7]
● ***Table 1.*** Muscarinic receptor types in the airways [7]

Мускариновый рецептор	Локализация	Механизм действия	Функция
M1	Парасимпатические нервы Подслизистые железы Эпителий дыхательных путей (ДП)	Gaq/11*	Усиливает синаптическую передачу, увеличивает частоту биения ресничек
M2	Парасимпатические нервы Гладкомышечные клетки Эндотелиальные клетки Эпителий ДП	Gai/o**	Уменьшает синаптическую передачу, ограничивает высвобождение ацетилхолина, снижает частоту биения ресничек
M3	Гладкомышечные клетки Подслизистые железы Легочные артерии Эндотелиальные клетки Эпителий ДП	Gaq/11*	Бронхоспазм Секреция слизи Вазодилатация Увеличивает частоту биения ресничек

* Гетеротримерная субъединица белка G, активирующая фосфолипазу С.
** Гетеротримерная субъединица белка G, ингибирующая выработку циклического аденозинмонофосфата из аденозинтрифосфата.

Таким образом, мускариновые антагонисты облегчают бронходилатацию по другому и потенциально комплементарному механизму, чем ДДБА [7].

Помимо его влияния в качестве бронходилататора, данные свидетельствуют о том, что тиотропий может оказывать ингибирующее действие на ремоделирование дыхательных путей, а также имеет противовоспалительные свойства. В исследованиях in vitro и in vivo было высказано предположение, что тиотропий может оказывать прямое противовоспалительное действие, потенциально через подавление активности провоспалительных клеток, в дополнение к косвенному влиянию на подавление сокращения гладкой мускулатуры дыхательных путей, тем самым снижая воспалительную активность [10]. Было также показано, что тиотропий уменьшает воспаление дыхательных путей и продукцию цитокинов Т-хелпера-2 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа на моделях аллергической астмы у мышей [7, 11]. В ряде исследований продемонстрировано ингибирующее влияние тиотропия на секрецию слизи в респираторном тракте и уменьшение кашля[2] [11].

Эффективность и безопасность тиотропия Респимат были исследованы в нескольких клинических исследованиях II и III фазы у пациентов с бронхиальной астмой, чтобы оценить эффективность и безопасность 2,5 мкг и/или 5 мкг по сравнению с плацебо у детей и подростков с персистирующей астмой среднетяжелого и тяжелого течения в качестве дополнительной терапии к ИГКС (средних и высоких доз) с или без КДБА (*табл. 2*). Рандомизированные исследования тиотропия в диапазоне доз 5, 2,5 и 1,25 мкг у подростков в возрасте 12–17 лет [12] и детей в возрасте 6–11 лет [13] с персистирующей астмой, несмотря на поддерживающее лечение по крайней мере ИГКС, продемонстрировали эффективность и безопасность тиотропия в этих группах. Клинические исследования III фазы у подростков (в возрасте 12–17 лет) [14, 15] и детей (в возрасте 6–11 лет) [16] с симптоматической астмой средней и тяжелой степени были проведены для оценки эффективности и безопасности однократного приема тиотропия 5 и 2,5 мкг по сравнению с плацебо в качестве дополнительной терапии к лечению, включая ИГКС (низкая – высокая доза) с дополнительными контролирующими препаратами или без них (*табл. 2*). В каждом исследовании первичной конечной точкой было изменение от исходного уровня пиковой ОФВ1 в течение 3 ч после приема дозы [ОФВ1 (0–3ч)]. Вторичные конечные точки включали ответ на ОФВ1 (изменение от исходного уровня ОФВ1), оценку 7-вопросного опросника контроля астмы (ACQ-7) и оценку опросника контроля астмы, проведенного интервьюером (ACQ-IA) у детей в возрасте от 6 до 11 лет. Кроме того, тяжелые обострения определялись как обострение астмы, требующее лечения системными (в т. ч. пероральными) кортикостероидами в течение трех последовательных дней и более. Ухудшение астмы определялось как прогрессирующее увеличение одного или нескольких симптомов астмы вне обычного диапазона повседневной астмы пациента (как определено исследователем места исследования) и продолжающееся в течение двух или более последовательных дней либо снижение наилучшего утреннего ответа ПСВ на 30% или более от среднего утреннего ответа в течение двух или более последовательных дней.

Результаты данных рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что тиотропий может быть новой терапевтической альтернативой в качестве дополнительной терапии для пациентов со среднетяжелой и тяжелой астмой, не контролируемой имеющимися лекарственными препаратами, включая ИГКС и ДДБА. Основные преимущества – в улучшении легочной функции, контроля астмы и уменьшении обострений. Кроме того, тиотропий был хорошо переносим и никаких потенциальных рисков безопасности не наблюдалось. При объединенном анализе данных исследований по безопасности терапии тиотропием доля пациентов, сообщающих о нежелательных явлениях (НЯ), включая серьезные НЯ, была сопоставима между группами тиотропия и плацебо.

[2] Tiotropium Bromide. Available at: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/tiotropium_bromide.

Таблица 2. Исследования эффективности и безопасности тиотропия у детей и подростков с БА
Table 2. Studies of the efficacy and safety of tiotropium in children and adolescents with asthma

Исследование	Характеристика	Основные результаты
E. Hamelmann et al. Исследование тиотропия у подростков с тяжелой астмой. Pensie Tina-asthma® [12]	Дизайн: двойное, слепое, плацебо-контролируемое, параллельно-групповое Число пациентов: 392 пациента Возраст: 12–17 лет с тяжелой астмой 3 группы: тиотропий 5 мкг; тиотропий 2,5 мкг; плацебо Кратность приема: 1 раз в день Длительность: 12 нед. Базисная терапия: высокие дозы ИГКС (>400 или >800 мкг/сут) +1 (ДДБА или АЛТР) / средние дозы ИГКС (<400 или <800 мкг/сут будесонида) + ⩾ 2 (ДДБА и АЛТР)	У подростков с тяжелой бронхиальной астмой тиотропий Респимат при добавлении к базисной терапии можно рассматривать в качестве альтернативы для поэтапного увеличения объема терапии. Безопасность и переносимость тиотропия были сопоставимы с плацебо
E. Hamelmann et al. Исследование тиотропия у подростков со среднетяжелой астмой. Ruba Tina-asthma® [13]	Дизайн: двойное, слепое, плацебо-контролируемое, параллельно-групповое Число пациентов: 398 пациентов Возраст: 12–17 лет со среднетяжелой астмой 3 группы: тиотропий 5 мкг; тиотропий 2,5 мкг; плацебо Кратность приема: 1 раз в день Длительность: 48 нед. Базисная терапия: средние дозы ИГКС (400–800 мкг/сут будесонида) ± АЛТР	У подростков со среднетяжелой астмой тиотропий Респимат в дополнение к базисной терапии значительно улучшает функцию легких к 24 нед. (для 5 мкг/сут, $p < 0,001$), улучшает контроль симптомов астмы и качество жизни, при этом наибольший эффект достигался при использовании дозы 5 мкг/сут. Безопасность и переносимость тиотропия (в течение 48 нед.) сопоставимы с плацебо
S.J. Szefler et al. Исследование тиотропия у детей с тяжелой астмой. Viva Tina-asthma® [14]	Дизайн: двойное, слепое, плацебо-контролируемое, в параллельных группах Число пациентов: 401 пациент Возраст: 6–11 лет с тяжелой астмой 3 группы: тиотропий 5 мкг; тиотропий 2,5 мкг; плацебо Кратность приема: 1 раз в день Длительность: 12 нед. Базисная терапия: – ИГКС высокие дозы (>400 мкг/сут будесонида) + 1 (ДДБА или АЛТР) – ИГКС средние дозы (200–400 мкг/сут) + 2 (ДДБА и АЛТР)	У детей с тяжелой бронхиальной астмой тиотропий Респимат при добавлении к базисной терапии улучшает функцию легких по сравнению с плацебо (5 мкг/сут, $p < 0,001$). Безопасность и переносимость тиотропия были сопоставимы с плацебо
C. Vogelberg et al. Исследование тиотропия у детей со среднетяжелой астмой. Cano TinA-asthma® [15, 16]	Дизайн: двойное, слепое, плацебо-контролируемое, в параллельных группах Число пациентов: 403 пациента Возраст: 6–11 лет со среднетяжелой БА 3 группы: тиотропий 5 мкг; тиотропий 2,5 мкг; плацебо Кратность приема: 1 раз в день Длительность: 48 нед. Базисная терапия: средние дозы ИГКС (200–400 мкг/сут будесонида) ± АЛТР	У детей со среднетяжелой бронхиальной астмой тиотропий Респимат при добавлении к базисной терапии существенно улучшает функцию легких по сравнению с плацебо (5 и 2,5 мкг/сут, $p < 0,0001$). Безопасность и переносимость тиотропия были сопоставимы с плацебо

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, ДДБА – длительно действующие бета2-агонисты, АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

Побочные эффекты, типичные для антихолинергического терапевтического класса, такие как сухость во рту и задержка мочи, были низкими или отсутствовали во всех возрастных группах [17, 18]. В результате этих значительных эффектов и обнадеживающего профиля безопасности тиотропий получил одобрение для использования в лечении астмы, как подробно описано выше.

Недавно были опубликованы еще исследования, оценивающее эффективность и безопасность тиотропия у детей дошкольного возраста (в возрасте 1–5 лет) с персистирующими астматическими симптомами [19, 20]. Данные исследования показали, что переносимость тиотропия была аналогична переносимости плацебо, что согласуется с предыдущими данными в более взрослых популяциях. И хотя средние показатели симптомов астмы в дневное время существенно не различались между группами, тиотропий показал потенциал снижения риска обострения астмы по сравнению с плацебо.

Следует отметить, что для лечения астмы тиотропий используется в ингаляторе Респимат. Это ручное устройство генерирует аэрозоль с высокой долей (55%) частиц оптимального аэродинамического диаметра, что обеспечивает эффективное распределение и высокую легочную депозицию. Благодаря своей уникальной конструкции и механизму действия создается низкая скорость аэрозоля на выходе и удлинение времени выделения препарата. Двигаясь медленно, частицы аэрозоля избегают столкновения с задней стенкой глотки и языком, что снижает депозицию препарата в полости рта, вследствие чего существенно увеличивается количество действующего вещества, доставленного в дыхательные пути [21, 22]. К тому же тиотропий в ингаляторе Респимат находится в форме водного раствора и не содержит дополнительных веществ, поэтому снижается риск воздействия на слизистую дополнительными компонентами. Благодаря такому механизму генерации аэрозоля, Респимат на сегодняшний день является одним из наиболее совершенных средств доставки препаратов в дыхательные пути у детей и подростков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При бронхиальной астме тиотропий является эффективным средством лечения, назначаемым в случае неэф-

фективности монотерапии ИГКС средними и высокими дозами или в комбинации с ДДБА, у подростков и детей с различными степенями тяжести астмы или в качестве альтернативного терапевтического варианта у пациентов, где ДДБА или другие дополнительные варианты непригодны или неэффективны. Добавление тиотропия Респимат в виде двух ингаляций по 2,5 мкг однократно к терапии БА у детей старше 6 лет, включающей средние дозы ИГКС, является предпочтительным и безопасным вариантом увеличения объема терапии по сравнению с увеличением дозы ИГКС до высоких независимо от фенотипа заболевания (при атопической, неатопической БА, БА с ожирением и др.). По данным исследований, тиотропий Респимат сопоставим с ДДБА по бронхолитическому эффекту, при этом тиотропий оказывает бронхопротективное действие у пациентов со следующими особенностями заболевания или триггерными факторами, такими как воздействие табачного дыма (активное или пассивное курение), обострения, вызываемые респираторными вирусными инфекциями, постнагрузочный бронхоспазм, признаки вегетативной дисфункции, выраженные ночные симптомы [23]. Тиотропий показывает превосходный профиль безопасности, сопоставимый с плацебо. Таким образом, тиотропий является дополнительным, хорошо переносимым и эффективным терапевтическим вариантом для лечения пациентов с неконтролируемой астмой.

Поступила / Received 20.11.2020
Поступила после рецензирования / Revised 05.12.2020
Принята в печать / Accepted 25.12.2020

Список литературы

1. Reddel H.K., Bacharier L.B., Bateman E.D., Boulet L.-P., Brightling C., Brusselle G. et al. Global strategy for asthma management and prevention (updated 2020). Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf.
2. Custovic A., Johnston S.L., Pavord I., Gaga M., Fabbri L., Bel E.H. et al. EAACI position statement on asthma exacerbations and severe asthma. *Allergy*. 2013;68(12):1520–1531. doi: 10.1111/all.12275.
3. Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Мизерницкий Ю.Л., Ревякина В.А. (ред.). *Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика»*. М.; 2017. 160 с. Режим доступа: http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detej.-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf.
4. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А. и др. *Бронхиальная астма: клинические рекомендации*. М.; 2018. Режим доступа: http://spulmo.ru/download/asthma2018.pdf.
5. Cazzola M., Ora J., Rogliani P., Matera M.G. Role of muscarinic antagonists in asthma therapy. *Expert Rev Respir Med*. 2017;11(3):239–253. doi: 10.1080/17476348.2017.1289844.
6. Griffiths B., Ducharme F.M. Combined inhaled anticholinergicsand short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):CD000060. doi: 10.1002/14651858.CD000060.pub2.
7. Hamelmann E., Szefler SJ. Efficacy and Safety of Tiotropium in Children and Adolescents. *Drugs*. 2018;78(3):327–338. doi: 10.1007/s40265-018-0862-1.
8. Vogelberg C. Emerging role of long-acting anticholinergics in children with asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22(1):74–79. doi: 10.1097/MCP.0000000000000229.
9. Novelli F., Malagrino L., Dente F.L., Paggiaro P. Efficacy of anticholinergic drugs in asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2012;6(3):309–319. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22788945.
10. Halpin D.M., Kaplan A.G., Russell R.K. Why choose tiotropium for my patient? A comprehensive review of actions and outcomes versus other bronchodilators. *Respir Med*. 2017;128:28–41. doi: 10.1016/j.rmed.2017.04.008.
11. Radovanovic D., Santus P., Blasi F., Mantero M. The evidence on tiotropium bromide in asthma: from the rationale to the bedside. *Multidiscip Respir Med*. 2017;12:17. doi: 10.1186/s40248-017-0094-3.
12. Vogelberg C., Engel M., Moroni-Zentgraf P., Leonaviciute-Klimantaviciene M., Sigmund R., Downie J. et al. Tiotropium in asthmatic adolescents symptomatic despite inhaled corticosteroids: a randomised dose-ranging study. *Respir Med*. 2014;108(9):1268–1276. doi: 10.1016/j.rmed.2014.06.011.
13. Vogelberg C., Moroni-Zentgraf P., Leonaviciute-Klimantaviciene M., Sigmund R., Hamelmann E., Engel M., Szefler S. A randomised dose-ranging study of tiotropium Respimat in children with symptomatic asthma despite inhaled corticosteroids. *Respir Res*. 2015;16(1):20. doi: 10.1186/s12931-015-0175-9.
14. Hamelmann E., Bateman E.D., Vogelberg C., Szefler SJ., Vandewalker M., Moroni-Zentgraf P. et al. 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.
15. Hamelmann E., Bernstein J.A., Vandewalker M., Moroni-Zentgraf P., Verri D., Unseld A. et al. A randomised controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic asthma. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1601100. Available at: https://erj.ersjournals.com/content/49/1/1601100.
16. Szefler SJ., Murphy K., Harper T. 3rd., Boner A., Laki I., Engel M. et al. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(5):1277–1287. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.014.
17. Dahl R., Engel M., Dusser D., Halpin D., Kerstjens H.A., Zaremba- Pechmann L. et al. Safety and tolerability of once-daily tiotropium Respimat as add-on to at least inhaled corticosteroids in adult patients with symptomatic asthma: a pooled safety analysis. *Respir Med*. 2016;118:102–111. doi: 10.1016/j.rmed.2016.07.001.
18. Dusser D., Ducharme F.M. Safety of tiotropium in patients with asthma. *Ther Adv Respir Dis*. 2019;13:1753466618824010. doi: 10.1177/1753466618824010.
19. Wachtel H., Nagel M., Engel M., El Azzi G., Sharma A., Suggett J. In vitro and clinical characterization of the valved holding chamber AeroChamber Plus(®) Flow-Vu(®) for administrating tiotropium Respimat(®) in 1-5-year-old children with persistent asthmatic symptoms. *Respir Med*. 2018;137:181–190. doi: 10.1016/j.rmed.2018.03.010.
20. Vrijlandt EJ.L.E., El Azzi G., Vandewalker M., Rupp N., Harper T. 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.
21. Bickmann D., Kamin W., Sharma A., Wachtel H., Moroni-Zentgraf P., Zielen S. In vitro determination of Respimat® dose delivery in children: an evaluation based on inhalation flow profiles and mouth-throat-models. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2016;29(1):76–85. doi: 10.1089/jamp.2014.1166.
22. Kamin W., Frank M., Kattenbeck S., Moroni-Zentgraf P., Wachtel H., Zielen S. A handling study to assess use of the Respimat Soft Mist Inhaler in children under 5 years old. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2015;28(5):372–381. doi: 10.1089/jamp.2014.1159.
23. Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Архипов В.В., Мизерницкий Ю.Л., Блохин Б.М., Башкина О.А. и др. Применение тиотропия в базисной терапии бронхиальной астмы у детей. Заключение Совета экспертов Педиатрического респираторного общества. *Вопросы практической педиатрии*. 2017;12(4):77–84. doi: 10.20953/1817-7646-2017-4-77-84.

References

1. Reddel H.K., Bacharier L.B., Bateman E.D., Boulet L.-P., Brightling C., Brusselle G. et al. Global strategy for asthma management and prevention (updated 2020). Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf.
2. Custovic A., Johnston S.L., Pavord I., Gaga M., Fabbri L., Bel E.H. et al. EAACI position statement on asthma exacerbations and severe asthma. *Allergy*. 2013;68(12):1520–1531. doi: 10.1111/all.12275.
3. Geppe N.A., Kolosova N.G., Kondyurina E.G., Malakhov A.B., Mizernitskiy Yu.L., Revyakina V.A. (ed.). *National Program: Bronchial Asthma in Children. Treatment Strategy and Prevention"*. Moscow; 2017. 160 p. (In Russ.) Available at: http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detej.-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf.
4. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Vasil'eva O.S., Geppe N.A. et al. *Bronchial asthma: clinical guidelines*.

Moscow; 2018. (In Russ.) Available at: http://spulmo.ru/download/asthma2018.pdf.
5. Cazzola M., Ora J., Rogliani P., Matera M.G. Role of muscarinic antagonists in asthma therapy. *Expert Rev Respir Med*. 2017;11(3):239–253. doi: 10.1080/17476348.2017.1289844.
6. Griffiths B., Ducharme F.M. Combined inhaled anticholinergicsand short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):CD000060. doi: 10.1002/14651858.CD000060.pub2.
7. Hamelmann E., Szefler S.J. Efficacy and Safety of Tiotropium in Children and Adolescents. *Drugs*. 2018;78(3):327–338. doi: 10.1007/s40265-018-0862-1.
8. Vogelberg C. Emerging role of long-acting anticholinergics in children with asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22(1):74–79. doi: 10.1097/MCP.0000000000000229.
9. Novelli F., Malagrino L., Dente F.L., Paggiaro P. Efficacy of anticholinergic drugs in asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2012;6(3):309–319. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22788945/.
10. Halpin D.M., Kaplan A.G., Russell R.K. Why choose tiotropium for my patient? A comprehensive review of actions and outcomes versus other bronchodilators. *Respir Med*. 2017;128:28–41. doi: 10.1016/j.rmed.2017.04.008.
11. Radovanovic D., Santus P., Blasi F., Mantero M. The evidence on tiotropium bromide in asthma: from the rationale to the bedside. *Multidiscip Respir Med*. 2017;12:17. doi: 10.1186/s40248-017-0094-3.
12. Vogelberg C., Engel M., Moroni-Zentgraf P., Leonaviciute-Klimantaviciene M., Sigmund R., Downie J. et al. Tiotropium in asthmatic adolescents symptomatic despite inhaled corticosteroids: a randomised dose-ranging study. *Respir Med*. 2014;108(9):1268–1276. doi: 10.1016/j.rmed.2014.06.011.
13. Vogelberg C., Moroni-Zentgraf P., Leonaviciute-Klimantaviciene M., Sigmund R., Hamelmann E., Engel M., Szefler S. A randomised dose-ranging study of tiotropium Respimat in children with symptomatic asthma despite inhaled corticosteroids. *Respir Res*. 2015;16(1):20. doi: 10.1186/s12931-015-0175-9.
14. Hamelmann E., Bateman E.D., Vogelberg C., Szefler S.J., Vandewalker M., Moroni-Zentgraf P. et al. 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.
15. Hamelmann E., Bernstein J.A., Vandewalker M., Moroni-Zentgraf P., Verri D., Unseld A. et al. A randomised controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic asthma. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1601100. Available at: https://erj.ersjournals.com/content/49/1/1601100.
16. Szefler S.J., Murphy K., Harper T. 3rd., Boner A., Laki I., Engel M. et al. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(5):1277–1287. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.014.
17. Dahl R., Engel M., Dusser D., Halpin D., Kerstjens H.A., Zaremba-Pechmann L. et al. Safety and tolerability of once-daily tiotropium Respimat as add-on to at least inhaled corticosteroids in adult patients with symptomatic asthma: a pooled safety analysis. *Respir Med*. 2016;118:102–111. doi: 10.1016/j.rmed.2016.07.001.
18. Dusser D., Ducharme F.M. Safety of tiotropium in patients with asthma. *Ther Adv Respir Dis*. 2019;13:1753466618824010. doi: 10.1177/1753466618824010.
19. Wachtel H., Nagel M., Engel M., El Azzi G., Sharma A., Suggett J. In vitro and clinical characterization of the valved holding chamber AeroChamber Plus(®) Flow-Vu(®) for administrating tiotropium Respimat(®) in 1-5-year-old children with persistent asthmatic symptoms. *Respir Med*. 2018;137:181–190. doi: 10.1016/j.rmed.2018.03.010.
20. Vrijlandt E.J.L.E., El Azzi G., Vandewalker M., Rupp N., Harper T. 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.
21. Bickmann D., Kamin W., Sharma A., Wachtel H., Moroni-Zentgraf P., Zielen S. In vitro determination of Respimat® dose delivery in children: an evaluation based on inhalation flow profiles and mouth-throat-models. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2016;29(1):76–85. doi: 10.1089/jamp.2014.1166.
22. Kamin W., Frank M., Kattenbeck S., Moroni-Zentgraf P., Wachtel H., Zielen S. A handling study to assess use of the Respimat Soft Mist Inhaler in children under 5 years old. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2015;28(5):372–381. doi: 10.1089/jamp.2014.1159.
23. Geppe N.A., Kolosova N.G., Arkhipov V.V., Mizernitskiy Yu.L., Blokhin B.M., Bashkina O.A. et al. The use of tiotropium in basic therapy of bronchial asthma in children. Conclusion of the Expert Council of the Paediatric Respiratory Society. *Voprosy prakticheskoĭ pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*, 12(4):77–84. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2017-4-77-84.

Информация об авторах:

Колосова Наталья Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Университетской детской клинической больницы Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19; e-mail: kolosovan@mail.ru

Гребенева Ирина Владимировна, к.м.н., заведующая пульмонологическим отделением Университетской детской клинической больницы Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19; e-mail: IrinG@rambler.ru

Денисова Вероника Дмитриевна, врач пульмонологического отделения Университетской детской клинической больницы Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19; e-mail: veronikad_91@list.ru

Information about the authors:

Natalia G. Kolosova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Childhood Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; e-mail: kolosovan@mail.ru

Irina V. Grebeneva, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pulmonary Department, University Children's Clinical Hospital, Children's Hospital named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; e-mail: IrinG@rambler.ru

Veronika D. Denisova, Head of the Pulmonary Department, University Children's Clinical Hospital, Children's Hospital named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; e-mail: veronikad_91@list.ru

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-182-186

Обзорная статья / Review article

Хронический ринит у детей – не локальная проблема

С.В. Царев, ORCID: 0000-0003-2235-243X, e-mail: SW-Tsarev@yandex.ru
Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме
Среди всех аллергических заболеваний аллергический ринит – самая частая патология. В статье представлены вопросы эпидемиологии и патогенеза аллергического ринита. Отмечена гиподиагностика аллергического ринита в различных странах и его недооценка как системной патологии. Рассмотрено значение аллергического ринита в педиатрической практике, его влияние на качество жизни, учебы, когнитивные способности. Оценены экстраназальные проявления болезни, а также роль аллергического ринита в развитии повышенной респираторной вирусной заболеваемости. Проанализированы отличия аллергического и вазомоторного ринита (неаллергической неинфекционной ринопатии). Отмечены частая взаимозависимость и взаимовлияние аллергического и вазомоторного ринита. Представлены признаки неспецифической гиперреактивности верхних дыхательных путей на фоне аллергического ринита. Подробно рассмотрены роль и место деконгестантов в лечении как аллергического, так и вазомоторного ринита. Сосудосуживающие препараты помогут уменьшить гиперемию и отек слизистой оболочки полости носа, снизить уровень секреции слизи, улучшить дренаж околоносовых пазух, нормализуя давление в них. А наиболее целесообразным у больных АР будет применение комбинированного препарата – симпатомиметика и местного антигистаминного препарата. Обоснованно применение при аллергическом рините интраназальной комбинированной терапии: сочетанного применения симпатомиметика фенилэфрина и блокатора Н1-гистаминовых рецепторов диметиндена. Представлены данные о безопасности и эффективности указанной лекарственной комбинации в педиатрической практике. Использование комбинированного интраназального препарата на основе фенилэфрина и диметиндена в педиатрической практике у больных аллергическим ринитом обосновано в качестве как симптоматического, так и патогенетического лечения. Также целесообразно его применение при острых респираторно-вирусных заболеваниях, в поствирусный период при ситуационных обострениях вазомоторного компонента.

Ключевые слова: аллергический ринит, вазомоторный ринит, эпидемиология аллергического ринита, деконгестанты, фенилэфрин

Для цитирования: Царев С.В. Хронический ринит у детей — не локальная проблема. *Медицинский совет.* 2021;(1):182–186. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-182-186.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Chronic rhinitis in children is not a local problem

Sergey V. Tsarev, ORCID: 0000-0003-2235-243X, e-mail: SW-Tsarev@yandex.ru
National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract
Allergic rhinitis is the most common pathology among all allergic diseases. The article presents the epidemiologic and pathogenetic issues of the allergic rhinitis. The underdiagnosis of allergic rhinitis and its underestimation as a systemic pathology were observed in various countries. The importance of allergic rhinitis in paediatric practice, its impact on the quality of life, studies, and cognitive abilities is considered. The extranasal manifestations of the disease, as well as the role of allergic rhinitis in the development of increased respiratory viral morbidity are assessed. The differences between allergic and vasomotor rhinitis (non-allergic non-infectious rhinopathy) are analysed. Frequent interdependence and interaction of the allergic and vasomotor rhinitis are stressed. The signs of nonspecific hyperreactivity of the upper respiratory tract affected by the allergic rhinitis are presented. The role and importance of decongestants in the treatment of both allergic and vasomotor rhinitis are discussed in detail. Vasoconstrictors would help reduce hyperemia and nasal mucosa oedema, reduce the level of mucus secretion, improve the drainage of paranasal sinuses, normalizing the pressure in them. The use of a combination drug – a sympathomimetic combined with a local antihistamine agent would be the most appropriate treatment for patients with AR. The use of intranasal combination therapy for allergic rhinitis is justified: a sympathomimetic phenylephrine combined with a blocker of H1-histamine receptors dimethindene. The insights into the safety and efficacy of above drug combination in paediatric practice are presented. The use of a combination intranasal drug based on phenylephrine and dimethindene in patients with allergic rhinitis is justified in paediatric practice as both symptomatic and pathogenetic treatment. It is also advisable to administer it to treat acute respiratory viral diseases, in the post-viral period with situational exacerbations of the vasomotor component.

Keywords: allergic rhinitis, vasomotor rhinitis, epidemiology of allergic rhinitis, decongestants, phenylephrine

For citation: Sergey V. Tsarev. Chronic rhinitis in children is not a local problem. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(1):182–186. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-182-186.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

© Царев С.В., 2021

ВВЕДЕНИЕ

Ринорея, заложенность носа, чихание – основные проявления ринита. В подавляющем большинстве случаев они являются следствием инфекционного, аллергического или вазомоторного (неаллергического неинфекционного) ринита.

Если исключить острый вирусный инфекционный процесс, ОРВИ, то наиболее частой причиной назальных симптомов является аллергический ринит (АР). Среди всех аллергических заболеваний АР – самая частая патология. В США АР является пятым среди наиболее распространенных хронических заболеваний. Он выявляется у 10–30% взрослого населения и у 40% детей. Данные последних лет по странам Европы показывают, что АР распространен у 15,1–37,8% подростков в возрасте от 12 до 15 лет [1, 2]. Существует также доказательство того, что распространенность в этой возрастной группе увеличивается [3].

Данные EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) говорят о распространенной, но недооцениваемой проблеме АР в педиатрии: большинство врачей воспринимают его как хронический насморк (хронический ринит) либо как обычную простуду. Отрицательное влияние АР на физическое развитие, социальное и психологическое состояние пациентов и их семей, качество жизни, эмоциональное благополучие, сон и работоспособность обычно остается вне поля зрения доктора [4]. В тех случаях, когда диагноз «АР» поставлен, в фокусе врачебного внимания находятся респираторные и экстраназальные симптомы, но психологические и психосоциальные аспекты часто упускаются из виду. Стандартизированная оценка качества жизни показывает отрицательное влияние АР на повседневную жизнь у 62% пациентов. Около 80% пациентов сообщают о сонливости и, следовательно, повышенной утомляемости в дневное время, снижении когнитивного функционирования [5].

Последствия АР могут быть особенно значимыми у подростков, зависимых от оценки окружающих. Подростки склонны к преувеличенно негативным оценкам даже небольших дефектов своего здоровья. АР у подростков может быть фактором, влияющим на обучение и дальнейший карьерный рост. Влияние АР на качество жизни в некоторых случаях может быть даже существеннее влияния бронхиальной астмы [6].

Показатели ежегодного роста заболеваемости АР в Европе позволяют прогнозировать в ближайшей перспективе на три ребенка с АР лишь одного без этого заболевания [7].

В нашей стране отмечаются те же тенденции: сезонный АР в 1990 г. впервые был выявлен у 89,6 пациентов на 100 тыс. населения, в 1999 г. – у 147,7, а в 2013 г. – у 216,1 на 100 тыс. всего населения России [8]. Причем прогрессирование распространенности аллергии касается не только АР. Другими словами, при сохранении такой тенденции через некоторое время ребенка без аллергии мы будем расценивать как некое отклонение от нормы. Анализ возможных причин такой динамики аллергии не входит в задачи данной статьи, но обратить внимание на такую угрожающую тенденцию мы обязаны.

Экономические потери АР (казалось бы, всего лишь насморка), подсчитанные в некоторых странах, достаточно неожиданны:

- прямые медицинские расходы на АР в США возросли с 6,1 млрд долл. в 2000 г. до 11,2 млрд долл. в 2005 г. В 2010 г. совершено около 16 млн визитов к врачу и израсходовано 17,5 млрд долл.;
- при этом расчетное снижение производительности труда определено в размере 600 долл. на одного работника в год. Удивительно, но это больше, чем при сахарном диабете и ишемической болезни сердца [9].

В Европе общие ежегодные затраты составляют 1,3 млрд евро в год в Швеции, от 9,4 до 9,9 млрд евро в Германии, Франции и Великобритании [10].

В последние годы, наряду с прямыми экономическими затратами, активно обсуждаются и косвенные издержки АР, в т. ч. в результате высокого уровня абсентизма (уклонение от учебы или работы) [11]. Абсентизм может быть явный, когда работник (в меньшей степени – ученик) приходит попозже, уходит пораньше, вместо часового перерыва тратит на обед два часа, часто и подолгу курит и т. д. Но для учащихся гораздо важнее абсентизм неявный, который и распознать тяжелее. Ученик (работник) находится на своем рабочем месте, но не сконцентрирован и часто занимается посторонними вещами: общается в социальных сетях, играет в игры, разговаривает с другими учащимися и т. п.

ПРОБЛЕМА ГИПОДИАГНОСТИКИ

Также необходимо отметить существующую у нас проблему гиподиагностики АР. Так, по данным официальной статистики, в России распространенность аллергических заболеваний в 90-х гг. находилась на уровне от 1 до 1,5% населения. Но по результатам эпидемиологических исследований Института иммунологии ФМБА в различных регионах страны аллергией страдало от 17,5 до 32% жителей России, АР – от 10 до 24% [12]. Анализ пациентов с вазомоторным ринитом и искривлением перегородки носа, направленных на септопластику и имеющих АР, показывает, что этот диагноз был отражен в медицинской документации лишь у 18,1% пациентов [13].

Причиной такой аллергологической недообследованности может быть стертость клинической картины при аллергии к бытовым аллергенам. Если при сезонном насморке и при эпидермальной аллергии обычно отмечается яркий ринит/риноконъюнктивит, а также четкая причинно-следственная связь, то при сенсибилизации к бытовым аллергенам нередко больной не обращает внимания на утренний насморк. Он считает это обычным для всех состоянием, гигиенической процедурой – отсморкался и пошел на учебу или работу, где также иногда может и высморкаться пару раз за день. К тому же АР часто сопровождается вазомоторным компонентом.

Также часто наблюдаем ситуацию, когда пациент с АР лечится по поводу вазомоторного ринита или даже иммунодефицита с диагнозом «иммунодефицитное состояние;

частые ОРВИ» или «ЧДБ». При этом нужно иметь в виду, что персистирующее, не леченное адекватно аллергическое воспаление слизистой оболочки носа способствует повторной вторичной инфекции. И в такой ситуации всевозможная иммунокоррекция не приводит (в лучшем случае) к улучшению состояния, эффективным может быть только противоаллергическое лечение.

Если же обобщить возможные причины склонности к ОРВИ, то нераспознанная сенсибилизация к неинфекционным аллергенам является наиболее частой. Реже встречается ослабление иммунного ответа в рамках первичного иммунодефицита, ситуационного ослабления иммунного ответа (нездорового образа жизни, стрессовых нагрузок, нарушений качества и продолжительности сна и отдыха и т. д.), воздействия неблагоприятных факторов, в т. ч. множественного контакт-знакомства с инфекциями в детском коллективе, сопутствующей патологии, в т. ч. эндокринной, хронических очагов инфекции, нарушения мукоцилиарного клиренса и др. [14].

ХАРАКТЕРНЫЕ ОТЛИЧИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Об аллергическом, а не вазомоторном рините говорит наличие у ребенка атопического дерматита. Известен т. н. атопический марш – постепенный переход (либо присоединение) аллергодерматоза в раннем возрасте на респираторную аллергию. Характерен также аллергический салют – потирание кончика носа при зудящем насморке с формированием поперечной складки в нижней трети спинки носа; аллергическое лицо – темные круги под глазами и нарушение развития лицевого скелета при длительной назальной обструкции (нарушение прикуса, дугообразное небо, уплощение моляров) [15].

С диагностикой сезонной аллергии также имеются проблемы. В России лишь около 18% пациентов направляются к специалисту в течение первого года после выявления симптомов поллиноза. А для всех видов АР период между появлением симптомов и постановкой диагноза составляет: два года – в 30% случаев, три года – в 43% случаев, четыре года и более – в 10% случаев [16].

Позднее выявление АР приводит к отсроченному началу адекватной терапии и развитию осложнений, таких как острый или хронический синусит, дисфункция евстахиевой трубы, отиты. Эти нарушения, в свою очередь, могут привести к задержке речи у детей и – в редких случаях – к постоянному снижению слуха. У детей ринит может также способствовать черепно-лицевой аномалии. Хорошо также доказана прямая связь между АР и развитием бронхиальной астмы [17]. У больных аллергическими заболеваниями без признаков астмы гиперреактивность дыхательных путей выявляется чаще, чем в популяции в целом. Родители и кровные родственники больных бронхиальной астмой более чем в 50% случаев имеют гиперреактивность дыхательных путей при отсутствии клинических признаков астмы. Приблизительно у 15% из них отмечается скрытый бронхоспазм при нормальных показателях ФВД.

С точки зрения генеза симптомов ринита у пациента с АР, как правило, присутствуют симптомы неаллергической ринопатии (вазомоторного ринита). Вазомоторный ринит может возникнуть в результате анатомических нарушений перегородки носа, гипертрофии носовых раковин и т. д., т. е. вазомоторный ринит возможен без атопии, а АР может сопровождаться вазомоторным компонентом. Этот компонент является неспецифической гиперреактивностью слизистой оболочки носа. Такая гиперреактивность проявляется как реакция на неспецифические нейромедиаторы, раздражители и физические стимулы. Проявляется она, например, при контакте с неспецифическими триггерами: холодным воздухом, резкой сменой температуры вдыхаемого воздуха, табачным дымом и другими поллютантами, резкими запахами, употреблении горячей, острой или пряной пищи (без наличия пищевой аллергии), алкоголя (в т. ч. за счет наличия консерванта – диоксида серы) и т. д. В отличие от аллергической специфической гиперреактивности, обусловленной продукцией специфических IgE к конкретным аллергенам, неспецифическая гиперреактивность не обусловлена иммунной реакцией. В ее основе могут лежать конституциональные особенности, снижение порога рефлекторных реакций, изменение рецепторной чувствительности к медиаторам и раздражителям, сосудистые и микроциркуляторные изменения [18].

Регуляция носового сопротивления обеспечена вегетативной иннервацией анатомических структур полости носа. В зависимости от температуры и влажности вдыхаемого воздуха вегетативные механизмы регулируют кровенаполнение сосудов слизистой оболочки полости носа и кавернозных тел носовых раковин, а также количество и физико-химические свойства секретируемой слизи. Парасимпатическая стимуляция вызывает вазодилатацию с увеличением кровенаполнения слизистой оболочки, количества слизи при уменьшении ее вязкости. Симпатическая стимуляция приводит к вазоконстрикции и уменьшению кровоснабжения. Сильная васкуляризация – это одна из главных черт слизистой оболочки носа, и изменение характера циркуляции в кровеносных сосудах может быстро привести к заложенности носа и экссудации.

В основе вазомоторного ринита также лежит дисбаланс вегетативной нервной системы с нарушением нейровегетативной регуляции тонуса сосудов, стимуляцией сенсорных нервных окончаний тройничного нерва, расположенных в верхних дыхательных путях. У больных АР отмечено изменение соотношения холинергических и адренергических рецепторов: умеренно увеличивается плотность α-адренорецепторов, уменьшается число мускариновых и β-адренорецепторов.

Число м-холинорецепторов в слизистой оболочке полости носа у пациентов с вазомоторным ринитом увеличено и соотносится со степенью гиперсекреции и частотой заложенности носа. Не выявлено взаимосвязи числа м-холинорецепторов с частотой чихания. Увеличение α1-адренорецепторов соотносится со степенью набухания слизистой полости носа [19].

ТЕРАПИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Соответственно, актуально рассмотреть роль и место деконгестантов в лечении АР. Обоснованным показанием использования деконгестанта является наличие ОРВИ у больного АР. У таких пациентов часто после перенесенного ОРВИ остается аллергический вазомоторный «хвост», когда вируса уже нет, а обострение риносинусита продолжается. С одной стороны, это усилившийся вазомоторный компонент, а с другой стороны, известно, что респираторный вирус усугубляет аллергию. Таким образом, формируется патологический порочный круг: вирусная инфекция усугубляет аллергию, а аллергическое воспаление способствует вторичному инфицированию или персистенции вируса. И оба этих фактора (инфекция + аллергия) усугубляют вазомоторный компонент болезни, в т. ч. и такую неприятность, как постназальный затек. Он сам по себе нередко бывает у больных АР, вазомоторным ринитом, у детей с гипертрофией аденоидов и аденоидитами. Постназальный затек – одна из наиболее частых причин хронического кашля. Также нужно иметь в виду, что приблизительно в 40% случаев у больных АР присоединяется бронхиальная астма, а респираторная вирусная инфекция является фактором, во-первых, повышающим гиперреактивность дыхательных путей у всех людей, а во-вторых, самостоятельной причиной, формирующей бронхиальную астму у генетически предрасположенных к ней людей. Дыхание через рот приводит к меньшему сопротивлению току воздуха, что подавляет механизмы развития отрицательного и положительного давления в грудной и брюшной полостях, вентиляция легких при этом уменьшается.

Сосудосуживающие препараты помогут уменьшить гиперемию и отек слизистой оболочки полости носа, снизить уровень секреции слизи, улучшить дренаж околоносовых пазух, нормализуя давление в них. А наиболее целесообразным у больных АР будет применение комбинированного препарата – симпатомиметика и местного антигистаминного препарата. Таким препаратом является Виброцил. Он содержит фенилэфрин и диметинден. Фенилэфрин – это α1-адреномиметик. В отличие от адреналина и норадреналина фенилэфрин не является катехоламином (он содержит лишь одну гидроксильную группу в ароматическом ядре) и мало подвержен действию фермента катехол-О-метилтрансферазы. В связи с этим фенилэфрин более стоек, оказывает более длительный при сравнении с нафазолином эффект. Диметинден – антагонист гистаминовых H_1-рецепторов, что приобретает особое значение в случае АР, где гистамин – основной медиатор аллергической реакции. Диметинден помогает купировать чихание и ощущение зуда в носу, не снижая активность мерцательного эпителия слизистой оболочки носа. Дополнительным положительным нюансом является наличие в составе Виброцила лавандового масла, обладающего нежным ароматом и делающего для ребенка процедуру лечения насморка более приятной.

В официальные показания к применению Виброцила входит как АР, так и вазомоторный ринит, а также в числе прочих острый средний отит (в качестве вспомогательного средства), подготовка к хирургическим вмешательствам в области носа и устранение отека слизистой оболочки носа и придаточных пазух после хирургического вмешательства в этой области.

Сосудосуживающий эффект деконгестантов обеспечивается стимуляцией адренорецепторов. В полости носа расположены α1- и α2-адренорецепторы. Основными в реализации симпатических стимулов в полости носа являются α2-рецепторы. Активация α1-адренорецепторов приводит к сужению в большей степени венозных и частично артериальных сосудов. Поэтому большинство топических деконгестантов — это более мощные селективные α2-адреномиметики.

Отметим, что у детей раннего возраста любой воспалительный процесс в носу вызывает затруднение дыхания вследствие отека слизистой оболочки полости носа. Но у единственного селективного мягко действующего агониста α1-адренорецепторов фенилэфрина имеется ряд преимуществ, особенно актуальных в педиатрической практике.

Фенилэфрин не вызывает значительного снижения кровотока (анемизации) в слизистой оболочке полости носа, он реже провоцирует развитие тахифилаксии и синдрома рикошета, что позволяет его рекомендовать детям в возрасте с 1 года. Но продолжительность приема любых деконгестантов, в т. ч. фенилэфрина, должна быть ограниченна; для фенилэфрина – непрерывный прием не более 7 дней.

Крайне важно отметить, что топические деконгестанты могут обладать резорбтивным действием, вызывая у ребенка брадиаритмию, а у подростков с вегетативной дисфункцией – тахиаритмию. Подавляющее большинство случаев системных токсических эффектов у детей дошкольного возраста отмечено у альфа-2-адреномиметиков, нафазолина [20]. Отравление препаратами нафазолина является одной из наиболее частых причин госпитализации в детские токсикологические отделения. У фенилэфрина же низкая биодоступность и, соответственно, самый низкий риск развития резорбции среди деконгестантов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование Виброцила в педиатрической практике у больных АР обоснованно в качестве как симптоматического, так и патогенетического лечения. Он применим для пациентов с АР при ОРВИ и в поствирусный период. Также целесообразно его использование при ситуационных обострениях вазомоторного компонента (как и у пациентов с неаллергическим неинфекционным ринитом и с аденоидитом и постназальным затеком). Для педиатрической практики особенно ценным является «мягкость», а также достаточная продолжительность сосудосуживающего действия при высокой безопасности препарата.

Поступила / Received 28.12.2020
Поступила после рецензирования / Revised 16.01.2021
Принята в печать / Accepted 17.01.2021

Список литературы

1. Pols D.H.J., Wartna J.B., Moed H., van Alphen E.I., Bohnen A.M., Bindels P.J. Atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis in general practice and the open population: a systematic review. *Scand J Prim Health Care*. 2016;34(2):143–150. doi: 10.3109/02813432.2016.1160629.
2. Hill D.A., Grundmeier R.W., Ram G., Spergel J.M. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: retrospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2016;16:133. doi: 10.1186/s12887-016-0673-z.
3. Kim J.L., Brisman J.Al., Aberg M.A., Forslund H.B., Winkvist A., Torén K. Trends in the prevalence of asthma, rhinitis and eczema in 15 year old adolescents over an 8 year period. *Respir Med*. 2014;108(5):701–708. doi: 10.1016/j.rmed.2014.02.011.
4. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L.M., Custovic A., Halken S., Hellings P.W. et al. Paediatric Rhinitis: Position Paper Of The European Academy Of Allergy And Clinical Immunology. *Allergy*. 2013;68(9):1102–1116. doi: 10.1111/all.12235.
5. Pawankar R., Holgate S.T., Canonica G.W., Lockey R.F., Blaiss M.S. (ed.). *WAO White Book on Allergy: 2013 Update*. World Allergy Organization; 2013. 248 p.
6. Leynaert B., Neukirch C., Liard R., Bousquet J., Neukirch F. Quality of life in allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4):1391–1396. doi: 10.1164/ajrccm.162.4.9912033.
7. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J, Fokkens W.J., Togias A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (In collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(Suppl 86):8–160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
8. Богова А.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В. Тенденции в изучении эпидемиологии аллергических заболеваний в России за последние 10 лет. *Российский аллергологический журнал*. 2008;(6):3–14. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=15246418.
9. Lindner M. When allergies attack. It's not just you. Allergies are increasing nationwide – and so is the impact on the work place. *Fortune*. 2010;162(2):14. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20666028.
10. Cardell L.-O., Olsson P., Andersson M., Welin K.O., Svensson J., Tennvall G.R. TOTALL: high cost of allergic rhinitis – a national Swedish population-based questionnaire study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2016;26:15082. doi: 10.1038/npjpcrm.2015.82.
11. Linneberg A., Dam Petersen K., Hahn-Pedersen J., Hammerby E., Serup-Hansen N., Boxall N. Burden of allergic respiratory disease: a systematic review. *Clin Mol Allergy*. 2016;14:12. doi: 10.1186/s12948-016-0049-9.
12. Ильина Н.И. Эпидемиология аллергического ринита. *Российская ринология*. 1999;(1):23–25.
13. Польнер С.А., Козаренко Е.А., Шевцов Е.А. Целесообразность и место риносептопластики в комплексном лечении аллергического ринита и бронхиальной астмы. *Цитокины и воспаление*. 2012;12(3):130–132. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=20358160.
14. Царев С.В. Инфекция и аллергия: взаимосвязь и взаимовлияние. *РМЖ*. 2016;24(12):800–803. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=26477408.
15. Баранов А.А., Хаитов Р.М. (ред.). *Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров*. 4-е изд., испр. и доп. М.: ПедиатрЪ; 2018.
16. Аллергический ринит: новое решение старой проблемы. XIX съезд оториноларингологов России. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;20(1). Режим доступа: https://umedp.ru/articles/allergicheskiy_rinit_novoe_reshenie_staroy_problemy_xix_sezd_otorinolaringologov_rossii_satellitnyy_.html.
17. Brożek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic-Anticevich S. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
18. Лопатин А.С. (ред.). *Аллергический риноконъюнктивит: клинические рекомендации*. М.: Практическая медицина; 2015. 96 с. Режим доступа: https://pharm-spb.ru/docs/lit/Allergologia_Rekomendazii%20po%20diagnostike%20i%20lecheniyu%20allergicheskogo%20rinokonjunctivita%20(ROR,%202015).pdf.
19. Nakaya M., Kondo K., Kaga K. Immunohistochemical study of m1-m5 muscarinic receptors and nNOS in human inferior turbinate mucosa. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2007;(559):103–107. doi: 10.1080/03655230701599321.
20. Wenzel S., Sagowski C., Laux G., Kehrl W., Metternich F.U. Course and therapy of intoxication with imidazoline derivate naphazoline. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004;68(7):979–983. doi: 10.1016/j.ijporl.2004.02.011.

References

1. Pols D.H.J., Wartna J.B., Moed H., van Alphen E.I., Bohnen A.M., Bindels P.J. Atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis in general practice and the open population: a systematic review. *Scand J Prim Health Care*. 2016;34(2):143–150. doi: 10.3109/02813432.2016.1160629.
2. Hill D.A., Grundmeier R.W., Ram G., Spergel J.M. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: retrospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2016;16:133. doi: 10.1186/s12887-016-0673-z.
3. Kim J.L., Brisman J.Al., Aberg M.A., Forslund H.B., Winkvist A., Torén K. Trends in the prevalence of asthma, rhinitis and eczema in 15 year old adolescents over an 8 year period. *Respir Med*. 2014;108(5):701–708. doi: 10.1016/j.rmed.2014.02.011.
4. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L.M., Custovic A., Halken S., Hellings P.W. et al. Paediatric Rhinitis: Position Paper Of The European Academy Of Allergy And Clinical Immunology. *Allergy*. 2013;68(9):1102–1116. doi: 10.1111/all.12235.
5. Pawankar R., Holgate S.T., Canonica G.W., Lockey R.F., Blaiss M.S. (ed.). *WAO White Book on Allergy: 2013 Update*. World Allergy Organization; 2013. 248 p.
6. Leynaert B., Neukirch C., Liard R., Bousquet J., Neukirch F. Quality of life in allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4):1391–1396. doi: 10.1164/ajrccm.162.4.9912033.
7. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J, Fokkens W.J., Togias A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (In collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(Suppl 86):8–160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
8. Bogova A.V., Il'ina N.I., Luss L.V. Trend studies of the epidemiology of allergic diseases in Russia over the past 10 years. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2008;(6):3–14. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=15246418.
9. Lindner M. When allergies attack. It's not just you. Allergies are increasing nationwide – and so is the impact on the work place. *Fortune*. 2010;162(2):14. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20666028/.
10. Cardell L.-O., Olsson P., Andersson M., Welin K.O., Svensson J., Tennvall G.R. TOTALL: high cost of allergic rhinitis – a national Swedish population-based questionnaire study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2016;26:15082. doi: 10.1038/npjpcrm.2015.82.
11. Linneberg A., Dam Petersen K., Hahn-Pedersen J., Hammerby E., Serup-Hansen N., Boxall N. Burden of allergic respiratory disease: a systematic review. *Clin Mol Allergy*. 2016;14:12. doi: 10.1186/s12948-016-0049-9.
12. Il'ina N.I. Epidemiology of allergic rhinitis. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology*. 1999;(1):23–25. (In Russ.)
13. Pol'ner S.A., Kozarenko E.A., Shevtsov E.A. Feasibility and function of rhinoseptoplasty in the complex treatment of allergic rhinitis and bronchial asthma. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*. 2012;12(3):130–132. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=20358160
14. Tsarev S.V. Infection and allergy: correlation and interaction. *RMZH = RMJ*. 2016;24(12):800–803. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=26477408.
15. Baranov A.A., Khaitov R.M. (ed.). *Allergology and immunology. Clinical guidelines for pediatricians*. 4th ed., revised and updated. Moscow: Pediatr; 2018. (In Russ.)
16. Allergic rhinitis: a new solution to an old problem. The 19th Congress of Otorhinolaryngologists of Russia. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2016;20(1). (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/allergicheskiy_rinit_novoe_reshenie_staroy_problemy_xix_sezd_otorinolaringologov_rossii_satellitnyy_.html.
17. Brożek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic-Anticevich S. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
18. Lopatin A.S. (ed.). *Allergic rhinoconjunctivitis: clinical guidelines*. Moscow: Practical Medicine; 2015. 96 p. (In Russ.) Available at: https://pharm-spb.ru/docs/lit/Allergologia_Rekomendazii%20po%20diagnostike%20i%20lecheniyu%20allergicheskogo%20rinokonjunctivita%20(ROR,%202015).pdf.
19. Nakaya M., Kondo K., Kaga K. Immunohistochemical study of m1-m5 muscarinic receptors and nNOS in human inferior turbinate mucosa. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2007;(559):103–107. doi: 10.1080/03655230701599321.
20. Wenzel S., Sagowski C., Laux G., Kehrl W., Metternich F.U. Course and therapy of intoxication with imidazoline derivate naphazoline. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004;68(7):979–983. doi: 10.1016/j.ijporl.2004.02.011.

Информация об авторе:

Царев Сергей Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: SW-Tsarev@yandex.ru

Information about the author:

Sergey V. Tsarev, Dr. of Sci. (Med.), Leading Research Associate, National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: SW-Tsarev@yandex.ru

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-187-192

Обзорная статья / Review article

Острая крапивница: дифференциальная диагностика и лечение

А.Н. Пампура[1,2]✉, ORCID: 0000-0001-5039-8473, e-mail: apampura1@mail.ru
И.Н. Захарова[2], ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru
Е.Е. Варламов[1], e-mail: varlamov80@mail.ru
М.А. Симакова[2], ORCID: 0000-0002-7994-3751, e-mail: simakova131@mail.ru
[1] Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2
[2] Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме
Острая крапивница остается одной из актуальных педиатрических проблем. Острая крапивница продолжается до 6 нед., в течение которых волдыри появляются с различной частотой и интенсивностью. Примерно в 40% случаев крапивница сопровождается ангиоотеком. Распространенность острой крапивницы составляет от 1 до 5% в популяции, а среди детского населения частота возникновения острой крапивницы достигает 6,7%. Согласно последним оценкам, от 10 до 20% населения перенесли эпизод острой крапивницы в течение жизни. Около 50% детей с острой крапивницей имеют сопутствующие аллергические заболевания. Ведение детей с острой крапивницей сопряжено со значительными диагностическими и терапевтическими сложностями. Лечение острой крапивницы у детей начинается с устранения значимого триггера – проводят соответствующие мероприятия (отмена лекарственного препарата, назначение элиминационной диеты, терапия инфекционных и воспалительных процессов). Препаратами первой линии острой крапивницы являются Н1-антигистаминные препараты, рекомендуется использовать Н1-антигистаминные препараты II поколения. Однако при быстром развитии клинических манифестаций, наличии у пациента генерализованных уртикарных высыпаний, ангиоотека, симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта для купирования острой аллергической реакции могут использоваться антигистаминные препараты I поколения, имеющие парентеральные формы. Пациенты, не реагирующие на лечение антигистаминными препаратами, могут отвечать на краткосрочную терапию системными глюкокортикоидами, хотя эффективность этого метода лечения еще предстоит проверить в контролируемых клинических испытаниях. Прогноз острой крапивницы благоприятный – в большинстве случаев острая спонтанная крапивница остается единственным эпизодом в жизни пациента. В хроническую форму заболевание переходит у 5% пациентов, по другим оценкам, у 9,5% детей сохранялись проявления крапивницы в течение 6 мес.

Ключевые слова: дети, острая крапивница, диагностика, лечение, Н1-антигистаминные

Для цитирования: Пампура А.Н., Захарова И.Н., Варламов Е.Е., Симакова М.А. Острая крапивница: дифференциальная диагностика и лечение. *Медицинский совет*. 2021;(1):187–192. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-187-192.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acute urticaria: differential diagnosis and treatment

Alexander N. Pampura[1,2]✉, ORCID: 0000-0001-5039-8473, e-mail: apampura1@mail.ru
Irina N. Zakharova[2], ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru
Evgeniy E. Varlamov[1], e-mail: varlamov80@mail.ru
Maria A. Simakova[2], ORCID: 0000-0002-7994-3751, e-mail: simakova131@mail.ru
[1] Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics; 2, Taldomskaya St., Moscow, 127412, Russia
[2] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract
Acute urticaria remains one of the most topical pediatric problems. Acute urticaria lasts for up to 6 weeks, during which blisters appear with varying frequency and intensity. In about 40% of cases, urticaria is accompanied by angioedema. The prevalence of acute urticaria is 1 to 5% in the population, and in the child population the frequency of acute urticaria reaches 6.7%. According to recent estimates, 10 to 20% of the population has had an episode of acute urticaria during their lifetime. About 50% of children with acute urticaria have concomitant allergic diseases. The management of children with acute urticaria presents significant diagnostic and therapeutic challenges. Treatment of acute urticaria in children begins with elimination of the significant trigger – appropriate measures are taken (withdrawal of the drug, administration of an elimination diet, therapy of infectious and inflammatory processes). First-line drugs for acute urticaria are H1-antihistamines, and it is recommended to use H1-antihistamines of the II generation. However, if clinical manifestations develop rapidly, if the patient has generalized urticarial rashes, angioedema, gastrointestinal symptoms, parenteral forms of first-generation antihistamines may be used to relieve the acute allergic reaction. Patients who do not respond to treatment with antihistamines may respond to short-term therapy with systemic glucocorticoids, although the efficacy of this treatment has yet to be tested in controlled clinical trials. The prognosis for acute urticaria is favorable – in most cases, acute spontaneous urticaria remains the only episode in the patient's life. The disease

© Пампура А.Н., Захарова И.Н., Варламов Е.Е., Симакова М.А., 2021

develops into a chronic form in 5% of patients, and other estimates suggest that the symptoms of urticaria persist in 9.5% of children for up to 6 months.

Keywords: children, urticaria, diagnosis, treatment, H1-antihistamines

For citation: Pampura A.N., Zakharova I.N., Varlamov E.E., Simakova M.A. Acute urticaria: differential diagnosis and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):187–192. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-187-192.

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

ВВЕДЕНИЕ

Крапивница (от *лат.* Urtica – крапива) – группа заболеваний, характеризующихся развитием зудящих волдырей и/или ангиоотека [1]. В педиатрической практике особый интерес представляет острая крапивница, которая ассоциирована со значительными диагностическими и терапевтическими сложностями.

Острая крапивница продолжается до 6 нед., в течение которых волдыри появляются с различной частотой и интенсивностью [2]. Примерно в 40% случаев крапивница сопровождается ангиоотеком.

Распространенность острой крапивницы составляет от 1 до 5% в популяции, а среди детского населения частота возникновения острой крапивницы достигает 6,7% [3]. Согласно последним оценкам, от 10 до 20% населения перенесли эпизод острой крапивницы в течение жизни [4]. Около 50% детей с острой крапивницей имеют сопутствующие аллергические заболевания [5, 6].

Согласно данным S. Comert et al., наиболее распространенными триггерами острой крапивницы являются лекарственные препараты (38,1%), инфекции (35,2%), стресс (24,7%) и продукты питания (17,8%) [7]. В другом исследовании лекарственные препараты также являлись наиболее частой причиной развития острой крапивницы – 20,7%; следующими по частоте являлись укусы насекомых (10,2%) и пищевые продукты (7,4%) [8]. Однако зачастую отследить связь с конкретным этиологическим фактором на основании оценки истории болезни и специальных опросников не удается. В исследовании итальянских ученых было показано, что у детей, госпитализированных с диагнозом «острая крапивница» в отделение неотложной помощи, наиболее частыми этиологическими факторами были инфекционные заболевания (43,9%), в 14% случаев определен алиментарный фактор, а в 32,4% случаев острая крапивница считалась идиопатической [9].

Преобладание тех или иных этиологических факторов при крапивнице у детей зависит от возраста. До 80% всех острых крапивниц у детей первого года жизни обусловлены воздействием пищевых аллергенов. Наиболее частыми причинно-значимыми аллергенами из продуктов питания являются молоко, рыба, морепродукты, бобовые, орехи, яйца, арахис.

Из лекарств наиболее часто вызывают крапивницу антибактериальные препараты, нестероидные противовоспалительные средства, поливитаминные комплексы и противосудорожные препараты [10]. Вместе с тем в подавляющем большинстве случаев лекарственная гиперчувствительность как изолированная причина крапивницы нетипична. Как правило, для возникновения крапивницы необходимо воздействие лекарственного препарата на фоне вирусной инфекции. В этой связи необходимо обратить внимание на тот факт, что острая крапивница возникает у 0,5–4% детей, получавших НПВП (ибупрофен, диклофенак, ацетаминофен и т. д.). Примечательно, что более 80% детей с непереносимостью будут перекрестно реагировать с другими НПВП [11]. Наличие крапивницы, возникающей в непосредственной связи с приемом лекарственных препаратов, типично для детей всех возрастных групп [12].

Развитие крапивницы может быть обусловлено вирусными инфекциями (гепатиты В и С, простой герпес I типа, цитомегаловирус (ЦМВ), Коксаки А и В), а также гельминтными инвазиями (*Anisakis simplex*, виды *Ascaris spp., Dirofilaria spp., Enterobius vermicularis, Gnathostoma spp., Loa loa, Mansonella streptocerca; Necator americanus, Onchocerca volvulus, Strongyloides stercoralis, Toxocara spp., Trichinella spp.*) [13]. Среди бактериальных агентов, вызывающих развитие крапивницы, преобладают бактериальные инфекции верхних дыхательных путей – у 43,9% обследованных детей в одном из исследований, а также инфицирование *Helicobacter pylori* [9]. Эпизод острой крапивницы ребенок может перенести как во время инфекционного заболевания, так и после него. Однако данных, однозначно доказывающих инфекционную этиологию острой крапивницы, крайне мало.

Острая крапивница может возникнуть вследствие употребления продуктов, богатых гистамином или другими вазоактивными аминами, а также содержащих пищевые добавки – тартразин, бутилгидроксианизол/бутилгидрокситолуол, бензоат натрия, глутамат натрия [14].

Важной эпидемиологической особенностью острой крапивницы является степень ее тяжести в зависимости от возраста ребенка и пола. Так, острая крапивница наиболее распространена у мальчиков и детей дошкольного возраста [9]. У детей дошкольного возраста чаще встречаются легкие проявления крапивницы – как в случае известного триггера, так и при неустановленном этиологическом факторе. Крапивница средней степени тяжести более характерна при инфекционном триггере заболевания [9]. При распределении детей с острой крапивницей в четыре возрастные группы было показано, что дети дошкольного возраста и подростки с эпизодом острой крапивницы в анамнезе имели более тяжелое клиническое течение, чем дети других возрастных групп [15].

ПАТОГЕНЕЗ

В основе патогенеза острой крапивницы лежит дегрануляция и высвобождение медиаторов тучных клеток.

Активацию тучных клеток при крапивнице могут вызывать как иммунологические факторы, которые опосредованы специфическими рецепторами на мембранах клеток, так и неиммунологические факторы: гормоны (эстрогены, АКТГ, гастрин), лекарственные препараты (аспирин, НПВС, кодеин, полимиксин В), физические воздействия (высокие, низкие температуры, давление и др.), яды животного происхождения, рентгеноконтрастные вещества и другие прямые гистаминолибераторы. Тучные клетки имеют на своей поверхности высокоаффинный рецептор иммуноглобулина IgE, который может быть активирован путем связывания с IgE. Высвобождение гистамина из тучных клеток под действием ряда препаратов (икатибант, кодеин, ципрофлоксацин) и пептидов (субстанция P, VIP, соматостатин, катионные протеины) происходит при активации рецепторов MRGPRX2 [16]. Этот путь отличается от классической IgE/FceRI-опосредованной дегрануляции тучных клеток.

Гистамин (имидазолил-2-этиламин), вызывающий крапивницу, является основным медиатором тучных клеток. Гистамин выступает биогенным амином, образуется из L-гистидина. Кроме тучных клеток, гистамин может синтезироваться и другими клетками: лимфоцитами, гистаминергическими нейронами, тромбоцитами. При крапивнице гистамин активирует HR1-рецепторы, что приводит к развитию кожного зуда, вазодилатации, повышению проницаемости капилляров, активации чувствительных нервных окончаний, выходу плазмы за пределы сосудов, что клинически выражается кожным зудом, волдырями, отеком. Наряду с гистамином, в патогенезе крапивницы задействованы и другие медиаторы тучных клеток – серотонин, фактор, активирующий тромбоциты, лейкотриены, простагландины.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клиническая картина крапивницы определяется развитием уртикарных элементов. Волдырь представляет первичный бесполостной элемент, возникающий в результате ограниченного островоспалительного отека сосочкового слоя дермы, присутствующий на коже не более 24 ч.

Диагноз острой крапивницы клинический и выставляется на основании наличия соответствующих клинических проявлений. Диагностика начинается со сбора анамнеза, при котором нужно учитывать ряд позиций:

- Возраст ребенка.
- Сочетание крапивницы с ангиоотеком/наличие только ангиоотека.
- Сроки, наличие рецидивов и длительность.
- Описание внешнего вида и локализации высыпаний.
- Наличие кожного зуда или других ощущений (боли, жжения, чувства распирания).
- Наличие сопутствующих симптомов (болей в костях/суставах, лихорадки, болей в животе).
- Связь с менструальным циклом.
- Наличие в семье сходных симптомов.
- Взаимосвязь с воздействием триггеров и условия, при которых развиваются клинические проявления.
- Эпидемиологическая ситуация в регионе.
- Наличие аллергических заболеваний.

Предикторами тяжелого течения острой крапивницы у детей являются возраст, этиологический фактор, клинические проявления, сопутствующая лихорадка или ангионевротический отек, а также положительный аллергический анамнез [15]. Часто острая крапивница ассоциирована с наличием желудочно-кишечных симптомов (тошнота, рвота, диарея, запор, боль в животе) [17]. Детям с желудочно-кишечными симптомами госпитализация требуется чаще, чем пациентам без последних [15]. Сочетание острой крапивницы и лихорадки связано с более тяжелой формой крапивницы – процент детей, состояние которых требовало госпитализации, выше в группе пациентов с лихорадкой, чем среди детей без нее. Отмечено, что чем длительнее сохранялись проявления крапивницы, тем тяжелее ее течение [15].

Анализ связи экспозиции триггера и начала острой крапивницы свидетельствует о возникновении симптомов, как правило, в течение 2 ч после воздействия. Однако у детей с пищевой аллергией это время может быть значительно сокращено. Так, у 100% пациентов с аллергией на молоко симптомы крапивницы развивались в течение 60 мин после воздействия, у 79% пациентов с аллергией на яйца симптомы развивались в течение 90 мин после воздействия, а у 95% пациентов с аллергией на арахис/фундук симптомы развились в течение 20 мин после воздействия триггера [4]. Необходимо понимать, что при наличии более продолжительного бессимптомного периода значение триггера становится в значительной степени иллюзорным.

Объем лабораторного и инструментального обследования при острой крапивнице определяется интенсивностью клинических проявлений, длительностью заболевания, ответом на терапию, а также наличием внекожных симптомов. Рутинных показаний к лабораторному обследованию при острой крапивнице нет, однако в подавляющем большинстве случаев при среднетяжелых-тяжелых проявлениях выполняется клинический анализ крови и клинический анализ мочи. Другие исследования проводятся по показаниям (например, при наличии абдоминальных болей – УЗИ брюшной полости, биохимический анализ крови). При наличии у ребенка раннего возраста острой крапивницы и даже минимального подозрения на пищевую аллергию необходимо проведение аллергологического обследования.

ДИАГНОСТИКА

Дифференциальный диагноз острой крапивницы зачастую представляется достаточно сложным. При этом необходимо отметить, что уртикарные/уртикароподобные высыпания могут являться симптомом ряда состояний: анафилаксии, наследственного ангиоотека, ревматоидных заболеваний, многоформной эритемы, уртикарного васкулита, аутовоспалительных синдромов и т. п. Данные заболевания к крапивнице не относятся.

Существует ряд особенностей кожных высыпаний, наличие которых свидетельствует о сомнительности диагноза крапивницы. К ним относятся: отсутствие зуда,

сохранение элементов > 24–36 ч, наличие вторичных элементов (гипо-/гиперпигментации, рубцы и т. д.) после разрешения исходных, наличие других первичных кожных элементов (папулы, везикулы, пурпура и т. д.).

При дифференциальном диагнозе нужно уделять внимание детям с наличием связанных во времени уртикарных/уртикароподобных элементов и рецидивирующих подъемов температуры, а также симптомов поражения других органов и систем.

В клинической практике особое внимание заслуживает дифференциальный диагноз крапивницы с анафилаксией. Крапивница как симптом является наиболее частым клиническим проявлением анафилаксии у детей (85–90%). Безусловно, наличие симптомов со стороны других систем свидетельствует в пользу диагноза «анафилаксия». При этом в случае как анафилаксии, так и острой крапивницы скорость нарастания симптомов может определяться минутами. Более того, уртикарии/ангиоотек могут являться ранними симптомами анафилаксии, что также необходимо учитывать в процессе ведения детей. Дифференциальный диагноз в этой ситуации крайне важен, т. к. определяет дальнейшую лечебную тактику [18].

Определенные проблемы в дифференциальном диагнозе острой крапивницы у детей связаны с реакциями, подобными сывороточной болезни – РПСБ (serum sickness – like reactions). В отличие от острой крапивницы РПСБ могут возникать во время первого курса лечения препаратом-триггером и обычно развиваются в течение 1–3 нед. после начала приема препарата. Типичные симптомы РПСБ включают субфебрильную лихорадку, артралгии и крапивницу, иногда морбиллиформную, скарлатиновидную или полиморфную сыпь, которая часто не сопровождается зудом или последний минимален и обычно проходит самостоятельно. В крови может присутствовать лимфаденопатия и эозинофилия. При РПСБ, в отличие от сывороточной болезни, характерны лабораторные изменения (повышение циркулирующих иммунных комплексов, гипокомплементемия или альбуминурия), тогда как васкулит или поражение почек встречаются редко [19]. Этот факт, вероятно, свидетельствует о том, что, несмотря на определенную схожесть клинических симптомов сывороточной болезни и РПСБ, патогенез гиперчувствительности при этих заболеваниях различен.

РПСБ в основном характерны для детей раннего и дошкольного возраста. Их риск выше при лечении цефаклором, чем при любой другой терапии антибиотиками, включая другие цефалоспорины. Частота встречаемости РПСБ, связанных с цефаклором, составляет 0,02–0,2% на курс лечения у детей. РПСБ описаны после использования различных биологических препаратов (эфализумаб, омализумаб, ритуксимаб, инфликсимаб), антибиотиков (ампициллин, цефуроксим, цефазолин, меропенем, миноциклин, ципрофлоксацин, рифампицин), антимикотиков (гризеофульвин, итраконазол) и других препаратов (N-ацетилцистеин, стрептокиназа и т. д.). Кроме того, РПСБ иногда отмечаются в непосредственной связи с вакцинацией (3–7-е сут.).

При наличии у пациента ангиоотеков необходимо уточнить, совпадает ли развитие ангиоотека с обострением крапивницы. Изолированные отеки характерны для наследственного ангиоотека – потенциально жизнеугрожающего, генетически детерминированного заболевания, обусловленного количественным дефицитом или снижением функции ингибитора С1-эстеразы. Отеки при данном заболевании бледные, очень плотные, с ощущением напряжения, распирания тканей, не зудящие, не купируются приемом глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов, присутствуют более 36–48 ч, могут проявляться изолированными интенсивными абдоминальными болями [20].

Среди заболеваний, которые могут сопровождаться уртикароподобными элементами, необходимо отметить криопирин-ассоциированные периодические синдромы, которые относятся исключительно к редким генетически детерминированным аутовоспалительным заболеваниям. Однако для этой группы нозологических форм характерны симптомы, связанные с системным воспалением: повышенные уровни маркеров воспаления (С-реактивный протеин, СОЭ, лейкоцитоз и т. д.), лихорадка, как правило периодическая, поражение суставов различной степени тяжести, глаз и т. д. Кроме того, кожные проявления не отвечают на терапию антагонистами Н1-рецепторов – антигистаминными препаратами.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение острой крапивницы у детей начинается с устранения значимого триггера – проводят соответствующие мероприятия (отмена лекарственного препарата, назначение элиминационной диеты, терапия инфекционных и воспалительных процессов).

Препаратами первой линии острой крапивницы являются Н1-антигистаминные препараты. Традиционно выделяют два поколения антигистаминных препаратов. Препараты I поколения, кроме взаимодействия с Н1-рецепторами, обладают тропностью и к другим рецепторам: мускариновым, серотониновым, α-адренергическим – именно в этом заключается причина развития разнообразных побочных эффектов при их приеме (седативный, нарушение координации, головокружение, чувство вялости, снижение внимания, тахикардия, сухость во рту, повышенный аппетит и др.) [21]. В этой связи при лечении острой крапивницы в качестве препаратов первой линии рекомендуется использовать Н1-антигистаминные препараты II поколения [22]. Однако при быстром развитии клинических манифестаций, наличии у пациента генерализованных уртикарных высыпаний, ангиоотека, симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), для купирования острой аллергической реакции могут использоваться антигистаминные препараты I поколения, имеющие парентеральные формы.

Пациенты, не реагирующие на лечение антигистаминными препаратами, могут отвечать на краткосрочную терапию системными глюкокортикоидами, хотя эффективность этого метода лечения еще предстоит проверить в контролируемых клинических испытаниях [2, 23]. Существующих исследований на эту тему крайне мало, и выводы авторов носят противоречивый характер [24].

Тем не менее использование парентеральных кортикостероидов при острой крапивнице у детей в ряде ситуаций вполне оправданно. Так, T.H. Liu et al. оценили связь способа введения антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов с длительностью острой крапивницы. Лечение внутривенными формами антигистаминных препаратов или кортикостероидов было связано с более короткой продолжительностью крапивницы, чем лечение пероральными антигистаминными препаратами. Более того, комбинированное лечение пероральными и в/в формами антигистаминных препаратов или кортикостероидов было связано с наиболее короткой продолжительностью эпизода острой крапивницы у детей [15]. Авторы рекомендуют госпитализировать детей с острой крапивницей средней и тяжелой степени и проводить краткосрочную интенсивную терапию. Безусловно, в связи с клинико-патогенетической неоднородностью острой крапивницы результаты этого и ряда других исследований крайне сложно перенести на конкретную клиническую ситуацию. Назначение местных глюкокортикостероидов при острой крапивнице не показано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогноз острой крапивницы благоприятный – в большинстве случаев острая спонтанная крапивница остается единственным эпизодом в жизни пациента. В хроническую форму заболевание переходит у 5% пациентов, по другим оценкам, у 9,5% детей сохранялись проявления крапивницы в течение 6 мес. [9].

Острая крапивница – заболевание, верификация которого определяется прежде всего клиническим опытом специалиста. Наибольшую сложность представляет выявление этиологических факторов, индуцирующих развитие крапивницы. Эффективность ведения пациентов с различными формами крапивницы определяется точностью постановки диагноза, базирующегося на тщательном сборе анамнеза, физикальном и лабораторном обследовании, а также проведении адекватной медикаментозной терапии.

Поступила / Received 27.11.2020
Поступила после рецензирования / Revised 15.12.2020
Принята в печать / Accepted 25.12.2020

Список литературы

1. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. (ред.). *Аллергология. Федеральные клинические рекомендации*. М.: Фармарус Принт Медиа; 2014. 126 с. Режим доступа: https://ru1lib.org/book/3277169/8b2d87?regionChanged=&redirect=189401289.
2. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Abdul Latiff A.H., Baker D., Ballmer-Weber B. et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticarial. The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73(7):1393–1414. doi: 10.1111/all.13397.
3. Pite H., Wedi B., Borrego L.M., Kapp A., Raap U. Management of childhood urticaria: current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(5):500–508. Available at: https://research.unl.pt/ws/portalfiles/portal/3130151/3899.pdf.
4. Pier J., Bingemann T.A. Urticaria, Angioedema, and Anaphylaxis. *Pediatrics in Review*. 2020;41(6):283–292. doi: 10.1542/pir.2019-0056.
5. Larenas-Linnemann D., Medina-Avalos M.A., Ortega-Martell J.A. Beirana-Palencia A.M., Rojo-Gutiérrez M.I., Morales-Sánchez M.A. et al. Mexican guidelines on the diagnosis and treatment of urticarial. *Rev Alerg Mex*. 2014;61(2 Suppl.):118–193. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25724222/.
6. Powell R.J., Leech S., Till S., Huber P.A.J., Nasser S.M., Clark A.T. et al. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(3):547–565. doi: 10.1111/cea.12494.
7. Comert S., Celebioglu E., Karakaya G., Kalyoncu A.F. The general characteristics of acute urticaria attacks and the factors predictive of progression to chronic urticaria. *Allergol Immunopathol*. 2013;41(4):239–245. doi: 10.1016/j.aller.2012.05.007.
8. Losappio L., Heffler E., Bussolino C., Cannito C.D., Carpentiere R., Raie A. et al. Acute urticaria presenting in the emergency room of a general hospital. *Eur J Intern Med*. 2014;25(2):147–150. doi: 10.1016/j.ejim.2013.11.003.
9. Talarico V., Marseglia G.L., Lanari M., Esposito S., Masi S., De Filippo M. et al. Pediatric urticaria in the Emergency Department: epidemiological characteristics and predictive factors for its persistence in children. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2020. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.148.
10. Asero R., Bavbek S., Blanca M., Blanca-Lopez N., Cortellini G., Nizankowska-Mogilnicka E. et al. Clinical Management of Patients with a History of Urticaria/Angioedema Induced by Multiple NSAIDs: An Expert Panel Review. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;160:126–133. doi: 10.1159/000342424.
11. Sanchez-Borges M. NSAID hypersensitivity (respiratory, cutaneous, and generalized anaphylactic symptoms). *Med Clin North Am*. 2010;94(4):853–864. doi: 10.1016/j.mcna.2010.03.005.
12. Скороходкина О.В., Лунцов А.В. Лекарственная аллергия при проведении антибиотикотерапии. *Вестник современной клинической медицины*. 2013;6(3):60–67. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/lekarstvennaya-allergiya-pri-provedenii-antibiotikoterapii/viewer.
13. Minciullo P.L., Cascio A., Gangemi S. Association between urticaria and nematode infections. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39(2):86–95. doi: 10.2500/aap.2018.38.4104.
14. Пампура А.Н., Чусляева А.А., Погомий Н.Н., Тренева М.С. Значение псевдоаллергических реакций в клинической практике. В: Царегородцев А.Д., Длин В.В. (ред.). *Функциональные состояния и заболевания у детей*. М.: Оверлей; 2011. С. 249–267.
15. Liu T.H., Lin Y.R., Yang K.C., Tsai Y.G., Fu Y.C., Wu T.K., Wu H.P. Significant factors associated with severity and outcome of an initial episode of acute urticaria in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(7):1043–1051. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01070.x.
16. Porebski G., Kwiecien K., Pawica M., Kwitniewski M. Mas-Related G Protein-Coupled Receptor-X2 (MRGPRX2) in Drug Hypersensitivity Reactions. *Front Immunol*. 2018;9:3027. doi: 10.3389/fimmu.2018.03027.
17. Plumb J., Norlin C., Young P.C. Exposures and outcomes of children with urticaria seen in a pediatric practice-based research network. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155(9):1017–1021. doi: 10.1001/archpedi.155.9.1017.
18. Пампура А.Н., Есакова Н.В. *Анафилаксия у детей*. М.: Медпрактика-М; 2020. 368 с.
19. Shah K.N., Honig .PJ., Yan A.C. "Urticaria multiforme": a case series and review of acute annular urticarial hypersensitivity syndromes in children. *Pediatrics*. 2007;119(5):e1177–e1183. doi: 10.1542/peds.2006-1553.
20. Пампура А.Н., Плавунов Н.Ф., Бодня О.С., Фомина Д.С., Витковская И.П., Кадышев В.А. и др. *Наследственный ангиоотек: от диагноза к оптимальной терапии*. М.: Департамент здравоохранения города Москвы; 2019. 56 с. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=42703201.
21. Варламов Е.Е., Пампура А.Н. Применение антигистаминных препаратов при острых аллергических реакциях у детей. *РМЖ*. 2016;24(6):351–353. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/pediatriya/Primenenie_antigistaminnyh_preparatovpri_ostryh_allergicheskih_reakciyah_u_detey/.
22. Данилычева И.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В., Феденко Е.С., Шульженко А.Е. Федеральные клинические рекомендации. Крапивница. *Российский аллергологический журнал*. 2018;15(5):47–62. Режим доступа: http://www.nrcii.ru/specialistam/klinrecommend/urticaria.pdf.
23. Del Cuvillo A., Sastre J., Montoro J., Jáuregui I., Ferrer M., Dávila I. et al. Use of antihistamines in pediatrics. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(2 Suppl.):28–40. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18225708/.
24. Barniol C., Dehours E., Mallet J., Houze-Cerfon C.H., Lauque D., Charpentier S. Levocetirizine and Prednisone Are Not Superior to Levocetirizine Alone for the Treatment of Acute Urticaria: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Ann Emerg Med*. 2018;71(1):125–131.e1. doi: 10.1016/j.annemergmed.2017.03.006.

References

1. Khaitov R.M., Il'ina N.I. (ed.). *Allergology. Federal clinical guidelines*. Moscow: Pharmarus Print Media; 2014. 126 p. (In Russ.) Available at: https://ru1lib.org/book/3277169/8b2d87?regionChanged=&redirect=189401289.
2. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Abdul Latiff A.H., Baker D., Ballmer-Weber B. et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticarial. The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73(7):1393–1414. doi: 10.1111/all.13397.
3. Pite H., Wedi B., Borrego L.M., Kapp A., Raap U. Management of childhood urticaria: current knowledge and practical recommendations. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(5):500–508. Available at: https://research.unl.pt/ws/portalfiles/portal/3130151/3899.pdf.
4. Pier J., Bingemann T.A. Urticaria, Angioedema, and Anaphylaxis. *Pediatrics in Review*. 2020;41(6):283–292. doi: 10.1542/pir.2019-0056.
5. Larenas-Linnemann D., Medina-Avalos M.A., Ortega-Martell J.A. Beirana-Palencia A.M., Rojo-Gutiérrez M.I., Morales-Sánchez M.A. et al. Mexican guidelines on the diagnosis and treatment of urticarial. *Rev Alerg Mex*. 2014;61(Suppl. 2):118–193. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25724222/.
6. Powell R.J., Leech S., Till S., Huber P.A.J., Nasser S.M., Clark A.T. et al. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(3):547–565. doi: 10.1111/cea.12494.
7. Comert S., Celebioglu E., Karakaya G., Kalyoncu A.F. The general characteristics of acute urticaria attacks and the factors predictive of progression to chronic urticaria. *Allergol Immunopathol*. 2013;41(4):239–245. doi: 10.1016/j.aller.2012.05.007.
8. Losappio L., Heffler E., Bussolino C., Cannito C.D., Carpentiere R. , Raie A. et al. Acute urticaria presenting in the emergency room of a general hospital. *Eur J Intern Med*. 2014;25(2):147–150. doi: 10.1016/j.ejim.2013.11.003.
9. Talarico V., Marseglia G.L., Lanari M., Esposito S., Masi S., De Filippo M. et al. Pediatric urticaria in the Emergency Department: epidemiological characteristics and predictive factors for its persistence in children. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2020. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.148.
10. Asero R., Bavbek S., Blanca M., Blanca-Lopez N., Cortellini G., Nizankowska-Mogilnicka E. et al. Clinical Management of Patients with a History of Urticaria/Angioedema Induced by Multiple NSAIDs: An Expert Panel Review. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;160:126–133. doi: 10.1159/000342424.
11. Sanchez-Borges M. NSAID hypersensitivity (respiratory, cutaneous, and generalized anaphylactic symptoms). *Med Clin North Am*. 2010;94(4):853–864. doi: 10.1016/j.mcna.2010.03.005.
12. Skorokhodkina O.V., Luntsov A.V. Drug allergy in antibiotics using. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2013;6(3):60–67. (In Russ.) Available at: http://vskmjournal.org/images/Files/Issues_Archive/2013/Issue_3/VSKM_2013_N_3_p60-67.pdf.
13. Minciullo P.L., Cascio A., Gangemi S. Association between urticaria and nematode infections. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39(2):86–95. doi: 10.2500/aap.2018.38.4104.
14. Pampura A.N., Chuslyayeva A.A., Pogomiy N.N., Treneva M.S. The significance of pseudoallergic reactions in clinical practice. In: Tsaregorodtsev A.D., Dlin V.V. (ed.). *Functional states and diseases in children*. Moscow: Overlay; 2011, p. 249–267. (In Russ.)
15. Liu T.H., Lin Y.R., Yang K.C., Tsai Y.G., Fu Y.C., Wu T.K., Wu H.P. Significant factors associated with severity and outcome of an initial episode of acute urticaria in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(7):1043–1051. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01070.x.
16. Porebski G., Kwiecien K., Pawica M., Kwitniewski M. Mas-Related G Protein-Coupled Receptor-X2 (MRGPRX2) in Drug Hypersensitivity Reactions. *Front Immunol*. 2018;9:3027. doi: 10.3389/fimmu.2018.03027.
17. Plumb J., Norlin C., Young P.C. Exposures and outcomes of children with urticaria seen in a pediatric practice-based research network. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155(9):1017–1021. doi: 10.1001/archpedi.155.9.1017.
18. Pampura A.N., Esakova N.V. *Anaphylaxis in children*. Moscow: Medpraktika-M. 2020; 368 p. (In Russ.).
19. Shah K.N., Honig .PJ., Yan A.C. "Urticaria multiforme": a case series and review of acute annular urticarial hypersensitivity syndromes in children. *Pediatrics*. 2007;119(5):e1177–e1183. doi: 10.1542/peds.2006-1553.
20. Pampura A.N., Plavunov N.F., Bodnya O.S., Fomina D.S., Vitkovskaya I.P., Kadyshev V.A. et al. *Hereditary angioedema: from diagnosis to optimal therapy*. Moscow: Department of Health of the City of Moscow; 2019. 56 c. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=42703201.
21. Varlamov E.E., Pampura A.N. Application of antihistamines in acute allergic reactions in children. *RMZH = RMJ*. 2016;24(6):351–353. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/pediatriya/Primenenie_antigistaminnyh_preparatovpri_ostryh_allergicheskih_reakciyah_u_detey/
22. Danilicheva I.V., Ilina N.I., Luss L.V., Fedenko E.S., Shulzhenko A.E. Federal Clinical Recommendations. Urticaria. Updated, 2018. *Rossiyskiy Allergologicheskiy Zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2018;15(5):47–62. (In Russ.) Available at: http://www.nrcii.ru/specialistam/klinrecommend/urticaria.pdf.
23. Del Cuvillo A., Sastre J., Montoro J., Jáuregui I., Ferrer M., Dávila I. et al. Use of antihistamines in pediatrics. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(Suppl. 2):28–40. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18225708/.
24. Barniol C., Dehours E., Mallet J., Houze-Cerfon C.H., Lauque D., Charpentier S. Levocetirizine and Prednisone Are Not Superior to Levocetirizine Alone for the Treatment of Acute Urticaria: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Ann Emerg Med*. 2018;71(1):125–131.e1. doi: 10.1016/j.annemergmed.2017.03.006.

Информация об авторах:

Пампура Александр Николаевич, д.м.н., профессор кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; руководитель отдела аллергологии и клинической иммунологии, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; e-mail: apampura1@mail.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Варламов Евгений Евгеньевич, к.м.н., старший научный сотрудник отделения аллергологии и клинической иммунологии, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; e-mail: varlamov80@mail.ru

Симакова Мария Александровна, аспирант кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: simakova131@mail.ru

Information about the authors:

Alexander N. Pampura, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Head of the Department of Allergology and Clinical Immunology, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 127412, Russia; e-mail: apampura1@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, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Evgeniy E. Varlamov, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Allergology and Clinical Immunology, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 127412, Russia; e-mail: varlamov80@mail.ru

Maria A. Simakova, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: simakova131@mail.ru

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-193-201

Обзорная статья / Review article

Эффективность и безопасность антигистаминных препаратов при атопическом дерматите у детей

В.Н. Дроздов[1], К.И. Арефьев[1], С.Ю. Сереброва[1,2]✉, e-mail: svetaserebrova@mail.ru, **И.А. Комиссаренко[3], Е.В. Ших[1], А.К. Стародубцев[1]**

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

[2] Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

[3] Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Атопический дерматит является одним из наиболее распространенных воспалительных заболеваний, которое характеризуется сильным зудом, рецидивирующими экзематозными поражениями и имеет неоднородную клиническую картину.

АтД встречается во всех странах, у лиц обоего пола, в разных возрастных группах. Отмечается стабильный рост частоты выявления АтД в течение последних трех десятилетий. Симптомы АтД в различных регионах Российской Федерации (РФ) встречаются у 6,2–15,5% населения. Общепринятой классификации АтД не существует, рабочая классификация АтД отражает возрастную динамику, клинико-морфологические формы, тяжесть и стадии течения болезни. Лечение АтД должно быть ориентировано на конкретного пациента, включать воздействие на индивидуальные триггерные факторы, обеспечивать восстановление кожного барьера, а также поэтапный и постепенный подход, направленный на уменьшение воспаления в зависимости от тяжести заболевания. Местные глюкокортикостероиды являются средствами первой линии для лечения обострений АтД. Топические ингибиторы кальциневрина представлены такролимусом и пимекролимусом. Пимекролимус показан для лечения легких и среднетяжелых форм АтД, а такролимус – среднетяжелых и тяжелых. Такролимусу и пимекролимусу свойственна низкая системная абсорбция, они не вызывают атрофии кожи и не влияют на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Системные глюкокортикостероиды следует использовать только в исключительных случаях для кратковременного лечения обострения или при начале другой системной терапии.

Терапевтическая ценность антигистаминных препаратов I поколения потенцируется их седативными свойствами, за счет которых нормализуется ночной сон и уменьшается интенсивность зуда.

Диметиндена малеат является эффективным и безопасным средством для облегчения симптомов кожного зуда и нормализации сна у пациентов с АтД. Диметиндена малеат имеет высокий профиль безопасности и может назначаться с 1-го месяца жизни.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, принципы терапии, антигистаминные препараты, диметиндена малеат

Для цитирования: Дроздов В.Н., Арефьев К.И., Сереброва С.Ю., Комиссаренко И.А., Ших Е.В., Стародубцев А.К. Эффективность и безопасность антигистаминных препаратов при атопическом дерматите у детей. *Медицинский совет.* 2021;(1):193–201. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-193-201.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy and safety of antihistamines in children with atopic dermatitis

Vladimir N. Drozdov[1], Konstantin I. Arefev[1], Svetlana Yu. Serebrova[1,2]✉, e-mail: svetaserebrova@mail.ru, **Irina A. Komissarenko[3], Evgenia V. Shikh[1], Alexey K. Starodubtsev[1]**

[1] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

[2] Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

[3] Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Atopic dermatitis is one of the most common inflammatory diseases. This disease is characterized by severe itching, recurrent eczematous lesions and has a heterogeneous clinical picture.

AD occurs in all countries, in both sexes, in different age groups. There has been a steady increase in the incidence of AD detection over the past three decades. The prevalence of AD symptoms in various regions of the Russian Federation (RF) ranged from 6.2 to 15.5%. There is no generally accepted classification of AD, the working classification of AD reflects the age dynamics, clinical and morphological forms, severity and stages of the course of the disease. Treatment of AD should be patient-centered and should include prevention of individual trigger factors, restoration of the skin barrier, and a stepwise and gradual approach to reduce inflammation based on the severity of the disease. mGCS are the first-line treatment for exacerbations of AD. Topical calcineurin inhibitors are tacrolimus and pimecrolimus. Pimecrolimus is indicated for the treatment of mild to moderate AD, and tacrolimus is indicated for moderate to severe AD. Tacrolimus and pimecrolimus are characterized by low systemic absorption, they do not cause skin atrophy and do not affect the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal system.

© Дроздов В.Н., Арефьев К.И., Сереброва С.Ю., Комиссаренко И.А., Ших Е.В., Стародубцев А.К., 2021

Systemic corticosteroids should be used only in exceptional cases for short-term treatment of an exacerbation or when starting another systemic therapy.
The therapeutic value of 1st generation antihistamines lies in their sedative properties by normalizing nighttime sleep and reducing the intensity of itching.
Dimetindene maleate is an effective and safe treatment for relieving symptoms of pruritus and normalizing sleep in patients with AD. Dimetindene maleate has a high safety profile and can be prescribed from 1 month of age.

Keywords: atopic dermatitis, principles of therapy, antihistamines, dimethindene maleate, children

For citation: Drozdov V.N., Arefev K.I., Serebrova S.Yu., Komissarenko I.A., Shikh E.V., Starodubtsev A.K. Efficacy and safety of antihistamines in children with atopic dermatitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):193–201. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-193-201.

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

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД), также известный как экзема или атопическая экзема, является одним из наиболее распространенных воспалительных заболеваний, которым страдает до 20% детей и 10% взрослых в странах с высоким уровнем жизни [1, 2]. Данная патология характеризуется сильным зудом, рецидивирующими экзематозными поражениями и имеет неоднородную клиническую картину [3]. Несмотря на то что АтД может возникнуть в любом возрасте, чаще он проявляется в раннем детстве, в возрасте 3–6 мес. Пациенты с АтД обычно имеют повышенный уровень общего IgE, который в некоторых случаях увеличен значительно, что, по-видимому, коррелирует с тяжестью заболевания [4]. Пациенты с АтД могут также иметь высокие уровни аллерген-специфических IgE, что указывает на сенсибилизацию, но не обязательно на клинически выраженную аллергию, и это вызывает значительные трудности в ведении пациентов, особенно с пищевой аллергией [5]. Больные с АтД подвержены повышенному риску развития астмы, аллергического ринита и пищевой аллергии [6]. Основными сопутствующими заболеваниями, связанными с АтД, являются инфекции, в т. ч. суперинфекция Staphylococcus aureus и герпетическая экзема. Тем не менее хронический зуд и недосыпание, а также время и расходы, связанные с лечением, часто больше всего беспокоят пациентов и их семьи. Важно отметить, что АтД ассоциируется с плохой успеваемостью в школе, низкой самооценкой и проблемами в семье и социуме [7–10]. Патофизиология АтД включает взаимодействующие дисфункцию эпидермального барьера, аномалии микробиома кожи и преимущественно дисрегуляцию иммунной системы [11, 12]. Эти факторы могут вызывать также и другие расстройства: например, дисфункция кожного барьера, связанная с дефицитом филаггрина, способствует воспалению и инфильтрации Т-клетками, колонизации или инфицированию Staphylococcus aureus, а местный иммунный ответ дополнительно снижает барьерную функцию, вызывает зуд и способствует развитию дисбактериоза с преобладанием представителей рода Staphylococcus, особенно S. aureus. АтД следует рассматривать как общее конечное проявление многих различных генетических дефектов, приводящих к нарушению функции эпидермального барьера и иммунной дисрегуляции. Необходима дополнительная идентификация и характеристика генетических дефектов у пациентов с АтД, т. к. это может привести к более точной характеристике заболевания и разработке более эффективных методов лечения.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛАССИФИКАЦИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Распространенность. АтД встречается во всех странах, у лиц обоего пола, в разных возрастных группах. К настоящему времени распространенность АтД в детской популяции США достигла 17,2%, у детей в Европе – 15,6%, в Японии – 24%, что отражает стабильный рост частоты выявления АтД в течение последних трех десятилетий. Распространенность АтД значительно выше у жителей экономически развитых стран, а заболеваемость АтД существенно выше у мигрантов из неблагополучных регионов [13]. Симптомы АтД в различных регионах Российской Федерации (РФ), по результатам стандартизированного эпидемиологического исследования в рамках программы ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood, Международное исследование астмы и аллергии у детей), встречаются у 6,2–15,5% населения. Повторные (через 5 лет) исследования распространенности симптоматики АтД демонстрировали увеличение данного показателя в 1,9 раза в детской популяции РФ [14]. Комитетом экспертов по астме и аллергии Европейского бюро Всемирной организации здравоохранения в последние годы была разработана программа «Глобальная сеть по аллергии и астме в Европе» (Global Allergy and Asthma European Network, GA2LEN). Данные GA2LEN распространенности аллергических болезней среди 15–18-летних пациентов позволили достоверно оценить данную проблему у российских подростков [15]. В Москве и Томске было проведено одномоментное параллельно-групповое исследование в сплошной выборке детей в возрасте от 15 до 18 лет. Наличие симптомов болезни было выявлено у 33,35% подростков, распространенность АтД по результатам анкет составила 9,9%, диагноз подтвержден у 6,9% участников исследования. Среди респондентов с диагнозом «АтД» доля девочек была в 1,6 раза выше по сравнению с мальчиками ($p = 0,039$). Результаты наблюдения свидетельствуют о значительных расхождениях с данными официальной статистики по АтД в детской популяции (в 2008 г. зарегистрирована заболеваемость АтД в Москве на уровне 1,3% – в 5 раз меньше, чем показало исследование) [16].

Классификация. Рассматривая формы АтД, важно отметить, что общепринятой классификации для данной патологии не существует. Рабочая классификация АтД была предложена Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов в 2002 г. Она удобна для практических врачей, отражает возрастную динамику, клинико-морфологические формы, тяжесть и стадии течения болезни. В зависимости от возраста ребенка различают следующие формы АтД: младенческую (с 1 мес. до 1 года 11 мес.), детскую (с 2 лет до 11 лет 11 мес.), подростковую (старше 12 лет). В течении АтД можно выделить следующие стадии: обострение, неполная ремиссия и полная ремиссия. Клинические формы АтД подразделяются на экссудативную, эритематозно-сквамозную, эритематозно-сквамозную с лихенификацией, лихеноидную и пруригинозную. Для АтД характерна разная тяжесть течения. Выделяют легкое, среднетяжелое и тяжелое течение заболевания. Кроме того, АтД классифицируют по распространенности процесса, которая может иметь ограниченный, распространенный или диффузный характер. Учитывая возможные причины заболевания, АтД подразделяется на АтД с пищевой, грибковой, клещевой/бытовой и пыльцевой сенсибилизацией. Соответственно, такое разнообразие форм АтД подразумевает применение терапевтических подходов разной степени интенсивности. Диагностика АтД основывается преимущественно на клинических данных. Объективных диагностических тестов, позволяющих подтвердить диагноз, в настоящее время не существует. Обследование пациента с АтД должно включать тщательный сбор аллергоанамнеза, оценку распространенности и тяжести кожного процесса, а также аллергологического статуса. Одним из основных диагностических критериев АтД является наличие зуда кожных покровов [16].

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ АТД У ДЕТЕЙ

Лечение АтД направлено на улучшение симптомов и установление долгосрочного контроля заболевания. План лечения должен быть поэтапным, индивидуализированным, включать воздействие на индивидуальные триггерные факторы, способствовать уменьшению воспаления при любой тяжести заболевания, а также репарации кожного барьера [17–20]. Выбор противовоспалительной терапии во многом зависит от тяжести заболевания. Легкое течение АтД обычно можно контролировать с помощью препаратов для местного применения, тогда как более тяжелое течение заболевания может потребовать фототерапии, системной иммуномодулирующей терапии или и того и другого. Обучение пациентов самостоятельному контролю течения АтД способствует облегчению тяжести заболевания и улучшению качества жизни [21, 22]. Подходы к проведению образовательных мероприятий могут варьировать от предоставления достаточного времени для обсуждения врача с пациентом методов лечения до создания специализированных клиник с междисциплинарными терапевтическими командами и проведением семинаров под руководством медсестер, проводящих более формализованные и структурированные групповые образовательные программы (школы экземы) [23, 24]. Многие факторы могут спровоцировать обострение АтД у отдельных пациентов. К таковым относятся неспецифические раздражители (например, шерстяные ткани и щелочные моющие средства), климатические факторы, инфекции, психологический стресс, воздействие продуктов питания, ингалянтов или контактных аллергенов у сенсибилизированных пациентов и т. д. [25]. Общих рекомендаций с доказательной базой по избеганию факторов, обостряющих течение АтД, не существует; любые подобные меры должны быть обоснованы явным ухудшением состояния после контакта, а при необходимости требуется проведение аллергологического тестирования [18].

Недостаточность эпидермального барьера является ключевым признаком АтД. Хоть данные клинических испытаний скудны, увлажняющие средства могут улучшить барьерную функцию кожных покровов. В Кокрановском систематическом обзоре сообщалось об увеличении гидратации и уменьшении кероза, зуда и обострений, наряду с уменьшением потребности в противовоспалительных препаратах, при регулярном использовании увлажняющих средств [26].

Местные глюкокортикостероиды (мГКС). мГКС являются средствами первой линии для лечения обострений АтД, а также препаратами стартовой терапии при среднетяжелой и тяжелой формах заболевания. В настоящее время нет точных данных относительно оптимальной частоты аппликаций, продолжительности лечения, количества и концентраций используемых мГКС для лечения АтД – они определяются особенностями активного вещества, используемого в конкретном препарате. Обычно самые «слабые» препараты наносят на лицо и в области гениталий, а самые «сильные» – на руки и ноги [27]. Многие пациенты страдают необоснованной фобией применения мГКС, поэтому правильное их использование и соответствующая разъяснительная работа крайне важны. Чтобы сократить использование мГКС, пациентам в первую очередь рекомендуется справляться с сухостью кожи с помощью увлажняющих и смягчающих средств, насколько это возможно [28]. Следует отметить, что применение сильных фторированных стероидов, к которым относится бетаметазона дипропионат, в педиатрической практике нежелательно в силу высокого риска развития побочных стероидных лекарственных реакций [16].

Топические ингибиторы кальциневрина. Топические ингибиторы кальциневрина представлены в двух лекарственных формах для местного применения: в мази такролимуса и в креме пимекролимуса. Препараты эффективно ингибируют кальциневрин (фактически фосфатазу) в Т-клетках и тучных клетках, а также блокируют синтез воспалительных цитокинов в иммунных клетках. И мазь такролимуса, и крем пимекролимуса имеют высокую эффективность, особенно при поражениях лица и шеи [29]. Пимекролимус используется в наружной терапии легкого и среднетяжелого АтД у детей старше 3 мес. Такролимус применяется в виде 0,03%-ной мази у детей старше 2 лет и в виде 0,1%-ной мази (либо 0,03%-ной мази) у пациентов старше 16 лет. Противовоспалительная

активность такролимуса соответствует таковой мГКС III класса, а пимекролимуса – мГКС I класса, в связи с чем пимекролимус показан для лечения легких и среднетяжелых форм АтД, а такролимус – среднетяжелых и тяжелых форм. Такролимусу и пимекролимусу свойственна низкая системная абсорбция [16]. В отличие от мГКС они не вызывают атрофии кожи и не влияют на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Препараты могут использоваться в комбинации с мГКС. После уменьшения симптомов тяжелого обострения мГКС заменяется на ингибитор кальциневрина, что позволяет избежать развития синдрома отмены, атрофии кожи, стероидных акне, особенно на лице. Ингибиторы кальциневрина обладают фунгистатическим действием в отношении большинства штаммов Malassezia spp. [30].

Такролимус разрешен для длительной поддерживающей (проактивной) терапии АтД (средней степени тяжести и тяжелых форм) и применяется по схеме 2 раза в неделю в течение 12 мес. и более у пациентов с частыми обострениями (свыше 4 эпизодов в год) с целью предупреждения новых обострений и продления периода ремиссии. Данная терапия показана только тем пациентам, у которых ранее наблюдался ответ на лечение такролимусом по схеме 2 раза в день продолжительностью не более 6 нед. (т. е. лечение привело к полному или почти полному разрешению кожного процесса). Применение мази такролимуса для поддерживающей терапии по схеме 2 раза в неделю позволяет продлить период ремиссии АтД по сравнению с лечением только обострений – в 6 раз у детей и до 9 раз у взрослых. Учитывая механизм действия, нельзя исключить возможность местной иммуносупрессии, однако у пациентов, применяющих такролимус или пимекролимус, риск развития вторичных кожных инфекций ниже, чем у пациентов, получающих мГКС. Пациентам, использующим топические ингибиторы кальциневрина, рекомендуют избегать активной инсоляции и использовать солнцезащитные средства [16, 18, 30].

Системные методы лечения. Системные глюкокортикостероиды следует использовать только в исключительных случаях для краткосрочного лечения обострения или при начале другой системной терапии [18]. К другим системным препаратам, применяемым в лечении АтД, относятся цитостатики. Чаще всего в лечении АтД из группы цитостатических препаратов применяются циклоспорин, метотрексат, азатиоприн и микофенолата мофетил. Однако надежные долгосрочные данные о влиянии этих препаратов на течение АтД в значительной степени отсутствуют, и большинство исследований остаются плацебо-контролируемыми без прямого сравнения [18]. Исключением является циклоспорин, который одобрен для лечения пациентов в возрасте 16 лет и старше. Циклоспорин имеет самые надежные данные по эффективности и безопасности по результатам рандомизированных клинических исследований со средним улучшением клинической степени тяжести на 55% от исходного уровня после 6–8 нед. лечения [31, 32]. У препарата быстрое начало действия, но токсичность для органов-мишеней и совокупный риск злокачественных новообразований ограничивают его длительное использование. Таким образом, в большинстве руководств рекомендуется непрерывное использование циклоспорина не более 1–2 лет [18, 19, 31, 32].

Хотя надежных, долгосрочных данных недостаточно, азатиоприн и метотрексат, по-видимому, являются эффективными и довольно безопасными для лечения тяжелого АтД даже у детей, но их использование у этой категории пациентов в настоящее время расценивается как off-label [33]. Азатиоприн и метотрексат действуют медленно, с максимальным эффектом через 4–8 нед. для азатиоприна и 8–12 нед. для метотрексата. Нет убедительных данных, подтверждающих возможность применения микофенолата мофетила при АтД, но он имеет благоприятный профиль безопасности и некоторые доказательства эффективности и, таким образом, может считаться альтернативным вариантом лечения в отдельных случаях.

Согласно данным систематического обзора и сетевого метаанализа, дупилумаб и циклоспорин более эффективны в краткосрочной перспективе при АтД, чем метотрексат и азатиоприн [34].

Моноклональные антитела. Хотя считается, что АтД связан с несколькими иммунными механизмами, сильная активация иммунных ответов 2-го типа является среди них доминирующим [35, 36]. Таким образом, воздействие на патогенез иммунного ответа 2-го типа представляется разумной терапевтической стратегией. Дупилумаб – это человеческое моноклональное антитело, которое специфически связывается с α-субъединицей рецептора IL-4 (IL-4Rα) и, таким образом, ингибирует передачу сигналов IL-4 и IL-13. Дупилумаб является первым биологическим препаратом, одобренным в качестве препарата первой линии для лечения АтД от средней до тяжелой степени у пациентов в возрасте от 6 лет и старше в США и у пациентов в возрасте 12 лет и старше в ЕС (ожидается разрешение для детей в возрасте 6–12 лет). В двух рандомизированных исследованиях III фазы у взрослых 51,3% и 44,2% пациентов, которым была назначена лицензированная доза дупилумаба (300 мг каждые две недели), достигли критерия EASI-75 на 16-й нед. по сравнению с 14,7% и 25,0% пациентов в группах плацебо [37]. Наблюдения в больших популяциях пациентов с АтД, принимавших дупилумаб, в значительной степени согласуются с этими данными [38–41]. Эффективность и безопасность дупилумаба у подростков в возрасте 12–18 лет аналогичны таковым у взрослых [42]. Профиль безопасности дупилумаба сравнительно благоприятен, при этом наиболее часто (до 28% случаев) возникают офтальмологические побочные эффекты. Большинство случаев конъюнктивита носят временный характер, и их можно успешно купировать с помощью местных противовоспалительных агентов без отмены дупилумаба.

Немедикаментозные методы лечения. Одним из наиболее часто применяемых немедикаментозных методов лечения является фототерапия. Фототерапию (УФ-облучение) применяют с 3-летнего возраста у пациентов с распространенными кожными проявлениями, устойчивыми к стандартной терапии. Наиболее эффективной и безопасной разновидностью метода является узкополосная фото-

терапия (UVB 311 нм), не имеющая возрастных ограничений. В младенческом возрасте воздействие производят селективно на ограниченные участки пораженной кожи при условии отсутствия острых проявлений [43, 44]. Помимо фототерапии, учитывая сложную этиологию АтД, широко применяют психотерапию. Для лечения АтД наиболее предпочтительны групповые психотерапевтические методики, обучение техникам релаксации, снятия стресса и модификации поведения [16]. Кроме того, очевидно эффективным немедикаментозным методом лечения АтД является диета. Роль диеты наиболее значима при АтД, обусловленном пищевой аллергией, а также для пациентов с пыльцевой сенсибилизацией. При пищевой аллергии элиминация значимого аллергена фактически является этиотропной лечебной процедурой и определяет успех всей терапии. Однако даже при отсутствии пищевой сенсибилизации и клинических реакций на пищу гипоаллергенная диета у пациентов с АтД способствует уменьшению суммарного действия триггерных факторов, способствующих обострению кожного процесса [18].

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ АТД У ДЕТЕЙ

Антигистаминные препараты наиболее часто используются для лечения больных АтД. Но достоверные данные клинических исследований об эффективности представителей второго поколения данной фармацевтической группы, не обладающих седативным эффектом, в лечении больных АтД отсутствуют. Терапевтическая ценность препаратов I поколения при данной патологии повышается, главным образом, за счет их седативных свойств, способностей нормализовать ночной сон и уменьшать интенсивность зуда [45]. Антигистаминные препараты I поколения лишь на 30% блокируют H1-рецепторы, и для достижения соответствующего эффекта необходимы более высокие концентрации этих препаратов в крови, что требует назначения больших доз. Данные препараты обладают выраженным седативным эффектом, т. к. из-за высокой липофильности они легко проникают через гематоэнцефалический барьер и вызывают блокаду H1- и M-рецепторов центральной нервной системы. При этом могут усиливаться вялость и сонливость, ухудшаться концентрация внимания. Но седативный эффект при АтД может рассматриваться как преимущество назначаемого лекарственного средства [46, 47]. Однако длительное и регулярное применение антигистаминных препаратов I поколения может способствовать нарушениям когнитивных функций у детей, поэтому эти лекарственные средства не должны использоваться длительно и могут назначаться лишь при обострении АтД короткими курсами на ночь для уменьшения зуда. Антигистаминные препараты II поколения имеют высокую аффинность к H1-рецепторам, обладают противовоспалительной активностью и не оказывают M-холинолитического эффекта. Их значимое достоинство в иных клинических ситуациях заключается в отсутствии седативного действия и влияния на когнитивные функции. Антигистаминные препараты II поколения можно применять для устранения не только ночного, но и дневного зуда. Однако результаты современных исследований свидетельствуют, что неседативные антигистаминные препараты обладают слабым эффектом при лечении АтД [16].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ДИМЕТИНДЕНА МАЛЕАТА

Согласно большинству исследований, диметиндена малеат (Фенистил) – антигистаминный препарат I поколения, наиболее приближенный по своему терапевтическому действию к антигистаминным препаратам II поколения. Диметиндена малеат является конкурентным антагонистом гистамина и благодаря высокой селективности по отношению к H1-рецепторам оказывает выраженный антигистаминный эффект. Диметиндена малеат представляет собой рацемическую смесь, в которой один из энантиомеров, R(-) диметинден, обладает более мощным антигистаминным действием, способствуя снижению проницаемости мелких сосудов и капилляров при аллергических реакциях немедленного типа. Препарат также является мощным стабилизатором мембран тучных клеток, что способствует опосредованному противовоспалительному эффекту [48–50]. Диметиндена малеат, помимо гистамина, блокирует также эффекты других медиаторов аллергического воспаления (кининов, серотонина), что позволяет снизить проницаемость капилляров, ограничить аллергическое воспаление, уменьшить отек и зуд [51]. Диметиндена малеат, как и другие представители блокаторов H1-рецепторов I поколения, высоколипофилен, что позволяет ему легко проникать через гематоэнцефалический барьер, связываться с H1-рецепторами головного мозга и оказывать седативный эффект, что имеет уже отмеченное немаловажное значение при применении данного препарата при АтД. Кроме того, по некоторым данным, диметиндена малеат оказывает умеренное анестезирующее действие, механизм которого развивается, по-видимому, за счет блокирования потенциалзависимых натриевых каналов периферической нервной системы [49]. Представлены результаты клинического исследования эффективности и безопасности диметиндена малеата у детей с различными заболеваниями кожи, сопровождающимися зудом. В группу наблюдения вошли дети с проявлениями крапивницы, атопического дерматита, ветряной оспы, папулезного акродерматита, инсектной аллергии. На основании объективных и субъективных критериев сделано заключение, что диметиндена малеат имеет высокую эффективность и не вызывает значимых побочных эффектов [52]. Проявления дерматитов аллергического и инфекционного генеза нередко существенно нарушают качество жизни ребенка, являясь причиной мучительного кожного зуда с компонентами центрального генеза, приводящего к раздражительности ребенка, эмоциональной лабильности, беспокойному сну. Применение диметиндена малеата за счет развития седативного эффекта устраняет эти проявления заболеваний кожи и способствует нормализации сна. Исследования подтвердили целесообразность использо-

вания этого препарата перед ночным сном ребенка в связи с обычным усилением зуда в вечернее и ночное время [53]. Выраженное противозудное и противовоспалительное действие подтверждено некоторыми клиническими исследованиями в разных странах мира. Так, еще в 1997 г. получены данные об эффективности использования диметиндена малеата при лечении зуда, вызванного герпетическим вирусом Varicella Zoster у детей первых шести лет жизни. Было показано, что препарат не только уменьшает проявления кожного зуда, но также снижает вероятность присоединения вторичной инфекции с развитием пиодермии в местах высыпаний. Препарат также улучшает репарацию кожи и уменьшает количество необратимых следов от расчесов на коже, косметических дефектов и дополнительных стрессовых факторов для ребенка. Представленное исследование также помогло определить оптимальный режим дозирования диметиндена малеата при лечении кожного зуда у детей: доза 0,05 мг/кг/сут по терапевтической эффективности не уступает дозе 0,1 мг/кг/сут и практически исключает вероятность развития побочных эффектов [50, 54]. Кроме того, препарат в форме капель для приема внутрь разрешен к применению у детей с 1-го мес. жизни, что говорит о его высоком профиле безопасности [55].

У авторов настоящей статьи имеется опыт применения препарата Фенистил, что можно проиллюстрировать следующим клиническим примером.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Девочка Л., 5 лет, жалобы на постоянный зуд, высыпания на коже лица, рук и живота. Зуд усиливается в ночное время. *Анамнез.* Высыпания на коже появились с 1-го года жизни. Ранее они локализовались на спине и ягодицах, сопровождались зудом, отмечалось улучшение состояния кожных покровов и зуда при местной терапии. В последние 3 мес. эффективность местной терапии низкая. Ребенок растет и развивается соответственно возрасту (вес 18,5 кг, рост 115 см.). Перенесенные заболевания: ОРВИ. Прививки по возрасту. Жилищно-бытовые условия удовлетворительные. У отца имеется аллергия на цветение березы. *При обследовании:* изменения кожных покровов имеют распространенный характер, располагаются на лице, не затрагивая волосистую часть головы, на передней поверхности плеча, локтевых сгибах, передней поверхности живота и бедер. Высыпания представлены красными папулами от 0,3 до 1,0 см в диаметре, инфильтрированными бляшками от 1,0 до 3 см в диаметре неправильной формы с нечеткими границами, имеются мокнущие линейные расчесы с геморрагическими корочками. Субъективно: зуд, чувство стянутости, дискомфорт. *В анализе крови*: гемоглобин 124 г/л, лейкоциты 7,8 х 10^9/л, эозинофилы 14%, СОЭ 5 мм/ч. *В общем анализе мочи*: без изменений. Анализ кала на яйца глист, соскоб на энтеробиоз – отрицательные. Соскоб кожи с очагов высыпаний на грибы – отрицательный. Иммуноглобулин Е общий – 294 МЕ/л (норма до 60 МЕ/л). По результатам обследования установлен *диагноз*: атопический дерматит, детская форма, стадия активных изменений, средней степени тяжести. *Рекомендовано*: гипоаллергенная диета: исключить шоколад, цитрусовые, красные фрукты и овощи, мед и т. д. Гигиенические мероприятия по месту проживания: ежедневная влажная уборка, очистители воздуха, использование гипоаллергенных моющих средств. Отказаться от ковров, перьевых подушек. Проведение исследования на специфические IG-E-антитела. *Лечение*: перейти на пероральный прием прием Н1-антигистаминных препаратов: Фенистил (диметиндена малеат) – (0,1 мг (2 капли) на 1 кг массы тела) 36 капель что эквивалентно 2 каплям на кг массы) в день; разделить на 3 приема. *Местная терапия*: наружно раствор фукорцина 2 раза в сутки – 5–6 дней; мазь гидрокортизоновая 1% 2 раза в сутки – 5–7 дней; крем пимекролимус 1% 2 раза в сутки – 7–10 дней; цинковая мазь 10% – 2 раза в сутки до купирования высыпаний.

Осмотр через 14 дней: изменения кожных высыпаний положительные: новых высыпаний нет, старые уменьшились не полностью, остались участки гиперпигментации на воспаленных участках кожи от 1,0 до 34,0 см в диаметре неправильной формы. Зуд не беспокоит, свежих следов расчесов нет. Осмотр через 1 мес.: отмечается полный регресс высыпаний, отсутствие зуда. Ребенок спокойно спит. Нежелательных явлений на проводимое лечение не возникло.

Рекомендовано продолжить прием Фенистила до проведения исследования специфических IG-E-антител и решения вопроса об аллерген-специфической иммунотерапии.

Клинический случай демонстрирует возможности комплексной терапии с включением в схему лечения перорального приема Н1-антигистаминных препаратов у детей с атопическим дерматитом легкого и среднетяжелого течения. Такая терапия позволяет не только уменьшить проявления заболевания, но и добиться ремиссии заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антигистаминные препараты широко применяются в педиатрической практике для лечения различных заболеваний, в т. ч. для лечения АтД. Основным симптомом, доставляющим наибольший дискомфорт пациентам с АтД, является кожный зуд. Соответственно, купирование зуда значительно облегчает самочувствие пациента, а также оптимизирует течение АтД. Антигистаминный препарат I поколения диметиндена малеат (Фенистил) показал высокую эффективность в облегчении зуда у пациентов с различными заболеваниями, включая АтД. Кроме того, умеренный седативный эффект диметиндена малеата (Фенистила) способствует нормализации ночного сна у пациентов с АтД. Также важным преимущественным аспектом при выборе диметиндена малеата является его достаточный профиль безопасности, что позволяет назначать препарат с раннего возраста.

Поступила / Received 15.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 29.01.2021
Принята в печать / Accepted 01.02.2021

Список литературы

1. Odhiambo J.A., Williams H.C., Clayton T.O., Robertson C.F., Asher M.I. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1251–1258.e23. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.009.
2. Silverberg J.I., Hanifin J.M. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1132–1138. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.031.
3. Williams H.C. What is atopic dermatitis and how should it be defined in epidemiological studies? In: Williams H. (ed.). *Atopic Dermatitis: The Epidemiology, Causes and Prevention of Atopic Eczema*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. Pp. 3–24. doi: 10.1017/CBO9780511545771.003.
4. Flohr C., Johansson S.G., Wahlgren C.F., Williams H. How atopic is atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(1):150–158. doi: 10.1016/j.jaci.2004.04.027.
5. Fleischer D.M., Bock S.A., Spears G.C., Wilson C.G., Miyazawa N.K., Gleason M.C. et al. Oral food challenges in children with a diagnosis of food allergy. *J Pediatr*. 2011;158(4):578–583.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.09.027.
6. Langan S.M., Irvine A.D., Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396(10247):345–360. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31286-1.
7. Su J.C., Kemp A.S., Varigos G.A., Nolan T.M. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. *Arch Dis Child*. 1997;76(2):159–162. doi: 10.1136/adc.76.2.159.
8. Paller A.S., McAlister R.O., Doyle J.J., Jackson A. Perceptions of physicians and pediatric patients about atopic dermatitis, its impact, and its treatment. *Clin Pediatr (Phila)*. 2002;41(5):323–332. doi: 10.1177/000992280204100505.
9. Chamlin S.L., Frieden I.J., Williams M.L., Chren M.M. Effects of atopic dermatitis on young American children and their families. *Pediatrics*. 2004;114(3):607–611. doi: 10.1542/peds.2004-0374.
10. Beattie P.E., Lewis-Jones M.S. An audit of the impact of a consultation with a paediatric dermatology team on quality of life in infants with atopic eczema and their families: further validation of the Infants' Dermatitis Quality of Life Index and Dermatitis Family Impact score. *Br J Dermatol*. 2006;155(6):1249–1255. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07525.x.
11. Feld M., Garcia R., Buddenkotte J., Katayama S., Lewis K., Muirhead G. et al. The pruritus- and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):500–508.e24. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.020.
12. Wilson S.R., Thé L., Batia L.M., Beattie K., Katibah G.E., McClain S.P. The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell*. 2013;155(2):285–295. doi: 10.1016/j.cell.2013.08.057.
13. Lloyd-Lavery A., Solman L., Grindlay D.J.C., Rogers N.K., Thomas K.S., Harman K.E. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2016. Part 2: Epidemiology, aetiology and risk factors. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(4):370–375. doi: 10.1111/ced.13853.
14. Mallol J., Crane J., von Mutius E., Odhiambo J., Keil U., Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41(2):73–85. doi: 10.1016/j.aller.2012.03.001.
15. Bousquet J., Burney P.G., Zuberbier T., Cauwenberge P.V., Akdis C.A., Bindslev-Jensen C. et al. GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network) addresses the allergy and asthma 'epidemic'. *Allergy*. 2009;64(7):969–977. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02059.x.
16. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А., Ильина Н.И., Курбачёва О.М., Вишнёва Е.А. и др. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(3):279–294. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1566.
17. Kantor R., Silverberg J.I. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(1):15–26. doi: 10.1080/1744666X.2016.1212660.
18. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(6):850–878. doi: 10.1111/jdv.14888.
19. Eichenfield L.F., Ahluwalia J., Waldman A., Borok J., Udkoff J., Boguniewicz M. Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: A comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology guidelines. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):49–57. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.009.
20. Mohan G.C., Lio P.A. Comparison of Dermatology and Allergy Guidelines for Atopic Dermatitis Management. *JAMA Dermatol*. 2015;151(9):1009–1013. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.0250.
21. LeBovidge J.S., Elverson W., Timmons K.G., Hawryluk E.B., Rea C., Lee M., Schneider L.C. Multidisciplinary interventions in the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):325–334. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.003.
22. Barbarot S., Stalder J.F. Therapeutic patient education in atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2014;170(Suppl. 1):4–48. doi: 10.1111/bjd.12932.
23. Liang Y., Tian J., Shen C.P., Xu F., Wang H., Li P. et al. Therapeutic patient education in children with moderate to severe atopic dermatitis: A multicenter randomized controlled trial in China. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(1):70–75. doi: 10.1111/pde.13362.
24. Heratizadeh A., Werfel T., Wollenberg A., Abraham S., Plank-Habibi S., Schnopp C. et al. Effects of structured patient education in adults with atopic dermatitis: Multicenter randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(3):845–853.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.029.
25. Langan S.M., Silcocks P., Williams H.C. What causes flares of eczema in children? *Br J Dermatol*. 2009;161(3):640–646. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09320.x.
26. van Zuuren E.J., Fedorowicz Z., Arents B.W.M. Emollients and moisturizers for eczema: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol*. 2017;177(5):1256–1271. doi: 10.1111/bjd.15602.
27. Weidinger S., Baurecht H., Schmitt J. A 5-year randomized trial on the safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a critical appraisal. *Br J Dermatol*. 2017;177(4):999–1003. doi: 10.1111/bjd.15827.
28. González-López G., Ceballos-Rodríguez R.M., González-López J.J., Feito Rodríguez M., Herranz-Pinto P. Efficacy and safety of wet wrap therapy for patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2017;177(3):688–695. doi: 10.1111/bjd.15165.
29. Thaçi D., Salgo R. Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28(1):52–56. doi: 10.1016/j.clindermatol.2009.04.001.
30. Siegfried E.C., Jaworski J.C., Kaiser J.D., Hebert A.A. Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis. *BMC Pediatr*. 2016;16:75. doi: 10.1186/s12887-016-0607-9.
31. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(7):1436. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891.
32. Roekevisch E., Spuls P.I., Kuester D., Limpens J., Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):429–438. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.049.
33. Meggitt S.J., Gray J.C., Reynolds N.J. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9513):839–846. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68340-2.
34. Drucker A.M., Ellis A.G., Bohdanowicz M., Mashayekhi S., Yiu Z.Z.N., Rochwerg B. et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020;156(6):659–667. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0796.
35. Tsoi L.C., Rodriguez E., Stölzl D., Wehkamp U., Sun J., Gerdes S. et al. Progression of acute-to-chronic atopic dermatitis is associated with quantitative rather than qualitative changes in cytokine responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(5):1406–1415. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.047.
36. Tsoi L.C., Rodriguez E., Degenhardt F., Baurecht H., Wehkamp U., Volks N. et al. Atopic Dermatitis Is an IL-13-Dominant Disease with Greater Molecular Heterogeneity Compared to Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2019;139(7):1480–1489. doi: 10.1016/j.jid.2018.12.018.
37. Simpson E.L., Bieber T., Guttman-Yassky E., Beck L.A., Blauvelt A., Cork M.J. et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335–2348. doi: 10.1056/NEJMoa1610020.
38. de Bruin-Weller M., Thaçi D., Smith C.H., Reich K., Cork M.J., Radin A. et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1083–1101. doi: 10.1111/bjd.16156.
39. Ariëns L.F.M., van der Schaft J., Bakker D.S., Balak D., Romeijn M.L.E., Kouwenhoven T. et al. Dupilumab is very effective in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients: First clinical and biomarker results from the BioDay registry. *Allergy*. 2020;75(1):116–126. doi: 10.1111/all.14080.
40. Abraham S., Haufe E., Harder I., Heratizadeh A., Kleinheinz A., Wollenberg A. et al. Implementation of dupilumab in routine care of atopic eczema: results from the German national registry TREATgermany. *Br J Dermatol*. 2020;183(2):382–384. doi: 10.1111/bjd.18958.
41. Faiz S., Giovannelli J., Podevin C., Jachiet M., Bouaziz J.D., Reguiai Z. et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(1):143–151. doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.053.
42. Simpson E.L., Paller A.S., Siegfried E.C., Boguniewicz M., Sher L., Gooderham M.J. et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(1):44–56. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3336.
43. Garritsen F.M., Brouwer M.W., Limpens J., Spuls P.I. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. *Br J Dermatol*. 2014;170(3):501–513. doi: 10.1111/bjd.12645.

44. Rodenbeck D.L., Silverberg J.I., Silverberg N.B. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2016;34(5):607–613. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.05.011.
45. Buddenkotte J., Maurer M., Steinhoff M. Histamine and antihistamines in atopic dermatitis. *Adv Exp Med Biol*. 2010;709:73–80. doi: 10.1007/978-1-4419-8056-4_8.
46. Herman S.M., Vender R.B. Antihistamines in the treatment of dermatitis. *J Cutan Med Surg*. 2003;7(6):467–473. doi: 10.1007/s10227-003-0164-3.
47. Rukwied R., Lischetzki G., McGlone F., Heyer G., Schmelz M. Mast cell mediators other than histamine induce pruritus in atopic dermatitis patients: a dermal microdialysis study. *Br J Dermatol*. 2000;142(6):1114–1120. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03535.x.
48. Добмейер Т. Актуальность и опыт более чем 40-летнего применения диметиндена малеата. *Врач*. 2012;(4):51–54. Режим доступа: http://pharmaco.rusvrach.ru/archive/vrach-2012-04-11.pdf.
49. Михайлов И.В. *Клиническая фармакология – основа рациональной фармакотерапии: руководство для врачей.* СПб.: Фолиант; 2013. 546 с.
50. Englisch W., Bauer C.P. Dimethindene maleate in the treatment of pruritus caused by varizella zoster virus infection in children. *Arzneimittelforschung*. 1997;47(11):1233–1235. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9428981/
51. Pawlak D., Malinowska B., Wollny T., Godlewski G., Buczko W. Lack of the specific influence of histamine and histamine H1, H2 and H3 receptor ligands on the serotonin uptake and release in rat blood platelets. *Pol J Pharmacol*. 1996;48(6):615–620. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9112702/.
52. Федоскова Т.Г. Антигистаминные препараты: мифы и реальность. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;(5):28–34. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=21361779.
53. Леонова М.В., Дворников А.С., Скрипкина П.А., Минкина О.В., Гайдина Т.А. Антигистаминные препараты в лечении хронической крапивницы. Обзор современных рекомендаций. *Медицинский совет*. 2016;(19):48–57. doi: 10.21518/2079-701X-2016-19-48-57.
54. Besh L.V., Matsyura O., Slyuzar Z.L. Experience of using Fenokit in infants with atopic dermatitis. *Child's Health*. 2019;14(7):410–414. doi: 10.22141/2224-0551.14.7.2019.184620.
55. Abaturov A.E., Krivusha E.L., Agafonova E.A., Tokareva N.M., Babich V.L. The effectiveness of first-generation antihistamines in the treatment of allergic diseases in children. *Child's Health*. 2018;13(4):394–400. doi: 10.22141/2224-0551.13.4.2018.137026.

References

1. Odhiambo J.A., Williams H.C., Clayton T.O., Robertson C.F., Asher M.I. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1251–1258.e23. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.009.
2. Silverberg J.I., Hanifin J.M. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1132–1138. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.031.
3. Williams H.C. What is atopic dermatitis and how should it be defined in epidemiological studies? In: Williams H. (ed.). *Atopic Dermatitis: The Epidemiology, Causes and Prevention of Atopic Eczema.* Cambridge: Cambridge University Press; 2000. Pp. 3–24. doi: 10.1017/CBO9780511545771.003.
4. Flohr C., Johansson S.G., Wahlgren C.F., Williams H. How atopic is atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(1):150–158. doi: 10.1016/j.jaci.2004.04.027.
5. Fleischer D.M., Bock S.A., Spears G.C., Wilson C.G., Miyazawa N.K., Gleason M.C. et al. Oral food challenges in children with a diagnosis of food allergy. *J Pediatr*. 2011;158(4):578–583.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.09.027.
6. Langan S.M., Irvine A.D., Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396(10247):345–360. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31286-1.
7. Su J.C., Kemp A.S., Varigos G.A., Nolan T.M. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. *Arch Dis Child*. 1997;76(2):159–162. doi: 10.1136/adc.76.2.159.
8. Paller A.S., McAlister R.O., Doyle J.J., Jackson A. Perceptions of physicians and pediatric patients about atopic dermatitis, its impact, and its treatment. *Clin Pediatr (Phila)*. 2002;41(5):323–332. doi: 10.1177/000992280204100505.
9. Chamlin S.L., Frieden I.J., Williams M.L., Chren M.M. Effects of atopic dermatitis on young American children and their families. *Pediatrics*. 2004;114(3):607–611. doi: 10.1542/peds.2004-0374.
10. Beattie P.E., Lewis-Jones M.S. An audit of the impact of a consultation with a paediatric dermatology team on quality of life in infants with atopic eczema and their families: further validation of the Infants' Dermatitis Quality of Life Index and Dermatitis Family Impact score. *Br J Dermatol*. 2006;155(6):1249–1255. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07525.x.
11. Feld M., Garcia R., Buddenkotte J., Katayama S., Lewis K., Muirhead G. et al. The pruritus- and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):500–508.e24. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.020.
12. Wilson S.R., Thé L., Batia L.M., Beattie K., Katibah G.E., McClain S.P. The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell*. 2013;155(2):285–295. doi: 10.1016/j.cell.2013.08.057.
13. Lloyd-Lavery A., Solman L., Grindlay D.J.C., Rogers N.K., Thomas K.S., Harman K.E. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2016. Part 2: Epidemiology, aetiology and risk factors. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(4):370–375. doi: 10.1111/ced.13853.
14. Mallol J., Crane J., von Mutius E., Odhiambo J., Keil U., Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41(2):73–85. doi: 10.1016/j.aller.2012.03.001.
15. Bousquet J., Burney P.G., Zuberbier T., Cauwenberge P.V., Akdis C.A., Bindslev-Jensen C. et al. GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network) addresses the allergy and asthma 'epidemic'. *Allergy*. 2009;64(7):969–977. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02059.x.
16. Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A., Kubanova A.A., Ilina N.I., Kurbacheva O.M., Vishneva E.A. et al. Atopic Dermatitis in Children: Current Clinical Guidelines for Diagnosis and Therapy. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii = Current Pediatrics*. 2016;15(3):279–294. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v15i3.1566.
17. Kantor R., Silverberg J.I. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(1):15–26. doi: 10.1080/1744666X.2016.1212660.
18. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(6):850–878. doi: 10.1111/jdv.14888.
19. Eichenfield L.F., Ahluwalia J., Waldman A., Borok J., Udkoff J., Boguniewicz M. Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: A comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology guidelines. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):49–57. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.009.
20. Mohan G.C., Lio P.A. Comparison of Dermatology and Allergy Guidelines for Atopic Dermatitis Management. *JAMA Dermatol*. 2015;151(9):1009–1013. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.0250.
21. LeBovidge J.S., Elverson W., Timmons K.G., Hawryluk E.B., Rea C., Lee M., Schneider L.C. Multidisciplinary interventions in the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):325–334. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.003.
22. Barbarot S., Stalder J.F. Therapeutic patient education in atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2014;170(Suppl. 1):4–48. doi: 10.1111/bjd.12932.
23. Liang Y., Tian J., Shen C.P., Xu F., Wang H., Li P. et al. Therapeutic patient education in children with moderate to severe atopic dermatitis: A multicenter randomized controlled trial in China. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(1):70–75. doi: 10.1111/pde.13362.
24. Heratizadeh A., Werfel T., Wollenberg A., Abraham S., Plank-Habibi S., Schnopp C. et al. Effects of structured patient education in adults with atopic dermatitis: Multicenter randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(3):845–853.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.029.
25. Langan S.M., Silcocks P., Williams H.C. What causes flares of eczema in children? *Br J Dermatol*. 2009;161(3):640–646. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09320.x.
26. van Zuuren E.J., Fedorowicz Z., Arents B.W.M. Emollients and moisturizers for eczema: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol*. 2017;177(5):1256–1271. doi: 10.1111/bjd.15602.
27. Weidinger S., Baurecht H., Schmitt J. A 5-year randomized trial on the safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a critical appraisal. *Br J Dermatol*. 2017;177(4):999–1003. doi: 10.1111/bjd.15827.
28. González-López G., Ceballos-Rodríguez R.M., González-López J.J., Feito Rodríguez M., Herranz-Pinto P. Efficacy and safety of wet wrap therapy for patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2017;177(3):688–695. doi: 10.1111/bjd.15165.
29. Thaçi D., Salgo R. Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28(1):52–56. doi: 10.1016/j.clindermatol.2009.04.001.
30. Siegfried E.C., Jaworski J.C., Kaiser J.D., Hebert A.A. Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis. *BMC Pediatr*. 2016;16:75. doi: 10.1186/s12887-016-0607-9.
31. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(7):1436. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891.
32. Roekevisch E., Spuls P.I., Kuester D., Limpens J., Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):429–438. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.049.

33. Meggitt S.J., Gray J.C., Reynolds N.J. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9513):839–846. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68340-2.
34. Drucker A.M., Ellis A.G., Bohdanowicz M., Mashayekhi S., Yiu Z.Z.N., Rochwerg B. et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020;156(6):659–667. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0796.
35. Tsoi L.C., Rodriguez E., Stölzl D., Wehkamp U., Sun J., Gerdes S. et al. Progression of acute-to-chronic atopic dermatitis is associated with quantitative rather than qualitative changes in cytokine responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(5):1406–1415. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.047.
36. Tsoi L.C., Rodriguez E., Degenhardt F., Baurecht H., Wehkamp U., Volks N. et al. Atopic Dermatitis Is an IL-13-Dominant Disease with Greater Molecular Heterogeneity Compared to Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2019;139(7):1480–1489. doi: 10.1016/j.jid.2018.12.018.
37. Simpson E.L., Bieber T., Guttman-Yassky E., Beck L.A., Blauvelt A., Cork M.J. et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335–2348. doi: 10.1056/NEJMoa1610020.
38. de Bruin-Weller M., Thaçi D., Smith C.H., Reich K., Cork M.J., Radin A. et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1083–1101. doi: 10.1111/bjd.16156.
39. Ariëns L.F.M., van der Schaft J., Bakker D.S., Balak D., Romeijn M.L.E., Kouwenhoven T. et al. Dupilumab is very effective in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients: First clinical and biomarker results from the BioDay registry. *Allergy*. 2020;75(1):116–126. doi: 10.1111/all.14080.
40. Abraham S., Haufe E., Harder I., Heratizadeh A., Kleinheinz A., Wollenberg A. et al. Implementation of dupilumab in routine care of atopic eczema: results from the German national registry TREATgermany. *Br J Dermatol*. 2020;183(2):382–384. doi: 10.1111/bjd.18958.
41. Faiz S., Giovannelli J., Podevin C., Jachiet M., Bouaziz J.D., Reguiai Z. et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(1):143–151. doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.053.
42. Simpson E.L., Paller A.S., Siegfried E.C., Boguniewicz M., Sher L., Gooderham M.J. et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(1):44–56. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3336.
43. Garritsen F.M., Brouwer M.W., Limpens J., Spuls P.I. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. *Br J Dermatol*. 2014;170(3):501–513. doi: 10.1111/bjd.12645.
44. Rodenbeck D.L., Silverberg J.I., Silverberg N.B. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2016;34(5):607–613. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.05.011.
45. Buddenkotte J., Maurer M., Steinhoff M. Histamine and antihistamines in atopic dermatitis. *Adv Exp Med Biol*. 2010;709:73–80. doi: 10.1007/978-1-4419-8056-4_8.
46. Herman S.M., Vender R.B. Antihistamines in the treatment of dermatitis. *J Cutan Med Surg*. 2003;7(6):467–473. doi: 10.1007/s10227-003-0164-3.
47. Rukwied R., Lischetzki G., McGlone F., Heyer G., Schmelz M. Mast cell mediators other than histamine induce pruritus in atopic dermatitis patients: a dermal microdialysis study. *Br J Dermatol*. 2000;142(6):1114–1120. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03535.x.
48. Dobmeyer T. Urgency and more than 40 years of experience in using dimethindene maleate. *Vrach = The Doctor*. 2012;(4):51–54. (In Russ.) Available at: http://pharmaco.rusvrach.ru/archive/vrach-2012-04-11.pdf.
49. Mikhailov I.B. *Clinical pharmacology is the basis of rational pharmacotherapy: a guide for doctors*. St Petersburg: Foliant; 2013. 546 p. (In Russ.).
50. Englisch W., Bauer C.P. Dimethindene maleate in the treatment of pruritus caused by varizella zoster virus infection in children. *Arzneimittelforschung*. 1997;47(11):1233–1235. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9428981/
51. Pawlak D., Malinowska B., Wollny T., Godlewski G., Buczko W. Lack of the specific influence of histamine and histamine H1, H2 and H3 receptor ligands on the serotonin uptake and release in rat blood platelets. *Pol J Pharmacol*. 1996;48(6):615–620. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9112702/.
52. Fedoskova T.G. Antihistamines: myths and reality. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2014;(5):28–34. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=21361779.
53. Leonova M.V., Dvornikov A.S., Skripkina P.A., Minkina O.V., Gaidina T.A. Antihistamines in treatment of chronic urticaria. Review of modern recommendations. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(19):48–57. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-19-48-57.
54. Besh L.V., Matsyura O., Slyuzar Z.L. Experience of using Fenokit in infants with atopic dermatitis. *Child's Health*. 2019;14(7):410–414. doi: 10.22141/2224-0551.14.7.2019.184620.
55. Abaturov A.E., Krivusha E.L., Agafonova E.A., Tokareva N.M., Babich V.L. The effectiveness of first-generation antihistamines in the treatment of allergic diseases in children. *Child's Health*. 2018;13(4):394–400. doi: 10.22141/2224-0551.13.4.2018.137026.

Информация об авторах:

Дроздов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-0535-2916

Арефьев Константин Игоревич, аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0003-1436-6671

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., главный научный сотрудник, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-7163-7119; e-mail: svetaserebrova@mail.ru

Комиссаренко Ирина Арсеньевна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0001-5621-2721

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0001-6589-7654

Стародубцев Алексей Константинович, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0001-9842-4503

Information about the authors:

Vladimir N. Drozdov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-0535-2916

Konstantin I. Arefev, Graduate Student of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0003-1436-6671

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; ORCID: 0000-0002-7163-7119; e-mail: svetaserebrova@mail.ru

Irina A. Komissarenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0001-5621-2721

Evgenia V. Shikh, Dr. of Sci. (Med.), Chair of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0001-6589-7654

Alexey K. Starodubtsev, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0001-9842-4503

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-203-212

Обзорная статья / Review article

Всегда ли легко детям с легкой астмой?

Е.Ф. Глушкова[1]✉, ORCID: 0000-0002-4908-6146, e-mail: glushkovaef@gmail.com
Т.Н. Суровенко[2], ORCID: 0000-0001-7676-3213, e-mail: Tatiana.surovenko@gmail.com

[1] Государственный научный центр «Институт иммунологии»;; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24
[2] Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, ул. Острякова, д. 2

Резюме

Бронхиальная астма – самая распространенная хроническая болезнь среди детей, существенным образом ухудшающая их качество жизни.

Комплаентность в случае лечения детей очень важна, поскольку фактическое действие лекарства определяется как эффективностью лекарства, так и приверженностью пациента и правильным его применением. Актуальной клинической задачей является подбор препарата для базисной терапии легкой астмы, способной контролировать гиперреактивность бронхов при астме, связанной с физической нагрузкой, холодным или сухим воздухом, другими неспецифическими раздражителями (дымом, запахами и т. д.). Особую трудность для педиатров представляет планирование базисной терапии детей с легкой астмой в возрасте 5 лет и младше в связи с их частой заболеваемостью острыми респираторно-вирусными заболеваниями и обострениями бронхиальной астмы, связанными с вирусной инфекцией. Детям этого возраста не рекомендована аллерген-специфическая иммунотерапия, В-агонисты длительного действия, применение многих дозированных ингаляционных глюкокортикостероидов.

Монтелукаст, пероральный АЛП, имеет определенные преимущества при лечении детей с легкой астмой с вирус-индуцированными обострениями, при астме физического усилия и выраженной гиперреактивности бронхов, особенно при сочетании с аллергическим ринитом, а также в особых клинических ситуациях, к примеру при отказе родителей использовать ингаляционные глюкокортикостероиды для лечения детей с легкой астмой или невозможности их использования по какой-то причине. Применение монтелукаста при легкой астме у детей в современных условиях пандемии COVID-19 также имеет свои преимущества, которые могут использовать педиатры при наблюдении этих детей на педиатрическом участке с учетом показаний и противопоказаний.

Ключевые слова: бронхиальная астма, легкая астма, базисная терапия бронхиальной астмы, лечение, антилейкотриены, монтелукаст

Для цитирования: Глушкова Е.Ф., Суровенко Т.Н. Всегда ли легко детям с легкой астмой? *Медицинский совет.* 2021;(1):203–212. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-203-212.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Is it always easy for children with mild asthma?

Evgeniya F. Glushkova[1]✉, ORCID: 0000-0002-4908-6146, e-mail: glushkovaef@gmail.com
Tatiana N. Surovenko[2], ORCID: 0000-0001-7676-3213, e-mail: Tatiana.surovenko@gmail.com

[1] National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia
[2] Pacific State Medical University; 2, Ostriakova St., Vladivostok, 690002, Russia

Abstract

Bronchial asthma is the most common chronic disease of children, the worst way is their quality of life.

Compliance in the treatment of children is very important, since the actual effect of a drug is determined by both the effective drugs and patient adherence and correct use. A relevant test is the use of mild asthma, which is able to control bronchial hyperreactivity associated with exercise, cold air, and other nonspecific irritants (smoke, odors, etc.).

Planning of baseline therapy for children with mild asthma aged 5 years old and younger is particularly problematic for paediatricians due to high incidences of acute respiratory viral diseases and viral-induced exacerbations of bronchial asthma among them. In these children, allergen-specific immunotherapy, long-acting B-agonists, the use of many metered-dose inhaled glucocorticosteroids. are not recommended.

Montelukast, an oral antileukotriene drug, has advantages in the treatment of children with mild asthma with virus-induced exacerbations, with asthma of physical exertion and severe bronchial hyperreactivity, especially when combined with allergic rhinitis, as well as in special clinical cases, when parents refuse to use ICS for treatment children with mild asthma or inability to use them for some reason. The use of montelukast for mild asthma in children in the current context of the COVID-19 pandemic also has advantages that pediatricians can use when observing these children in the pediatric area, taking into account contraindications.

Keywords: asthma, basic therapy of asthma, mild asthma, treatment, antileukotrienes, montelucast

For citation: Glushkova E.F., Surovenko T.N. Is it always easy for children with mild asthma? *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(1):203–212. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-203-212.

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

© Глушкова Е.Ф., Суровенко Т.Н., 2021

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – очень распространенное заболевание. Частота встречаемости различна в зависимости от регионов. Но в целом нет такой части света, где она бы не встречалась. В 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в очередной раз подтвердила, что астма относится к числу серьезных неинфекционных заболеваний[1]. По оценкам ВОЗ, в 2016 г. во всем мире астмой болело более 339 млн человек [1]. Также в 2016 г. было отмечено 417 918 смертей, связанных с этим заболеванием, и утрачено 24,8 млн часов здоровья.

Первые признаки БА больше чем у половины пациентов появляются до 5 лет, однако часто в этом возрасте заболевание остается нераспознанным и часто скрывается за другими диагнозами: обструктивный бронхит, ОРВИ с бронхообструктивным синдромом, астматический бронхит и т. д. Это связано с реальными трудностями постановки диагноза в этом возрасте в связи с необходимостью дифференциальной диагностики с врожденной патологией, невозможностью проведения оценки функции внешнего дыхания с помощью спирографии, оценки пиковой скорости выдоха – пикфлоуметрии, полноценного аллергологического обследования. Тем более важным является в этой ситуации информированность практикующих педиатров об особенностях клинической картины и ранней диагностики бронхиальной астмы в этом возрасте. Многие педиатры считают, что диагноз астмы возможен после 3-летнего возраста, тогда как развитие БА даже на 1-м году жизни, может быть, и является одной из характерных особенностей современной детской астмы. Поэтому очень важна правильная оценка педиатром таких диагностических признаков БА раннего возраста, как затрудненное свистящее дыхание (wheezing), рецидивирующий сухой навязчивый кашель, особенно у детей с отягощенной по аллергии наследственностью, с уже имеющимися симптомами пищевой аллергии, атопического дерматита или аллергического ринита. Эти дети склонны часто болеть ОРВИ, протекающими с обструкцией дыхательных путей, а также развитием осложнений – чаще острых отитов, в более старшем возрасте – синуситов.

По связанным с астмой причинам дети могут пропускать занятия в ДДУ и школе, иметь проблемы на занятиях физической культурой, что в будущем также будет отражаться на их здоровье и физической подготовке. Причем качество жизни ребенка даже при легкой БА, особенно в сочетании с аллергическим ринитом, значимо нарушено [2].

В детском возрасте преобладает атопический вариант БА, важную роль в ее развитии имеет генетическая предрасположенность. В раннем детском возрасте при атопии формируется сенсибилизация к пищевым, затем бытовым аллергенам. Как правило, сенсибилизация к пыльце развивается позже. Известно, что дети-атопики предрасположены к частой заболеваемости ОРВИ. Поэтому обострения БА у них могут быть связаны не только с контактом с причинно-значимым аллергеном, но и вирусной инфекцией. Современные методы молекулярной диагностики могут помочь клиницисту дифференцировать причину обострений в диагностически трудных случаях [3]. Критической точкой является ответ на вопрос, имеется ли IgE-сенсибилизация к клинически-значимым аллергенам. Это очень важный шаг – предположить, какие аллергены имеют значение и подтвердить это при аллергологическом обследовании.

Важно помнить, что триггером БА может стать не только респираторный аллерген, но и пищевой. Аллергенный белок после попадания в организм распадается на пептиды, которые с кровотоком достигают органов и тканей и могут активировать Т-клетки, которые запустят аллергическое воспаление в органах-мишенях.

В последние годы к общепринятым методам аллергологического обследования добавились методы молекулярной диагностики, которые позволяют уточнить, к какому именно молекулярному антигену из суммы аллергенов (эпидермальных, клещевых, пищевых, пыльцевых и т. д.) сенсибилизирован пациент. Это открывает новые возможности в диагностике и лечении БА. Владение методами молекулярной аллергодиагностики дает специалисту возможность повысить точность диагноза и прогноз течения БА и других аллергических заболеваний. В соответствии с рекомендациями EAACI, исследование аллергенных молекул показано при полисенсибилизации, положительных тестах с экстрактами и нечеткой клинической картине, для разделения истинной чувствительности и перекрестной реактивности, для подбора оптимальной терапии в соответствии с профилем сенсибилизации пациента и для прогноза риска развития острых реакций и индивидуального назначения элиминационных мероприятий [4].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ АСТМЫ

Использование молекулярной аллергодиагностики все чаще входит в повседневную практику. В настоящее время более 130 аллергенных молекул из более чем 50 источников аллергии являются коммерчески доступными для определения аллерген-специфического IgE (sIgE) *in vitro*.

Аллергенные источники могут варьироваться от биологических источников с очень сложным составом, таких как пыльца, клещи домашней пыли (ингаляционная аллергия) или пищевые продукты (пищевая аллергия), до отдельных молекул, таких как химические вещества (профессиональная аллергия) или лекарства (лекарственная аллергия). Каждый аллергенный источник содержит в себе набор аллергенных молекул, которые в той и или иной степени играют роль в развитии аллергической реакции. В зависимости от того, как часто аллергенная молекула будет являться причиной развития реакции, она будет называться мажорной или минорной.

Одним из самых частых аллергенов, с которыми сталкивается ребенок, являются клещи домашней пыли (КДП),

[1] Asthma. 2020. Available at: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/asthma.

которые повсеместно распространены и обладают широким спектром молекулярных аллергенов. Не удивительно, что сенсибилизация к КДП и продуктам их жизнедеятельности – одна из наиболее распространенных причин аллергических заболеваний в мире и может развиться в раннем детском возрасте, а иногда и внутриутробно [5, 6].

Der p 1, 2, 23 являются самыми главными для определения сенсибилизации к D. pteronyssinus. По данным некоторых исследователей, сенсибилизация к Der p 1 и Der p 23 в возрасте до пяти лет была предиктором развития астмы в школьном возрасте [7].

Наиболее важными аллергенными белками D. farinae являются Der f 1 и 2. Определяется высокая гомологичность (80% гомологии) Der f 1 с Der p 1 и Der f 2 с Der p 2, что позволяет говорить о схожих физико-химических свойствах и о перекрестной реактивности между этими двумя видами клещей за счет мажорных молекул [8].

В России одной из частых причин развития сенсибилизации и последующего аллергического воспаления дыхательных путей являются аллергены кошек, особенно их главный аллерген Fel d 1. Хотя идентифицировано более 12 аллергенов кошки, Fel d 1 является наиболее значимым [9]. Он вызывает IgE-ответ у 80–90% пациентов с аллергией на кошку и составляет от 60 до 90% общей аллергенной активности экстрактов кошки. Fel d 1 содержится в кошачьих шерсти, перхоти и слюне [10].

Сенсибилизация к другим домашним питомцам – собакам также может быть причиной развития аллергических заболеваний (А3). Аллергены собак (например, Can f 1, Can f 2, Can f 4 и Can f 6) распространены повсеместно и обнаруживаются в шерсти, перхоти и слюне собак [11].

Аллергены домашних животных могут обнаруживаться не только там, где живут животные, но и в других помещениях, таких как школы и детские сады. Аллергены переносятся на одежде и могут присутствовать в определенной концентрации в воздухе и на поверхности мебели, особенно с текстильной поверхностью, что может являться причиной обострения респираторных симптомов аллергии, в т. ч. астмы, вне дома.

Пыльцевая аллергия развивается у детей, как правило, позже, чем бытовая (клещевая и эпидермальная). Полная картина поллиноза, которая может включать также симптомы БА, кроме выраженного ринита и конъюнктивита, чаще развивается к школьному возрасту или позже.

В европейской части России причиной чаще является сенсибилизация к пыльце березы. Молекулярная диагностика позволила уточнить, что клинически более значимой является сенсибилизация к мажорному аллергену березы Bet v 1. Этот белок относится к семейству белков PR-10. Повышенный уровень sIgE к Bet v 1 позволяет определить истинную сенсибилизацию к пыльце березы и объяснить перекрестную пищевую реактивность к некоторым растительным продуктам питания, таким как розоцветные, крестоцветные, пасленовые, орехи и бобовые. Сенсибилизация к белковым аллергенам этого семейства белков сопровождается преимущественно оральным аллергическим синдромом (ОАС) и не вызывает системные аллергические реакции. Также наличие sIgE к этому аллергенному белку позволяет положительно решить вопрос о необходимости проведения аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) пациенту [12].

Похожими свойствами обладает пыльца злаковых трав, которые также широко распространены на территории России. Методами молекулярной диагностики продемонстрирована схожесть некоторых аллергенных молекул трав, что позволяет учитывать это при планировании АСИТ. Мажорные компоненты Phl p 1 и 5 используются как маркеры истинной сенсибилизации для всех трав семейства «Злаки» благодаря высокому сходству между видами: солянка, плевел, райграс, ежа сборная, мятлик луговой, овсяница луговая, рожь посевная, костер, тимофеевка, лисохвост луговой, полевица белая, бухарник шерстистый, французский райграс высокий, душистый колосок, овес посевной, канареечник, волоснец сибирский, пшеница посевная, сорго, маис, гречка, бермудская трава и др. [13].

Пыльца полыни также является одной из частых причин аллергических реакций на территории нашей страны, т. к. распространена повсеместно. Ботаническое родство и перекрестная реактивность с другими растениями, такими как амброзия, могут быть дополнительной причиной клинически важных проявлений респираторной аллергии [14, 15]. Art v 1 – мажорный аллерген полыни, представляет собой специфический маркер для определения истинной сенсибилизации к этому растению. Другие же белки определяются как перекрестно-реагирующие. Например, Art v 3 относится к белкам переносчикам липидов (LTP), что обуславливает перекрестную пищевую реактивность с плодами розоцветных, например с Pru p 3 персика и Cor a 8 лесного ореха [16].

Пыльца амброзии является не менее значимой в развитии аллергии, чем полынь, особенно в южных районах нашей страны. Сенсибилизированные к ней лица чаще всего страдают респираторными симптомами, такими как аллергический ринит, конъюнктивит и астма. Это объясняется наличием в пыльце эндопептидазы, которая принимает участие в инактивации регуляторных нейропептидов при аллергическом воспалении [17].

Надо помнить, что контакт с пыльцой интенсивнее не только в сухую и ветреную погоду, но и во время и после грозы («грозовая астма»), что важно учитывать на территориях с частыми грозами. Это связано с особой способностью пыльцевых зерен распадаться на более мелкие частички при контакте с водой во время дождя. Более мелкий размер частиц и их электризация во время грозы облегчает проникновение в бронхиолы, запуская там процесс аллергического воспаления и бронхоспазм [18]. Это усиливает риск развития тяжелого бронхоспазма и даже смерти у сенсибилизированных лиц независимо от тяжести астмы.

И наконец, неотъемлемой группой аллергенов, которые могут являться причиной развития бронхиальной астмы у детей, являются аллергены плесени [19]. Четыре рода, наиболее часто связанные с развитием аллергии,

это Alternaria alternata, Cladosporium herbarum, Penicillium glabrum и Aspergillus fumigatus [20].

И в случае грибковой (плесневой) сенсибилизации молекулярная диагностика может помочь оценить риски развития клинически значимых реакций. Alt a 1 является основным аллергеном Alternaria alternata, вызывающим сенсибилизацию у пациентов с астмой. Из 43 пациентов с астмой/ринитом, имевших уровень антител к альтернарии >0,7 kUA/l, у 93% из них найдены специфические IgE к Alt a 1 [21].

Asp f 1 является основным аллергеном, продуцируемым мицелием Aspergillus fumigatus. Он не присутствует в спорах и может использоваться в качестве специфического маркера для определения сенсибилизации к этому грибку [22]. Asp f 1 представляет собой видоспецифический аллерген, в отличие от других IgE-связывающих белков A. fumigatus, которые обладают высокой перекрестной реактивностью с родственными белками. Согласно данным из номенклатурной базы аллергенов WHO/IUIS, Aspergillus fumigatus содержит 23 группы аллергенных молекул. Из них: Asp f 1 (семейство митогиллинов) – аллерген риска развития астмы, индуцированной A. fumigatus [3]. При этом считается, что сенсибилизация к Asp f 1 и 3 ассоциирована с астмой, другие же аллергенные молекулы, такие как Asp f 4 и 6, могут быть ассоциированы не только с астмой, но и с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом.

Аллергены, попавшие в желудочно-кишечный тракт, могут вызывать не только крапивницу, атопический дерматит (АтД) и ангиоотеки. Нетипичным, но довольно частым проявлением пищевой аллергии (ПА) может стать аллергический ринит, бронхиальная астма, аллергический ларингит и т. д. Таким образом, нельзя не упомянуть и основные пищевые аллергены, играющие ключевую роль в развитии респираторных симптомов. К тому же пищевые аллергены могут выступать как аэроаллергены, вызывая реакции. Также сенсибилизация к пищевым аллергенам может развиваться ингаляционно. Чаще такой путь сенсибилизации связан с развитием сенсибилизации к арахису, рыбе и морепродуктам. Также сама по себе ПА и сочетание ПА с АтД являются предикторами развития БА у детей более старшего возраста [23]. У детей с сочетанием ПА и БА развиваются более тяжелые обострения астмы и чаще бывает анафилаксия [24]. Известно, что у пациентов с ПА даже при отсутствии астмы наблюдается гиперреактивность бронхов. У 27% детей с астмой и положительными двойными пищевыми провокационными пробами выявлено усиление гиперреактивности бронхов при вдыхании метахолина при отсутствии клинических симптомов.

МАРКЕРЫ ВИРУС-ИНДУЦИРОВАННОЙ АСТМЫ

Несмотря на то что в детском возрасте чаще наблюдается аллергическая астма, ее обострения часто связаны с вирусной инфекцией. Особенно это характерно для детей до 5-летнего возраста. Самыми частыми инфекционными триггерами являются, по итогам многочисленных исследований, риновирусы, а также респираторно-синцитиальный вирус, аденовирусы, вирусы парагриппа, коронавирусы и др. Реже обострения астмы могут быть вызваны бактериальными патогенами *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, Chlamydia trachomatis* и вирусно-бактериальными ассоциациями. Очень часто даже при применении ПЦР-диагностики не удается идентифицировать причину. Эта проблема в наше время решается в т. ч. и методами молекулярной диагностики.

В рамках проекта Евросоюза был разработан чиповый тест PreDicta, который включает в себя определение уровня антител к риновирусам, как наиболее частой причине обострений, связанных с вирусной инфекцией [25]. На чипе отражены все наиболее клинически значимые штаммы риновируса групп A, B и C, что позволяет оценить динамику нарастания антител к этим вирусам и уточнить этиологию обострения.

БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ ДЕТЕЙ С ЛЕГКОЙ АСТМОЙ

Базисная терапия легкой астмы у детей является до сих пор дискуссионным вопросом. Для практикующих же педиатров ясная позиция по этому вопросу крайне важна, т. к. именно дети с легкой астмой наблюдаются в основном на педиатрическом участке. Большинство из них составляют дети дошкольного возраста.

Международные согласительные документы 2020 г. [12] рекомендуют начинать базисную терапию БА у детей сразу после установления диагноза.

Особую трудность для педиатров представляет планирование базисной терапии детей с легкой астмой в возрасте 5 лет и младше в связи с их частой заболеваемостью ОРВИ и обострениями БА, связанными с вирусной инфекцией. Детям этого возраста не рекомендована АСИТ, В-агонисты длительного действия, применение многих дозированных ИГКС. В связи с возрастными трудностями в технике ингаляций часто эти дети получают ИГКС через небулайзер, что в настоящей эпидемической ситуации небезопасно для окружающих в связи с риском распространения COVID-19. Руководство GINA 2020 для детей с интермиттирующей астмой все же рекомендует КДБА по требованию и как дополнительную опцию при обострениях, вызванных вирусной инфекцией, — курсовое применение ИГКС.

В этой ситуации хочется напомнить о результатах двойного слепого многоцентрового исследования PREVIA, в котором было изучено влияние монтелукаста в виде оригинального препарата Сингуляр® для профилактики обострений БА, индуцированных вирусной инфекцией, у детей в возрасте от 2 до 5 лет с эпизодическими симптомами БА. Пациенты получали монтелукаст в возрастной дозировке в течение 12 мес. Средняя частота обострений БА в группе монтелукаста снизилась на 31,9%, количество случаев респираторных инфекций снизилось на 29% относительно результата в группе плацебо. По сравнению с плацебо прием монтелукаста снижал общую частоту применения кортикостероидов на 39,8%. В течение всего периода наблюдения – 1 год – был подтвержден стабильный эффект терапии монтелукастом [26].

Несомненно, эти данные позволяют рассматривать монтелукаст для базисной терапии детей с легкой интермиттирующей астмой с частыми обострениями, вызванными вирусной инфекцией, начиная с 2 лет. Применение монтелукаста возможно после курсового применения ИГКС во время обострения. In vivo выявлено, что продукция лейкотриенов не снижается у больных, принимавших ИГКС, что объясняет спаринг-эффект терапии ИГКС и антилейкотриеновыми препаратами (АЛП) [27]. Последовательное назначение противовоспалительных препаратов позволяет индивидуализировать терапию при вирус-индуцированной астме как отдельном фенотипе БА.

При персистирующей астме, когда приступы повторяются более 2 раз в неделю в течение месяца, предпочтительно назначение регулярного применения низких доз ИГКС. Как альтернатива в международных документах 2020 г. и Российских клинических рекомендациях (2017, 2019) рассматривается ежедневное применение АЛП (монтелукаста).

Как подчеркивается в Российских клинических рекомендациях «Бронхиальная астма у детей» (2017), АЛП (монтелукаст) обеспечивают защиту от бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, что особенно важно для физического развития детей этого возраста. Особенно эффективны антагонисты лейкотриеновых рецепторов могут быть у пациентов, страдающих сопутствующим аллергическим ринитом. Причем в рекомендациях подчеркивается, что на 2-й ступени терапии при легкой персистирующей астме АЛП могут быть использованы для снижения объема базисной терапии ИГКС и перехода на 1-ю ступень. Такой подход снижает вероятность чрезмерного использования КДБА для купирования приступов и длительность использования ИГКС через небулайзер.

У детей с 6 лет до 11 лет при интермиттирующей астме руководство GINA 2020 предлагает ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в низкой дозе в дополнение к короткодействующим агонистам b2-адренорецепторов (КДБА) для купирования приступа как возможную опцию, а при персистировании симптомов – как предпочтительную. АЛП предлагаются как препараты второго выбора или альтернатива ИГКС в определенных клинических ситуациях.

Каковы же могут быть эти клинические ситуации? Обладая системным воздействием, АЛП способны оказать влияние на воспалительный процесс в мелких дыхательных путях (ДП) [28].

АЛП эффективны при аллергической БА, сочетании БА и заболеваний верхних ДП (аллергический ринит и полипозный риносинусит) и при других фенотипах БА, не полностью контролируемых стандартной терапией и имеющих отличия в характере воспалительного процесса, такие как астма физического усилия, БА у курящего человека, аспириновая БА, астма у больных с ожирением, а также астма с частыми вирус-индуцированными обострениями, выраженная гиперреактивность дыхательных путей на запахи, сухой или холодный воздух и т. д.

Это подтверждает данные о том, что АЛП проявляют свою активность не только при эозинофильном, но и других типах воспаления. Как оказалось, особенно чувствительны к подавляющим эффектам АЛП нейтрофилы, хотя они отвечают очень умеренно на стимуляцию cysLTs. В связи с «сенсибилизирующим» действием лейкотриенов на нейтрофилы и моноциты/макрофаги представляется перспективным применение АЛП не только при фенотипах БА с преимущественно эозинофильным воспалением, но и при других типах, в т. ч. нейтрофильном [28].

Такой тип воспаления возможен у детей с БА на фоне ожирения. При ожирении доказанным является факт присутствия системного, хотя и слабо выраженного воспалительного процесса, по мнению некоторых авторов, достаточного для того, чтобы под влиянием внешних раздражителей запустить гиперреактивность дыхательных путей у ребенка и способствовать появлению симптоматики БА. Большое количество жировой ткани и системный, хотя и неинтенсивный, воспалительный процесс поддерживают и усиливают воспаление в дыхательных путях и способствуют утяжелению симптоматики, утрате контроля, недостаточной эффективности базисной терапии ИГКС.

Как было показано в исследовательской программе CAMP (Childhood Asthma Management Program), вышеописанные метаболические эффекты способствуют воспалению дыхательных путей и препятствуют достижению контроля БА в детском возрасте [29].

Применение монтелукаста при БА в сочетании с ожирением актуально для детей и более старшего возраста, так же как и взрослых [30].

Кроме применения противовоспалительной и бронхорасширяющей терапии, для детей с БА старше 5 лет доступен метод аллерген-специфической иммунотерапии, в т. ч. сублингвальной [31], чему способствует появившаяся возможность уточнить структуру сенсибилизации и оценить потенциальную эффективность такой терапии методами молекулярной аллергологии.

Согласно рекомендациям GINA 2020, для детей более старшего возраста – с 12 лет, как и взрослым, рекомендовано применение при легкой интермиттирующей астме комбинированного препарата формотерола с низкой дозой ИГКС по потребности как метода первого выбора, и как дополнительный метод рекомендован прием низких доз ИГКС при каждом применении КДБА по потребности (в России такой препарат зарегистрирован с 18 лет).

При легкой персистирующей астме подросткам рекомендовано ежедневное применение низких доз ИГКС или комбинированного препарата формотерол + низкая доза ИГКС по потребности. Для этой возрастной группы в качестве альтернативного подхода рекомендовано применение АЛП (монтелукаст).

Как известно, в подростковом возрасте проблемы комплаентности имеют особое значение. Подростки склонны нарушать схемы лечения и по этой причине даже при легкой астме могут развиться тяжелые, жизненно угрожающие обострения. При отказе подростка получать ингаляционные препараты, монтелукаст может быть препаратом выбора.

Важным моментом, который надо учитывать при лечении подростков, является тот факт, что подростки активно занимаются спортом и участвуют в соревнованиях. Физические усилия увеличивают продукцию лейкотриенов, в т. ч. лейкотриенов (ЛТ) С4, D4 и Е4, играющих значительную роль в формировании бронхоспазма. Блокада лейкотриеновых рецепторов приводит к значительному уменьшению постнагрузочного бронхоспазма [32, 33]. Как известно, некоторые антиастматические препараты вошли в список препаратов World Anti-Doping Agency (WADA) (2021), запрещенных для спортсменов[2]. В то же время подростки с БА, занимающиеся спортом, зависят от успешного лечения БА, поскольку состояние здоровья позволяет им успешно выступать на соревнованиях. В связи с этим важно отметить, что АЛП не входят в список препаратов, запрещенных мировым спортивным антидопинговым кодексом WADA The World Anti-Doping Code International Standard Prohibited List, 2021. В то же время лечение БА и бронхиальной гиперреактивности у спортсменов-подростков должно следовать общим рекомендациям, и после верификации диагноза применение В2-агонистов и ИГКС разрешено как в тренировочный, так и в соревновательный период по согласованным терапевтическим режимам.

Таким образом, для детей с легкой БА любого возраста, находящихся в состоянии длительной ремиссии или полного контроля над симптомами заболевания, остается актуальной проблема сохраняющейся гиперреактивности бронхов или специфической и неспецифической чувствительности бронхов к раздражителям. Это обусловливает склонность морфологических структур бронхов к спазму, отеку, гиперсекреции слизи и дискринии. В основном это обусловлено действием биологически активных веществ (гистамин, ацетилхолин, серотонин, лейкотриены, простагландины, тромбоксаны, эозинофильный хемотаксический фактор, фактор активации тромбоцитов и др.), которые высвобождаются при межклеточных взаимодействиях в процессе аллергического и неаллергического воспаления.

Поэтому актуальной клинической задачей является подбор препарата для базисной терапии легкой БА, способной контролировать гиперреактивность бронхов при БА, связанной с физической нагрузкой, холодным или сухим воздухом, другими неспецифическими раздражителями (дымом, запахами и т. д.) и по возможности в текущей эпидситуации без использования небулайзерной терапии.

МЕСТО МОНТЕЛУКАСТА В БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ЛЕГКОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

В этом плане хорошо себя зарекомендовала группа АЛП, которые могут применяться при легкой БА у детей как в виде монотерапии, так и в сочетании с ИГКС при астме средней и даже тяжелой степени тяжести. Монтелукаст, АЛП, является единственным подобным препаратом, одобренным для использования у детей начиная с 2-летнего возраста. Кортикостероидные препараты обычно превосходят АЛП на основе монтелукаста по своему противовоспалительному действию; положение о ИГКС как препаратах выбора вошло в клинические рекомендации по лечению БА.

Однако монтелукаст, пероральный АЛП, имеет определенные преимущества при лечении детей с легкой астмой с вирус-индуцированными обострениями, при астме физического усилия и выраженной гиперреактивности бронхов, особенно при сочетании с аллергическим ринитом, а также в особых клинических ситуациях, к примеру при отказе родителей использовать ИГКС для лечения детей с легкой астмой или у детей с проблемами ингаляционной техники, поскольку монтелукаст применяется перорально. При необходимости его можно комбинировать с ИГКС с целью уменьшения их общей дозы и перевода детей на первую ступень терапии.

Комплаентность в случае лечения детей очень важна, поскольку фактическое действие лекарства определяется как его эффективностью, так и приверженностью пациента и правильным его применением. Фармакологическая эффективность ИГКС не подлежит сомнению в настоящее время. Однако проблемы комплаентности могут намного снизить эффект лечения в реальной клинической практике. F.M. Ducharme et al. [34] исследовали реальную эффективность монтелукаста по сравнению с ИГКС у детей с легкой астмой. В этом исследовании в условиях реальной клинической практики врачами выписывались в качестве контролирующей терапии как ИГКС, так и монтелукаст соответственно рекомендациям. Одна группа детей должна была получать монтелукаст в течение 97% времени наблюдения. Другой группе детей назначались ИГКС в среднем на 62% времени наблюдения, что в обоих случаях соответствовало рекомендациям по выбору терапевтической схемы при легкой БА. При оценке комплаентности оказалось, что родители пациентов приобрели ИГКС только в половине случаев (51%) против 74% случаев приобретения монтелукаста в аптеках соответственно. В результате дети, которым был назначен ИГКС, использовали лекарство в течение 24% времени за весь период наблюдения, а те, кому был назначен монтелукаст, использовали препарат в течение 38% времени за весь период наблюдения. Таким образом, комплаентность при назначении перорального препарата монтелукаста оказалась достоверно выше, чем ингаляционных препаратов. В данном исследовании не было межгрупповых различий в частоте приема пероральных кортикостероидов или посещений отделений неотложной помощи, но дети, которым были выписаны ИГКС, чаще нуждались в приемах врача и применении КДБА по требованию [35]. Таким образом, приверженность к терапии и правильность выполнения ингаляций имеет чрезвычайно большое значение для контроля БА, особенно у маленьких детей, которым часто назначают ингаляции препаратов через небулайзер. Несомненно, некоторые родители и пациенты, особенно подростки, могут выражать озабоченность по поводу

[2] The prohibited list. 2021. Available at: https://www.wada-ama.org/en/what-we-do/prohibited-list.

приема стероидов, и эта проблема требует разрешения, но, как продемонстрировано в представленном исследовании, монелукаст – альтернатива в этой ситуации, т. к. на фоне его применения продемонстрирована более высокая приверженность терапии.

Вероятно, поэтому педиатры некоторых стран, несмотря на доказанную эффективность ИГКС, предпочитают назначать детям монелукаст перорально при легкой астме. Согласно исследованию, в котором анализировалась база данных заявлений Корейского национального медицинского страхования за период с 2010 по 2014 г., АЛП, включая монелукаст, чаще всего выписывались детям всех возрастов с астмой. Частота назначения ИГКС для пациентов с астмой в возрасте ≥6 лет была <15% [36]. Эти результаты позволяют предположить, что корейские педиатры предпочитали назначать монелукаст, а не ИГКС. Согласно недавнему опросу среди 1838 педиатрических пациентов, которые в настоящее время проходят лечение от астмы в Корее, и их родителей, 38% пациентов получали ингаляционное лечение и 50% пациентов – АЛП перорально. При этом 70% пользователей АЛП по сравнению с 34% пользователей ингаляторов отмечают, что их метод лечения прост в использовании [37].

При применении в монотерапии у детей в возрасте от 6 до 14 лет лечение монелукастом (5 мг/сут) привело к значительному увеличению $ОФВ_1$ (объем форсированного выдоха за 1 с, первичный клинический результат) в ходе 8-недельного рандомизированного двойного слепого исследования. Более того, значительные улучшения наблюдались по ряду вторичных конечных точек, оценивающих симптомы, частоту обострений, использование КДБА и качество жизни. Одновременное введение монелукаста (5 мг/сут) и ингаляционного будесонида (200 мкг дважды в день) привело к тенденции увеличения $ОФВ_1$ ($p = 0,06$, первичная конечная точка), а также к статистически значимому сокращению как использования КДБА по мере необходимости, так и процента дней с обострениями астмы по сравнению с будесонидом плюс плацебо. В связи с доказанной эффективностью монелукаст применяется при астме средней и тяжелой степени тяжести как добавление к ИГКС [34, 38]. Частично этот эффект связан с возможностью монелукаста как системного препарата достигать нижних дыхательных путей и улучшать проходимость мелких бронхов, что очень важно для контроля астмы. Причем важно, что его действие не дублирует противовоспалительные эффекты ИГКС, а реализуется через подавление совсем других механизмов воспаления [39].

В эпоху новой коронавирусной инфекции COVID-19 в лечение БА у детей внесены новые коррективы: не рекомендовано применять небулайзерную терапию в связи с опасностью распространения вируса [40], в то же время дозированные препараты ИГКС недоступны детям раннего возраста и малодоступны для дошкольного возраста в связи с трудной для них техникой ингаляции до определенного возраста. В текущей эпидемической ситуации применение монелукаста при легкой астме у детей этого возраста более чем оправданно.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МОНТЕЛУКАСТА

Действие монелукаста на воспаление изучалось при различной патологии – БА, обструктивном бронхите, атеросклерозе, апноэ сна, ХОБЛ, крапивнице, АтД, аллергическом рините, эозинофильном бронхите и т. д. [30, 41–44].

Доказано, что эффективность монелукаста при БА основана на его способности блокировать рецепторы цистеиниловых лейкотриенов, которые являются наиболее сильными бронхоконстрикторами.

В 2019 г. J.E. Davino-Chiovatto et al. продемонстрировали влияние монелукаста на воспаление в легочной ткани на мышиной модели ARDS (острого респираторного дисстресс-синдрома). Монелукаст эффективно ослаблял как LPS-индуцированное воспаление легких на мышиной модели ARDS, так и LPS-стимулированные нейтрофилы человека [45, 46]. Перорально-трахейное введение монелукаста значительно снизило как общее количество воспалительных клеток ($p < 0,05$), так и в отдельности макрофагов ($p < 0,05$), нейтрофилов ($p < 0,01$), лимфоцитов ($p < 0,001$), а также IL-6 ($p < 0,05$), CXCL1/KC ($p < 0,05$), IL-17 ($p < 0,05$) и TNF-α ($p < 0,05$). Кроме того, монелукаст уменьшал количество нейтрофилов ($p < 0,001$), лимфоцитов ($p < 0,01$) и макрофагов ($p < 0,01$) в паренхиме легких. Эта работа подтвердила ранее полученные данные о том, что монелукаст обладает умеренными иммуномодулирующими свойствами и способен проявлять свою активность не только при аллергическом эозинофильном, но и других типах воспаления.

Этот доказанный в эксперименте факт может частично объяснить способность лейкотриенов повышать чувствительность нейтрофилов к хемоаттрактантам и тем самым повышать количество нейтрофилов в дыхательных путях [47], а также объяснить эффективность монелукаста при состояниях с участием нейтрофильного типа воспаления.

Выявленные положительные эффекты АЛП при различных заболеваниях, имеющих в своем патогенезе системное или локальное воспаление, расширяют возможности использования этих препаратов. Однако для широкого применения АЛП в этих ситуациях необходимы дальнейшие исследования, в т. ч. для уточнения их места в лечении различных фенотипов БА и астме с сопутствующей патологией.

Это особенно важно в педиатрической практике, когда обострения БА чаще вызваны вирусной инфекцией, и врачи не спешат назначать детям гормональные препараты. Оригинальным препаратом монелукаста является Сингуляр®. Он выпускается в жевательных таблетках с фруктовым вкусом по 4 и 5 мг для детей и в таблетках, покрытых оболочкой, по 10 мг и назначается в соответствии с инструкцией для профилактики и длительного лечения БА у детей в возрасте от 2 лет, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания, лечение БА у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте и

предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой.

Препарат принимают внутрь 1 раз/сут независимо от приема пищи. Для лечения БА препарат Сингуляр® следует принимать вечером. Детям в возрасте от 2 до 5 лет при БА и/или аллергическом рините Сингуляр® назначают в дозе 4 мг (1 таблетка жевательная) в сутки; детям с 6 до 15 лет – 5 мг (1 таблетка жевательная) и подросткам старше 15 лет и взрослым – 10 мг (1 таблетка, покрытая оболочкой).

Противопоказания к применению хорошо известны. Это повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; детский возраст до 2 лет; фенилкетонурия.

Безопасность применения монтелукаста подтверждена при лечении детей с 2 лет по поводу бронхиальной астмы [27], однако рекомендуется внимательно наблюдать за поведением ребенка, качеством его сна [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение монтелукаста (Сингуляр®) при легкой астме у детей, тем более в условиях пандемии COVID-19, имеет свои преимущества: возможность использования у детей с 2 лет, хорошую приверженность к лечению в связи с пероральной формой приема, эффективность в базисной терапии астмы с вирус-индуцированными и аллерген-индуцированными обострениями, астмы в сочетании с ожирением, гиперреактивности дыхательных путей при физической нагрузке, которые могут использовать педиатры при наблюдении этих детей на педиатрическом участке с учетом клинической и эпидемической ситуации, показаний и противопоказаний.

Поступила / Received 15.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 01.02.2021
Принята в печать / Accepted 10.02.2021

Список литературы

1. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
2. de Benedictis F.M., Attanasi M. Asthma in childhood. *Eur Respir Rev*. 2016;25(139):41–47. doi: 10.1183/16000617.0082-2015.
3. Karaulov A.V., Garib V., Garib F., Valenta R. Protein Biomarkers in Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175(4):189–208. doi: 10.1159/000486856.
4. Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J., Valenta R., Hilger C., Hofmaier S. et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(23 Suppl.):1–250. doi: 10.1111/pai.12563.
5. Суровенко Т.Н., Железнова Л.В. Акарофауна жилья и ее роль в развитии аллергического воспаления дыхательных путей. *Аллергология*. 2003;(1):11–14. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=9120103.
6. Miller J.D. The Role of Dust Mites in Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57(3):312–329. doi: 10.1007/s12016-018-8693-0.
7. Banerjee S., Resch Y., Chen K.W., Swoboda I., Focke-Tejkl M., Blatt K. et al. Der p 11 is a major allergen for house dust mite-allergic patients suffering from atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2015;135(1):102–109. doi: 10.1038/jid.2014.271.
8. Thomas W.R., Smith W.A., Hales B.J., Mills K.L., O'Brien R.M. Characterization and immunobiology of house dust mite allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;129(1):1–18. doi: 10.1159/000065179.
9. Seppälä U., Hägglund P., Wurtzen P.A., Ipsen H., Thorsted P., Lenhard T. et al. Molecular characterization of major cat allergen Fel d 1: expression of heterodimer by use of a baculovirus expression system. *J Biol Chem*. 2005;280(5):3208–3216. doi: 10.1074/jbc.M410668200.
10. van Milligen F.J., Vroom T.M., Aalberse R.C. Presence of Felis domesticus allergen I in the cat's salivary and lacrimal glands. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1990;92(4):375–378. doi: 10.1159/000235168.
11. Hilger C., Swiontek K., Arumugam K., Lehners C., Hentges F. Identification of a new major dog allergen highly cross-reactive with Fel d 4 in a population of cat- and dog-sensitized patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):1149–1151. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.017.
12. Reddel H.K., Bacharier L.B., Batman E.D., Boulet L.P., Brightlight C., Brusselle G. et al. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update)*. 2020, 211 p. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf.
13. Ball T., Edstrom W., Mauch L., Schmitt J., Leistler B., Fiebig H. et al. Gain of structure and IgE epitopes by eukaryotic expression of the major Timothy grass pollen allergen, Phl p 1. *FEBS J*. 2005;272(1):217–227. doi: 10.1111/j.1432-1033.2004.04403.x.
14. Oberhuber C., Ma Y., Wopfner N., Gadermaier G., Dedic A., Niggemann B. et al. Prevalence of IgE-binding to Art v 1, Art v 4 and Amb a 1 in mugwort-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;145(2):94–101. doi: 10.1159/000108134.
15. Zhao L., Fu W., Gao B., Liu Y., Wu S., Chen Z. et al. Variation in IgE binding potencies of seven Artemisia species depending on content of major allergens. *Clin Transl Allergy*. 2020;10(1):50. doi: 10.1186/s13601-020-00354-7.
16. Popescu F.D. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. *World J Methodol*. 2015;5(2):31–50. doi: 10.5662/wjm.v5.i2.31.
17. Stępalska D., Myszkowska D., Katarzyna L., Katarzyna P., Katarzyna B., Kazimiera C. et al. Co-occurrence of Artemisia and Ambrosia pollen seasons against the background of the synoptic situations in Poland. *Int J Biometeorol*. 2017;61(4):747–760. doi: 10.1007/s00484-016-1254-4.
18. Grote M., Vrtala S., Niederberger V., Wiermann R., Valenta R., Reichelt R. Release of allergen-bearing cytoplasm from hydrated pollen: a mechanism common to a variety of grass (Poaceae) species revealed by electron microscopy. *Allergy Clin Immunol*. 2001;108(1):109–115. doi: 10.1067/mai.2001.116431.
19. Twaroch T.E., Curin M., Valenta R., Swoboda I. Mold allergens in respiratory allergy: from structure to therapy. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;7(3):205–220. doi: 10.4168/aair.2015.7.3.205.
20. Mari A., Schneider P., Wally V., Breitenbach M., Simon-Nobbe B. Sensitization to fungi: epidemiology, comparative skin tests, and IgE reactivity of fungal extracts. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(10):1429–1438. doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01783.x.
21. Vailes L.D., Perzanowski M.S., Wheatley L.M., Platts-Mills T.A., Chapman M.D. IgE and IgG antibody responses to recombinant Alt a 1 as a marker of sensitization to Alternaria in asthma and atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(12):1891–1895. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.00745.x.
22. Asturias J.A., Ibarrola I., Ferrer A., Andreu C., López-Pascual E., Quiralte J. et al. Diagnosis of Alternaria alternata sensitization with natural and recombinant Alt a 1 allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(6):1210–1217. doi: 10.1016/j.jaci.2005.02.012.
23. Genuneit J., Seibold A.M., Apfelbacher C.J., Konstantinou G.N., Koplin J.J., La Grutta S. et al. The state of asthma epidemiology: an overview of systematic reviews and their quality. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:12. doi: 10.1186/s13601-017-0146-y.
24. Illi S., von Mutius E., Lau S., Nickel R., Grüber C., Niggemann B. et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):925–931. doi: 10.1016/j.jaci.2004.01.778.
25. Niespodziana K., Stenberg-Hammar K., Megremis S., Cabauatan C.R., Napora-Wijata K., Vacal Ph.C. et al. PreDicta chip-based high-resolution diagnosis of rhinovirus-induced wheeze. *Nat Commun*. 2018;9(1):2382. doi: 10.1038/s41467-018-04591-0.
26. Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L., Johnston S.L., Gilles L., Menten J. et al. Montelukast Reduces Asthma Exacerbations in 2- to 5-Year-Old Children with Intermittent Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):315–322. doi: 10.1164/rccm.200407-894OC.
27. Hon K.L., Leung T.F., Leung A.K. Clinical effectiveness and safety of montelukast in asthma. What are the conclusions from clinical trials and meta-analyses? *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:839–850. doi: 10.2147/DDDT.S39100.
28. Theron A.J., Gravett C.M., Steel H.C., Tintinger G.R., Feldman C., Anderson R. Leukotrienes C4 and D4 sensitize human neutrophils for hyperreactivity to chemoattractants. *Inflamm Res*. 2009;58(5):263–268. doi: 10.1007/s00011-008-8049-y.
29. Forno E., Lescher R., Strunk R., Weiss S., Fuhlbrigge A., Celedón J.C. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):741–749. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.010.

30. Goldbart A.D., Greenberg-Dotan S., Tal A. Montelukast for children with obstructive sleep apnea: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics*. 2012;130(3):e575–580. doi: 10.1542/peds.2012-0310.
31. Peters-Golden M., Swern A., Bird S.S., Hustad C.M., Grant E., Edelman J.M. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J*. 2006;27(3):495–503. doi: 10.1183/09031936.06.00077205.
32. Finnerty J.P., Wood-Baker R., Thomson H., Holgate S.T. Role of leucotrienes in exercise-induced asthma. Inhibitory effect of ICI 204219, a potent leukotriene D4 receptor antagonist. *Am Rev Resp Dis*. 1992;145(4 Pt. 1):746–749. doi: 10.1164/ajrccm/145.4_Pt_1.746.
33. Суровенко Т.Н., Глушкова Е.Ф. Новый взгляд на аллерген-специфическую иммунотерапию у детей. *Медицинский совет*. 2016;(16):134–140. doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-134-140.
34. Ducharme F.M., Noya F.J., Allen-Ramey F.C., Maiese E.M., Gingras J., Blais L. Clinical effectiveness of inhaled corticosteroids versus montelukast in children with asthma: prescription patterns and patient adherence as key factors. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(1):111–119. doi: 10.1185/03007995.2011.640668.
35. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Новик Г.А. и др. *Бронхиальная астма у детей. Клинические рекомендации*. М.; 2017. Режим доступа: https://pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Бронхиальная%20астма%20дети%20СПР%20рубрикатор.v2_2017_обновление.pdf.
36. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А. и др. *Бронхиальная астма. Клинические рекомендации*. М.; 2019. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf.
37. Chauhan B.F., Ducharme F.M. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(5):CD002314. doi: 10.1002/14651858.CD002314.pub3.
38. Castro-Rodriguez J.A., Rodriguez-Martinez C.E., Ducharme F.M. Daily inhaled corticosteroids or montelukast for preschoolers with asthma or recurrent wheezing: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(12):1670–1677. doi: 10.1002/ppul.24176.
39. Sol I.S., Kim Y.H., Kim S.Y., Choi S.H., Kim J.D., Kim B.O. et al. Prescription Patterns and Burden of Pediatric Asthma in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(2):280–290. doi: 10.4168/aair.2019.11.2.280.
40. Kim C.K., Callaway Z., Choi J., Kim H.B., Kwon E.M., Chang Y.S. et al. Multicenter Adherence Study of Asthma Medication for Children in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(2):222–230. doi: 10.4168/aair.2019.11.2.222.
41. Muijsers R.B., Noble S. Spotlight on montelukast in asthma in children 2 to 14 years of age. *Am J Respir Med*. 2002;1(3):225–228. doi: 10.1007/BF03256612.
42. Walia M., Lodha R., Kabra S.K. Montelukast in pediatric asthma management. *Indian J Pediatr*. 2006;73(4):275–282. doi: 10.1007/BF02825818.
43. Курбачева О.М., Галицкая М.А. Место антилейкотриеновых препаратов в противовоспалительной терапии бронхиальной астмы. *Российский аллергологический журнал*. 2017;14(4–5):71–79. doi: 10.36691/RJA298.
44. *Montelukast for Sleep Apnea: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost Effectiveness, and Guidelines*. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24741731/.
45. Davino-Chiovatto J.E., Oliveira-Junior M.C., MacKenzie B., Santos-Dias A., Almeida-Oliveira A.R., Aquino-Junior J.C.J. et al. Montelukast, Leukotriene Inhibitor, Reduces LPS-Induced Acute Lung Inflammation and Human Neutrophil Activation. *Arch Bronconeumol*. 2019;55(11):573–580. doi: 10.1016/j.arbres.2019.05.003.
46. Di Gennaro A., Haeggström J.Z. The leukotrienes: immune-modulating lipid mediators of disease. *Adv Immunol*. 2012;116:51–92. doi: 10.1016/B978-0-12-394300-2.00002-8.
47. Grainger J., Drake-Lee A. Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 2006;31(5):360–367. doi: 10.1111/j.1749-4486.2006.01276.x.
48. Nayak A., Langdon R.B. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review. *Drugs*. 2007;67(6):887–901. doi: 10.2165/00003495-200767060-00005.

References

1. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
2. de Benedictis F.M., Attanasi M. Asthma in childhood. *Eur Respir Rev*. 2016;25(139):41–47. doi: 10.1183/16000617.0082-2015.
3. Karaulov A.V., Garib V., Garib F., Valenta R. Protein Biomarkers in Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175(4):189–208. doi: 10.1159/000486856.
4. Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J., Valenta R., Hilger C., Hofmaier S. et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(23 Suppl.):1–250. doi: 10.1111/pai.12563.
5. Sourovenko T.N., Zgeleznova L.V. Domestic acarofauna and allergic airways inflammation. *Allergologiya = Allergology*. 2003;(1):11–14. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=9120103.
6. Miller J.D. The Role of Dust Mites in Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57(3):312–329. doi: 10.1007/s12016-018-8693-0.
7. Banerjee S., Resch Y., Chen K.W., Swoboda I., Focke-Tejkl M., Blatt K. et al. Der p 11 is a major allergen for house dust mite-allergic patients suffering from atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2015;135(1):102–109. doi: 10.1038/jid.2014.271.
8. Thomas W.R., Smith W.A., Hales B.J., Mills K.L., O'Brien R.M. Characterization and immunobiology of house dust mite allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;129(1):1–18. doi: 10.1159/000065179.
9. Seppälä U., Hägglund P., Wurtzen P.A., Ipsen H., Thorsted P., Lenhard T. et al. Molecular characterization of major cat allergen Fel d 1: expression of heterodimer by use of a baculovirus expression system. *J Biol Chem*. 2005;280(5):3208–3216. doi: 10.1074/jbc.M410668200.
10. van Milligen F.J., Vroom T.M., Aalberse R.C. Presence of Felis domesticus allergen I in the cat's salivary and lacrimal glands. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1990;92(4):375–378. doi: 10.1159/000235168.
11. Hilger C., Swiontek K., Arumugam K., Lehners C., Hentges F. Identification of a new major dog allergen highly cross-reactive with Fel d 4 in a population of cat- and dog-sensitized patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):1149–1151. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.017.
12. Reddel H.K., Bacharier L.B., Batman E.D., Boulet L.P., Brightlight C., Brusselle G. et al. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update). 2020, 211 p. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf.
13. Ball T., Edstrom W., Mauch L., Schmitt J., Leistler B., Fiebig H. et al. Gain of structure and IgE epitopes by eukaryotic expression of the major Timothy grass pollen allergen, Phl p 1. *FEBS J*. 2005;272(1):217–227. doi: 10.1111/j.1432-1033.2004.04403.x.
14. Oberhuber C., Ma Y., Wopfner N., Gadermaier G., Dedic A., Niggemann B. et al. Prevalence of IgE-binding to Art v 1, Art v 4 and Amb a 1 in mugwort-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;145(2):94–101. doi: 10.1159/000108134.
15. Zhao L., Fu W., Gao B., Liu Y., Wu S., Chen Z. et al. Variation in IgE binding potencies of seven Artemisia species depending on content of major allergens. *Clin Transl Allergy*. 2020;10(1):50. doi: 10.1186/s13601-020-00354-7.
16. Popescu F.D. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. *World J Methodol*. 2015;5(2):31–50. doi: 10.5662/wjm.v5.i2.31.
17. Stępalska D., Myszkowska D., Katarzyna L., Katarzyna P., Katarzyna B., Kazimiera C. et al. Co-occurrence of Artemisia and Ambrosia pollen seasons against the background of the synoptic situations in Poland. *Int J Biometeorol*. 2017;61(4):747–760. doi: 10.1007/s00484-016-1254-4.
18. Grote M., Vrtala S., Niederberger V., Wiermann R., Valenta R., Reichelt R. Release of allergen-bearing cytoplasm from hydrated pollen: a mechanism common to a variety of grass (Poaceae) species revealed by electron microscopy. *Allergy Clin Immunol*. 2001;108(1):109–115. doi: 10.1067/mai.2001.116431.
19. Twaroch T.E., Curin M., Valenta R., Swoboda I. Mold allergens in respiratory allergy: from structure to therapy. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;7(3):205–220. doi: 10.4168/aair.2015.7.3.205.
20. Mari A., Schneider P., Wally V., Breitenbach M., Simon-Nobbe B. Sensitization to fungi: epidemiology, comparative skin tests, and IgE reactivity of fungal extracts. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(10):1429–1438. doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01783.x.
21. Vailes L.D., Perzanowski M.S., Wheatley L.M., Platts-Mills T.A., Chapman M.D. IgE and IgG antibody responses to recombinant Alt a 1 as a marker of sensitization to Alternaria in asthma and atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(12):1891–1895. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.00745.x.
22. Asturias J.A., Ibarrola I., Ferrer A., Andreu C., López-Pascual E., Quiralte J. et al. Diagnosis of Alternaria alternata sensitization with natural and recombinant Alt a 1 allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(6):1210–1217. doi: 10.1016/j.jaci.2005.02.012.
23. Genuneit J., Seibold A.M., Apfelbacher C.J., Konstantinou G.N., Koplin J.J., La Grutta S. et al. The state of asthma epidemiology: an overview of sys-

tematic reviews and their quality. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:12. doi: 10.1186/s13601-017-0146-y.
24. Illi S., von Mutius E., Lau S., Nickel R., Grüber C., Niggemann B. et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):925–931. doi: 10.1016/j.jaci.2004.01.778.
25. Niespodziana K., Stenberg-Hammar K., Megremis S., Cabauatan C.R., Napora-Wijata K., Vacal Ph.C. et al. PreDicta chip-based high-resolution diagnosis of rhinovirus-induced wheeze. *Nat Commun*. 2018;9(1):2382. doi: 10.1038/s41467-018-04591-0.
26. Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L., Johnston S.L., Gilles L., Menten J. et al. Montelukast Reduces Asthma Exacerbations in 2- to 5-Year-Old Children with Intermittent Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):315–322. doi: 10.1164/rccm.200407-894OC.
27. Hon K.L., Leung T.F., Leung A.K. Clinical effectiveness and safety of montelukast in asthma. What are the conclusions from clinical trials and meta-analyses? *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:839–850. doi: 10.2147/DDDT.S39100.
28. Theron A.J., Gravett C.M., Steel H.C., Tintinger G.R., Feldman C., Anderson R. Leukotrienes C4 and D4 sensitize human neutrophils for hyperreactivity to chemoattractants. *Inflamm Res*. 2009;58(5):263–268. doi: 10.1007/s00011-008-8049-y.
29. Forno E., Lescher R., Strunk R., Weiss S., Fuhlbrigge A., Celedón J.C. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):741–749. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.010.
30. Goldbart A.D., Greenberg-Dotan S., Tal A. Montelukast for children with obstructive sleep apnea: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics*. 2012;130(3):e575–580. doi: 10.1542/peds.2012-0310.
31. Peters-Golden M., Swern A., Bird S.S., Hustad C.M., Grant E., Edelman J.M. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J*. 2006;27(3):495–503. doi: 10.1183/09031936.06.00077205.
32. Finnerty J.P., Wood-Baker R., Thomson H., Holgate S.T. Role of leucotrienes in exercise-induced asthma. Inhibitory effect of ICI 204219, a potent leukotriene D4 receptor antagonist. *Am Rev Resp Dis*. 1992;145(4):746–749. doi: 10.1164/ajrccm/145.4_Pt_1.746.
33. Surovenko T.N., Glushkova E.F. New look on specific immunotherapy in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(16):134–140. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-134-140.
34. Ducharme F.M., Noya F.J., Allen-Ramey F.C., Maiese E.M., Gingras J., Blais L. Clinical effectiveness of inhaled corticosteroids versus montelukast in children with asthma: prescription patterns and patient adherence as key factors. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(1):111–119. doi: 10.1185/03007995.2011.640668.
35. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaitov R.M., Il'ina N.I., Kurbacheva O.M., Novik G.A. et al. *Bronchial asthma in children. Clinical guidelines*. Moscow; 2017. (In Russ.) Available at: https://pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Бронхиальная%20астма%20дети%20СПР%20рубрикатор.v2_2017_обновление.pdf.
36. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Vasil'eva O.S., Geppe N.A. et al. *Bronchial asthma. Clinical guidelines*. Moscow; 2019. (In Russ.) Available at: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhast-ma_2019.pdf.
37. Chauhan B.F., Ducharme F.M. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(5):CD002314. doi: 10.1002/14651858.CD002314.pub3.
38. Castro-Rodriguez J.A., Rodriguez-Martinez C.E., Ducharme F.M. Daily inhaled corticosteroids or montelukast for preschoolers with asthma or recurrent wheezing: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(12):1670–1677. doi: 10.1002/ppul.24176.
39. Sol I.S., Kim Y.H., Kim S.Y., Choi S.H., Kim J.D., Kim B.O. et al. Prescription Patterns and Burden of Pediatric Asthma in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(2):280–290. doi: 10.4168/aair.2019.11.2.280.
40. Kim C.K., Callaway Z., Choi J., Kim H.B., Kwon E.M., Chang Y.S. et al. Multicenter Adherence Study of Asthma Medication for Children in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(2):222–230. doi: 10.4168/aair.2019.11.2.222.
41. Muijsers R.B., Noble S. Spotlight on montelukast in asthma in children 2 to 14 years of age. *Am J Respir Med*. 2002;1(3):225–228. doi: 10.1007/BF03256612.
42. Walia M., Lodha R., Kabra S.K. Montelukast in pediatric asthma management. *Indian J Pediatr*. 2006;73(4):275–282. doi: 10.1007/BF02825818.
43. Kurbacheva 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.) doi: 10.36691/RJA298.
44. *Montelukast for Sleep Apnea: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost Effectiveness, and Guidelines*. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24741731/.
45. Davino-Chiovatto J.E., Oliveira-Junior M.C., MacKenzie B., Santos-Dias A., Almeida-Oliveira A.R., Aquino-Junior J.C.J. et al. Montelukast, Leukotriene Inhibitor, Reduces LPS-Induced Acute Lung Inflammation and Human Neutrophil Activation. *Arch Bronconeumol*. 2019;55(11):573–580. doi: 10.1016/j.arbres.2019.05.003.
46. Di Gennaro A., Haeggström J.Z. The leukotrienes: immune-modulating lipid mediators of disease. *Adv Immunol*. 2012;116:51–92. doi: 10.1016/B978-0-12-394300-2.00002-8.
47. Grainger J., Drake-Lee A. Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 2006;31(5):360–367. doi: 10.1111/j.1749-4486.2006.01276.x.
48. Nayak A., Langdon R.B. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review. *Drugs*. 2007;67(6):887–901. doi: 10.2165/00003495-200767060-00005.

Информация об авторах:

Глушкова Евгения Федоровна, врач аллерголог-иммунолог поликлинического отделения, Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: glushkovaef@gmail.com
Суровенко Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор Института педиатрии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, ул. Острякова, д. 2; e-mail: Tatiana.Surovenko@gmail.com

Information about the authors:

Evgeniya F. Glushkova, Allergist-Immunologist, Outpatient Department, National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: glushkovaef@gmail.com
Tatiana N. Surovenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University; 2, Ostriakov St., Vladivostok, 690002, Russia; e-mail: Tatiana.Surovenko@gmail.com

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-214-219

Внебольничные пневмонии у детей в эпоху пандемии COVID-19. Что изменилось?

О.В. Зайцева[1,2]✉, e-mail: olga6505963@yandex.ru, **С.В. Зайцева[1,3], Э.Э. Локшина[1], Д.В. Хаспеков[2], Н.В. Ткаченко[2], Н.А. Шолохова[1,2], Е.В. Куликова[1], Х.Ю. Симановская[1], А.Ю. Томилова[3], А.Т. Баркинхоев[2], Т.Ю. Беляева[2]**

[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

[3] Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства; 115409, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 20

Резюме

В период пандемии COVID-19 остро встал вопрос о диагностике и рациональной терапии внебольничной пневмонии у детей. Это обусловлено сложностями верификации диагноза внебольничной пневмонии в амбулаторном звене, особенностями интерпретации поражений органов дыхания. В статье представлены клинические случаи внебольничной пневмонии у детей, госпитализированных в пульмонологическое отделение педиатрического стационара.

Клинический случай 1. Ребенок 5 лет, анамнез болезни: заболела остро, 28.11.20 г. появилась боль в горле и лихорадка до 39,0 °С. Получала Кагоцел, Мирамистин, Нурофен. ПЦР на COVID-19 от 08.12.20 г. – положительный, от 18.12.2020 г., 22.12.2020 г., 20.01.2021 г. – отрицательный. Иммуноферментный анализ (ИФА) 23.12.20 г.: IgM – 4,47, IgG – 255,25. УЗИ легких и плевральной полости: эхопризнаки резко выраженного интерстициального синдрома, массивного фибринотораксa с обеих сторон, косвенные признаки бронхоплевральных свищей; рентгенография легких: двусторонняя полисегментарная пневмония, двусторонний гидроторакс, двусторонний фибринотораксс, без выраженной динамики; КТ с в/в контрастированием: КТ-картина гидроторакса слева, гидропневмоторакса справа, плеврита с обеих сторон, компрессионный ателектаз сегментов нижних долей обоих легких. Без выраженной динамики. *Лечение.* Плевральные пункции, торакоцентез; антибактериальная терапия, антимикотики, инфузионная терапия, иммунотерапия, частичное парентеральное питание. На фоне проведенной терапии получена положительная динамика. Также приведены клинические примеры: ребенок 8 лет с подозрением на новую коронавирусную инфекцию и ребенок 5 лет с двусторонней полисегментарной пневмонией.

Ключевые слова: внебольничные пневмонии, диагностика, дети, антибактериальная терапия, COVID-19

Для цитирования: Зайцева О.В., Зайцева С.В., Локшина Э.Э., Хаспеков Д.В., Ткаченко Н.В., Шолохова Н.А., Куликова Е.В., Симановская Х.Ю., Томилова А.Ю., Баркинхоев А.Т., Беляева Т.Ю. Внебольничные пневмонии у детей в эпоху пандемии COVID-19. Что изменилось? *Медицинский совет.* 2021;(1):214–219. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-214-219.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Community-acquired pneumonia in children in the era of the COVID-19 pandemic. What has changed?

Olga V. Zaytseva [1,2]✉, e-mail: olga6505963@yandex.ru, **Svetlana V. Zaytseva [1,3], Evelina E. Lokshina [1], Dmitriy V. Khaspekov [2], Nadezhda V. Tkachenko [2], Natalya A. Sholokhova [1,2], Elena V. Kulikova [1], Khilda Yu. Simonovskaya [1], Anna Yu. Tomilova [3], Adam T. Barkinkhoev [2], Tatyana Yu. Belyaeva [2]**

[1] Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

[2] Children's State Hospital of St. Vladimir; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia

[3] Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency; 20, Moskvorechye St., Moscow, 115409, Russia

Abstract

During COVID-19 pandemic the issue of diagnosis and rational therapy of community-acquired pneumonia in children became acute. This is caused by difficulties in verification of the diagnosis of community-acquired pneumonia in the outpatient department, peculiarities of interpretation of the respiratory system lesions. The article presents clinical cases of community-acquired pneumonia in children admitted to the pulmonology department of a pediatric hospital.

Clinical case 1. 5-year-old child, medical history: acutely fell ill, on 28.11.20, had a sore throat and fever up to 39.0 C. Received Kagocel, Miramistin, Nurofen. PCR for COVID-19 on 08.12.20 was positive, on 18.12.2020, 22.12.2020, 20.01.2021 - negative. Immunoassay (ELISA) on 12.23.20: IgM - 4.47, IgG - 255.25. Lung and pleural cavity ultrasound: echo signs of sharply pronounced interstitial syndrome, massive fibrinothorax on both sides, indirect signs of bronchopleural fistulas; lung radiography: bilateral polysegmental pneumonia, bilateral hydrothorax, bilateral fibrinothorax, with no marked progression; CT scan with IV contrast: CT picture of hydrothorax on the left, hydropneumothorax on the right, pleurisy on both sides, compression atelectasis of lower lobe segments of both lungs. With no marked progression. Treatment. Thoracentesis; antibiotic therapy, antimycotics, infusion therapy, immunotherapy, partial parenteral nutrition. Against the background of the therapy, positive dynamics was obtained. Clinical examples are also given: an 8-year-old child with suspected new coronavirus infection and a 5-year-old child with bilateral polysegmental pneumonia.

Keywords: community-acquired pneumonia, diagnostics, children, antibiotic therapy, COVID-19

© Зайцева О.В., Зайцева С.В., Локшина Э.Э., Хаспеков Д.В., Ткаченко Н.В., Шолохова Н.А. и др., 2021

For citation: Zaytseva O.V., Zaytseva S.V., Lokshina E.E., Khaspekov D.V., Tkachenko N.V., Sholokhova N.A., Kulikova E.V., Simonovskaya Kh. Yu., Tomilova A.Yu., Barkinkhoev A.T., Belyaeva T.Yu. Community-acquired pneumonia in children in the era of the COVID-19 pandemic. What has changed? *Medical Council = Meditsinskiy sovet.* 2021;(1):214–219. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-214-219.

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

ВВЕДЕНИЕ

Внебольничные пневмонии (ВП) у детей по-прежнему остаются актуальной проблемой. В период пандемии бактериальные возбудители сохраняют свои лидирующие позиции в этиологии ВП у детей. В то же время особенно важно помнить о существовании вирусных поражений легких в период пандемии COVID-19. Многочисленные международные и отечественные публикации свидетельствуют о специфических изменениях в легких у пациентов при инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [1, 2]. Пульмонологи отмечают, что термин «пневмония» совершенно не отражает клинико-рентгенологические и морфологические признаки патологического процесса, наблюдающегося при вирусном поражении легких вирусом SARS-CoV-2. Рекомендуется говорить о вирусном поражение легких – пневмоните или интерстициопатии, что существенно меняет терапевтические подходы ведения пациентов и ограничивает необходимость применения у них антибактериальных препаратов [3].

В педиатрической практике достоверно известно, что SARS-CoV-2 у детей младшего возраста протекает в виде легкого течения респираторного заболевания [4–6]. Только небольшая часть педиатрических пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 требует интенсивной терапии, а смертность у детей значительно ниже, чем у взрослых [7, 8].

Принимая во внимание сложности диагностического поиска у пациентов с ВП, представляем вашему вниманию несколько клинических примеров диагностики и выбора этиотропной терапии у ребенка в период пандемии новой коронавирусной инфекции.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Эвелина К., 5 лет. Анамнез жизни: девочка от 4-й беременности, физиологических 3-х родов, к груди приложена сразу, раннее развитие без особенностей, вакцинирована по календарю. Хронических заболеваний нет. Семейный анамнез не отягощен. Болеет респираторными инфекциями 3–4 раза в год, посещает детсад с 3-летнего возраста.

Анамнез болезни: заболела остро, 28.11.20 г. появилась боль в горле и лихорадка до 39,0 °С. Получала Кагоцел, Мирамистин, Нурофен.

Лихорадка сохранялась 8 дней. 06.12.20 г. появилась одышка. Осмотрена педиатром. Госпитализирована 06.12.20 г. в районную больницу, переведена в ДГКБ г. Тулы 7.12.20 г., где находилась с диагнозом «Интерстициальная пневмония, двусторонний плеврит». Получала антибактериальную терапию, проведен двусторонний торакоцентез. ПЦР на COVID-19 от 08.12.20 г. – положительный, от 18.12.20 г., 22.12.20 г., 20.01.21 г. – отрицательный; ИФА 23.12.20 г. – IgM – 4,47, IgG – 255,25.

Переведена в ДГКБ св. Владимира г. Москвы 22.12.20 г. с диагнозом «Двусторонняя деструктивная пневмония, острая дыхательная недостаточность. Двусторонний пиопневмоторакс. Пиоторакс с фистулой. Состояние после торакоцентеза. Острая респираторная недостаточность».

При поступлении состояние тяжелое. Сознание ясное. Кожные покровы чистые, бледные. Дефицит массы более 20%. Дыхание самостоятельное, ЧДД 36/мин, аускультативно жесткое, ослабленное в нижнелатеральных отделах с обеих сторон, хрипов нет. FIO2 21%, SPO2 95%. Гемодинамика стабильная. PS 134/мин, АД 115/67. Живот мягкий, безболезненный. Мочеиспускание в норме.

УЗИ легких и плевральной полости 22.12.20 г.

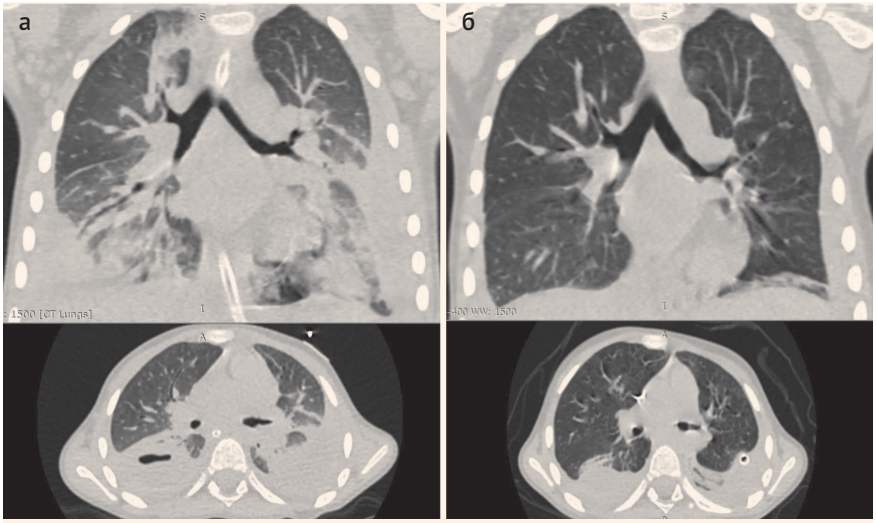
Эхопризнаки резко выраженного интерстициального синдрома, массивного фибринотораксa с обеих сторон, косвенные признаки бронхоплевральных свищей.

Рентгенография легких

22–25–27.12.20 г. – двусторонняя полисегментарная пневмония. Двусторонний гидроторакс. Двусторонний фибринотораксс. Без выраженной динамики.

20.01.21 г. – двусторонняя полисегментарная пневмония. Положительная динамика.

Рисунок 1. Клинический случай 1. Эвелина К., 5 лет
Figure 1. Clinical case 1. Evelina K., 5 years old



а) МСКТ с контрастным усилением от 28.12.20 г.; коронарный и аксиальный сканы. Визуализируется гидроторакс слева и гидропневмоторакс справа, плеврит, множественные участки интерстициальных изменений по типу «матового стекла» в обоих легких;
б) МСКТ через 16 дней; коронарный и аксиальный сканы.

КТ с в/в контрастированием

28.12.20 г. – КТ-картина гидроторакса слева, гидропневмоторакса справа, плеврита с обеих сторон. Компрессионный ателектаз сегментов нижних долей обоих легких. Без выраженной динамики (*рис. 1а, б*).

Трахеобронхоскопия 28.12.20 г., 14.01.21 г. – двусторонний гнойный эндобронхит.

Лабораторные показатели: нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, ускоренное СОЭ, значительно повышены провоспалительные цитокины, СРБ, прокальцитонин. Иммуноглобулины сыворотки крови соответствуют возрастной норме. Диаскин-тест отрицательный.

Лечение. Плевральные пункции, торакоцентез 27.12.20 г., 28.12.20 г.

Антибактериальная терапия: ванкомицин, цефоперазон + сульбактам, левофлоксацин в/в, цефепим. Антимикотики: микафунгин, флуконазол. Инфузионная терапия. Иммунотерапия. Частичное парентеральное питание.

На фоне проведенной терапии получена положительная динамика.

Ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра по месту жительства

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует крайне неблагоприятное течение внебольничной пневмонии у соматически здорового ребенка, что, наиболее вероятно, связано с течением инфекции COVID-19, отсутствием своевременной противовирусной терапии (необходимо отметить, что Кагоцел, который лихорадящий ребенок получал 8 дней, не является противовирусным препаратом), поздней госпитализацией ребенка.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Константин М., 8 лет, мать ребенка обратилась к педиатру с жалобами на высокую лихорадку в течение 3 сут., кашель.

Из анамнеза жизни известно, что мальчик от молодых здоровых родителей. Наследственность не отягощена. Ребенок от первой физиологической беременности, срочных самостоятельных родов. Вес при рождении 3 540 г, рост 51 см. На грудном вскармливании находился до 1 года. Раннее развитие соответствовало возрасту. Привит по графику. Диаскин-тест отрицателен. Перенесенные заболевания – частые острые респираторные заболевания, ветряная оспа в возрасте 3 лет.

Эпидемиологический анамнез: мальчик организованный – посещает школу. Неделю назад вернулись из отпуска – отдыхал с родителями в Танзании, где перенес острый назофарингит. На период заболевания получал самостоятельно назначенный препарат цефуроксима аксетил в течение 4 сут. По возвращении проведено исследование ПЦР на SARS-CoV-2. Результат отрицателен.

Анамнез заболевания: настоящее заболевание в течение 3 сут. Ребенок заболел остро с повышением температуры тела до 38,5 °С, в первые сутки появился сухой кашель. В семье у родственников на момент осмотра симптомов заболевания не выявлено.

При осмотре – состояние средней тяжести. Температура 37,8 °С. Правильного телосложения, удовлетворительного питания. Вес 25 кг, рост 124 см. Кожные покровы бледные, чистые, влажные. Слизистые чистые, небные миндалины 2–3-й степени, чистые. Умеренная гиперемия дужек. Периферические лимфоузлы 2-й степени, единичные, безболезненные. ЧСС – 94 в минуту. Область сердца не изменена. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Перкуссия не проводилась. При аускультации жесткое дыхание проводится симметрично во все отделы легких, хрипов нет. ЧД – 24 в минуту. Сатурация кислорода 97%. Живот мягкий, доступен во всех отделах, безболезненный. Симптом поколачивания по поясничной области отрицателен с обеих сторон. Мочеиспускание свободное. Стул оформленный.

С учетом эпидемиологического анамнеза клинических симптомов и данных осмотра врач заподозрил у ребенка новую коронавирусную инфекцию. Рекомендовано повторить ПЦР на SARS-CoV-2, в терапии назначены жаропонижающие препараты (парацетамол), обильное питье.

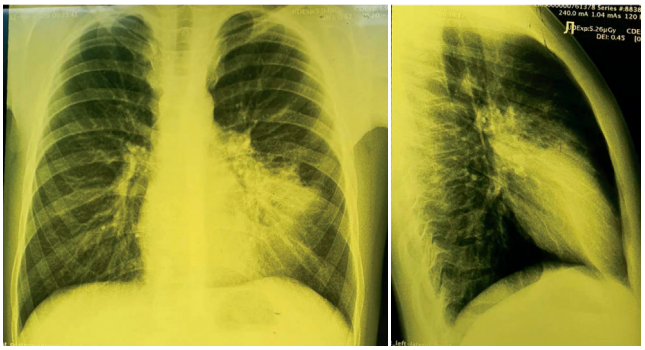
На фоне терапии появилась слабость, потливость и на 5-е сут. от начала заболевания стойкая лихорадка до 39 °С, которая плохо снижалась на фоне жаропонижающей терапии.

При повторном осмотре изменений со стороны легких педиатр выявил снижение сатурации кислорода до 93% и локальные симптомы со стороны легких – ослабление перкуторного звука и мелкопузырчатые влажные хрипы в нижних отделах слева. С учетом длительности клинической картины (кашель, лихорадка 7 сут.), лабораторных данных (лейкоцитоз, гранулоцитоз, ускоренное СОЭ) снижение сатурации кислорода по данным пульсоксиметрии – SatO2 составило 93%.

При обследовании было выявлено – в клиническом анализе крови на 7-е сут. от начала заболевания: гемоглобин – 118 г/л, эритроциты 4,13–1012/л, лейкоциты 18,9–109/л, лимфоциты 24%, нейтрофилы 72%, моноциты 4%, СОЭ 44 мм/ч. ПЦР на SARS-CoV-2 отрицательный.

По данным рентгенограммы грудной клетки, выполненной на 8-е сут. от начала заболевания, выявлены

Рисунок 2. Клинический случай 2. Константин М., 9 лет. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента до терапии
Figure 2. Clinical case 2. Konstantin M., 9 years old. Patient's chest X-ray after antibiotic therapy



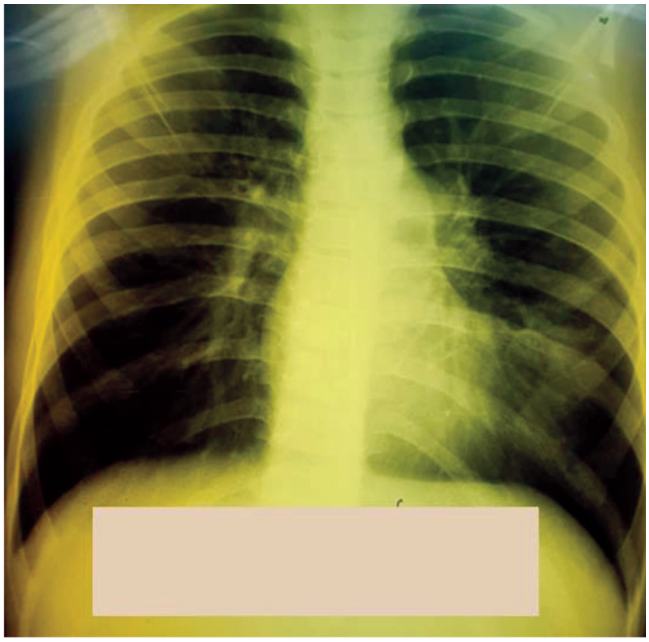
инфильтративные изменения в области нижней доли слева (*рис. 2*). С учетом клинико-лабораторных и инструментальных данных ребенку был установлен диагноз внебольничной нижнедолевой левосторонней пневмонии, ДН 1-й степени.

В соответствии с установленным диагнозом была рекомендована антибактериальная терапия. С учетом установленных факторов риска наличия антибиотикорезистентных патогенов (частые острые респираторные заболевания в анамнезе, путешествие в другую климатическую зону, получал антибактериальную терапию в предшествующие 2 нед.) стартовым препаратом антибактериальной терапии решено выбрать ингибиторозащищенные аминопенициллины: амоксиклав в стандартной дозе (45–60 мг/кг/сут) – Амоксиклав® 400 мг + 31,25 мг/5 мл, суспензия 7,5 мл, 2 раза в сутки.

На фоне терапии на 3-и сут. у ребенка снизилась температура до субфебрильных цифр, улучшилось самочувствие. Антибактериальная терапия была продолжена

● ***Рисунок 3.*** Клинический случай 2. Константин М., 9 лет. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента после антибактериальной терапии

● ***Figure 3.*** Clinical case 2. Konstantin M., 9 years old. Patient's chest X-ray before therapy



до 7 сут. На фоне терапии получена положительная клинико-лабораторная и рентгенологическая динамика (*рис. 3*). Необходимо отметить, что изменения на рентгенограмме легких отстают от клинико-лабораторной динамики и не являются показанием для продолжения антибактериальной терапии. Ребенку рекомендован реабилитационный курс – массаж грудной клетки, дыхательная гимнастика.

Заключение. Данный клинический пример демонстрирует сложности диагностики внебольничной пневмонии в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Первоначальный диагноз с подозрением на коронавирусную инфекцию не подтвердился. Своевременный диагноз внебольничной пневмонии бактериальной этиологии, назначение адекватного антибактериального препарата (амоксициллин + клавулановая кислота с учетом наличия резистентной флоры у ребенка, недавно вернувшегося из длительного путешествия) обеспечили неосложненное течение заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Василиса, 5 лет. Анамнез жизни: родилась в срок, здоровой. Раннее развитие без особенностей. Вакцинирована по календарю. Наблюдается эндокринологом с диагнозом «Экзогенно-конституциональное ожирение 1–2-й степени».

Болеет респираторными инфекциями редко, посещает детсад с 3 лет. Со слов мамы, антибиотики никогда не получала. В октябре 2020 г. – семейный контакт по COVID-19. По словам матери, клинических проявлений респираторного заболевания не было.

Обследование на коронавирус: ПЦР от 04.11.20 г. отрицательный. Анамнез болезни: 20.11.20 г. появились жалобы на кашель.

С 21.11.20 г. высоко лихорадит, температура 38,5–39 °С.

22.11.20 г. осмотрена педиатром, выставлен диагноз «ОРВИ, бронхит».

24.11.20 г. появилось нарастание симптомов одышки, кашля.

25.11.20 г. госпитализирована в ДГКБ св. Владимира.

Обследование на SARS-CoV-2: 25.11.20 г. ПЦР отрицательный, ИФА — IgM отрицательный, IgG – 187,56.

При поступлении состояние тяжелое, что обусловлено наличием дыхательной недостаточности 2-й степени, инфекционного токсикоза. Сознание ясное. Переведена на дотацию кислорода (лицевая маска, сатурация 99%, без дотации 92%).

Катаральных явлений нет, кожа, слизистые чистые. В легких аускультативно дыхание справа ослаблено, диффузные сухие и крепитирующие хрипы, ЧДД 30/мин, ЧСС 132/мин, АД 100/66. Гемодинамика стабильная. Живот мягкий, б/б. Физиологические отправления в норме.

Лабораторные показатели: нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, СОЭ 35, СРБ 165, Д-димер 2465, фибриноген 7,76. Диаскин-тест отрицательный.

Рентгенография легких

25.11.20 г. Двусторонняя полисегментарная пневмония, деструктивная пневмония справа. Рентгенологическая картина может соответствовать объемному образованию правой половины грудной полости (средостения?).

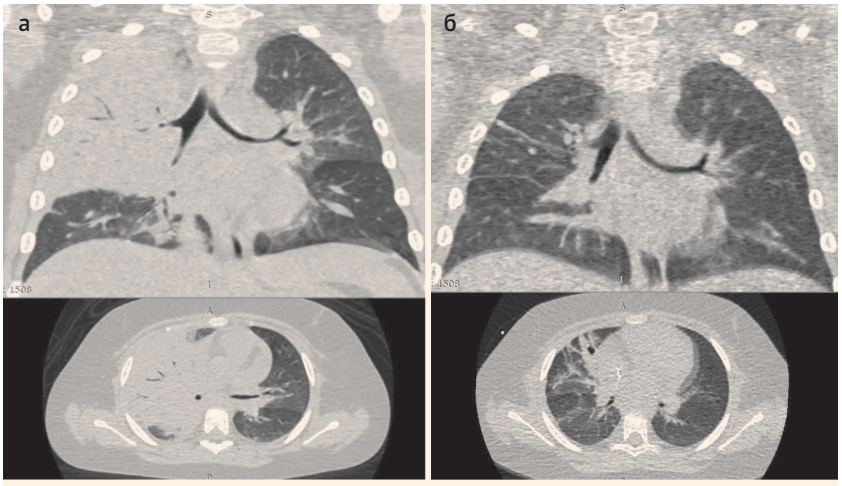
27.11.20 г. Течение двусторонней полисегментарной пневмонии с некоторой положительной динамикой.

02.12.20 г. Течение двусторонней пневмонии с некоторой положительной динамикой.

КТ органов грудной полости

25.11.20 г. КТ-картина двусторонней полисегментарной пневмонии.

● ***Рисунок 4.*** Клинический случай 3. Василиса, 5 лет
● ***Figure 4.*** Clinical case 3. Vasilisa, 5 years old



а) МСКТ 28.12.20 г.; коронарный и аксиальный сканы. Визуализируется тотальное снижение пневматизации верхней и средней долей правого легкого без уменьшения объема легкого; множественные участки интерстициальных изменений по типу «матового стекла» в обоих легких;
б) МСКТ через 14 дней; коронарный и аксиальный сканы.

09.12.20 г. КТ-картина деструктивной пневмонии справа. Слева инфильтративные изменения не определяются (*рис. 4а, б*).

Лечение. Антибактериальная терапия: ванкомицин, ампициллин-сульбактам, цефоперазон + сульбактам, имипенем + циластатин. Инфузионная терапия. Иммунотерапия. Физиотерапия.

На фоне терапии получена положительная клинико-лабораторная динамика. Ребенок был выписан из стационара 11.12.20 г. в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового педиатра.

Заключение. Данный клинический пример демонстрирует тяжелое течение внебольничной пневмонии у ребенка, ранее перенесшего бессимптомную форму инфекции COVID-19. Можно предположить, что последствия коронавирусной инфекции оказали влияние на иммунную систему соматически здорового ребенка и явились предрасполагающим фактором для развития тяжелой внебольничной пневмонии. Впрочем, данное предположение необходимо подтвердить другими клиническими наблюдениями. В этом случае дети, перенесшие инфекцию COVID-19, в т. ч. и бессимптомную, могут стать группой риска развития бактериальных осложнения при последующих ОРВИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данные клинические случаи демонстрируют, что в эпоху пандемии взгляды на внебольничную пневмонию претерпели некоторые изменения: несмотря на то что представления об этиологических факторах остаются прежними, возрастает роль резистентных к антибактериальной терапии возбудителей [9]. В определенной мере этому послужило бесконтрольное назначение антибиотиков пациентам с COVID-19 [10]. Важно помнить, что наличие симптомов «матового стекла» при КТ-исследовании не служит показанием к назначению антибиотиков, в то время как клинико-лабораторные признаки бактериальной инфекции являются более значимыми критериями для решения вопроса о применении антимикробной терапии.

Пациенты, заболевшие инфекцией COVID-19, должны как можно раньше получить терапию противовирусными препаратами прямого действия, что может существенно улучшить прогноз заболевания.

Дети, перенесшие инфекцию COVID-19, в т. ч. и бессимптомно, в течение нескольких последующих месяцев могут иметь более высокий риск развития бактериальных осложнений при последующих ОРЗ, что необходимо учитывать в схемах терапии и реабилитации.

Поступила / Received 11.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 26.01.2021
Принята в печать / Accepted 27.01.2021

Список литературы

1. Александрович А.С., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д., Баранов А.А., Батышева Т.Т., Вашакмадзе Н.Д. и др. *Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 (03.07.2020).* Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf.
2. Синицын В.Е., Тюрин И.Е., Митьков В.В. Временные согласительные методические рекомендации Российского общества рентгенологов и радиологов (РОРР) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) «Методы лучевой диагностики пневмонии при новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 2). *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2020;101(2):72–89. doi: 10.20862/0042-4676-2020-101-2-72-89.
3. Зайцев А.А. COVID-19: дискуссионные аспекты ведения пациентов. *Терапия*. 2020;(5):20–24. doi: 10.18565/therapy.2020.5.20-24.
4. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020;109(6):1088–1095. doi: 10.1111/apa.15270.
5. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y.Y., Qu J. et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med*. 2020;382:1663–1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
6. Parri N., Lenge M., Buonsenso D. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. *N Engl J Med*. 2020;383(2):187–190. doi: 10.1056/NEJMc2007617.
7. Shekerdemian L.S., Mahmood N.R., Wolfe K.K., Riggs B.J., Ross C.E., McKiernan C.A. et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr*. 2020;174(9):868–873. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948.
8. Pathak E.B., Salemi J.L., Sobers N., Menard J., Hambleton I.R. COVID-19 in children in the United States: intensive care admissions, estimated total infected, and projected numbers of severe pediatric cases in 2020. *J Public Health Manag Pract*. 2020;26(4):325–333. doi: 10.1097/PHH.0000000000001190.
9. Белевский А.С., Журавлева М.В., Каменева Т.Р., Безлепко Е.А., Родионов Б.А, Митрохин С.Д. и др. *Алгоритм назначения антибактериальной терапии при SARS-CoV-2-ассоциированном повреждении легких у пациентов с COVID-19*. М.; 2020. 13 с.
10. Малеев В.В., Зайцев В.В., Яковлев С.В., Козлов Р.С., Сидоренко С.В., Белевский А.С. и др. *О применении антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Совместное обращение к врачебному сообществу России.* Режим доступа: https://omnidoctor.ru/press-center/partner-1/obrashchenie-k-vrachebnomu-soobshchestvu-rossii-o-primenenii-antibakterialnoy-terapii-u-patsientov-s.

References

1. Aleksandrovich A.S., Alekseeva E.I., Bakradze M.D., Baranov A.A., Batysheva T.T., Vashakmadze N.D. et al. *Peculiarities of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children. Version 2 (03.07.2020).* (In Russ.) Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf.
2. Sinitsyn V.E., Tyurin I.E., Mitkov V.V. Consensus Guidelines of Russian Society of Radiology (RSR) and Russian Association of Specialists in Ultrasound Diagnostics in Medicine (RASUDM) "Role of Imaging (X-ray, CT and US) in Diagnosis of COVID-19 Pneumonia" (version 2). *Vestnik rentgenologii i radiologii = Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2020;101(2):72–89. (In Russ.) doi: 10.20862/0042-4676-2020-101-2-72-89.
3. Zaitzev A.A. COVID-19: controversial aspects of patients' curation. *Therapiya = Therapy.* 2020;(5):20–24. doi: 10.18565/therapy.2020.5.20-24.
4. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020;109(6):1088–1095. doi: 10.1111/apa.15270.
5. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y.Y., Qu J. et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020;382:1663–1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
6. Parri N., Lenge M., Buonsenso D. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. *N Engl J Med.* 2020;383(2):187–190. doi: 10.1056/NEJMc2007617.
7. Shekerdemian L.S., Mahmood N.R., Wolfe K.K., Riggs B.J., Ross C.E., McKiernan C.A. et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr.* 2020;174(9):868–873. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948.
8. Pathak E.B., Salemi J.L., Sobers N., Menard J., Hambleton I.R. COVID-19 in children in the United States: intensive care admissions, estimated total infected, and projected numbers of severe pediatric cases in 2020. *J Public Health Manag Pract.* 2020;26(4):325–333. doi: 10.1097/PHH.0000000000001190.
9. Belevskiy A.S., Zhuravleva M.V., Kameneva TR., Bezlepko E.A., Rodionov B.A, Mitrokhin S.D. et al. *Algorithm for prescribing antibiotic therapy for SARS-CoV-2-induced lung injury in patients with COVID-19.* Moscow; 2020. 13 c. (In Russ.).
10. Maleev V.V., Zaytsev V.V., Yakovlev S.V., Kozlov R.S., Sidorenko S.V., Belevskiy A.S. et al. *On the use of antibiotic therapy in patients with the new COVID-19 coronavirus infection. Joint appeal to the Russian medical community.* (In Russ.) Available at: https://omnidoctor.ru/press-center/partner-1/obrashchenie-k-vrachebnomu-soobshchestvu-rossii-o-primenenii-antibakterialnoy-terapii-u-patsientov-s/

Информация об авторах:

Зайцева Ольга Витальевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0003-3426-3426; e-mail: olga6505963@yandex.ru

Зайцева Светлана Владимировна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; врач-пульмонолог, Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства; 115409, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 20; ORCID: 0000-0003-1685-234X; e-mail: zcv16@mail.ru

Локшина Эвелина Эдуардовна, к.м.н., профессор кафедры педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0001-6006-7846; e-mail: elokshina@yandex.ru

Хаспеков Дмитрий Викторович, заведующий торакальным хирургическим отделением, Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; e-mail: khaspekov@mail.ru

Ткаченко Надежда Витальевна, врач-педиатр торакального хирургического отделения, Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; e-mail: dgkbsv@zdrav.mos.ru

Шолохова Наталья Александровна, к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; заведующая отделением лучевой диагностики, Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; e-mail: sholohova@bk.ru

Куликова Елена Вильевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: ev_kulikova@mail.ru

Симоновская Хильда Юрьевна, ассистент кафедры педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: hildas@yandex.ru

Томилова Анна Юрьевна, к.м.н., заведующая аллергологическим отделением, Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства; 115409, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 20; e-mail: anhen_lily@mail.ru

Баркинхоев Адам Тарханович, врач-рентгенолог, Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; e-mail: dgkbsv@zdrav.mos.ru

Беляева Татьяна Юрьевна, заместитель главного врача по лечебной работе, Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; e-mail: dgkbsv@zdrav.mos.ru

Information about the authors:

Olga V. Zaytseva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0003-3426-3426; e-mail: olga6505963@yandex.ru

Svetlana V. Zaytseva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; pulmonologist, Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency; 20, Moskvorechye St., Moscow, 115409, Russia; ORCID: 0000-0003-1685-234X; e-mail: zcv16@mail.ru

Evelina E. Lokshina, Cand. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0001-6006-7846; e-mail: elokshina@yandex.ru

Dmitriy V. Khaspekov, Head of the Thoracic Surgery Unit, Children's State Hospital of St. Vladimir; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; e-mail: khaspekov@mail.ru

Nadezhda V. Tkachenko, Pediatrician of the Thoracic Surgery Unit, Children's State Hospital of St. Vladimir; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; e-mail: dgkbsv@zdrav.mos.ru

Natalya A. Sholokhova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Diagnostic Radiology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; Head of the Department of Diagnostic Radiology, Children's State Hospital of St. Vladimir; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; e-mail: sholohova@bk.ru

Elena V. Kulikova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: ev_kulikova@mail.ru

Khilda Yu. Simonovskaya, Assistant Professor of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: hildas@yandex.ru

Anna Yu. Tomilova, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Allergology Department, Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency; 20, Moskvorechye St., Moscow, 115409, Russia; e-mail: anhen_lily@mail.ru

Adam T. Barkinkhoev, Radiologist, Children's State Hospital of St. Vladimir; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; e-mail: dgkbsv@zdrav.mos.ru

Tatyana Yu. Belyaeva, Deputy Chief Medical Officer for Therapeutic Work, Children's State Hospital of St. Vladimir; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; e-mail: dgkbsv@zdrav.mos.ru

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-220-226

Оригинальная статья / Original article

Роль мультиштаммового иммунопробиотика в неспецифической сезонной профилактике острых респираторных инфекций у часто болеющих детей в организованных коллективах

Л.Д. Панова, ORCID: 0000-0001-7570-7420, e-mail: panov_home@ufacom.ru

Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

Резюме

Введение. Широкая доказательная база многочисленных рандомизированных клинических исследований и метаанализы подтверждают роль нарушения интестинальной микробиоты в развитии различных заболеваний, в т. ч. инфекционного генеза, в грудном возрасте и на более поздних этапах жизни.

Цель. Оценка эффективности мультиштаммового иммунопробиотика в абилитации часто болеющих детей в организованных коллективах в период эпидемиологического неблагополучия по острым респираторным заболеваниям.

Материалы и методы. В открытом сравнительном проспективном клиническом наблюдении в период высокого риска заболеваний респираторными инфекциями – ноябрь-декабрь – приняли участие 93 ребенка старше 3 лет. Дети наблюдались в течение 1,5 мес.: в период приема мультиштаммового комплекса и 1 мес. после отмены препарата. Участники были рандомизированы на две группы: основная (60 детей) получала мультиштаммовый комплекс в максимальной возрастной дозировке (дети с 3 до 12 лет – по 1 капсуле, с 12 лет – по 2 капсулы) 1 раз в день утром в течение 14 дней и группа сравнения (33 ребенка), не получавшая мультипробиотик за этот же период.

Результаты и обсуждение. Установлено, что частота заболеваний на фоне применения мультипробиотика (основная группа – 60 детей) была статистически ниже, а тяжесть болезни легче, чем в группе детей, не получавших данный пробиотик (группа сравнения – 33 ребенка). Ни один ребенок, получавший мультипробиотик, не нуждался во время болезни в антибактериальной терапии за все время наблюдения. Кроме того, частота заболеваемости респираторными инфекциями в основной группе наблюдения в течение месяца после отмены пробиотика была в 4,6 раза ниже, чем в группе сравнения. Побочные эффекты отсутствовали.

Выводы. Полученные результаты позволили автору рекомендовать использование мультиштаммового иммунопробиотика в качестве неспецифического иммуномодулирующего средства с целью сезонной профилактики острых респираторных инфекций, особенно у часто болеющих детей, имеющих высокий риск заражения.

Ключевые слова: мультиштаммовый иммунопробиотик, часто болеющие дети, острые респираторные инфекции, лечение, профилактика

Для цитирования: Панова Л.Д. Роль мультиштаммового иммунопробиотика в неспецифической сезонной профилактике острых респираторных инфекций у часто болеющих детей в организованных коллективах. *Медицинский совет*. 2021;(1):220–226. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-220-226

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The role of multistraine probiotics in non-specific seasonal prevention of acute respiratory infections in children with recurrent URTI in organized teams

Lyudmila D. Panova, ORCID: 0000-0001-7570-7420, e-mail: panov_home@ufacom.ru

Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

Abstract

Introduction. A broad evidence base of numerous randomized clinical trials and meta-analyses asserts the role of intestinal microbiota dysbiosis in the development of various diseases, including those of infectious origin, in infancy and later stages of life.

Purpose. Assessment of the efficacy of a multi-strain immuno-probiotic during rehabilitation of frequently ill children visiting organized groups during the period of epidemiological distress for acute respiratory diseases.

Materials and methods. 93 children older than 3 years of age were enrolled in an open comparative prospective clinical observation during the high-risk respiratory infection period – November, December. Children were observed for 1.5 months during administration of the multi-strain probiotic and 1 month after discontinuation of the probiotic. The subjects were randomized into two groups: the treatment group (60 children) received the multi-strain probiotic in the maximum age-specific dosage variances (children aged 3 to 12 years old – 1 capsule, older than 12 years of age – 2 capsules) once a day in the morning for 14 days and the comparison group (33 children) did not receive the multi-probiotic for the same period.

Results and discussion. It was found that the incidence of disease in children receiving the multi-probiotic (the treatment group – 60 children) was statistically lower, and the disease severity was milder than in the group of children, who did not receive the

© Панова Л.Д., 2021

probiotic (the comparison group – 33 children). Not a single child who received the multi-probiotic in the course of disease did not require antibiotic therapy during the entire observation period. Moreover, the incidence of respiratory infections in the treatment group within a month after discontinuation of the probiotic was 4.6 times lower than in the comparison group. No side effects were reported.

Conclusions. The study results allowed the author to recommend the use of a multi-strain immuno-probiotic as a nonspecific immunomodulatory supplement for the seasonal prevention of acute respiratory infections, especially in frequently ill children at a high risk of infections.

Keywords: multi-strain immune-probiotic, frequently ill children, acute respiratory infections, treatment, preventative care

For citation: Panova L.D. The role of multistramine probiotics in non-specific seasonal prevention of acute respiratory infections in children with recurrent urti in organized teams. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):220–226. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-220-226

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно исследованиям, проведенным Национальным институтом здоровья США (National Institutes of Health NIH), 90% клеток, входящих в состав человеческого организма, принадлежит бактериям различных биотопов, в большей степени кишечника [1–3]. С развитием современной науки возрастает понимание роли кишечной микробиоты и ее воздействия на формирование и поддержание здоровья человека. В настоящее время ученые разных стран получают все новые данные о кишечной микробиоте и ее многогранных гомеостатических функциях – защитной, пищеварительной, метаболической, регуляторной, детоксикационной, иммунобиологической и мн. др. [4–6]. Широкая доказательная база многочисленных рандомизированных клинических исследований и метаанализы подтверждают роль нарушения интестинальной микробиоты в развитии различных заболеваний, в т. ч. инфекционного генеза, в грудном возрасте и на более поздних этапах жизни [4, 6, 7–10]. Значительный вред состоянию микробиоты детей и взрослых наносит прием антибиотиков, которые часто назначаются необоснованно при респираторных инфекциях, увеличивая вероятность развития не только антибиотикоассоциированной диареи, но и метаболических нарушений [11, 12].

С каждым годом возрастает интерес к роли определенных генетически сертифицированных пробиотических штаммов в поддержании функции микробиоты кишечника у детей при различных патологических состояниях [12–18]. Дальнейшее развитие получает концепция штаммоспецифичности и мультиштаммовости пробиотиков, оказывающих трехуровневый эффект – люминальный, эпителиальный и иммунный [13, 18, 19]. Так, было доказано, что Lactobacillus acidophilus NCFM способствует уменьшению кишечных колик, а *Lactobacillus casei* – снижению риска развития антибиотикоассоциированной диареи [17, 20]. Установлено, что *Bifidobacterium animalis Subsp. lactis* Bl-04 и *Lactobacillus rhamnosus* (*LGG*) снижают частоту заболевания острыми респираторными инфекциями, а Bifidobacterium infantis помогают нормализовать частоту дефекации [18, 21–23].

Здоровье ребенка является необходимым фундаментом взрослой жизни. К сожалению, современные дети более восприимчивы к аллергическим и инфекционным заболеваниям [18, 22]. Термин «часто болеющие дети» часто применяется в медицине, однако не является диагнозом. Тем не менее пациенты из данной категории детской популяции требуют особого внимания, т. к. составляют группу риска по формированию хронической патологии уже в школьном возрасте. Частые заболевания у детей дошкольного возраста нарушают компенсаторные возможности иммунной системы и приводят к рецидивирующим инфекциям, способствуя развитию порочного круга. В слизистой кишечника локализовано около 80% иммунокомпетентных клеток, а микробиота кишечника участвует в формировании как местного (активация фагоцитарной активности нейтрофилов и продукция секреторных иммуноглобулинов класса А), так и системного иммунитета [6, 18, 24, 26]. Эксперты Комитета по изучению новых направлений в антимикробной терапии, созданного Национальным исследовательским советом США, предлагают использование пробиотиков с целью коррекции иммунных расстройств [27]. В связи с тем что кишечник является главным органом иммунной системы, отрабатываются стратегии воздействия на иммунный ответ через коррекцию дисбиотических нарушений, особенно у часто болеющих детей [15].

Штаммы пробиотиков, применяемые в педиатрической практике, должны быть не только эффективными, но и абсолютно безопасными, иметь определенные генетические характеристики, кроме того, выбор пробиотиков как средств иммуномодуляции должен основываться строго на принципах доказательной медицины [18, 26]. Ученые США из Йельского университета доказали, что при лечении инфекционной диареи у детей наибольшим эффектом с позиции доказательной медицины обладают штаммы *Lactobacillus rhamnosus (LGG), L. reuteri, L. casei, S. boulardii* [28]. Отечественные и зарубежные исследователи показали, что применение пробиотиков, в т. ч. содержащих Lactobacillus rhamnosus, уменьшают выраженность функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта в постинфекционном периоде [29], а также способствуют уменьшению частоты и продолжительности острых респираторных заболеваний (ОРЗ) [30–33]. Однако кишечник человека колонизирован более 1000 видами бактерий (10^{14} бактериальных клеток), которые сосуществуют в состоянии сложного синбиоза и равновесия, в связи с чем адекватный состав и разнообразие микробиоты кишечника необходимы для поддержания здоровья и адекватного

иммунного ответа [1, 2, 3, 9, 24]. С учетом вышесказанного все большую популярность в комплексной терапии различных заболеваний у детей приобретают мультиштаммовые пробиотические препараты [16, 34–38].

Острые респираторные заболевания занимают ведущее место в структуре общей заболеваемости детского населения и являются самой частой причиной обращения за помощью в детскую поликлинику [30]. Особую опасность для распространения инфекции в организованных коллективах представляют клинически здоровые дети – носители респираторных вирусов, а также взрослые пациенты, предпочитающие переносить легкую простуду «на ногах» [39]. Поиск эффективных и безопасных методов неспецифической иммунопрофилактики заболеваний респираторного тракта у часто болеющих детей (ЧБД), посещающих детский сад или школу, в осенне-зимний период является на сегодняшний день актуальной проблемой.

Цель настоящего исследования – оценка эффективности мультиштаммового иммунопробиотика Бак-Сет® Колд/Флю в абилитации часто болеющих детей (ЧБД) в организованных коллективах в период эпидемиологического неблагополучия по острым респираторным заболеваниям.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытом сравнительном проспективном клиническом наблюдении в период высокого риска заболеваний респираторными инфекциями – ноябрь-декабрь – приняли участие 93 ребенка старше 3 лет. Дети наблюдались в течение 1,5 мес.: в период приема мультиштаммового комплекса и 1 мес. после отмены препарата. В случае заболевания диагноз острой респираторной инфекции (ОРИ) подтверждался на основании клинико-эпидемиологических данных и результатов клинического анализа крови.

Критерии включения в исследование: возраст 3 года и более, частота заболеваний ОРИ 5 и более в год у детей до 5 лет и 4 и более в год у детей старше 5 лет, отсутствие терапии пробиотиками до начала наблюдения, посещение организованного коллектива, согласие родителей, способность родителей адекватно оценивать состояние ребенка и выраженность клинических симптомов. Критерии исключения: возраст до 3 лет; отсутствие частых заболеваний ОРВИ, прием пробиотиков на момент исследования, не посещающие детский сад или школу дети, несогласие родителей, непереносимость препарата.

Участники исследования были рандомизированы на две группы: основная (60 детей) получала Бак-Сет® Колд/Флю в максимальной возрастной дозировке (дети с трех до 12 лет – по 1 капсуле, с 12 лет – по 2 капсулы) 1 раз в день утром в течение 14 дней и группа сравнения (33 ребенка), не получавшая мультипробиотик за этот же период. Группы были практически сопоставимы по возрасту: в основной группе 52,5% (21 ребенок) составляли дети с 3 до 6 лет, 47,5% – старше 7 лет; в группе сравнения – 54,5% (18 детей) и 45,5% соответственно; полу: мальчиков в основной группе было 57,5%, в группе сравнения – 51,5%. Почти треть детей (более 27%) в каждой группе были извлечены путем операции кесарева сечения. Большинство детей в основной группе (67,5%) вскармливалось до года грудным молоком, в группе сравнения только 36,4% младенцев были на грудном вскармливании, 24,2% – на смешанном. Преморбидный фон был отягощен атопией у 31,2% (29 пациентов) с одинаковой частотой в обеих группах. Все дети были организованны. Сопоставимость групп допускала проведение сравнительной оценки результатов наблюдения и определения достоверности различий.

Оценка клинической эффективности, безопасности и переносимости иммунопробиотика Бак-Сет® Колд/Флю проводилась на основании данных осмотра врача и анкет, которые заполнялись матерями детей. В анкету включались следующие критерии: переносимость пробиотика (сыпь, тошнота, метеоризм, кишечные колики), аппетит, характер носового дыхания, характер стула. Анализировали частоту заболеваний на фоне приема препарата и в течение месяца после его отмены. В случае заболевания оценивали при ежедневном осмотре до выздоровления динамику клинических симптомов, продолжительность и тяжесть инфекции, характер лихорадки, потребность в антибактериальной терапии. Мониторинг переносимости мультипробиотика проводился ежедневно с оценкой по пятибалльной шкале. В случае регистрации индивидуальной непереносимости планировали отмену приема препарата. Основным критерием эффективности считалось количество эпизодов ОРИ в течение последующего месяца после отмены Бак-Сета Колд/Флю. Размер выборки был достаточным для формулирования выводов.

Статистическая обработка результатов исследования была проведена с использованием современных программных пакетов математического анализа: Microsoft Excel 2010 и Statistica 10.0. Для оценки достоверности различий применялся t-тест для независимых групп с поправкой Бонферрони; достоверность различий относительных показателей оценивалась по критерию χ^2 (для малых групп – по тесту Фишера). Различие средних величин считалось достоверным при уровне значимости $p < 0,05$.

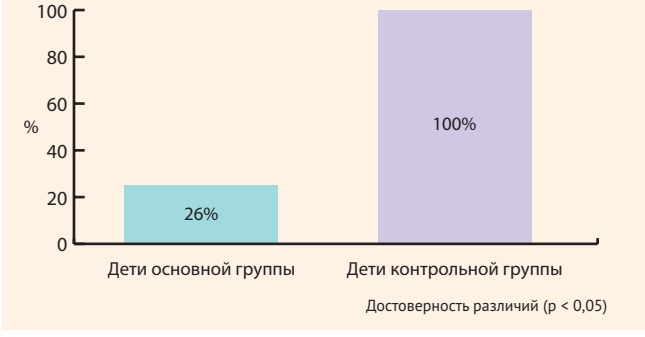
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Бак-Сет® производится в Великобритании компанией ADM PROTEXIN. На российском фармацевтическом рынке новый мультиштаммовый иммунопробиотический комплекс Бак-Сет® Колд/Флю был зарегистрирован в 2020 г. В Бак-Сет® Колд/Флю входят 17 генетически сертифицированных, кислотоустойчивых штаммов пробиотических культур, включенных в перечень европейского качества, имеющих оригинальное происхождение и обеспечивающих синергизм действия (Lactobacillus casei BPL0004, Lactobacillus plantarum PXN 47, Lactobacillus rhamnosus PXN 54, Lactobacillus acidophilus PXN 35, Lactobacillus helveticus PXN 45, Lactobacillus salivarius PXN 57, Lactobacillus fermentum PXN 44, Lactobacillus paracasei PXN 37, Lactobacillus reuteri PXN 49, Bifidobacterium bifidum PXN 23, Bifidobacterium breve PXN 25, Bifidobacterium longum PXN 30, Bifidobacterium infantis PXN 27, Bifido-

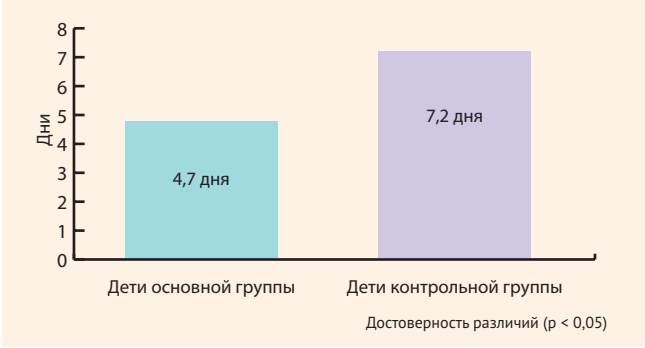
bacterium lactis BPL 93, Lactobacillus bulgaricus PXN 39, Lactococcus lactis PXN 63, Streptococcus thermophilus PXN 66.); не менее 4 млрд микроорганизмов (4 x 10^9) КОЕ в одной капсуле. Препарат является мультиштаммовым иммунопробиотиком. Преимуществом данного иммунопробиотика является разрешение применения у детей с 2 лет, в т. ч. при лактазной недостаточности, отсутствие в составе искусственных красителей, ароматизаторов и генетически модифицированных организмов. Особенности производства обеспечивают высокую жизнеспособность штаммов при длительном хранении вне холодильника. Препарат соответствует стандарту GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика).

Установлено, что среди детей основной группы заболели во время приема мультипробиотика 16 человек (26%), в группе сравнения за этот же временной промежуток в течение 14 дней заболели острой респираторной инфекцией все 33 ребенка (100%) (*рис. 1*) (χ^2 = 38,9; p = 0,0005). Средняя продолжительность заболевания в основной группе детей составила 4,7 дня, а в группе сравнения – 7,2 дня (*рис. 2*). У 100% пациентов основной группы заболевание протекало в легкой форме: более 50% заболевших детей (11 пациентов) не имели температурной реакции, только у 5 детей (45,5%) зарегистрировали субфебрильную температуру. Клинически заболевание у

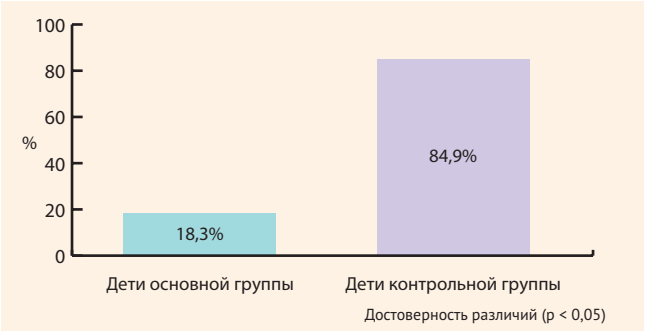
● ***Рисунок 1.*** Частота заболевших ОРВИ во время приема мультипробиотика
● ***Figure 1.*** Incidence of acute respiratory viral infection during administration of the multi-probiotic



● ***Рисунок 2.*** Средняя продолжительность ОРВИ среди детей основной и контрольной групп
● ***Figure 2.*** Average duration of ARVI among children in the treatment and control groups



● ***Рисунок 3.*** Частота ОРВИ среди детей основной и контрольной групп в течение месяца после отмены иммунопробиотика
● ***Figure 3.*** Incidence of ARVI among children in the treatment and control groups within a month after discontinuation of the immuno-probiotic



детей основной группы в 100% случаев проявлялось ринитом, фарингитом с болью в горле и незначительным кашлем. Следует отметить, что ни один ребенок, получавший мультиштаммовый иммунопробиотик Бак-Сет® Колд/Флю, не нуждался во время болезни в антибактериальной терапии. У 98,3% детей основной группы отмечено улучшение аппетита, у всех детей отмечена нормализация характера стула, состояния кожного покрова и носового дыхания. Ни у одного ребенка во время наблюдения не были зарегистрированы непереносимость Бак-Сет® Колд/Флю и нежелательные явления. Не было значительной положительной динамики в снижении тяжести и продолжительности ОРИ только у одного ребенка из 60, страдающего среднетяжелой формой бронхиальной астмы.

Не болели в течение месяца после отмены иммунопробиотика 49 детей (81,7%) основной группы (*рис. 3*). В группе сравнения за этот период заболело 28 детей (84,9%), не болели только 15,2% (χ^2 = 25,7; p = 0,0005). Причем среди заболевших группы сравнения 12 детей (42,9%) болели 2 раза, а 1 ребенок – 3 раза за месяц.

ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку на долю ЧБД в среднем приходится до 75% всех случаев ОРИ у детей, актуальной проблемой является расширение арсенала эффективных и безопасных средств для профилактики респираторных инфекций у данной категории детей в период повышенной заболеваемости [30, 31, 33, 40, 41]. Большое количество видов возбудителей острых респираторных инфекций, возможность сочетанного вирусно-бактериального инфицирования, формирование устойчивости к противовирусным препаратам, риск возникновения побочных эффектов ограничивают возможности применения противовирусных лекарственных средств профилактической направленности. Однозначно не теряют своей актуальности неспецифические методы, повышающие адаптационный потенциал организма ребенка: достаточный сон, снижение стрессовых воздействий, полноценное питание с дотацией витамина D, двигательная активность, закаливание и др. Не следует умалять роль гигиенических мероприятий, направленных на пути передачи инфекции.

С целью неспецифического воздействия на иммунную систему детей все большую популярность приобретают биологически активные добавки (БАД), среди которых ведущая роль принадлежит пробиотикам и пребиотикам [30, 31, 33]. Данные современных исследований подтверждают главенствующий вклад интестинальной микробиоты в противоинфекционную защиту, способность влиять на местный и общий иммунитет ребенка [6, 18, 24, 26]. Систематические обзоры раскрывают механизмы неспецифической иммуномодуляции микробиоты кишечника (один из которых – антигенный тренирующий эффект) и не вызывают сомнений в целесообразности применения определенных штаммов пробиотиков для профилактики ОРИ [6, 18, 42–45]. О.В. Калюжин подчеркивает логичность использования для укрепления здоровья детей живых симбионтов/комменсалов [18]. K.N. Lee, O.Y. Lee, J.T. Ho, G.C. Chan, J.C. Li et al. показали, что разнообразие микробиоты желудочно-кишечного тракта важно для адекватного иммунного ответа [13, 19, 26, 46].

Вышеизложенное побудило нас оценить возможность применения мультиштаммового иммунопробиотика Бак-Сет® Колд/Флю у ЧБД в организованных коллективах в сезон высокого риска респираторных заболеваний с целью снижения частоты и тяжести ОРИ. Поскольку бактериологический анализ кала на дисбактериоз имеет много недостатков, один из главных – некультивируемость большинства микроорганизмов кала, а молекулярно-генетические технологии в стандартной поликлинической практике педиатра не всегда являются доступными, мы не ставили своей задачей использование культурального метода исследования фекалий. В нашем исследовании использовались только методы клинической оценки эффективности и переносимости мультипробиотика в период респираторного заболевания. Основным критерием эффективности считалось количество эпизодов ОРИ в течение последующего месяца после отмены Бак-Сет® Колд/Флю. Факторы, влияющие на становление кишечной микробиоты с периода новорожденности, многочисленны, в т. ч. огромная роль принадлежит виду вскармливания и способу родоразрешения [6]. В наших исследованиях группы были сопоставимы по данным факторам. Частота заболеваний в группе часто болеющих детей на фоне применения мультиштаммового иммунопробиотика Бак-Сет® Колд/Флю была статистически ниже, а тяжесть болезни легче, чем в группе ЧБД, не получавших данный пробиотик (группа сравнения). Так, у более половины пациентов основной группы во время ОРИ не отмечалась температурная реакция, а остальные имели субфебрильную температуру. Очень важно, что даже после отмены пробиотика не болели в течение месяца более 80% детей. В группе сравнения за этот период, наоборот, повторно заболело более 80% пациентов (p = 0,0005). Следует отметить, что ни один ребенок, получавший мультипробиотик Бак-Сет® Колд/Флю, не нуждался во время болезни в антибактериальной терапии. Большая роль в повышенной заболеваемости детей принадлежит изменениям иммунного реагирования организма, предрасположенности к Th2-типу иммунного ответа – атопии. В обеих наблюдаемых группах преморбидный фон был отягощен атопией у трети пациентов. Однако у всех часто болеющих пациентов, получивших мультипробиотик, отмечены нормализация состояния кожных покровов и носового дыхания, а также у 98,3% детей улучшился показатель индекса здоровья.

А.В. Горелов с соавт. считают, что самым безопасным способом неспецифического воздействия на иммунную систему является использование пробиотиков [30]. Отсутствие побочных эффектов пробиотика Бак-Сет® Колд/Флю у детей доказывает высокий профиль безопасности препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные положительные результаты применения мультиштаммового иммунопробиотика нового поколения Бак-Сет® Колд/Флю у часто болеющих детей в организованных коллективах в качестве неспецифического иммуномодулирующего средства с целью сезонной профилактики острых респираторных инфекций, а также снижения тяжести заболевания позволяют рекомендовать его к использованию для сезонной профилактики ОРИ. Мультипробиотик Бак-Сет® Колд/Флю характеризуется, кроме клинической эффективности, безопасностью и хорошей переносимостью.

Поступила / Received 05.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 20.01.2021
Принята в печать / Accepted 20.01.2021

Список литературы

1. Parfrey L.W., Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(4 Suppl.):8–14. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03861.x.
2. Oozer R., Rescigno M., Ross R.P., Knol J., Blaut M., Khlebnikov A., Doré J. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr*. 2010;103(10):1539–1544. doi: 10.1017/S0007114509993400.
3. Lee K.N., Lee O.Y. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):8886–8897. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.8886.
4. Matamoros S., Gras-Leguen C., Vacon F., Potel G., de La Cochetiere M.F. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol*. 2013;21(4):167–173. doi: 10.1016/j.tim.2012.12.001.
5. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B. et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506–514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
6. Захарова И.Н. Микробиота кишечника ребенка и здоровье: есть ли связь? *Медицинский совет*. 2015;(6):47–51. doi: 10.21518/2079-701X-2015-6-47-51.
7. Gerritsen J., Smidt H., Rijkers G.T., de Vos W.M. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr*. 2011;6:209–240. doi: 10.1007/s12263-011-0229-7.
8. Bertelsen R.J., Brantsæter A.L., Magnus M.C., Haugen M., Myhre R., Jacobsson B. et al. Probiotic milk consumption in pregnancy and infancy and subsequent childhood allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(1):165–171. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.032.
9. Munyaka P., Khafipour E., Ghia J.E. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implication. *Frontiers in Pediatrics*. 2014;2:109. doi: 10.3389/fped.2014.00109.
10. Ussar S., Griffin N.V., Bezy O., Fujisaka S., Vienberg S., Softic S. et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet modulate the predisposition to obesity and metabolic syndrome. *Cell Metab*. 2015;22(3):516–530. doi: 10.1016/j.cmet.2015.07.007.

11. Luoto R., Kalliomaki M., Laitinen K., Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years. *Int J Obes. (Lond)*. 2010;34(10):1531–1537. doi: 10.1038/ijo.2010.50.
12. Engelbrektson A., Korzenik J.R., Pittler A., Sanders M.E., Klaenhammer T.R., Leyer G., Kitts C.L. Probiotics to minimize the disruption of faecal microbiota in healthy subjects undergoing antibiotic therapy. *J Med Microbiol*. 2016;58(5):663–670. doi: 10.1099/jmm.0.47615-0.
13. Rijkers G.T., Bengmark S., Enck P., Haller D., Herz U., Kalliomaki M. et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. *J Nutr*. 2010;140(3):671–676. doi: 10.3945/jn.109.113779.
14. Szajewska H. Advances and limitations of evidence-based medicine–impact for probiotics. *Ann Nutr Metab*. 2010;57:6–9. doi: 10.1159/000309015.
15. Guarner F., Khan A.G., Garisch J., Eliakim R., Gangl A., Thomson A. et al. World Gastroenterology Organization. Global Guidelines: probiotics and prebiotics. October. 2011. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(6):468–481. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182549092.
16. Ouwehand A.C., DongLian C., Weijian X., Stewart M., Ni J., Stewart T., Miller L.E. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *Vaccine*. 2014;32(4):458–463. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.11.053.
17. Ringgel-Kulra T., Goldsmith J.R., Carroli I.M., Barros P., Palsson O., Jobin C., Ringel Y. Lactobacillus acidophilus NCFM affects colonic mucosal opioid receptor expression in patient with functional abdominal pain – a randomized clinical study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(2):200–207. doi: 10.1111/apt.12800.
18. Калюжин О.В. Пробиотические штаммы лактобацилл как иммуномодуляторы: в фокусе – Lactobacillus rhamnosus GG. *Медицинский совет*. 2017;9:108–115. doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-108-115.
19. Захарова И.Н., Сугян Н.Г. Мультипробиотик Бак-Сет. Результаты российских и зарубежных клинических исследований. *Медицинский совет*. 2017;(19):2–7. doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-104-110.
20. Beausoleil M., Fortier N., Guénette S., L'Ecuyer A., Savoie M., Franco M., Weiss K. Effect of a fermented milk combining Lactobacillus acidophilus Cl1285 and Lactobacillus casei in the prevention of antibiotic-association diarrhea: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Can J Gastroenterol*. 2007;21(11):732–736. doi: 10.1155/2007/720205.
21. West N.P., Hom P.L., Pyne D.B., Gebski V.J., Lahtinen S.J., Fricker P.A., Cripps A.W. Probiotic supplementation for respiratory and gastrointestinal illness symptoms in healthy physically active individuals. *Clin Nutr*. 2014;33(4):581–587. doi: 10.1016/j.clnu.2013.10.002.
22. Калюжин О.В., Афанасьев С.С., Быков А.С. Пероральные пробиотики как стимуляторы противоинфекционного иммунного ответа в респираторном тракте. *Терапевтический архив*. 2016;88(5):118–124. doi: 10.17116/terarkh2016885118-124.
23. Brenner D.M. Bifidobacterium infantis: a novel probiotic for the treatment of irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Disord*. 2009;104(4):1033–1049. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19367213.
24. Purchiaroni F., Tortora A., Gabrielli M., Bertucci F., Gigante G., Ianiro G. et al. The role of intestinal microbiota and the immune system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(3):323–333. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23426535.
25. Чаплин А.В., Кафарская Л.И., Парфёнова Т.В., Кафарская Л.И., Володин Н.Н., Шкопоров А.Н. и др. Изучение видового разнообразия бактерий рода Bifidobacterium кишечной микрофлоры с использованием метода MALDI-TOF масс-спектрометрии. *Вестник РАМН*. 2015;70(4):435–440. doi: 10.15690/vramn.v70.i4.1409.
26. Ho J.T., Chan G.C., Li J.C. Systemic effects of gut microbiota and its relationship with disease and modulation. *BMC Immunol*. 2015;16:21. doi: 10.1186/s12865-015-0083-2.
27. National Research Council (US) Committee on New Directions in the Study of Antimicrobial Therapeutics: New Classes of Antimicrobials; National Research Council (US) Committee on New Directions in the Study of Antimicrobial Therapeutics: Immunomodulation. *Treating Infectious Diseases in a Microbial World: Report of Two Workshops on Novel Antimicrobial Therapeutics*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2006. doi: 10.17226/11471.
28. Floch M.H., Walker W.A., Madsen K., Sanders M.E., Macfarlane G.T., Flint H.J. et al. Recommendations for probiotic use-2011update. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45:168–171. doi: 10.1097/MCG.0b013e318230928b.
29. Foster L.M., Tompkins T.A., Dahl W.J. A comprehensive post-market review of studies on a probiotic containing Lactobacillus helveticus R0052 and Lactobacillus rhamnosus R0011. *Beneficial Microbes*. 2011;2(4):319–334. doi: 10.3920/BM2011.0032.
30. Горелов А.В., Плоскирева А.А., Бондарева А.В., Каннер Е.В. Пробиотики в комплексной профилактике респираторных инфекций. *Вопросы практической педиатрии*. 2014;9(5):77–83. Режим доступа: https://medi.ru/info/12831.
31. King S., Glanville J., Sanders M.E., Fitzgerald A., Varley D. Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2014;112(1):41–54. doi: 10.1017/S0007114514000075.
32. Pregliasco F., Anselmi G., Fonte L., Giussani F., Schieppati S., Soletti L. A new chance of preventing winter diseases by the administration of synbiotic formulations. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(3 Suppl.):224–233. doi: 10.1097/MCG.0b013e31817e1c91.
33. Ichinohe T., Pang I.K., Kumamoto Y., Kumamoto Y., Peaper D.R., Ho J.H. et al. Microbiota regulatesimmune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Nat Acad Sci USA*. 2011;108(13):5354–5359. doi: 10.1073/pnas.1019378108.
34. Yala E.T. The Clinical Efficacy of Multi-strain Probiotics (Bac-Set) in the Management of Acute Gastroenteritis in Children Two Months to Two Years Old. *PIDSP Journal*. 2010;11(2):86–91. Available at: http://pidsphil.org/pdf/Journal_12312011/jo39_ja05.pdf.
35. Мартынова Г.П., Соловьева И.А., Меньщикова М.Л., Ерохина Е.С., Белкина А.Б., Безруких Н.А. Пробиотическая коррекция в комплексном лечении ротавирусной инфекции у детей первых лет жизни. *Практическая медицина. Педиатрия*. 2016;(8):143–148. Режим доступа: http://pmarchive.ru/probioticheskaya-korrekciya-v-kompleksnom-lechenii-rotavirusnoj-infekcii-u-detej-pervyx-let-zhizni.
36. Харитонова Л.А., Кучеря Т.В. Применение пробиотика в педиатрической практике: результаты клинического исследования. *Доктор.ру*. 2016;6(123):38–41. Режим доступа: https://journaldoctor.ru/catalog/pediatriya/primenenie-probiotika-v-pediatricheskoy-praktike-rezultaty-klinicheskogo-issledovaniya/?lang=ru&clear_cache=Y.
37. Ревякина В.А., Ларькова И.А., Мухортых В.А. Эффективность применения пробиотика у детей с гастроинтестинальными формами пищевой аллергии. *Вопросы детской диетологии*. 2017;15(1):57–58 .
38. Ishaque M., Khosruzzaman S., Ahmed D., Sah M. Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование мультипробиотика Bio-Kult® при лечении синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи. *Медицинский совет*. 2018;(14):98–108. doi: 10.21518/2079-701X-2018-14-98-108.
39. Rhedin S., Lindstrand A., Rotzén-Östlund M., Tolfvenstam T., Ohrmalm L., Rinder M.R. et al. Clinical utility of PCR for common viruses in acute respiratory illness. *Pediatrics*. 2014;133(3):538–545. doi: 10.1542/peds.2013-3042.
40. Самсыгина Г.А., Коваль Г.С. Часто болеющие дети, проблема диагностики, патогенеза и терапии. *Лечащий врач*. 2009;(1):10–15. Режим доступа: https://lvrach.ru/2009/01/5897153.
41. Намазова Л.С., Ботвиньева В.В. Современные возможности иммунотерапии часто болеющих детей с аллергией. *Педиатрическая фармакология*. 2007;4(1):27–32. Режим доступа: https://pedpharma.ru/jour/article/view/622.
42. Nazzari E., Torretta S., Pignataro L., Marchisio P., Esposito S. Role of biofilm in children with recurrent upper respiratory tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(3):421–429. doi: 10.1007/s10096-014-2261-1.
43. Урсова Н.И. Иммунологическая функция интестинальной микрофлоры, ее нарушения и возможности коррекции. *Альманах клинической медицины*. 2015;(40):35–46. doi: 10.18786/2072-0505-2015-40-35-46.
44. Караулов А.В. Дисфункции иммунитета при респираторных заболеваниях: нужны ли иммуномодуляторы у часто болеющих детей? *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(2):260–264. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1295.
45. Хавкин А.И. Влияние пребиотиков на иммунную систему. *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия*. 2014;(4):34–40. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=22635401.
46. Cong Y., Feng T., Fujihashi K., Schoeb T.R., Elson C.O. A dominant, coordinated T regulatory cell-IgA response to the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(46):19256–19261. doi: 10.1073/pnas.0812681106.

References

1. Parfrey L.W., Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(4 Suppl.):8–14. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03861.x.
2. Oozer R., Rescigno M., Ross R.P., Knol J., Blaut M., Khlebnikov A., Doré J. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr*. 2010;103(10):1539–1544. doi: 10.1017/S0007114509993400.
3. Lee K.N., Lee O.Y. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):8886–8897. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.8886.
4. Matamoros S., Gras-Leguen C., Vacon F., Potel G., de La Cochetiere M.F. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol*. 2013;21(4):167–173. doi: 10.1016/j.tim.2012.12.001.
5. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B. et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506–514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
6. Zakharova I.N. Child intestinal microbiota and health: is there a link? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(6):47–51. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-6-47-51.
7. Gerritsen J., Smidt H., Rijkers G.T., de Vos W.M. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr*. 2011;6:209–240. doi: 10.1007/s12263-011-0229-7.
8. Bertelsen R.J., Brantsæter A.L., Magnus M.C., Haugen M., Myhre R., Jacobsson B. et al. Probiotic milk consumption in pregnancy and infancy

and subsequent childhood allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(1):165–171. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.032.
9. Munyaka P., Khafipour E., Ghia J.E. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implication. *Frontiers in Pediatrics*. 2014;2:109. doi: 10.3389/fped.2014.00109.
10. Ussar S., Griffin N.V., Bezy O., Fujisaka S., Vienberg S., Softic S. et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet modulate the predisposition to obesity and metabolic syndrome. *Cell Metab*. 2015;22(3):516–530. doi: 10.1016/j.cmet.2015.07.007.
11. Luoto R., Kalliomaki M., Laitinen K., Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years. *Int J Obes. (Lond)*. 2010;34(10):1531–1537. doi: 10.1038/ijo.2010.50.
12. Engelbrektson A., Korzenik J.R., Pittler A., Sanders M.E., Klaenhammer T.R., Leyer G., Kitts C.L. Probiotics to minimize the disruption of faecal microbiota in healthy subjects undergoing antibiotic therapy. *J Med Microbiol*. 2016;58(5):663–670. doi: 10.1099/jmm.0.47615-0.
13. Rijkers G.T., Bengmark S., Enck P., Haller D., Herz U., Kalliomaki M. et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. *J Nutr*. 2010;140(3):671–676. doi: 10.3945/jn.109.113779.
14. Szajewska H. Advances and limitations of evidence-based medicine–impact for probiotics. *Ann Nutr Metab*. 2010;57:6–9. doi: 10.1159/000309015.
15. Guarner F., Khan A.G., Garisch J., Eliakim R., Gangl A., Thomson A. et al. World Gastroenterology Organization. Global Guidelines: probiotics and prebiotics. October. 2011. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(6):468–481. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182549092.
16. Ouwehand A.C., DongLian C., Weijian X., Stewart M., Ni J., Stewart T., Miller L.E. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *Vaccine*. 2014;32(4):458–463. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.11.053.
17. Ringgel-Kulra T., Goldsmith J.R., Carroli I.M., Barros P., Palsson O., Jobin C., Ringel Y. Lactobacillus acidophilus NCFM affects colonic mucosal opioid receptor expression in patient with functional abdominal pain – a randomized clinical study. *Aliment Pharmacol Ther*.2014;40(2):200–207. doi: 10.1111/apt.12800.
18. Kalyuzhin O.V. Probiotic strains of lactobacilli as immunomodulators: focus on Lactobacillus rhamnosus GG. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(9):108–115. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-108-115.
19. Sugyan N.G., Zakharova I.N. BAC-SET multiprobiotic: results of russian and foreign clinical research. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(19):104–110. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-104-110.
20. Beausoleil M., Fortier N., Guénette S., L'Ecuyer A., Savoie M., Franco M., Weiss K. Effect of a fermented milk combining Lactobacillus acidophilus Cl1285 and Lactobacillus casei in the prevention of antibiotic-association diarrhea: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Can J Gastroenterol*. 2007;21(11):732–736. doi: 10.1155/2007/720205.
21. West N.P., Hom P.L., Pyne D.B., Gebski V.J., Lahtinen S.J., Fricker P.A., Cripps A.W. Probiotic supplementation for respiratory and gastrointestinal illness symptoms in healthy physically active individuals. *Clin Nutr*. 2014;33(4):581–587. doi: 10.1016/j.clnu.2013.10.002.
22. Kalyuzhin O.V., Afanasyev S.S., Bykov A.S. Oral probiotics as anti-infectious immune response stimulators in the respiratory tract. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2016;88(5):118–124. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh2016885118-124.
23. Brenner D.M. Bifidobacterium infantis: a novel probiotic for the treatment of irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Disord*. 2009;104(4):1033–1049. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19367213/.
24. Purchiaroni F., Tortora A., Gabrielli M., Bertucci F., Gigante G., Ianiro G. et al. The role of intestinal microbiota and the immune system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(3):323–333. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23426535.
25. Chaplin A.V., Brzhozovskii A.G., Parfenova T.V., Kafarskaia L.I., Volodin N.N., Shkoporov A.N. et al. Species Diversity of Bifidobacteria in the Intestinal Microbiota Studied Using MALDI-TOF Mass-Spectrometry. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(4):435–440. (In Russ.) doi: 10.15690/vramn.v70.i4.1409.
26. Ho J.T., Chan G.C., Li J.C. Systemic effects of gut microbiota and its relationship with disease and modulation. *BMC Immunol*. 2015;16:21. doi: 10.1186/s12865-015-0083-2.
27. National Research Council (US) Committee on New Directions in the Study of Antimicrobial Therapeutics: New Classes of Antimicrobials; National Research Council (US) Committee on New Directions in the Study of Antimicrobial Therapeutics: Immunomodulation. *Treating Infectious Diseases in a Microbial World: Report of Two Workshops on Novel Antimicrobial Therapeutics*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2006. doi: 10.17226/11471.
28. Floch M.H., Walker W.A., Madsen K., Sanders M.E., Macfarlane G.T., Flint H.J. et al. Recommendations for probiotic use-2011update. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45:168–171. doi: 10.1097/MCG.0b013e318230928b.
29. Foster L.M., Tompkins T.A., Dahl WJ. A comprehensive post-market review of studies on a probiotic containing Lactobacillus helveticus R0052 and Lactobacillus rhamnosus R0011. *Beneficial Microbes*. 2011;2(4):319–334. doi: 10.3920/BM2011.0032.
30. Gorelov A.V., Ploskireva A.A., Bondareva A.V., Kanner E.V. Probiotics in complex prevention of respiratory infections. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2014;9(5):77–83. (In Russ.) Available at: https://medi.ru/info/12831.
31. King S., Glanville J., Sanders M.E., Fitzgerald A., Varley D. Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2014;112(1):41–54. doi: 10.1017/S0007114514000075.
32. Pregliasco F., Anselmi G., Fonte L., Giussani F., Schieppati S., Soletti L. A new chance of preventing winter diseases by the administration of synbiotic formulations. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(3 Suppl.):224–233. doi: 10.1097/MCG.0b013e31817e1c91.
33. Ichinohe T., Pang I.K., Kumamoto Y., Kumamoto Y., Peaper D.R., Ho J.H. et al. Microbiota regulatesimmune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Nat Acad Sci USA*. 2011;108(13):5354–5359. doi: 10.1073/pnas.1019378108.
34. Yala E.T. The Clinical Efficacy of Multi-strain Probiotics (Bac-Set) in the Management of Acute Gastroenteritis in Children Two Months to Two Years Old. *PIDSP Journal*. 2010;11(2):86–91. Available at: http://pidsphil.org/pdf/Journal_12312011/jo39_ja05.pdf.
35. Martynova G.P., Solovyova I.A., Menschikova M.L., Erohina E.S., Belkina A.B., Bezrukih N.A. Probiotic correction in complex treatment of rotavirus infection in children in the first years. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2016;(8):143–147. (In Russ.) Available at: http://pmarchive.ru/probioticheskaya-korrekci-ya-v-kompleksnom-lechenii-rotavirusnoj-infekcii-u-detej-pervyx-let-zhizni.
36. Kharitonova L.A., Kucherya T.V. Using Probiotics in Pediatric Practice: Clinical Study Results. *Doctor.Ru*. 2016;6(123):38–41. (In Russ.) Available at: https://journaldoctor.ru/catalog/pediatriya/primenenie-probiotika-v-pediatricheskoy-praktike-rezultaty-klinicheskogo-issledovaniya/?lang=ru&clear_cache=Y.
37. Revyakina V.A., Larkova I.A., Mukhortykh V.A. Efficacy of probiotic use in children with gastrointestinal food allergies. *Voprosy detskoy dietologii = Pediatric Nutrition*. 2017;15(1):57–58. (In Russ.)
38. Ishaque M., Khosruzzaman S., Ahmed D., Sah M. A randomized placebo-controlled clinical trial of a multi-strain probiotic formulation (Bio-Kult®) in the management of diarrheapredominant irritable bowel syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(14):98–108. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-14-98-108.
39. Rhedin S., Lindstrand A., Rotzén-Östlund M., Tolfvenstam T., Ohrmalm L., Rinder M.R. et al. Clinical utility of PCR for common viruses in acute respiratory illness. *Pediatrics*. 2014;133(3):538–545. doi: 10.1542/peds.2013-3042.
40. Samsygina G.A., Koval G.S. Frequently ill children, the problem of diagnosis, pathogenesis and therapy. *Lechaschi Vrach Journal*. 2009;(1):10–15. (In Russ.) Available at: https://lvrach.ru/2009/01/5897153.
41. Namazova L., Botvin'eva V., Voznesenskaya N. Modern means of immune theraphy for sickly children with allergic diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2007;4(1):27–32. (In Russ.) Available at: https://pedpharma.ru/jour/article/view/622.
42. Nazzari E., Torretta S., Pignataro L., Marchisio P., Esposito S. Role of biofilm in children with recurrent upper respiratory tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(3):421–429. doi: 10.1007/s10096-014-2261-1.
43. Ursova N.I. Immunological function of intestinal microflora, its abnormalities and possibilities of correction. *Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2015;(40):35–46. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2015-40-35-46.
44. Karaulov A.V. Immunity dysfunction in respiratory diseases: do frequently ill children need immunomodulators? *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2015;14(2):260–264. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v14i2.1295.
45. Khavkin A.I. Impact of prebiotics on immune system. *Effektivnaya farmakoterapiya. Pediatriya = Effective Pharmacotherapy. Pediatrics*. 2014;(4):34–40. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=22635401.
46. Cong Y., Feng T., Fujihashi K., Schoeb T.R., Elson C.O. A dominant, coordinated T regulatory cell-IgA response to the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(46):19256–19261. doi: 10.1073/pnas.0812681106.

Информация об авторе:

Панова Людмила Дмитриевна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; e-mail: panov_home@ufacom.ru

Information about the author:

Lyudmila D. Panova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; e-mail: panov_home@ufacom.ru

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-228-234

Оригинальная статья / Original article

Опыт использования полуэлементных продуктов для энтерального питания у детей с муковисцидозом

Т.Ю. Максимычева[1,2]✉, ORCID: 0000-0003-4029-7921, e-mail: t.y.leus@yandex.ru
Е.И. Кондратьева[1], ORCID: 0000-0001-6395-0407, e-mail: elenafpk@mail.ru
Н.Д. Одинаева[3], ORCID: 0000-0001-5214-8072

[1] Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1
[2] Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
[3] Детский клинический многопрофильный центр Московской области; 141009, Россия, Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24а

Резюме

Введение. Вопросы выбора оптимального продукта для энтерального питания у детей с муковисцидозом в сочетании с коморбидными состояниями требуют особого клинического подхода и вызывают затруднения у практикующих специалистов.
Цель работы. Оценить эффективность коррекции пищевого статуса у детей с муковисцидозом на фоне сопутствующих состояний с использованием полуэлементного продукта для энтерального питания.
Материал и методы. Обследовано 20 детей (мальчики – 9, девочки – 11) в возрасте от 1 года до 3 лет (средний возраст 2,9 ± 0,7 года) с подтвержденным диагнозом «муковисцидоз» и сопутствующими коморбидными состояниями: некупируемый кишечный синдром, пострезекционный синдром на фоне мекониального илеуса, пищевая аллергия (смесь была назначена по показаниям, оценка эффективности по индексу SCORAD не входила в задачи исследования). Оценивали состояние фактического питания, дозы панкреатина, кишечный синдром, пищевой статус (антропометрические показатели) исходно (до) и через 3 мес. (после) использования Пептамен Юниора в исследуемой группе.
Дизайн: проспективное, наблюдательное, без группы сравнения.
Результаты и обсуждение. Анализ показал, что антропометрические показатели значимо увеличились на фоне коррекции рациона и использования в качестве дополнительного питания Пептамен Юниора. ИМТ увеличился с 34,5 перцентилей до 57,0 ($p < 0,05$). Коррекция питания с использованием полуэлементной смеси с измененным жировым составом, включающим СЦТ, и коррекция дозы панкреатических ферментов методом расчета на содержание жира в пище привели к уменьшению проявлений кишечного синдрома.
Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о клинический эффективности полуэлементного продукта для энтерального питания для коррекции нутритивного дефицита (ИМТ менее 50 перцентилей) у детей младшего возраста с муковисцидозом и сопутствующей патологией, требующей особого подхода.

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, полуэлементная смесь, энтеральное питание кишечный синдром, Пептамен Юниор, мальабсорбция

Для цитирования: Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д. Опыт использования полуэлементных продуктов для энтерального питания у детей с муковисцидозом. *Медицинский совет.* 2021;(1):228–234. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-228-234.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of using semi-elemental formulas for enteral nutrition in children with cystic fibrosis

Tatyana Y. Maksimycheva[1,2]✉, ORCID: 0000-0003-4029-7921, e-mail: t.y.leus@yandex.ru
Elena I. Kondratyeva[1], ORCID: 0000-0001-6395-0407, e-mail: elenafpk@mail.ru
Niso D. Odinaeva[3], ORCID: 0000-0001-5214-8072

[1] Research Center for Medical Genetic; 1, Moskvorechie St., Moscow, 115478, Russia
[2] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia
[3] Children's Clinical Multidisciplinary Center of the Moscow Region; 24a, Komintern St., Mytishchi, 141009, Russia

Abstract

Introduction. The issues of choosing the optimal product for enteral nutrition in children with cystic fibrosis in combination with comorbid conditions require a special clinical approach and cause difficulties for practitioners.
Aim. To evaluate the effectiveness of correcting the nutritional status in children with cystic fibrosis against the background of concomitant conditions using a semi-element product for enteral nutrition.
Materials and methods. 20 children (boys – 9, girls – 11) aged from 1 year to 3 years (average age 2.9±0.7 years) with a diagnosis of cystic fibrosis and concomitant comorbid conditions - uncupable intestinal syndrome, post-resection syndrome against the background of meconial ileus, food allergy (the semi-element formula was prescribed according to indications, the evaluation of effectiveness according to the SCORAD index was not included in the objectives of the study). The state of actual nutrition, pancreatin doses, intestinal syndrome, nutritional status (anthropometric indicators) were evaluated at baseline (before) and 3 months (after) the use of Peptamen Junior in the study group.

© Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., 2021

Design: prospective, observational, without comparison group.
Results and discussion. The analysis showed that the anthropometric indicators significantly increased against the background of the correction of the diet and the use of "Peptamen Junior" as an additional food. BMI increased from 34.5 percentiles to 57.0 ($p < 0.05$). Correction of nutrition using a semi-element formula with an altered fat composition, including SCT, and correction of the dose of pancreatic enzymes by calculating the fat content in food, led to a decrease in the manifestations of intestinal syndrome.
Conclusion. The results obtained indicate the clinical effectiveness of the semi-element formula for enteral nutrition for the correction of nutritional deficiency (BMI less than 50 percentile) in young children with cystic fibrosis and concomitant pathology that requires a special approach.

Keywords: cystic fibrosis, enteral nutrition, children, semi-elemental formula for enteral nutrition, enteral syndrome, Peptamen® Junior, malabsorption syndrome

For citation: Maksimycheva T.Y., Kondratyeva E.I., Odinaeva ND. Experience of using semi-elemental formulas for enteral nutrition in children with cystic fibrosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):228–234. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-228-234.

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

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз – аутосомно-рецессивное заболевание, наиболее часто встречающееся среди представителей европеоидной расы [1]. Течение муковисцидоза осложняется нарушениями пищевого статуса, которые нарастают с возрастом. Прогрессированию нутритивного дефицита способствует многофакторная этиология данных нарушений, наличие основных и сопутствующих причин, усугубляющих метаболические изменения в организме пациентов. Диетологическая коррекция является неотъемлемой частью терапии МВ, цель которой – поддержание оптимального состояния питания и физического развития [2]. Нормальные значения антропометрических показателей: масса тела/возраст у детей младше 2 лет или оптимальный ИМТ у детей старше 2 лет и взрослых коррелируют с более высокими значениями $ОФВ_1$ и продолжительностью жизни. Целевым значением для антропометрических показателей является 50-й перцентиль или 0 SD по Z-критерию. При снижении этих показателей менее 50 перцентилей назначают нутритивную поддержку в виде специализированных лечебных продуктов для энтерального питания [1–8]. Предпочтение отдают полимерным смесям, однако некоторые клинические ситуации требуют назначения полуэлементной смеси.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен проспективный анализ 20 пациентов с муковисцидозом в возрасте 1–3 года (средний возраст 2,9 (± 0,7)) в отделении муковисцидоза ДКЦМО г. Мытищи (клиническая база научно-клинического отдела муковисцидоза «МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова», которые получали смесь Пептамен Юниор в течение 3 мес. Количество смеси назначали по индивидуально рассчитанной энергетической ценности, с учетом нутритивного дефицита и данных пищевых дневников в объеме от 200 до 400 мл в день в изокалорийном разведении, что составило от 200 до 400 ккал в день. Показаниями к применению полуэлементной смеси служили нутритивный дефицит (ИМТ менее 50 перцентилей) в сочетании с некупируемым кишечным синдромом и/или резекцией тонкого кишечника на фоне мекониального илеуса и/или пищевой аллергии.

Выбор специализированного продукта диетического лечебного питания Пептамен Юниор (от 1 года до 10 лет) был обусловлен тем, что муковисцидоз входит в перечень показаний к назначению смеси, а также особенностями состава: белковая часть представлена 100%-ным гидролизованным белком молочной сыворотки, жировая – содержанием 54%-ных СЦТ (среднецепочечных триглециридов), что облегчает переваривание и усвоение смеси (*табл. 1*). Смесь может использоваться в качестве единственного источника питания. К преимуществам смеси можно отнести также высокий уровень цистеина (синтез глютатиона), который помогает контролировать воспалительный процесс путем нейтрализации свободных радикалов, сбалансированное соотношение арахидоновой и докозагексаеновой кислот, способствующих снижению воспаления при нарушениях работы желудочно-кишечного тракта, улучшенное поступление питательных веществ за счет нормализации микроциркуляции в кишечнике, физиологическую осмолярность (285 мОсм/л).

Таблица 1. Состав полуэлементной смеси Пептамен Юниор
Table 1. Peptamen Junior semi-element mixture composition

Пищевая ценность	Единицы измерения	На 100 мл готовой смеси
	ккал	99,6
Белок	г	2,88
Жиры, в т. ч.:	г	3,64
Насыщенные жирные кислоты	г	2,16
Мононенасыщенные жирные кислоты	г	0,56
Полиненасыщенные жирные кислоты	г	0,52
Среднецепочечные триглицериды	г	2,04
α-линоленовая кислота	г	0,068
Линолевая кислота	г	0,48
Углеводы, в т. ч.:	г	14
Сахароза	г	3,08
Лактоза	г	<0,088
Осмолярность	мОсм/л	320

Эффективность терапии исходно и через 3 мес. в исследуемой группе оценивали по клиническим критериям: улучшению нутритивного статуса (антропометрические показатели) и купированию кишечного синдрома согласно бальной оценки (*табл. 2*). Данная балльная оценка была разработана для количественной оценки кишечного синдрома с использованием Бристольской шкалы, общепринятых и доступных лабораторных (нейтральный жир) и клинических показателей.

Таблица 2. Оценка кишечного синдрома (баллы) при муковисцидозе

Table 2. Assessment of the intestinal syndrome (scores) in cystic fibrosis

1 балл	2 балла	3 балла
Частота стула в день: 1–2 Консистенция стула*: тип 4 Нейтральный жир в копрограмме: нет или +	Частота стула в день: 2–3 Консистенция стула*: тип 5 Нейтральный жир в копрограмме: немного или ++	Частота стула в день: более 3 Консистенция стула*: тип 6 Нейтральный жир в копрограмме: много / >++ и/или выпадение кишки

Примечание. Оценка в баллах соответствует характеристике стула, баллы не суммировались. 1 балл – купированный кишечный синдром, 2 балла – частично купированный, 3 балла – некупированный кишечный синдром. * Бристольская шкала.

Анализ фактического питания и заместительной ферментной терапии проводили анкетно-опросным методом. Анкета включала данные о питании и количестве единиц липазы на каждый прием пищи и в сутки, за 3 дня, включая 1 выходной. Родителей и/или пациентов обучали правильному заполнению анкет, объем порции пищи определяли путем взвешивания на бытовых весах. На основании анкет были рассчитаны показатели химического состава рациона (энергетической ценности и макронутриентного состава), проанализированы дозы единиц липазы ЕД/кг массы тела и ЕД/г жира. Для расчета использовалась специальная компьютерная программа, позволяющая произвести оценку фактического питания и дозирования панкреатина.

Критерии включения: подтвержденный диагноз «муковисцидоз», пострезекционный синдром, пищевая аллергия, возраст 1–3 года, подписание информированного согласия.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, отказ от употребления смеси.

Дизайн: проспективное, наблюдательное, без группы сравнения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего обследовано 20 детей в возрасте 2,9 (±0,7) лет, из них мальчиков – 9, девочек –11. Возраст установления диагноза – 1,42 года. Все дети были с панкреатической недостаточностью (эластаза кала 1 < 200мкг/г), из них тяжелые мутации выявили у 18 (90%) детей, не было выявлено детей с мягкими мутациями, 2 (10%) ребенка без генетического обследования. Кишечный синдром наблюдался у 15 (75%), выпадение прямой кишки у 2 (12%) детей на фоне недостаточной эффективности заместительной ферментной терапии. У остальных детей применение панкреатических ферментов привело к купированию кишечного синдрома. Мекониальный илеус был в анамнезе у 10 (50%) детей, пищевая аллергия – у 4 (20%).

В зависимости от микробиологического профиля был выявлен *S. aureus* (хроническое инфицирование) у 14 (70%) детей, *MRSA* был у 1 (5%), у остальных детей не было выявлено патологически значимой флоры. В исследуемой группе не выявлено детей с полипозом околоносовых пазух, сахарным диабетом, циррозом печени в связи с возрастом.

Динамика потребления суточной энергетической ценности и макронутриентов через 3 мес. наблюдения (*табл. 3*)

Таблица 3. Состояние фактического питания у детей с муковисцидозом в возрастных группах – 1-й визит (до), 2-й визит (после) M ± SD

Table 3. Actual nutritional status in children with cystic fibrosis in the age groups: Visit 1 (before), Visit 2 (after) M ± SD

Показатель	До	После (через 3 мес.)	p
Возраст, годы	2,5 ± 0,7	2,9 ± 0,5	
Энергетическая ценность, ккал/сут	1532,3 ± 356,8	1762 ± 196,7	p = 0,03
Энергетическая ценность / Физиологическая потребность, %	116 ± 30	133 ± 25	p = 0,04
Индивидуальная потребность, ккал/сут	1577,3 ± 384,4	1577,3 ± 384,4	–
Энергетическая ценность / Индивидуальная потребность, %	100,4 ± 24,9	117,4 ± 23,7	p > 0,05
Белок, г/сут	63,6 ± 19,5	72,3 ± 13,9	p > 0,05
Белок / Физиологическая потребность, %	160,5 ± 41,6	165,5 ± 39,3	p > 0,05
Белок / Энергетическая ценность, %	16,3 ± 3,0	18,2 ± 2,7	p > 0,05
Белок (на идеальную массу тела), г/кг	5,5 ± 1,1	6,5 ± 0,9	p > 0,05
Жиры, г/сут	64,6 ± 17,7	72,4 ± 15,9	p > 0,05
Жиры / Физиологическая потребность, %	147,2 ± 33,7	168,3 ± 29,7	p > 0,05
Жиры / Энергетическая ценность, %	37,8 ± 6,2	40,5 ± 5,9	p > 0,05
Жир (расчет на фактическую массу тела), г/кг	5,6 ± 1,4	6,6 ± 4,6	p > 0,05
Углеводы, г/сут	177,9 ± 60,6	194,8 ± 53,6	p > 0,05
Углеводы / Физиологическая потребность, %	93,4 ± 29,3	103,1 ± 25,1	p > 0,05
Углеводы / Энергетическая ценность, %	39,7 ± 7,7	45,4 ± 6,7	p > 0,05
Углеводы (расчет на фактическую массу тела), г/кг	15,3 ± 4,3	16,4 ± 3,9	p > 0,05

Примечание. Физиологическая потребность, % – отношение потребляемой энергии к физиологической потребности в процентах, Энергетическая ценность/Индивидуальная потребность, % – отношение потребляемой энергии к индивидуальной потребности в процентах. p – по критерию Стьюдента для парных выборок.

показала, что процент увеличения энергетической ценности по отношению к физиологической норме составил 18% от исходного уровня, белка на 5%, жира на 2,1%, углеводов на 9,7%. Баланс макронутриентов в результате алиментарной коррекции смесью Пептамен Юниор приближался к рекомендуемой норме для муковисцидоза. Так, процент потребления белка в структуре калорийности составил 18% (рекомендуемая норма 20%), жира 40,5% (35–40%), углеводов 45,4% (40–45%).

Средняя суточная доза панкреатина у детей с панкреатической недостаточностью до коррекции составила 10620,0 ЕД/кг и 11620,0 ЕД/кг по липазе после коррекции панкреатической терапии (*табл. 4*). Потребление жира в сутки составило 64,5 г, после алиментарной коррекции – 72,4 г. Анализ дозы панкреатина с расчетом на потребление жира в пище – ЕД/г жира по липазе в сутки показал, что дети получали до коррекции 1800,0 ЕД/г и после 2100,0 ЕД/г (рекомендуемые значения 2000–4000 ЕД/г жира).

Таблица 4. Доза панкреатина в сутки в исследуемой группе M ± SD
Table 4. Daily dosage of pancreatin in the study group M ± SD

Показатель	До применения Пептамен Юниора	После применения Пептамен Юниора	p
Жир, г/сут	64,6 ±14,7	72,4 ± 15,9	p > 0,05
Панкреатин, ЕД/кг/сут	10620,0 ± 4500,0	11620,0 ± 4700,0	
Панкреатин, ЕД/г/сут	1800,0 ± 850,0	2100,0 ± 920,0	

Примечание. p – по критерию Стьюдента для парных выборок.

Динамика симптомов кишечного синдрома в исследуемой группе показала, что при 2-м визите в группе исследования значимо снизились проявления мальабсорбции и мальдигестии с 2,8 до 1,9 балла (p = 0,04). Это обусловлено коррекцией жирового компонента с помощью полуэлементной смеси, которая содержит СЦТ-жиры, не требующие эмульгации желчными кислотами и переваривания панкреатическими ферментами и коррекции дозы панкреатических ферментов с расчетом на потребляемый жир и на каждый прием пищи.

Динамика симптомов антропометрических данных в исследуемой группе представлена в *табл. 5*. При 2-м визите в группе исследования значимо увеличилась масса тела, показатели ИМТ (кг/м^2, Z-критерий, перцентиль).

Представляем клинические случаи.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

Девочка 2017 г. р., диагноз: *муковисцидоз, смешанная форма, тяжелое течение* (E 84.8). *Мекониевый илеус*. Состояние после резекции подвздошной кишки. Хроническая панкреатическая недостаточность. Хронический обструктивный бронхит. Генетический диагноз: F508del/TG12T5. Микробиологический диагноз: Высев синегнойной палочки однократно. Осложнение: Хроническая белково-энергетическая недостаточность, тяжелая степень. Синдром короткого кишечника в исходе оперативного лечения мекониального илеуса.

Таблица 5. Динамика антропометрических показателей M ± SD
Table 5. Changes in anthropometric indicators M ± SD

Показатель	Группа 1–3 года		p
	До	После	
Масса тела, кг	11,1 ± 0,8	12,5 ± 0,9	p = 0,02
Рост, см	81,5 ± 1,6	85,0 ± 1,3	p > 0,05
ИМТ, кг/м^2	15,8 ± 0,5	16,5 ± 0,4	p = 0,04
ИМТ, Z-критерий	-0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,1	p = 0,03
ИМТ, перцентиль	34,5 ± 0,7	57,0 ± 0,4	p = 0,04
Рост, Z-критерий	-0,4 ± 0,2	-0,8 ± 0,3	p > 0,05
Рост, перцентиль	46,2 ± 0,9	47,2 ± 0,4	p > 0,05

Примечание. p – по критерию Стьюдента для парных выборок, ИМТ был рассчитан для детей старше 2 лет.

Сопутствующий: Недоношенность 1-й ст. Перинатальное поражение ЦНС ишемически-гипоксического генеза. Синдром двигательных нарушений. Задержка психомоторного развития. Врожденный Luese. Железодефицитная анемия 1-й ст.

Жалобы сотрудников детского дома на момент осмотра были на частый жирный стул, недостаточный набор веса, задержку психомоторного развития.

Из анамнеза известно, что ребенок от асоциальной матери, от преждевременных родов на 36-й нед., при рождении m = 2790 г, L= 48 см. На 2-й день жизни – резекция подвздошной кишки на базе МОНИКИ (длина резецированного участка не указана). Послеоперационный период протекал тяжело, на фоне стойкой анемии и сепсиса. Находилась на ИВЛ в течение 12 дней. В возрасте 2 недель консультирована генетиком, проведена потовая проба (Нанодакт – 85ммоль/л), поставлен диагноз «муковисцидоз», назначены панкреатические ферменты. Во время нахождения в хирургическом отделении находилась на динамическом наблюдении с помощью телеконсультаций с отделением муковисцидоза на базе ГБУЗ МО «ДКМЦМО». В возрасте 10 мес. была закрыта стома.

При осмотре в центре муковисцидоза в 11 мес. с представителями детского дома: масса тела в 11 мес. – 5520 г, длина 62 см (на 3 мес. невозможно оценить по WHO anthro). Кожа бледная, сухая, выраженная венозная сеть на голове, туловище. Подкожно-жировая клетчатка практически отсутствует, мышечный слой истончен. Гидроцефалия, выраженная макроглоссия. Грубая задержка психомоторного развития: улыбается, гулит. Не сидит, не ползает, не переворачивается. В легких: дыхание пуэрильное, хрипов нет. На животе послеоперационные шрамы. Живот значительно вздут, увеличен в объеме, безболезненный. Печень +1, селезенка не увеличена. Стул – 3 раза, объемный, жирный.

По фактическому питанию: получает искусственный заменитель грудного молока на основе гидролизованного белка 180 мл х 4 раза, безмолочную кашу 150 мл х 2 раза. Из лекарственной терапии – панкреатин 10 000 ЕД 3/4 капсулы на прием пищи, жирорастворимые витамины (А, Д, Е), железа (III) гидроксид полимальтозат .

Проведена коррекция питания: искусственный заменитель грудного молока на основе гидролизованного белка рекомендован по 180 мл х 3 раза, безмолочная каша (на заменителе грудного молока) 150 мл х 3 раза, мясное пюре 80 г х 1 раз, NaCl (соль). Коррекция заместительной терапии – перерасчет панкреатина на количество жира в пище по 2000 ЕД/г жира в пище. Назначена базовая терапия (кинезиотерапия, ингаляции с солевыми растворами, муколитиками, коррекция дозы жирорастворимых витаминов).

Повторный осмотр через 5 мес. (1 год 4 мес.). Положительная динамика по антропометрическим показателям: масса тела – 6550 г (+1 кг), длина – 64 см (+2 см) и психомоторному развитию: переворачивается, ползает, гулит.

Проведена коррекция питания: искусственный заменитель грудного молока на основе гидролизованного белка заменен на Пептамен Юниор по 200 мл х 3 раза, каша 150–180 мл х 3 раза (на Пептамене), картофельное пюре (100 г) + мясное пюре (50 г) х 2 раза, масло растительное 6 г. Увеличена доза панкреатических ферментов, без изменения коэффициента по липазе (2000 ЕД/г жира в пище).

В динамике через 9 мес. (1 год 8 мес.). Положительная динамика по антропометрическим показателям: масса тела – 8470 г (+1920 г), длина – 65 см (+1 см) и психомоторному развитию: сидит, встает с поддержкой, пытается произносить слоги. Отмечалось значительное уменьшение макроглоссии. Проведена коррекция рациона питания: Пептамен Юниор 200 мл х 3 раза, детская инстантная каша 180 мл х 3 раза, масло сливочное 5 г, овощное пюре 100 г (исключая белокочанную капусту) + мясное пюре по 70 г х 2 раза, яичный желток ½, масло растительное 10 г, творог до 100 г. Увеличена доза панкреатических ферментов, без изменения коэффициента по липазе (2000 ЕД/г жира в пище), соль.

В возрасте 2 лет девочка была усыновлена. Масса тела в 2 года: 10,8 кг, рост 80 см (WHO anthro масса тела/рост – 77-й перцентиль, 0,9 SD, рост – 1-й перцентиль, -2,3 SD). Отмечалась задержка роста на уровне низкорослости, дефицита массы тела не выявлено, масса тела по отношению к росту соответствовала норме. В настоящее время сохраняется задержка речевого развития. Моторное развитие по возрасту.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

Мальчик, 2018 г. р., диагноз: *муковисцидоз, средней тяжести, смешанная форма* (Е 84.8). Генетический диагноз: F508del/F508del. *Хронический бронхит. Ателектаз и верхнедолевая пневмония* (04.12-18.12.2017). *Хроническая панкреатическая недостаточность*.

Осложнение: синдром короткого кишечника в исходе оперативного лечения мекониального илеуса. Мекониевый перитонит. Микробиологический диагноз: Хроническая стафилококковая инфекция

Сопутствующий: белково-энергетическая недостаточность средней степени тяжести. Гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС.

Жалобы на частый жирный стул, недостаточный набор веса.

В анамнезе: родился от 2-й беременности, самостоятельных срочных родов, с оценкой по Апгар 3–5 баллов, вес – 3312 г, длина – 57 см. На первые сутки жизни прооперирован в ЕММ им. Кулакова МЗ РФ по поводу атрезии подвздошной кишки, внутриутробного заворота подвздошной кишки, мекониевого перитонита. Наложена стома, стома закрыта в возрасте 2 мес., после закрытия стомы ребенок выписан. Вес при выписке 4440 г.

Диагноз был установлен в возрасте 2 мес. при обращении в отделение муковисцидоза на базе ГБУЗ МО «ДКМЦМО» на основании положительного неонатального скрининга, положительной потовой пробы 127 ммоль/л, характерной клинической картины: мекониевый илеус, атрезия подвздошной кишки, ателектаз и верхнедолевая пневмония, частый жирный стул до 10–12 раз; генетическое обследование – установлен генотип F508 del/F508del.

При осмотре обращало на себя внимание снижение нутритивного статуса: вес – 4570 г, длина – 59 см. Дефицит массы тела 20%. МРИ 80% ниже нормы. WHO anthro plus: рост/возраст -1,0 SD, 16-й перцентиль – ниже нормы, ИМТ/возраст -2,9 SD, 0 перцентиль – ниже нормы. Отмечался некупируемый кишечный синдром (стул до 12 раз, стеаторея). По фактическому питанию ребенок получал искусственный заменитель грудного молока на основе гидролизованного белка по 160 мл х 7 раз. Суточная доза панкреатина – 10 000 ЕД – 5 капсул или 5000 ЕД/кг или 1000 ЕД/г жира в пище.

Проведена коррекция терапии – назначена базовая терапия (кинезиотерапия, ингаляции с солевыми растворами, муколитиками, жирорастворимые витамины), коррекция питания – продолжить прием искусственного заменителя грудного молока на основе гидролизованного белка, дотация NaCl (соль до 1/8 ч. л.), коррекция дозы ферментной терапии с расчетом на количество жира в пище, из расчета 2000 ЕД/г жира (9000 ЕД/кг или 10 капсул в сутки).

В возрасте 3 мес. выявлен дефицит витамина В12, что потребовало в/м введения препарата по 30 мкг в день в течение 5 дней, с положительным эффектом. В возрасте 4 мес. рекомендован прикорм, безглютеновые, безмолочные каши, разведенные на заменителе грудного молока, с 5 мес. – мясное пюре, с 5,5 мес. – овощное пюре (исключая кабачок, белокочанную капусту) в ограниченном объеме. С 6 мес. – желток. В динамике в возрасте 5 мес. на фоне самостоятельного введения кабачкового пюре у ребенка – развитие гемоколита, потребовавшее госпитализации. В возрасте 6 мес. проведено лечение Clostridioides difficile препаратом ванкомицин (per os).

Проведенная диетологическая, ферментная, терапевтическая коррекция позволила улучшить весо-ростовые темпы развития, купировать кишечный синдром. В возрасте 1 года – масса тела – 9740 г, рост 71 см. WHO anthro plus: рост/возраст -1,6 SD (ниже нормы), 6-й перцентиль ниже нормы, ИМТ/возраст +1,4 SD, 91-й перцентиль (избыточная масса тела). После года в рацион ребенка с целью восполнения дефицита пищевых веществ введена специализированная смесь Пептамен Юниор в объеме 450–500 мл, на которой ребенок находится до настоящего времени. В возрасте 2 лет ребенок сохраняет высокие показатели ИМТ: +1,1 SD, 86-й перцентиль, показатель роста остается низким -2,4 SD, 1-й перцентиль.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №3

Мальчик, 2018 г. р., диагноз: *муковисцидоз, смешанная форма* (E84.8). *Хронический бронхит. Хроническая панкреатическая недостаточность*. Генетический диагноз: delF508/delF508.

Осложнения: пострезекционный синдром в исходе оперативного лечения мекониального илеуса. Спаечная кишечная непроходимость. Микробиологический диагноз: Хроническая стафилококковая инфекция.

Сопутствующий: белково-энергетическая недостаточность средней степени тяжести.

Жалобы на частый жирный стул, недостаточный набор веса, прожилки крови в стуле при увеличении разового объема кормления.

В анамнезе: ребенок от 4-й беременности, протекавшей с токсикозом первой половины беременности; 2 самостоятельных срочных родов, масса при рождении 4570 г, рост 56 см. На 1-е сутки жизни оперативное лечение по поводу внутриутробной атрезии тощей кишки. Проведена резекция участка тощей кишки (длина резецированного участка не указана в выписке), переведен в реанимацию, находился на ИВЛ в течение 88 ч. На 28-е сутки жизни релапаротомия по поводу кишечной непроходимости (спаечная болезнь), без резекции.

При первом осмотре в возрасте 4 мес.: вес – 5815 г, длина – 61 см. Дефицит массы тела 19%. МРИ 81% ниже нормы. WHO anthro plus: рост/возраст -1,4 SD, 7-й перцентиль – ниже нормы, ИМТ/возраст -1,5 SD, 7-й перцентиль – ниже нормы. По фактическому питанию ребенок получал искусственный заменитель грудного молока на основе глубокого гидролиза белка по 115 мл х 8 раз (при увеличении разового объема – явления гемоколита). Панкреатин 10 000 ЕД – 6 капсул или 6 500 ЕД/кг или 1 200 ЕД/г жира в сутки.

Проведена коррекция терапии – назначена базовая терапия (кинезиотерапия, ингаляции с солевыми растворами, муколитиками, жирорастворимые витамины), коррекция питания: продолжить прием смеси, объем наращивать по 5 г в день до 130–150 мл, начать введение прикорма – безмолочные, безглютеновые каши, разведенные на искусственном заменителе грудного молока на основе глубокого гидролиза белка. С 5 мес. рекомендовано ввести мясное пюре, с 5,5 мес. при хорошей переносимости – овощное пюре (исключая кабачок, белокачанную капусту). С 6 мес. творог с одновременным приемом ферментных препаратов лактазы.

Дотация NaCl (соль до 1/8 ч. л.), коррекция дозы ферментной терапии с расчетом на количество жира в пище, из расчета 1500 ЕД/г жира (7500 ЕД/кг или 8 капсул в сутки).

Антропометрические показатели в возрасте 1 года улучшились: рост – 76 см (+15 см за 7 мес.), с 7-го перцентиля до 10-го перцентиля, масса тела – 8870 г (+3053 за 7 мес.), ИМТ увеличился с 7-го до 20-го перцентиля.

После года искусственный заменитель грудного молока на основе гидролизованного белка был заменен на Пептамен Юниор, который ребенок получает в качестве дополнительного энтерального питания в объеме 300–400 мл в сутки для восполнения энергетической ценности рациона и дефицита макронутриентов.

В возрасте 2 лет ребенок сохраняет высокие показатели ИМТ: +0,7 SD, 35-й перцентиль, показатель роста остается ниже нормы -0,9 SD, 15-й перцентиль.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты наблюдения за 20 пациентами раннего возраста с тяжелым течением муковисцидоза на фоне коморбидных состояний с некупируемым кишечным синдромом и/или резекцией тонкого кишечника на фоне мекониального илеуса показали, что применение смеси Пептомен Юниор в сочетании с индивидуальным подбором ферментной терапии по фактическому содержанию жира в пище (ЕД/г жира по липазе) купирует кишечный синдром и положительно влияет на нутритивный статус.

Приведенный клинический пример №1 демонстрирует эффективность применения смеси Пептамен Юниор для коррекции нутритивного статуса у ребенка с БЭН 3-й степени после мекониевого илеуса и состояния после резекции подвздошной кишки на фоне хронической панкреатической недостаточности.

Достигнуть полученных результатов стало возможным благодаря хорошему усвоению смеси за счет содержания гидролизованного белка 100%-ной молочной сыворотки, наличию среднецепочечных триглицеридов как легкодоступного источника энергии, который не требует значительного увеличения дозы заместительной терапии панкреатином. Вероятно, это отразилось на том, что доза панкреатических ферментов увеличилась, но без достоверной значимой разницы.

Следует отметить, что МВ характеризуется хроническим воспалением, высоким содержанием провоспалительных цитокинов и свободных радикалов [9]. Высокий уровень цистеина в смеси имеет важное значение, т. к. увеличивает синтез глютатиона, который снижен при муковисцидозе. Влияя на синтез глютатиона, цистеин помогает контролировать воспалительный процесс при МВ путем нейтрализации свободных радикалов. Сбалансированное соотношение арахидоновой и докозагексаеновой кислот способствует так же снижению воспаления при патологии желудочно-кишечного тракта [9–11].

Все эти эффекты смеси обеспечили клиническую эффективность смеси Пептамен Юниор при МВ и показали, что ее применение обосновано для данной группы коморбидных состояний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт применения полуэлементного продукта энтерального питания Пептамен Юниор для коррекции нутритивного дефицита у детей с муковисцидозом в возрасте от 1 до 3 лет на фоне коморбидных состояний с некупируемым кишечным синдромом и/или резекцией тонкого кишечника на фоне мекониального илеуса и/или пищевой аллергии при динамическом наблюдении в специализированном отделении свидетельствует о его клинической эффективности для данной категории пациентов.

Поступила / Received 14.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 01.02.2021
Принята в печать / Accepted 10.02.2021

Список литературы

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. (ред.). *Муковисцидоз*. М.: Медпрактика-М; 2014. 672 с.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., Авдеев С.Н., Полевиченко Е.В. и др. *Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации*. М.; 2020.
3. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. (ред.). *Национальный консенсус. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия*. М.; 2016. 205 с. Режим доступа: http://ostrovaru.com/biblioteka/Chiesi_consensus_new_A4.pdf.
4. Turck D., Braegger C.P., Colombo C., Declercq D., Morton A., Pancheva R. et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2016;35(3):557–577. doi: 10.1016/j.clnu.2016.03.004.
5. Corey M., McLaughlin F.J., Williams M., Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol*. 1988;41(6):583–591. doi: 10.1016/0895-4356(88)90063-7.
6. Somaraju U.R., Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11(11):CD008227. doi: 10.1002/14651858.CD008227.pub3.
7. Calvo-Lerma J., Hulst J.M., Asseiceira I., Claes I., Garriga M., Colombo C. et al. WS02.1 Nutritional status, nutrients intake and enzymatic supplements in a European CF cohort: a cross-sectional overview. *J Cyst Fibros*. 2016;15(1):S3. doi: 10.1016/S1569-1993(16)30066-2.
8. Calvo-Lerma J., Hulst J.M., Asseiceira I., Claes I., Garriga M., Colombo C. et al. Nutritional status, nutrient intake and use of enzyme supplements in paediatric patients with Cystic Fibrosis; a European multicentre study with reference to current guidelines. *J Cyst Fibros*. 2017;16(4):510–518. doi: 10.1016/j.jcf.2017.03.005.
9. Кондратьева Е.И., Янкина Г.Н., Тарасенко Н.В., Лошкова Е.В. Роль цитокинов семейства интерлейкина-1 в формировании муковисцидоза и его осложнений. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2011;(6):77–82. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/rol-tsitokinov-semeystva-interleykina-1-v-formirovanii-mukovistsidoza-i-ego-oslozhneniy.
10. Jones D.P. Redox potential of GSH/GSSG couple: assay and biological significance. *Methods Enzymol*. 2002;348:93–112. doi: 10.1016/s0076-6879(02)48630-2.
11. Campolo J., Penco S., Bianchi E., Colombo L., Parolini M., Caruso R. et al. Glutamate-cysteine ligase polymorphism, hypertension, and male sex are associated with cardiovascular events. Biochemical and genetic characterization of Italian subpopulation. *Am Heart J*. 2007;154(6):1123–1129. doi: 10.1016/j.ahj.2007.07.029.

References

1. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu. (ed.). *Cystic Fibrosis*. Moscow: Medpraktika-M; 2014. 672 p. (In Russ.)
2. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Kutsev S.I., Avdeev S.N., Polevichenko E.V. et al. *Cystic fibrosis: clinical guidelines*. Moscow; 2020. (In Russ.)
3. Kondrateva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I. (ed.). *National consensus. Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy.* Moscow; 2016. 205 p. (In Russ.) Available at: http://ostrovaru.com/biblioteka/Chiesi_consensus_new_A4.pdf.
4. Turck D., Braegger C.P., Colombo C., Declercq D., Morton A., Pancheva R. et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2016;35(3):557–577. doi: 10.1016/j.clnu.2016.03.004.
5. Corey M., McLaughlin F.J., Williams M., Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol*. 1988;41(6):583–591. doi: 10.1016/0895-4356(88)90063-7.
6. Somaraju U.R., Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11(11):CD008227. doi: 10.1002/14651858.CD008227.pub3.
7. Calvo-Lerma J., Hulst J.M., Asseiceira I., Claes I., Garriga M., Colombo C. et al. WS02.1 Nutritional status, nutrients intake and enzymatic supplements in a European CF cohort: a cross-sectional overview. *J Cyst Fibros*. 2016;15(1):S3. doi: 10.1016/S1569-1993(16)30066-2.
8. Calvo-Lerma J., Hulst J.M., Asseiceira I., Claes I., Garriga M., Colombo C. et al. Nutritional status, nutrient intake and use of enzyme supplements in paediatric patients with Cystic Fibrosis; a European multicentre study with reference to current guidelines. *J Cyst Fibros*. 2017;16(4):510–518. doi: 10.1016/j.jcf.2017.03.005.
9. Kondrateva E.I., Yankina G.N., Tarasenko N.V., Loshkova E.V. Role of Iterleukin-1 family cytokines in the development of cystic fibrosis and its complications. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2011;(6):77–82. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/rol-tsitokinov-semeystva-interleykina-1-v-formirovanii-mukovistsidoza-i-ego-oslozhneniy.
10. Jones D.P. Redox potential of GSH/GSSG couple: assay and biological significance. *Methods Enzymol*. 2002;348:93–112. doi: 10.1016/s0076-6879(02)48630-2.
11. Campolo J., Penco S., Bianchi E., Colombo L., Parolini M., Caruso R. et al. Glutamate-cysteine ligase polymorphism, hypertension, and male sex are associated with cardiovascular events. Biochemical and genetic characterization of Italian subpopulation. *Am Heart J*. 2007;154(6):1123–1129. doi: 10.1016/j.ahj.2007.07.029.

Информация об авторах:

Максимычева Татьяна Юрьевна, старший научный сотрудник, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; ассистент кафедры диетологии и нутрициологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: t.y.leus@yandex.ru

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; e-mail: elenafpk@mail.ru

Одинаева Нуринисо Джумаевна, д.м.н., профессор, главный врач, Детский клинический многопрофильный центр Московской области; 141009, Россия, Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24а

Information about the authors:

Tatyana Y. Maksimycheva, Senior Research Associate, Research Center for Medical Genetic; 1, Moskvorechie St., Moscow, 115478, Russia; Senior Technician of Department of Dietetics and Nutrition, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: t.y.leus@yandex.ru

Elena I. Kondratyeva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Research Clinical Department of Cystic Fibrosis, Research Center for Medical Genetic; 1, Moskvorechie St., Moscow, 115478, Russia; e-mail: elenafpk@mail.ru

Niso D. Odinaeva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Medical Officer, Children's Clinical Multidisciplinary Center of the Moscow Region; 24a, Komintern St., Mytishchi, 141009, Russia

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-237-246

Оригинальная статья / Original article

Стресс у детей и подростков – проблема сегодняшнего дня

И.Н. Захарова[1], ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru
И.Б. Ершова[2], e-mail: irina-ershova@mail.ru
Т.М. Творогова[1]✉, ORCID: 0000-0001-5249-1452, e-mail: tvort@mail.ru
Ю.Г. Глушко[2], e-mail: 10kopee4ka01@mail.ru

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

[2] Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки; 91045, Луганская Народная Республика, Луганск, Ленинский район, квартал 50-летия Обороны Луганска, д. 1г

Резюме

Введение. Стресс и стресс-индуцированные нарушения не являются редкостью в педиатрической практике. В настоящее время значительно расширился диапазон причинных факторов стресса (информационная среда, гаджеты, пандемия, военные конфликты и т. д.). В статье с педиатрических позиций освещаются основные клинические проявления стресс-реакций, патогенетические механизмы развития, даются рациональные подходы к терапии для устранения проявлений стресса и его последствий у детей и подростков.

Цель исследования: изучение влияния стресса на психоэмоциональную сферу и когнитивные функции у детей 7–9 лет, находившихся в зоне военного конфликта в Донбассе. Материалы и методы. 234 детей младшего школьного возраста, из которых 123 ребенка находились в течение года в зоне военного конфликта в Донбассе. Для определения состояния психоэмоциональной сферы и состояния когнитивных функций применялись детские тесты с балльной оценкой результатов.

Результаты и обсуждение. Тесты с балльной оценкой результатов позволили выявить наличие хронического стресса у 100% детей из зоны военного конфликта, среднюю и тяжелую степень выраженности стресса у 63%, высокую частоту различных видов страха, а также нарушения концентрации внимания и памяти.

Терапевтические подходы к коррекции стресс-реакций напрямую зависят от их причины и клинических проявлений. В стратегии терапии выделяют общеукрепляющие мероприятия, психотерапию, симптоматические и патогенетические методы лечения. Кроме этого, состояние как острого, так и хронического стресса приводит к истощению внутриклеточного содержания магния и повышению его потерь с мочой, т. к. в условиях стресса выделяется большое количество катехоламинов, способствующих выведению магния из клеток. В результате дефицита магния повышается проницаемость клеточных мембран для ионов кальция, что создает условия для электрической нестабильности и чрезмерной возбудимости клеток, и прежде всего нейронов. Это выражается в преобладании процесса возбуждения над тормозными реакциями, а в клинике — развитием стресс-реакций. Установлено, что достаточная обеспеченность магнием увеличивает адаптационные возможности организма. Его нейротропные эффекты позволили рассматривать магний как эффективное патогенетическое средство, способное повышать резистентность к стрессу, управлять стрессом и активизировать адаптационные резервы организма.

Заключение. Причинные факторы стресса многообразны, педиатру приходится гораздо чаще сталкиваться со стресс-реакциями у детей, чем врачам других специальностей. В настоящее время препараты магния составляют основу лечебных и реабилитационных мероприятий при стрессах у детей.

Ключевые слова: дети, военный конфликт, стресс, когнитивные функции, магний

Для цитирования: Захарова И.Н., Ершова И.Б., Творогова Т.М., Глушко Ю.Г. Стресс у детей и подростков — проблема сегодняшнего дня. *Медицинский совет.* 2021;(1):237–246. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-237-246.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Stress in children and adolescent is a burning issue of today

Irina N. Zakharova [1], ORCID: 0000-0003-4200-4598, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru
Irina B. Ershova [2], e-mail: irina-ershova@mail.ru
Tatyana M. Tvorogova [1]✉, ORCID: 0000-0001-5249-1452, e-mail: tvort@mail.ru
Yuliya V. Glushko [2], e-mail: 10kopee4ka01@mail.ru

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

[2] Saint Luke State Medical University; 1G, 50-letiya Oborony Luganska Quarter, Leninsky District, Lugansk, 91045, Lugansk People's Republic

Abstract

Introduction. Stress and stress-induced disorders are not uncommon in pediatric practice. The range of causal stressors (information environment, gadgets, pandemic, armed conflicts, etc.) has expanded significantly these days. The article depicts the main clinical manifestations of stress reactions, pathogenetic mechanisms of their development, provides rational approaches to the therapy of elimination of stress manifestations and consequences in children and adolescents from a pediatric perspective.

© Захарова И.Н., Ершова И.Б., Творогова Т.М., Глушко Ю.Г., 2021

Objective: To study the influence of stress on the psychoemotional sphere and cognitive functions in children aged 7 to 9 years from the armed conflict zone in the Donbass.
Materials and methods. 234 children of primary school age were included in the study, of whom 123 children had lived at the armed conflict zone in Donbass for a year. The psychoemotional state and cognitive functions status were determined by children's tests using a scoring method to assess test results.
Results and discussion. The tests with a scoring method to assess test results showed that 100% of children from the armed conflict zone had a chronic stress, 63% had a moderate to severe stress, a high frequency of various types of phobias, as well as impaired concentration and memory.
Therapeutic approaches to the management of stress reactions directly depend on the cause and clinical manifestations of such reactions. The therapy strategy includes among other things general strengthening actions, psychotherapy, symptomatic and pathogenetic methods of treatment. In addition, both acute and chronic stress leads to intracellular magnesium deficiency and increased urinary magnesium wasting, as a large amount of catecholamines is released under stress conditions, which contributes to shifting magnesium out of cells. The magnesium deficiency results in increased permeability of cell membranes for calcium ions, which creates conditions for electrical instability and excessive excitability of cells, most significantly of neurons. This is reflected in the fact that the process of excitation prevails over inhibitory reactions, and stress reactions develop as the clinical manifestations. It has been established that an adequate balance of magnesium increases the adaptive capabilities in people. Its neurotropic effects made it possible to consider magnesium as an effective pathogenetic agent that can increase stress resistance, stress management, and activate the body's adaptive reserves.
Conclusion. The causal stressors are manifold, the paediatrician has to deal with stress reactions in children much more often than doctors of other specialties. Magnesium supplements currently form the basis of treatment and rehabilitation actions in children with stress.

Keywords: children, armed conflict, stress, cognitive functions, magnesium

For citation: Zakharova I.N., Ershova I.B., Tvorogova T.M., Glushko Yu.G. Stress in children and adolescent is a burning issue of today. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):237–246. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-237-246.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы возросло внимание к воздействию стресса на организм ребенка, хотя ранее полагали, что детский возраст не подвержен стрессу. На самом деле стресс сопровождает человека в течение всей его жизни, начиная с момента рождения. Особенность стресса, как патологического состояния, заключается в том, что это междисциплинарная проблема, касающаяся врачей различных специальностей, психологов и педагогов. Однако в педиатрической практике со стрессом сталкиваются прежде всего педиатры и их знания во многом определяют своевременное выявление у ребенка стресса как причину эмоционально-поведенческих особенностей и функциональных нарушений со стороны внутренних органов и, соответственно, персонализированный подход к терапии с возможным привлечением узких специалистов[1].

Обращаясь к истории, следует напомнить, что учение о стрессе разработал и сформулировал Ганс Селье, канадский ученый австро-венгерского происхождения, в 1936 г. При этом он рассматривал стресс как ответ на любые предъявленные организму требования и считал, что, с какой бы ситуацией ни столкнулся организм, с ней можно справиться двумя типами реакций: активной (борьбой) и пассивной (бегством от трудностей или готовностью их терпеть). В дальнейшем в 1976 г. нашими соотечественниками, ученым Л.Х. Гаркави с соавт., были введены понятия «стрессоустойчивость», «адаптационный синдром», «адаптационные реакции» [1].

Термин «стресс» прочно вошел в нашу повседневную жизнь, однако нужно отметить, что это общее понятие, которое включает в себя две составляющих: стресс-реакцию и стрессор. Стресс – это неспецифическая реакция организма на воздействие среды, которое может быть как физическим, так и психологическим. Стрессор – это объект или явление, вызывающее стресс. Действие стрессора может быть кратковременным и длительным, что вызывает формирование хронического стресса. Следует отметить, что хроническому стрессу присущ накопительный характер.

Как правило, со словом «стресс» связаны только негативные ассоциации. Однако Г. Селье писал: «Весьма важно и его стимулирующее, созидательное, формирующее влияние в процессе обучения и работы. Но стрессовые воздействия не должны превышать адаптационные возможности человека, в противном случае могут возникнуть ухудшение самочувствия и даже заболевания – соматические или невротические». Именно поэтому выделяют два вида стресса: позитивный (эустресс), вызванный положительными эмоциями, мобилизующий организм на целеустремленность, продуктивные действия, достижения поставленных целей, и негативный, разрушительный (дистресс), с которым организм не может справиться, что может привести к серьезным последствиям.

Известно, что одной из основных черт каждого ребенка является его эмоциональность. Ребенок очень живо реагирует на любые изменения в его окружении. Наиболее часто эмоциональные переживания у детей носят позитивный характер, однако стрессор может явиться причиной и отрицательных эмоций, что нередко приводит к невротическим и психосоматическим расстройствам. Это возникает, когда сила отрицательных эмоций достигает такой степени, что нарушает психику, поведение и образ жизни ребенка. Причины формирова-

[1]National Scientific Council on the Developing Child. Excessive Stress Disrupts the Architecture of the Developing Brain: Working Paper 3. Updated edition. 2014. Available at: https://developingchild.harvard.edu/resources/wp3/.

● ***Рисунок 1.*** Основные причины формирования стресса у детей и подростков
● ***Figure 1.*** The main causes of stress in children and adolescents

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СТРЕССОРЫ оказывают физическое воздействие на организм:	ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ СТРЕССОРЫ
• действие высоких и низких температур • техногенный шум • изменение освещенности • гипокинезия и интенсивные мышечные нагрузки • травмы, боль, заболевания • ограничение питания (в т. ч. различные диеты), голодание	• развод родителей • рождение в семье другого ребенка • смена места жительства • поступление в ДОУ, школу, переход в другую школу • потеря близкого человека • насилие, особенно домашнее • конфликты в семье и школе • экзамены, спортивные соревнования • агрессивная информационная или визуальная среда

ния хронического стресса у детей и подростков многообразны (*рис. 1*).

Следует подчеркнуть, что одной из причин формирования стресса у детей и подростков является злоупотребление гаджетами. Современные дети и подростки часами контактируют с мобильными устройствами. Они не могут себе представить и дня, чтобы не прибегнуть к их помощи – это музыка, игры, виртуальное общение, поиск ответов на интересующие вопросы на страницах интернета. Доказано, что мобильные устройства являются открытым неконтролируемым источником электромагнитного поля. В зарубежной литературе опубликованы результаты исследований, посвященные расчетам поглощения электромагнитного излучения структурами головного мозга. Отмечено, что если для взрослых электромагнитное поле охватывает около 15% мозговых структур, то для детей и подростков зона охвата намного больше. Так, для ребенка пяти лет зона охвата составляет до 80% структур головного мозга, а для подростков – до 60%. Таким образом. разговаривая по мобильному телефону, ребенок подвергает электромагнитному излучению практически весь мозг, что неизбежно влечет изменение «физиологического ответа» [2].

Российскими учеными проведено исследование по оценке влияния электромагнитного поля мобильных телефонов и смартфонов у 1161 школьника. Преимуществом исследования явилось наличие контрольной группы школьников (370 человек), которые в течение года телефоном не пользовались. Результаты исследования активных пользователей гаджетов в сравнении с контрольной группой показали наличие выраженной утомляемости у 40%, снижение умственной и физической работоспособности – у 50,7%, снижение концентрации внимания, смысловой памяти, а также наличие тревожности и реакции раздражения на световые и звуковые сигналы – у 85% детей. Выявленные изменения показали, что длительное воздействие электромагнитного поля негативно влияет на организм ребенка, способствуя формированию стресса и астенизации [3, 4].

Не вызывает сомнения, что в настоящее время одной из причин формирования стресса является новая коронавирусная инфекция COVID-19. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, в настоящее десятилетие по частоте встречаемости стрессовые расстройства выйдут на второе место после сердечно-сосудистых заболеваний. Действительно, пандемия COVID-19 затронула психоэмоциональную сферу лиц различного возраста, в т. ч. детей и подростков. По мнению психиатра, профессора А.А. Шмиловича, в настоящее время это не только пандемия инфекции, но и пандемия страха, с которой человечество никогда ранее не сталкивалось, т. к. не было возможностей по информационному сопровождению подобных катаклизмов, какие имеются сейчас благодаря масштабам и доступности социальных сетей. Можно с уверенностью сказать, что в условиях пандемии внутреннее волнение, тревогу испытывает каждый здравомыслящий человек, даже если он внешне спокоен и уверен в своих действиях. Страх перед инфекцией, создающий нервозную напряженную обстановку в семье, изоляция, длительное дистанционное обучение, даже возобновление занятий в школе, но с соблюдением целого ряда ограничений – это те факторы, которые формируют стресс у ребенка и подростка, особенно если исходно имела место эмоциональная лабильность.

Основной механизм реализации стресса при воздействии стрессора происходит на церебральном уровне, при этом нарушается регулирующее влияние ретикулярной формации на кору и подкорковые структуры, развиваются функциональные сдвиги в ключевой гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системе и, как следствие, развитие вегетативной дисфункции с формированием дезадаптации [5, 6].

Непосредственной причиной развития дезадаптации является нарушение взаимокомпенсирующего взаимодействия между двумя сегментарными отделами ВНС – парасимпатическим и симпатическим (*рис. 2*) [7]. Усугубляют дезадаптацию исходно сниженные генетически обусловленные адаптивные возможности личности.

«Сигналами» стресса являются изменения в психоэмоциональной сфере, поведении и признаки функциональных нарушений со стороны внутренних органов [8]. В зависимости от выраженности клинических проявлений сигналы-признаки сгруппированы по симптомам, характерным для каждой из групп:

Психические сигналы – это постоянная тревожность, страх, трудность принятия решений, затруднение концентрации внимания, ухудшение памяти.

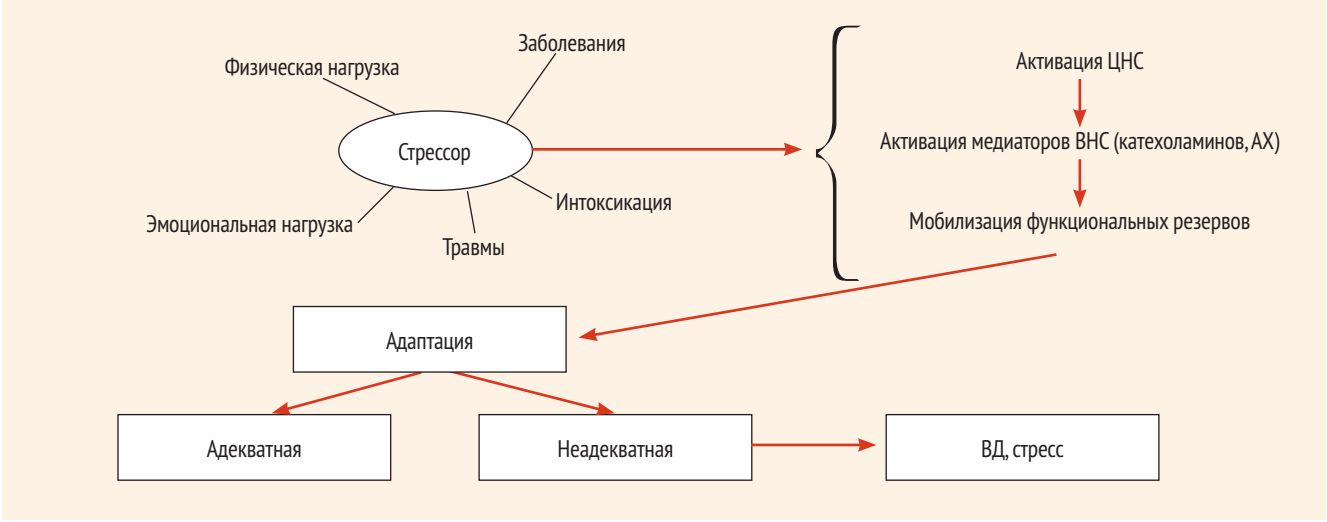
Эмоциональные сигналы – это беспокойство, плаксивость, ощущение бессилия, частые перемены в настроении, раздражимость, страх одиночества, негативное мышление, склонность к депрессивному состоянию.

Поведенческие сигналы – отсутствие или повышение аппетита, негативное отношение к окружающим, приступы злости, появление у подростков вредных привычек (курение, алкоголь).

Физические сигналы – функциональные нарушения со стороны органов и систем.

Проявления стресса, точнее стресс-реакции, у детей и подростков многообразны и во многом определяются

● ***Рисунок 2.*** Механизм развития дезадаптации в условиях действия стрессора
● ***Figure 2.*** The mechanism of maladjustment development under stressor action



возрастом. Тесная связь с матерью у детей до 2 лет проявляется общим эмоциональным реагированием. Состояние матери и ее поведенческие отклонения (отстраненность от окружающих, агрессивность, нервозность, истеричность) – мощный фактор для эмоционально-поведенческих расстройств у ребенка. Проявлениями стресса у ребенка являются симптомы возбуждения, которые выражаются резким протестом против укладывания спать, особенно в одиночестве; трудности засыпания или ночные пробуждения; повышенная раздражительность, пугливость, страхи; боязнь даже кратковременного отсутствия матери; вспышки крайней нервозности, истерики.

Для детей от 2 до 5 лет проявлением стресса обычно является поведенческая регрессия. При этом наблюдается возвращение к соске-пустышке; отсутствовавшее ранее мочеиспускание в штанишки; гиперактивность; слезы как реакция на все новое. Наиболее частой причиной является начало посещения детского сада. Исследования нервно-психической сферы у 210 детей, посещавших детский сад, показали высокую тревожность, которая наблюдалась в возрасте 4–5 лет у 48,1%: 5–6 лет – у 57,1%; 6–7 лет – у 50% [9].

У школьников младших классов стресс и стресс-индуцированная тревожность проявляются отказом идти в школу, беспокойством, нервозностью, чувством напряжения, плаксивостью, раздражительностью, агрессивностью по отношению к сверстникам. Могут наблюдаться возбуждение, неусидчивость, кусание губ, непроизвольные движения руками, нетерпеливость, снижение концентрации внимания, нарушения сна с ночными кошмарами.

Для подростков проявления стресса характеризуются быстрой утомляемостью, отстраненностью от сверстников и близких людей, тревожностью, сонливостью или бессонницей, рассеянностью внимания, забывчивостью, циклической сменой настроения, спонтанной гиперактивностью, раздражительностью, повышенным аппетитом либо его отсутствием, необоснованными поступками.

Следует обратить внимание, что в условиях стресса страдает не только психическая сфера, стресс испытывают и все физиологические функции в организме, что приводит к их нарушению с последующим развитием соматических заболеваний и снижению иммунитета. Доказана связь хронического стресса с развитием метаболического синдрома, иммунодефицитных состояний, онкологических заболеваний, патологии желудочно-кишечного тракта [10–12]. Если хронический стресс играет ведущую роль в формировании органической сердечно-сосудистой патологии, выступая ведущим фактором риска развития инфаркта миокарда, артериальной гипертензии, то острый стресс в два раза увеличивает риск внезапной сердечной смерти, провоцируя миокардиальную ишемию или выступая триггером для запуска аритмий [13–18].

Риск развития стрессовых расстройств у детей выше, чем у взрослых, т. к. детская психика гораздо восприимчивее и чувствительнее к новым, необычным жизненным ситуациям [19]. Исследования показали, что даже переход к предметному обучению в среднем звене образовательной школы и к кадетскому образованию может явиться причиной стресса с развитием функциональных изменений в сердечно-сосудистой и дыхательной системах у детей 10–12 лет [20].

Необходимо отметить, что у детей в условиях длительного воздействия стрессора нередко наблюдаются функциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (аритмии, артериальная гипертензия), вестибулярные (головокружения, цефалгии), гастроинтестинальные (дискинезии, запоры), дыхательные (апноэ/гипопноэ, неудовлетворенность вдохом) дисфункции, нарушение терморегуляции (длительный субфебрилитет), повышенное потоотделение.

Имеющиеся литературные данные касаются в основном изучения у детей частоты и характера стрессорных реакций, развившихся под влиянием конкретных ситуаций в семье, при посещении ДОУ, в процессе обучения

в школе, при девиантном поведении. Однако лишь единичные источники отражают исследования воздействия на детей тяжелой жизненной ситуации, обусловленной проживанием в зоне военного конфликта [21; 22, с. 95–102]. Это послужило основанием для исследования.

ЦЕЛЬ

Изучение влияния стресса на психоэмоциональную сферу и когнитивные функции у детей 7–9 лет, находившихся в зоне военного конфликта в Донбассе.

Сравнительное проспективное исследование проводилось на базах средних образовательных школ Луганска в период военных действий. Проведено обследование 234 детей младших классов, разделенных на две сопоставимые по полу и возрасту группы. Дети основной группы (123 ребенка) не менее года находились в регионе во время активных боевых действий; дети группы сравнения (111 человек) в этот период были вывезены за пределы региона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для определения состояния психоэмоциональной сферы применялись детские тесты Н.В. Тарабриной[2], С.А. Хусейна[3], В.В. Седнева[4], А.И. Захарова[5], А.Р. Лурия[6], таблицы Шульте[7], позволявшие объективно выявлять стресс и его тяжесть, клинические симптомы стресса, а также оценить концентрацию внимания, продуктивность кратковременной и долговременной памяти. Все применяемые тесты размещены на медицинских сайтах в интернете. Для выявления неискренних лживых ответов детьми заполнялся особый опросник (шкала лжи), по анализу которого результаты тестирования 23 детей не были учтены.

Исследование функционального состояния вегетативной нервной системы включало определение вегетативного тонуса, реактивности и вегетативного обеспечения, проведение кардиоинтервалографии (КИГ) [6, 23, 24].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов тестирования показал, что у всех детей, находившихся в зоне активных боевых действий, имелись все признаки длительного хронического стресса (*табл. 1*).

Таблица 1. Критерии наличия стресса и их балльная оценка у детей обеих групп (M ± m)
Table 1. Criteria for the presence of stress and stress scale in children of both groups (M ± m)

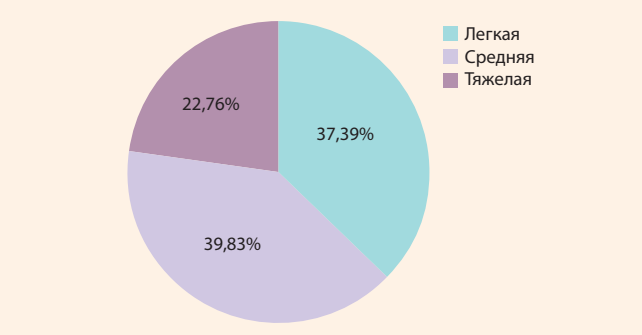
Шкалы критериев наличия стресса	Основная группа (n = 123)	Группа сравнения (n = 111)
Немедленное реагирование	9,18 ± 1,21*	2,64 ± 0,52
Навязчивое воспроизведение события	12,31 ± 1,07**	3,21 ± 0,73
Избегание упоминаний о событии	15,13 ± 1,29**	4,53 ± 0,67
Возросшая возбудимость	18,67 ± 1,70**	5,93 ± 1,04
Нарушения привычной деятельности	8,32 ± 1,04*	1,65 ± 0,12
Общий уровень симптомов стресса	50,23 ± 2,29**	16,76 ± 1,49

* $p < 0,05$.
** $p < 0,01$ – уровень статистической значимости по отношению к соответствующему показателю в группе сравнения.

Из приведенных данных следует, что каждый из критериев стресса значимо преобладал у детей основной группы. Анализ наиболее информативного общего среднего балла симптомов стресса показал его отчетливое преобладание у детей, оказавшихся в условиях боевых действий (на 33,4%). Степень выраженности стресса у детей основной группы иллюстрирует *рис. 3*.

Анализ результатов показал, что у детей основной группы преобладала средняя и тяжелая степень стресса, что в целом наблюдалось у 95 человек (у 63%). Гендерный

Рисунок 3. Степень тяжести стресса у детей, находящихся в зоне военного конфликта
Figure 3. Severity of stress in children in war zones



[2] Полуструктурированное интервью для выявления признаков посттравматического стресса у детей (Тарабрина Н.В., 2001), с помощью которого определены признаки стрессового расстройства у всех детей, находившихся в зоне боевых действий. Интервью включает скрининговую часть и набор из 42 вопросов. Вопросы интервью построены на основании симптомов: A (немедленное реагирование), B (навязчивое воспроизведение), C (избегание), D (возросшая возбудимость) и F (нарушения функционирования) шкалы для клинической диагностики ПТСР, описанных в DSM–IV. Общий уровень посттравматической реакции оценивался суммированием баллов по критериям B, C, D и F.

[3] Анкета «Индекс шкалы ПТСР» (С. А. Хусейн, В. Р. Холкомб, 1998), состоящая из 15 вопросов, позволяющих судить о степени посттравматического стресса, выделяя легкую, среднюю и тяжелую степень.

[4] Детский опросник неврозов (ДОН), разработанный В.В. Седневым и др. в 1997 г. (г. Донецк), использовался нами для диагностики шести основных проявлений невротических расстройств у детей – депрессии, астении, нарушения поведения, вегетативных расстройств, нарушения сна и тревожности. Дети отвечали на 41 вопрос, затем их ответы мы сопоставляли с ключом, оценивая откровенность ответов по шкале лжи.

[5] Методика диагностики детских страхов. Методика «Страхи» А.И. Захарова (2005) позволила определить частоту встречаемости различных групп страхов у детей младшего школьного возраста.

[6] Методика на запоминание 10 слов (А.Р. Лурия, 1969) позволила изучить продуктивность кратковременной и долговременной памяти, а также динамику умственной работоспособности у детей. Исследуемым произносили 10 простых слов (Хлеб. Вес. Брат. Ход. Лук. Ёж. Усы. Боль. Окно. Чай) и просили повторить слова, которые они запомнили, через 1, 2, 3, 4, 5 мин и через час. Полученные результаты отображались на рисунке в виде «кривой запоминания».

[7] Методика «Таблицы Шульте» (1971 г.) позволила дать характеристику устойчивости и концентрации внимания у исследуемых детей. Суть метода заключалась в предоставлении ребенку пяти таблиц, на которых в произвольном порядке расположены числа от 1 до 25. На каждой таблице обследуемый должен отыскивать и называть числа по порядку. Фиксировалось время выполнения каждого задания и регистрировалось на графике. Кроме количественного анализа, проводился и качественный анализ сенсомоторного поведения детей во время исследования.

Таблица 2. Сравнительная характеристика нарушений в психоэмоциональной сфере и поведении у детей обеих групп наблюдения
Table 2. Comparative characteristics of disorders in the psychoemotional sphere and behaviour in children of both observation groups

Шкалы признаков	Основная группа (n = 123)	Группа сравнения (n = 111)	p
	Показатели (баллы, M ± σ)		
Депрессивное состояние	14,72 ± 3,25	9,07 ± 3,23	p < 0,01
Астения	14,44 ± 4,12	11,35 ± 3,17	p < 0,05
Нарушение поведения	13,46 ± 4,38	7,76 ± 3,76	p < 0,01
Нарушения сна	13,82 ± 4,72	8,19 ± 3,12	p < 0,01
Тревожность	15,27 ± 3,92	8,12 ± 3,02	p < 0,01

p — уровень статистической значимости с группой сравнения.

Таблица 3. Частота различных видов страха в обеих группах наблюдения
Table 3. Frequency of different types of phobia in both observation groups

Варианты страхов	Основная группа (n = 123)	Группа сравнения (n = 111)	p
	n (%)	n (%)	
Медицинский (уколы, врачи, вид крови)	104 (84,55)	73 (65,77)	p < 0,01
Физические ущербы (огонь, война и т. д.)	123 (100)	45 (40,54)	p < 0,01
Страх смерти (своей и родителей)	123 (100)	48 (43,24)	p < 0,01
Страх животных	32 (26,02)	27 (24,32)	p > 0,05
Страх темноты, кошмаров во сне	78 (63,41)	51 (45,95)	p < 0,01
Страх одиночества, наказания, выступления перед зрителями	38 (30,89)	50 (45,05)	p < 0,05
Страх пространства (высота, вода, замкнутое пространство)	22 (17,89)	31 (27,93)	p > 0,05

p — уровень статистической значимости с группой сравнения.

анализ установил, что военные действия формируют стресс у мальчиков в 1,5 раза чаще, чем у девочек (у 74 мальчиков и у 49 девочек).

Клинические проявления стресса выражались отклонениями в психоэмоциональной сфере и поведенческими расстройствами (*табл. 2*).

Из приведенных данных следует, что средние баллы симптомов стресса в основной группе значительно выше, чем в группе сравнения, что свидетельствует не только о выраженности стресса и его хронизации, но и о тяжести его проявлений.

Поскольку страхи у детей не только являются одним из мощных факторов формирования и хронизации стресса, но и значительно утяжеляют его течение, проведен анализ выраженности различных вариантов страха у обследуемых детей (*табл. 3*).

Анализ результатов выявил наличие различных видов страха у детей обеих групп. Однако у всех детей, находившихся в экстремальных условиях проживания, наблюдался страх смерти, войны, огня, пожара. На втором месте по частоте имел место страх крови, ожидание боли, медицинских процедур. Кроме того, отмечалось преобладание страхов, связанных с темнотой и ночными кошмарами. У детей сравнительной группы было достоверно больше страхов одиночества, наказания, выступления перед зрителями (p < 0,05).

Таким образом, проведенный объективный комплексный анализ у детей, проживающих в зоне военного конфликта, позволил установить факт наличия хронического стресса и степень его выраженности, а также выявить наличие одного из мощных стрессоров – ощущение страха.

При исследовании у детей влияния стресса на внимание, как составляющую когнитивных функций, выявлена его быстрая истощаемость и снижение концентрации (*рис. 4*).

Полученные данные свидетельствовали о большей затрате времени на выполнение заданий, начиная со второго, у детей в основной группе при сопоставлении с группой сравнения (p < 0,01; p < 0,05; p < 0,01; p < 0,01 соответственно). Анализ продуктивности кратковременной и долговременной памяти приведен на *рис. 5*.

В соответствии с результатами отмечено, что у детей сравнительной группы «кривая запоминания» носит возрастающий характер с постепенным увеличением количества воспроизведенных слов и с достаточным уровнем продуктивности долговременной памяти. В основной группе детей «кривая запоминания» носит зигзагообразный характер, указывая на неустойчивость памяти. Более того, количество воспроизведенных слов в основной

Рисунок 4. Динамика затраты времени (в секундах) на выполнение заданий (всего 5 заданий) в основной и сравнительной группах
Figure 4. Changes in time (seconds) spent on the completion of tasks (5 tasks in total) in the main and comparative groups



● ***Рисунок 5.*** «Кривая памяти» у детей обеих групп (запоминание 10 слов) (количество правильно воспроизведенных слов – M ± σ)
● ***Figure 5.*** "Memory curve" in children of both groups (10-word memory test) (the number of correctly reproduced words – M ± σ)



группе было значимо ниже как за первый пятиминутный период, так и по истечении одного часа ($p < 0,05$).

Исследование вегетативной нервной системы у всех детей основной группы (у 100%), находившихся в состоянии хронического стресса, показало наличие вегетативной дисрегуляции преимущественно за счет преобладания симпатикотонии, наиболее рельефной по параметрам КИГ. При этом гиперсимпатикотония наблюдалась в 3,5 раза чаще в основной группе, чем в сравнительной ($p < 0,01$).

Таким образом, обобщая приведенные данные, следует отметить, что развитие хронического стресса и его последствий у обследуемых детей носило накопительный характер. При этом дети, оказавшись в зоне военного конфликта, испытывали стресс, который изначально способствовал вегетативной дисрегуляции с преобладанием симпатикотонии и напряжением всех регуляторных механизмов, направленных на активное сопротивление действию стрессора и адаптацию к ситуации. Однако мощность и продолжительность стрессора превысила адаптационные возможности детского организма, что привело к «срыву адаптации», т. е. дезадаптации и формированию хронического стресса. Проявлением последнего явилась выраженная клиническая симптоматика со стороны психоэмоциональной сферы и когнитивных нарушений.

Терапевтическая коррекция стресс-реакций

Терапевтические подходы к коррекции стресс-реакций напрямую зависят от их причины и клинических проявлений. В стратегии терапии выделяют общеукрепляющие мероприятия, психотерапию, симптоматические и патогенетические методы лечения.

Общеукрепляющая терапия включает соблюдение режима сна с восстановлением нарушений в цикле «сон – бодрствование», занятия физической культурой, рациональное питание с дотацией полиненасыщенных жирных кислот, практически постоянный прием витаминно-минеральных комплексов.

Необходимы различные варианты психотерапии, которые проводятся психологом или психотерапевтом. Психотерапевтические методики направлены на устранение либо изменение отношения к психотравмирующей ситуации, на повышение психологической резистентности, формирование позитивного мироощущения [25].

В зависимости от характера стресс-реакции для улучшения психоэмоционального состояния в качестве симптоматической терапии применяется фитотерапия седативной или тонизирующей направленности. Кроме того, может быть рекомендована ароматерапия – одна из приятных и эффективных процедур с использованием эфирных масел растений и цветов. При этом при возбуждении, тревожности, гипердинамии показаны эфирные масла с седативным эффектом (герань, роза, резеда, цикламен), а при апатии, депрессивном состоянии, гиподинамии – с тонизирующим (розмарин, чабрец, гвоздика, базилик, апельсин). Способы применения различны: это может быть аромалампа, массаж (3–5 капель масла на 30–50 г массажного крема), вдыхание через тканевую салфетку (3–5 капель на салфетку).

К патогенетической терапии относятся антидепрессанты, психостимуляторы, транквилизаторы, однако их применение в педиатрической практике крайне ограниченно и может быть назначено только психоневрологом по особым показаниям. Препаратами выбора при стресс-реакциях у детей являются лекарственные средства, содержащие магний.

Известно, что стресс и магниевая недостаточность являются взаимосвязанными процессами, усугубляющими друг друга. Состояние как острого, так и хронического стресса приводит к истощению внутриклеточного содержания магния и повышению его потерь с мочой, т. к. в условиях стресса выделяется большое количество катехоламинов, способствующих выведению магния из клеток. В результате дефицита магния повышается проницаемость клеточных мембран для ионов кальция, что создает условия для электрической нестабильности и чрезмерной возбудимости клеток, в особенности нейронов. Это выражается в преобладании процесса возбуждения над тормозными реакциями, а в клинике – развитием стресс-реакций. Стресс-индуцированный дефицит магния усугубляет напряженное течение процесса адаптации, приводя его к срыву и усугублению проявлений стресса. Симптомы дефицита магния сходны с проявлениями дезадаптации в условиях стресса: раздражительность, тревожность, депрессивные симптомы, нарушение концентрации внимания, утомляемость, головные боли, головокружения, нарушения структуры сна и нервно-рефлекторной возбудимости [26]. Именно поэтому дефицит магния, облигатно развивающийся при хроническом стрессе, усугубляет тяжесть и выраженность клинических проявлений стресс-реакций [27]. Установлено, что достаточная обеспеченность магнием увеличивает адаптационные возможности организма [26]. Его нейротропные эффекты

позволили рассматривать магний как эффективное патогенетическое средство, способное повышать резистентность к стрессу, управлять стрессом и активизировать адаптационные резервы организма. В настоящее время препараты магния составляют основу лечебных и реабилитационных мероприятий при стрессах у детей.

Исходя из приведенных данных, восполнение дефицита магния при стрессе не вызывает сомнений, но оно должно быть комплексным, включая потребление продуктов, богатых магнием, и прием магнийсодержащих препаратов. При выборе продуктов, содержащих магний, следует учитывать не только его содержание в продукте, но и биодоступность. Свежие фрукты, овощи, зелень (салат, укроп, петрушка, сельдерей и др.), орехи содержат максимальные концентрации активного магния. Однако при заготовке продуктов для хранения (консервирование, сушка, замораживание) содержание магния практически не изменяется, но его биодоступность резко снижается. Следует отметить, что восполнить дефицит магния только магнийсодержащими продуктами практически невозможно. При выборе лекарственных препаратов, содержащих магний, также следует оценивать их биодоступность, которая зависит от лигандной композиции, т. е. от субстанции, в которую входит ион магния. Ранее для восполнения дефицита магния применялись оксид и неорганические соли (сульфат, хлорид), имеющие низкую биодоступность (всего 4%) и обладающие побочным действием. В настоящее время отдается предпочтение органическим солям (лактату, цитрату, пидолату) с более высокой биодоступностью (от 37 до 43%), значительно быстрее восполняющим дефицит магния и практически не вызывающим нежелательных эффектов. Кроме того, доказано, что для потенцирования реабсорбции органических солей магния в кишечнике и равномерного распределения магния в средах организма необходима их комбинация с пиридоксином (витамином B6) [26].

Среди магнийсодержащих средств эффективность лекарственного препарата Магне B6 по восполнению дефицита и терапевтическому эффекту при стресс-реакциях доказана в проведенных клинических исследованиях. Результаты показали, что Магне B6 способствует восстановлению цикла «сон – бодрствование», улучшению состояния психоэмоциональной сферы, снижению уровня тревожности, выраженности вегетативных симптомов, а также нормализации ЧСС, снижению уровня артериального давления, обусловленных стрессом [28–30].

Лекарственные формы Магне B6 позволяют применять индивидуальный подход к приему препарата. Раствор для приема внутрь в ампулах объемом 10 мл содержит две соли магния (лактат и пидолат), что эквивалентно 100 мг иона магния + 10 мг витамина B6. Раствор назначается детям всех возрастов начиная с 1 года из расчета 10–15 мг/кг/сут (по магнию). Преимуществом ампульной формы является достаточно быстрое восполнение дефицита магния, а также точность дозирования.

Таблетированная форма Магне B6, содержащая цитратную соль магния (эквивалентно 100 мг иона магния) +10 мг витамина B6, применяется у детей с 6 лет из расчета 10–30 мг/кг/сут. Целесообразно для более быстрого восполнения дефицита магния терапию начинать с раствора (в течение 8–10 дней) с последующим переходом на прием таблетированной формы продолжительностью не менее 4 нед. Целесообразны повторные курсы.

Кроме терапии магнийсодержащим препаратом, детям и подросткам со стресс-реакциями продолжительностью более 2 мес. показан курсовой прием энерготропных (левокарнитин и др.) и антиоксидантных препаратов (коэнзим Q10 и др.), способствующих устранению гипоксии и сопутствующего энергодефицита, а также обладающих церебропротективным и метаболическим действием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует отметить, что стресс является спутником нашего времени и его причинные факторы становятся более многообразными (шквал информации, пандемия, гаджеты, военные конфликты, неблагоприятные экономические условия семьи). Педиатру приходится гораздо чаще сталкиваться со стресс-реакциями у детей, чем врачам других специальностей. Педиатру важно своевременно распознать не только причину стресса, но и профилактировать его хронизацию с психологическими и соматическими последствиями. В настоящее время препараты магния составляют основу лечебных и реабилитационных мероприятий при стрессах у детей. Авторы статьи надеются, что изложенный материал может быть полезным для педиатров, т. к. знание этиологических факторов, основных механизмов реализации стресса, многообразия клинических проявлений в сочетании с рациональным обследованием и грамотно назначенной терапией позволит своевременно диагностировать, нивелировать проявления стресса и предотвратить его прогрессирование у ребенка и подростка.

Поступила / Received 28.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 12.02.2021
Принята в печать / Accepted 14.02.2021

Список литературы

1. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. *Адаптационные реакции и резистентность организма.* Ростов н/Д; 1994. 224 с.
2. Gandhi O.P., Lazzi G., Furse C.M. Electromagnetic absorption in the human head and neck formobile telephones at 835 and 1900 MHz. *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques*. 1996;44(10):1884–1897. doi: 10.1109/22.539947.
3. Иванова А.В. Влияние гаджетов на здоровье подростков. *Юный ученый*. 2020;(S2-1):24–26. Режим доступа: https://moluch.ru/young/archive/32/1918/.
4. Григорьев Ю.Г., Хорсева Н.И. *Мобильная связь и здоровье детей: оценка опасности применения мобильной связи детьми и подростками.* М.: Экономика; 2014. 230 с.
5. De Longe F.P., Kalkman J.S., Blejenberg G., Hagoort P., Werf S.P., Meer J.W.M., Toni I. Neural carrelates of the chroic fatigue syndrome – an fMTti stady. *Brain*. 2004;127(9):1948–1957. doi: 10.1093/brain/awh225.
6. Вейн А.М. (ред.). *Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика.* М.: МИА; 1998. 750 с.

7. Кушнир С.М., Антонова Л.К. *Вегетативная дисфункция и вегетативная дистония*. Тверь; 2007. 207 с.
8. Мельникова М.Л. *Психология стресса: теория и практика*. Екатеринбург; 2018. 110 с. Режим доступа: https://core.ac.uk/download/pdf/196277133.pdf.
9. Илларионова И.В. Особенности проявления тревожности у детей 4–7 лет. *Вестник Вятского государственного гуманитарного университета*. 2009;(2):152–155.
10. Tamashiro K.L., Sakai R.R., Shively C.A., Karatsoreos I.N., Reagan L.P. Chronic stress, metabolism, and metabolic syndrome. *Stress*. 2011;14(5):468–474. doi: 10.3109/10253890.2011.606341.
11. Sharpe K.H., McMahon A.D., Raab G.M., Brewster D.H., Conway D.I. Association between socioeconomic factors and cancer risk: a population cohort study in Scotland (1991–2006). *PLoS One*. 2014;9(2):e89513. doi: 10.1371/journal.pone.0089513.
12. Dhabhar F.S. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res*. 2014;58(2–3):193–210. doi: 10.1007/s12026-014-8517-0.
13. Steptoe A., Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(6):360–370. doi: 10.1038/nrcardio.2012.45.
14. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937–952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
15. Richman L.S., Kubzansky L.D., Maselko J., Ackerson L.K., Bauer M. The relationship between mental vitality and cardiovascular health. *Psychol Health*. 2009;24(8):919–932. doi: 10.1080/08870440802108926.
16. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Шальнова С.А., Деев А.Д. Значение сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний для здоровья населения России. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*. 2002;5(2):3–7. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=21668167.
17. Nielsen K.M., Faergeman O., Larsen M.L., Foldspang A. Danish singles have a twofold risk of acute coronary syndrome: data from a cohort of 138 290 persons. *J Epidemiol Community Health*. 2006;60(8):721–728. doi: 10.1136/jech.2005.041541.
18. Lampert R. Mental stress and ventricular arrhythmias. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(12):118. doi: 10.1007/s11886-016-0798-6.
19. Вохмянина М.М. Психологическая реабилитация лиц с посттравматическими стрессовыми расстройствами. *Центральный научный вестник*. 2017;24(41):12–13. Режим доступа: http://cscb.su/n/022401/022401007.htm.
20. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Пшеничникова И.И., Школьникова М.А. Особенности суточного профиля артериального давления у здоровых детей в ходе адаптации к обучению в учебных учреждениях разного типа. *Педиатрическая фармакология*. 2015;12(4):414–421. doi: 10.15690/pf.v12i4.1422.
21. Бура Л.В., Савина Е.Г. Факторы психологической травматизации детей, находившихся в зоне боевых действий. *Проблемы современного педагогического образования*. 2016;(53-2):276–282. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=26717361.
22. Вильдгруб С.А. *Особенности психологических состояний детей, проживающих в зоне боевых действий*. Ростов н/Д; 2017.
23. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. *Болезни сердца и сосудов у детей*. М.: Медицина; 1987. Т. 1. 448 с.
24. Баевский Р.М. *Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе*. М.: Наука; 1984. 236 с.
25. Maquet D., Demoulin C., Crielaard J.M. Chronic fatigue syndrome: a systematic review. *Ann Readapt Med Phys*. 2006;49(6):437–427. doi: 10.1016/j.annrmp.2006.03.011.
26. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Федотова Л.Э. Дефицит магния как проблема стресса и дезадаптации у детей. *РМЖ*. 2012;20(16):813–818. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/pediatriya/Deficit_magniya_kak_problema_stressa_i_dezadaptacii_u_detey/.
27. Jacka F.N., Overland S., Stewart R., Tell G.S., Bjelland I., Mykletun A. Association between magnesium intake and depression and anxiety in community-dwelling adults: the Hordaland Health Study. *Aust N Z J Psychiatry*. 2009;43(1):45–52. doi: 10.1080/00048670802534408.
28. Held K., Antonijevic I.A., Künzel H., Uhr M., Wetter T.C., Golly I.C. et al. Oral Mg2+ supplementation reverses age-related neuroendocrine and sleep EEG changes in humans. *Pharmacopsychiatry*. 2002;35(4):135–143. doi: 10.1055/s-2002-33195.
29. Калинин В.В., Железнова Е.В., Рогачева Т.А., Соколова Л.В., Полянский Д.А., Земляная А.А. и др. Применение препарата Магне-В6 для лечения тревожно-депрессивных состояний у больных эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова*. 2004;104(8):51–55. Режим доступа: http://mniip-repo.ru/uploads/1431791967.pdf.
30. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Акарачкова Е.С. Магне В6 в лечении синдрома вегетативной дистонии. *Лечение нервных болезней*. 2003;4(2):10.

References

1. Garkavi L.Kh., Kvakina E.B., Ukolova M.A. *Adaptive reactions and resistance of the body*. Rostov on Don; 1994. 224 p. (In Russ.).
2. Gandhi O.P., Lazzi G., Furse C.M. Electromagnetic absorption in the human head and neck formobile telephones at 835 and 1900 MHz. *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques*. 1996;44(10):1884–1897. doi: 10.1109/22.539947.
3. Ivanova A.V. *Influence of gadgets on health of adolescents. Yunyy uchenyy = Young Scientist*. 2020;(S2-1):24–26. (In Russ.) Available at: https://moluch.ru/young/archive/32/1918/.
4. Grigor'ev Yu.G., Khorseva N.I. *Mobile communication and children's health: risk assessment of the use of mobile communication devices by children and adolescents*. Moscow: Ekonomika; 2014. 230 p. (In Russ.).
5. De Longe F.P., Kalkman J.S., Blejenberg G., Hagoort P., Werf S.P., Meer J.W.M., Toni I. Neural carrelates of the chroic fatigue syndrome – an fMTti stady. *Brain*. 2004;127(9):1948–1957. doi: 10.1093/brain/awh225.
6. Veyn A.M. (ed.). *Autonomic disorders: clinical manifestations, treatment, diagnosis*. Moscow: MIA; 1998. 750 p. (In Russ.).
7. Kushnir S.M., Antonova L.K. *Autonomic dysfunction and autonomic dystonia*. Tver; 2007. 207 p. (In Russ.).
8. Melnikova M.L. *Psychology of stress: theory and practice*. Ekaterinburg; 2018. 110 p. (In Russ.) Available at: https://core.ac.uk/download/pdf/196277133.pdf.
9. Illarionova I.V. Features of anxiety signs and symptoms in children aged 4 to 7 years. *Vestnik Vyatskogo gosudarstvennogo gumanitarnogo universiteta = Herald of Vyatka State University*. 2009;(2):152–155. (In Russ.).
10. Tamashiro K.L., Sakai R.R., Shively C.A., Karatsoreos I.N., Reagan L.P. Chronic stress, metabolism, and metabolic syndrome. *Stress*. 2011;14(5):468–474. doi: 10.3109/10253890.2011.606341.
11. Sharpe K.H., McMahon A.D., Raab G.M., Brewster D.H., Conway D.I. Association between socioeconomic factors and cancer risk: a population cohort study in Scotland (1991–2006). *PLoS One*. 2014;9(2):e89513. doi: 10.1371/journal.pone.0089513.
12. Dhabhar F.S. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res*. 2014;58(2–3):193–210. doi: 10.1007/s12026-014-8517-0.
13. Steptoe A., Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(6):360–370. doi: 10.1038/nrcardio.2012.45.
14. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937–952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
15. Richman L.S., Kubzansky L.D., Maselko J., Ackerson L.K., Bauer M. The relationship between mental vitality and cardiovascular health. *Psychol Health*. 2009;24(8):919–932. doi: 10.1080/08870440802108926.
16. Oganov R.G., Maslennikova G.Ya., Shalnova S.A., Deev A.D. Significance of cardiovascular and other non-communicable diseases for human health in Russia. *Profilaktika zabolevaniy i ukreplenie zdorov'ya = The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2002;5(2):3–7. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=21668167.
17. Nielsen K.M., Faergeman O., Larsen M.L., Foldspang A. Danish singles have a twofold risk of acute coronary syndrome: data from a cohort of 138 290 persons. *J Epidemiol Community Health*. 2006;60(8):721–728. doi: 10.1136/jech.2005.041541.
18. Lampert R. Mental stress and ventricular arrhythmias. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(12):118. doi: 10.1007/s11886-016-0798-6.
19. Vokhmyanina M.M. Psychological rehabilitation of persons with post-traumatic stress disorders. *Tsentralnyy nauchnyy vestnik = Central Research Herald*. 2017;24(41):12–13. (In Russ.) Available at: http://cscb.su/n/022401/022401007.htm.
20. Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Pshenichnikova I.I., Shkolnikova M.A. Special Features of a 24-hour Arterial Blood Pressure Profile in Healthy Children During the Period of Adaptation to Studying at Different School Types. *Pediatricheskaya Farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2015;12(4):414–421. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v12i4.1422.
21. Bura L.V., Savina E.G. Factors the psychological trauma of children who were in the combat zone. *Problemy sovremennogo pedagogicheskogo obrazovaniya = Problems of Modern Pedagogical Education*. 2016;(53-2):276–282. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=26717361.
22. Vildgrub S.A. *Features of the psychological statuses of children living in the combat zone*. Rostov on Don; 2017. (In Russ.).
23. Belokon N.A., Kuberger M.B. *Cardiovascular diseases in children*. Moscow: Meditsina; 1987. Vol. 1. 448 p. (In Russ.).
24. Baevskiy R.M. *Mathematical analysis of changes in heart rate under stress*. Moscow: Nauka; 1984. 236 p. (In Russ.).

25. Maquet D., Demoulin C., Crielaard J.M. Chronic fatigue syndrome: a systematic review. *Ann Readapt Med Phys*. 2006;49(6):437–427. doi: 10.1016/j.annrmp.2006.03.011.
26. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Grishina T.R., Fedotova L.E. Magnesium deficiency as a problem of stress and maladjustment in children. *RMZh = RMJ*. 2012;20(16):813–818. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/pediatriya/Deficit_magniya_kak_problema_stressa_i_dezadaptacii_u_detey/.
27. Jacka F.N., Overland S., Stewart R., Tell G.S., Bjelland I., Mykletun A. Association between magnesium intake and depression and anxiety in community-dwelling adults: the Hordaland Health Study. *Aust N Z J Psychiatry.* 2009;43(1):45–52. doi: 10.1080/00048670802534408.
28. Held K., Antonijevic I.A., Künzel H., Uhr M., Wetter T.C., Golly I.C. et al. Oral Mg2+ supplementation reverses age-related neuroendocrine and sleep EEG changes in humans. *Pharmacopsychiatry.* 2002;35(4):135–143. doi: 10.1055/s-2002-33195.
29. Kalinin V.V., Zheleznova E.V., Rogacheva T.A., Sokolova L.V., Polyanskiy D.A., Zemlyanaya A.A. et al. Magne-B6 in the treatment of anxiety and depressive disorders in patients with epilepsy. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2004;104(8):51–55. (In Russ.) Available at: http://mniip-repo.ru/uploads/1431791967.pdf.
30. Veyn A.M., Soloveva A.D., Akarachkova E.S. Magne B6 in the treatment of vegetative dystonia syndrome. *Lechenie nervnykh bolezney = Treatment of Nervous Diseases.* 2003;4(2):10. (In Russ.).

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Ершова Ирина Борисовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детских инфекций, Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки; 91045, Луганская Народная Республика, Луганск, Ленинский район, квартал 50-летия Обороны Луганска, д. 1г; e-mail: irina-ershova@mail.ru

Творогова Татьяна Михайловна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: tvort@mail.ru

Глушко Юлия Витальевна, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии и детских инфекций, Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки; 91045, Луганская Народная Республика, Луганск, Ленинский район, квартал 50-летия Обороны Луганска, д. 1г; e-mail: 10kopee4ka01@mail.ru

Information about the authors:

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

I**rina B. Ershova,** Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics and Pediatric Infections, Saint Luke State Medical University; 1G, 50-letiya Oborony Luganska Quarter, Leninsky District, Lugansk, 91045, Lugansk People's Republic; e-mail: irina-ershova@mail.ru

Tatyana M. Tvorogova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: tvort@mail.ru

Yuliya V. Glushko, Cand. of Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Pediatrics and Pediatric Infections, Saint Luke State Medical University; 1G, 50-letiya Oborony Luganska Quarter, Leninsky District, Lugansk, 91045, Lugansk People's Republic; e-mail: 10kopee4ka01@mail.ru

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-249-253

Клинический случай / Clinical case

Опыт применения комплексного биорегуляционного препарата у детей раннего возраста

Х.М. Вахитов✉, ORCID: 0000-0001-9339-2354, e-mail: vhakim@mail.ru
А.Г. Махмутова, ORCID: 0000-0002-3930-6213, e-mail: makhmutovaalina27@gmail.com
Л.Ф. Вахитова, ORCID: 0000-0002-3643-2302, e-mail: vliliya@mail.ru
Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Резюме

Введение. В представленной работе изложены современные сведения о патогенезе респираторной патологии и роли воспалительных реакций в их развитии. Обоснованы безопасность и широкие возможности использования комплексных биорегуляционных препаратов в качестве элементов патогенетической и симптоматической терапии заболеваний органов дыхания. Авторы представляют результаты собственных клинических наблюдений по использованию комплексного биорегуляционного препарата как противовоспалительного средства в терапии острых респираторных заболеваний у детей раннего возраста.

Клинический пример 1. В наблюдении принимали участие 102 ребенка от 1 до 3 лет с симптомами острой респираторной вирусной инфекции, находившиеся на амбулаторном лечении. Из них 53 ребенка получали в качестве симптоматического противовоспалительного и жаропонижающего средства комплексный биорегуляционный препарат, применяемый по схеме согласно инструкции. Группу сравнения составили 49 детей, получавшие для купирования аналогичных симптомов производные ацетаминофена не менее 1 раза в сутки. Полученные данные показали, что биорегуляционный препарат при схематичном использовании эффективно купировал симптомы лихорадки у 46 детей (87%), аналогичный показатель в группе сравнения составил 44 ребенка (89%) ($p > 0,05$%).

Клинический пример 2. Наблюдали 26 детей в возрасте от 9 до 18 мес. с синдромом прорезывания зубов, с целью лечения которого в качестве симптоматического средства использовался биорегуляционный препарат, длительность применения которого составляла от 3 до 7 дней. Результаты показали, что биорегуляционный препарат эффективно купировал весь комплекс симптомов прорезывания зубов.

Заключение. Доказана высокая эффективность Вибуркола в качестве жаропонижающего средства, а также для купирования симптомов при прорезывании зубов. Побочных эффектов у детей, использовавших данный препарат, не отмечено. Авторы рекомендуют широкое применение комплексных биорегуляционных препаратов в рутинной педиатрической практике.

Ключевые слова: комплексные биорегуляционные препараты, респираторные заболевания, педиатрия, лихорадка, прорезывание зубов

Для цитирования: Вахитов Х.М., Махмутова А.Г., Вахитова Л.Ф. Опыт применения комплексного биорегуляционного препарата у детей раннего возраста. *Медицинский совет.* 2021;(1):249–253. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-249-253.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of using a complex bioregulatory drug in young children

Khakim M. Vakhitov✉, ORCID: 0000-0001-9339-2354, e-mail: vhakim@mail.ru
Alina G. Makhmutiva, ORCID: 0000-0002-3930-6213, e-mail: makhmutovaalina27@gmail.com
Lilia F. Vakhitova, ORCID: 0000-0002-3643-2302, e-mail: vliliya@mail.ru
Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Introduction. The paper presents modern insights into the pathogenesis and role of inflammatory reactions in the development of the respiratory pathology. The safety and high potential of the use of complex bioregulatory drugs as elements of pathogenetic and symptomatic therapy of the respiratory diseases have been substantiated. The authors present the results of their own clinical observations on the use of a complex bioregulatory drug as an anti-inflammatory agent to treat acute respiratory diseases in young children.

Clinical case 1. The observation included 102 children aged 1 to 3 years with the symptoms of acute respiratory viral infection, who underwent outpatient treatment. 53 children of them received a complex bioregulatory drug as a symptomatic anti-inflammatory and antipyretic therapy according to the treatment regimen set out in the patient information leaflet. The comparison group consisted of 49 children, who received acetaminophen derivatives to relieve the similar symptoms at least once per day. The findings showed that the bioregulatory drug, when used according to the treatment regimen, effectively relieved the symptoms of fever in 46 children (87%), the same indicator in the comparison group was 44 children (89%) ($p > 0.05$%).

Clinical case 2. We observed 26 children aged 9 to 18 months with teething syndrome, which was treated with a bioregulatory drug as a symptomatic therapy. The therapy lasted 3 to 7 days. The results showed that the bioregulatory drug effectively relieved the whole complex of teething symptoms.

© Вахитов Х.М., Махмутова А.Г., Вахитова Л.Ф., 2021

Conclusion. Viburcol has been shown to be highly effective as an antipyretic agent, as well as a drug to relieve symptoms during teething. No children who used the drug showed side effects. The authors advise the widespread use of complex bioregulatory drugs in routine paediatric practice.

Keywords: complex bioregulatory drugs, respiratory diseases, pediatrics, fever, teething

For citation: Vakhitov K.M., Makhmutiva A.G., Vakhitova L.F. Experience of using a complex bioregulatory drug in young children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):249–253. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-249-253.

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

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания респираторного тракта являются самой многочисленной нозологической группой в детском возрасте. Среди всех патологических состояний у детей самая частая – острые респираторные вирусные инфекции, абсолютное число таких заболеваний исчисляется десятками миллионов случаев в год. Так, среди детей в 2018 г. было зарегистрировано 22 085 400 случаев ОРВИ, что соответствует заболеваемости 75 391,66 на 100 тысяч[1].

При развитии большинства респираторных заболеваний пусковым механизмом является внедрение чужеродного агента в слизистые оболочки различных отделов дыхательных путей. Слизистые оболочки респираторного тракта являются сложноорганизованной системой, состоящей из эпителиальных клеток, стромы, различных типов желез, сосудистых элементов, а также нервных волокон и проводящих путей.

ЗАЩИТНЫЕ ФАКТОРЫ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

В норме слизистая оболочка респираторного тракта представляет собой непроницаемый барьер на пути возбудителей респираторных инфекций, что обусловлено наличием местных защитных факторов, врожденного и адаптивного иммунитета [1].

Местные защитные факторы слизистой оболочки условно подразделяются на механические, биологические и химические. К первым следует отнести сам эпителиальный барьер, представленный реснитчатыми эпителиоцитами, соединенными плотными межклеточными контактами [2]. Большую роль в механическом очищении слизистой оболочки респираторного тракта играют также мукоцилиарный клиренс и турбулентный поток воздуха при кашле и чихании. Муконазальный иммунитет обеспечивает физиологические иммунные реакции и воспалительный ответ на внедрение в организм патогенных микроорганизмов и чужеродных веществ с иммуногенными свойствами. Нормальная микробиота слизистой респираторного тракта представляет собой биологический фактор защиты [3]. К химическим факторам относятся ферменты слезной жидкости и антимикробные пептиды, содержащиеся в слизи, кателицидин, лактоферрин, а также секреторные иммуноглобулины [4].

Особенности функционирования слизистых оболочек и ответные воспалительные реакции дыхательных путей зависят не только от внешних воздействий, но и от возраста. Так, у детей формирование органов дыхания продолжается в течение первых 7 лет жизни, характеризуясь множеством морфофункциональных особенностей. Недостаточное развитие желез на слизистой, сниженная продукция секреторных иммуноглобулинов, богатая васкуляризация подслизистого слоя способствуют быстрому отеку и сужению дыхательных путей, заметно уменьшая их защитные свойства, а отсутствие у детей раннего возраста пещеристой ткани у свободного края нижней и средней носовых раковин делает малоэффективным использование у них сосудосуживающих средств. Нарушение барьерных свойств слизистой оболочки в большинстве случаев приводит к воспалению и нарушению носового дыхания, расстройство которого, в свою очередь, может быть причиной целого ряда трудноустранимых расстройств. Таким образом, сохранение свободного назального дыхания является одним из путей профилактики развития не только воспалительных процессов респираторного тракта, но и расстройств со стороны других органов и систем. Безусловно, главным путем решения данной задачи являются усиление и поддержка эндогенных механизмов иммунной защиты организма, потенцирование естественного иммунного ответа в случаях инфекционного поражения, которое приводит к ослаблению симптомов и сокращению времени выздоровления.

ЛЕЧЕНИЕ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Одними из важных патогенетических механизмов развития респираторной патологии являются воспалительные реакции, такие как отек и гиперемия слизистых оболочек, лихорадка и прочее. Несмотря на то что лихорадка – это симптом, который может быть вызван множеством факторов, наиболее частой ее причиной у детей бывают инфекции. В большинстве случаев это вирусное заболевание, быстро разрешающееся без активных врачебных вмешательств. Одновременно, согласно современным клиническим рекомендациям, «...ОРВИ – наиболее частая причина применения различных лекарственных средств и процедур, чаще всего ненужных, с недоказанным действием, нередко вызывающих побочные

[1] Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. *Инфекционная заболеваемость в Российской федерации за январь – декабрь 2018 г.* Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statictic_details.php?ELEMENT_ID=11277.

эффекты. Поэтому очень важно разъяснить родителям доброкачественный характер болезни и сообщить, какова предполагаемая длительность имеющихся симптомов, а также убедить их в достаточности минимальных вмешательств» [5].

В связи с этим представляет интерес изучение эффективности препаратов, обладающих биорегуляционными свойствами, то есть влияющих на весь комплекс защитных механизмов при инфекционном поражении. Многочисленные исследования последних лет продемонстрировали, что большой клинической эффективностью обладает препарат Вибуркол (производитель «Биологише Хайльмиттель Хеель ГмбХ» (Германия)). Вибуркол показан для использования в составе комплексной терапии при лечении респираторных заболеваний у детей, а также для снятия клинических проявлений при прорезывании молочных зубов у детей с рождения. Комплексный биорегуляционный препарат хорошо переносится маленькими пациентами и действует в организме на первичной стадии инфекции, оказывая обезболивающее, спазмолитическое, седативное, противовоспалительное и дезинтоксикационное действия. Поддержание защитного потенциала организма, устранение специфической симптоматики и интоксикации являются особенностью препарата [6]. Вибуркол выпускается в виде ректальных суппозиториев, режим дозирования которых зависит от возраста и возникшей ситуации. При острых респираторных вирусных инфекциях и болезненных симптомах прорезывания молочных зубов детям до 6 мес. назначают по 1 суппозиторию 2 раза в сутки; детям от 6 мес. при температуре тела выше 37,5 °С по 1 суппозиторию 4 раза в сутки; при температуре тела выше 38 °С по 1 суппозиторию до 6 раз в сутки; при нормализации температуры тела по 1 суппозиторию 1–2 раза в сутки еще 3–4 дня[2].

Положительные клинические эффекты данного препарата описаны в многочисленных клинических исследованиях. Так, S. Zenner et al. наблюдали положительные результаты применения суппозиториев Вибуркол у 3 009 детей (большинство в возрасте 1 года или меньше), страдающих от симптомов гриппа и простуды (n = 2 173), общей нервозности и беспокойства (n = 341), абдоминальных судорог (n = 127), боли (n = 291) и различных других диагнозов (n = 77). В когорте 82,7% оценили терапевтические результаты суппозиториев Вибуркол® как очень хорошие или хорошие, 12,2% – как удовлетворительные, у 4,6% улучшений не наблюдалось, а у 0,5% было ухудшение состояния. Суппозитории Вибуркол® в целом хорошо переносились. Авторы сделали вывод о том, что данный препарат соответствует всем требованиям эффективной, но при этом практически не имеющей рисков терапии для фебрильного и нефебрильного беспокойства, гриппозных инфекций, а также болей как у младенцев, так и у детей более старшего возраста [7].

По данным зарубежных исследователей, эффективность Вибуркола® можно сравнить с применением традиционных нестероидных противовоспалительных средств. Авторы указывают, что препарат Вибуркол® представляет собой эффективную и экономически выгодную альтернативу или дополнение к стандартной медикаментозной терапии не только при умеренно выраженной гипертермии, возникающей при ОРВИ, но и при прорезывании зубов у детей с рождения [8].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Ниже приводим результаты собственных наблюдений, в котором принимали участие 102 ребенка в возрасте от 1 до 3 лет с симптомами ОРВИ, находившиеся на амбулаторном лечении, из них 53 ребенка получали препарат Вибуркол® в качестве симптоматического противовоспалительного и жаропонижающего средства. Препарат Вибуркол применялся по схеме согласно инструкции. Группу сравнения составили 49 детей, получавшие для купирования аналогичных симптомов производные ацетаминофена (Панадол, Парацетамол, Цефекон и др.) не менее 1 раза в сутки. Базовая противовирусная терапия рекомбинантными интерферонами (назальные спреи и ректальные свечи) проводилась всем детям в течение 3–5 дней от начала заболевания. Оценка клинических данных проводилась по шкале выраженности клинических симптомов: гипертермия, кашель, ринит на 1-е, 3-е и 5-е сутки заболевания. Выраженность симптомов оценивалась врачом по 4-балльной шкале: 0 баллов – симптом отсутствует, 1 – слабая выраженность симптома, 2 – умеренная выраженность симптома, 3 – симптом выражен максимально (*табл.*). Клиническая балльная оценка лихорадки в целом соответствовала шкале измерения температуры тела в подмышечной впадине: 0 баллов – температура до 37,0 °С, 1 балл – от 37,0 °С до 38,0 °С, 2 балла – от 38,0 °С до 39,0 °С, 3 балла – выше 39,0 °С.

Анализ полученных данных показал, что препарат при схематичном использовании эффективно купировал симптомы лихорадки у 46 детей (87%), аналогичный показатель в группе сравнения составил 44 ребенка (89%) ($p > 0,05\%$). Отсутствие достоверных различий при сравнении двух групп позволяет говорить об идентичной эффективности лечения лихорадки нестероидными противоспалительными средствами и препаратом с биорегуляционными свойствами. В связи с этим также важно отметить, что применение Вибуркола позволяло в подавляющем большинстве случаев не только купировать, но и предотвращать появление выраженных признаков белой лихорадки без дополнительных лекарственных средств. В группе сравнения появление на фоне лихорадки таких симптомов как озноб, похолодание конечностей, бледность кожи, помимо использования нестероидного противовоспалительного препарата, требовало назначения спазмолитического средства и в ряде случаев антигистаминного препарата, что, безусловно, приводило к увеличению общей ятрогенной нагрузки на больного ребенка. Наблюдения также показали, что применение Вибуркола® позволяет уменьшить выраженность и других симптомов воспаления: заложенность носа, кашель, отек и гиперемию зева.

[2] Справочник лекарственных средств VIDAL. *Вибуркол® (Viburcol®): инструкция по применению*. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/viburcol__28626/.

Таблица. Динамика выраженности клинических симптомов у детей исследуемых групп (в баллах)
Table. Changes in clinical symptom severity in case children (scores)

Симптомы	Группы					
	Дети, получавшие Вибуркол (n = 53)			Дети, получавшие производные ацетаминофена (n = 49)		
	1-е сут	3-е сут	5-е сут	1-е сут	3-е сут	5-е сут
Кашель	2,4 ± 0,16	1,7 ± 0,11	0,6 ± 0,02	2,3 ± 0,09	1,9 ± 0,06	0,6 ± 0,03
Ринит	2,5 ± 0,15	1,4 ± 0,08	0,7 ± 0,07	2,4 ± 0,09	1,4 ± 0,04	0,6 ± 0,05
Лихорадка	2,4 ± 0,08	1,2 ± 0,09	0,4 ± 0,02	2,6 ± 0,11	1,1 ± 0,07	0,3 ± 0,03
Суммарный показатель выраженности клинических симптомов	7,3	4,3	1,7	7,3	4,4	1,5

Примечание. $p < 0,05\%$ при сравнении значений у детей в различных группах в определенные сроки.

Таким образом, проведенное наблюдательное исследование позволило доказать высокую эффективность применения комплексного биорегуляционного препарата Вибуркол при купировании лихорадочных состояний при острых респираторных заболеваниях у детей 1–3 лет, что позволяет создать разумную безопасную альтернативу традиционным терапевтическим тактикам. При использовании лекарственного препарата Вибуркол побочных эффектов выявлено не было.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Интерес представляли также результаты клинического наблюдения за 26 детьми в возрасте от 9 до 18 мес. с синдромом прорезывания зубов, с целью лечения которого в качестве симптоматического средства использовался препарат Вибуркол. Длительность применения Вибуркола у данной категории детей составляла от 3 до7 дней. Результаты показали, что биорегуляционный препарат Вибуркол® эффективно купировал весь комплекс симптомов прорезывания зубов, таких как беспокойство, гиперсаливацию, отечность и болезненность десен у 18 детей (70%). У 5 детей (19%) на фоне применения Вибуркола родители отмечали значимое уменьшение одного или двух вышеперечисленных признаков. Важно также отметить, что у детей, получавших Вибуркол, не выявлено эпизодов фебрильной лихорадки, которая во многих случаях сопровождает процесс дентации, а отмечались лишь подъемы температуры до субфебрильных цифр (37,1–37,3 °С). Таким образом, можно говорить о высокой эффективности применения комплексного биорегуляционного препарата Вибуркол при состояниях, связанных с прорезыванием зубов у детей раннего возраста. Высокая клиническая эффективность препарата у данной группы сочеталась с удобством использования и хорошим профилем безопасности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование препарата Вибуркол в качестве средства для купирования лихорадочных состояний при респираторных заболеваниях и симптомах дентации у детей раннего возраста является обоснованным и эффективным. Биорегуляционные свойства препарата позволяют оказывать комплексное лечебное действие, способствующее снижению лекарственной нагрузки на организм ребенка. Удобство использования и отсутствие побочных эффектов позволяют рекомендовать применение препарата Вибуркол® в широкой педиатрической практике.

Поступила / Received 20.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 05.02.2021
Принята в печать / Accepted 07.02.2021

Список литературы

1. Озерская И.В., Геппе Н.А., Малявина У.С. Функциональное состояние цилиарного эпителия верхних дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой. *Доктор.Ру.* 2017;(15):16–20. Режим доступа: https://journaldoctor.ru/catalog/pediatriya/funktsionalnoe-sostoyanie.
2. Озерская И.В, Геппе Н.А., Малявина У.С. Особенности респираторного эпителия у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. *Доктор.Ру.* 2018;(11):50–56. Режим доступа: https://journaldoctor.ru/catalog/pediatriya/osobennosti-respiratornogo.
3. Ляликов С.А., Тихон Н.М. *Клиническая иммунология и аллергология.* Минск: Вышэйшая школа; 2015. 366 с.
4. Ganesan S., Comstock A.T., Sajjan U.S. Barrier Function of Airway Tract Epithelium. *Tissue Barriers.* 2013;1(4):e24997. doi: 10.4161/tisb.24997.
5. Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Усков А.Н., Куличенко Т.В. и др. *Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей: клинические рекомендации.* М.; 2018. 33 с. Режим доступа: https://pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/ОРВИ%20дети%20СПР.v1%20+%20T%20+%20K%20_2018.pdf.
6. Крутихина С., Яблокова Е. Биорегуляционные препараты при ОРВИ у детей. *Врач.* 2018;(3):85–86. doi: 10.29296/25877305-2018-03-22.
7. Zenner S., Metelmann H. Experience with a Homeopathic Suppository Preparation in the Medical Practice. *Biol Ther.* 1991;IX(4):177–181.
8. Николаева С.В., Плоскирева А.А., Хлыповка Ю.Н., Петров В.А. Использование препарата Вибуркол в педиатрической практике. *Вопросы практической педиатрии.* 2018;13(6):1–4. Режим доступа: https://phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2018/tom-13-nomer-6/35314.

References

1. Ozerskaya I.V., Geppe N.A., Malyavina U.S. Functional Characteristics of Ciliated Epithelium of Upper Respiratory Tract in Children with Asthma. *Doctor.Ru.* 2017;(15):16–20. (In Russ.) Available at: https://journaldoctor.ru/catalog/pediatriya/funktsionalnoe-sostoyanie/.
2. Ozerskaya I.V., Geppe N.A., Malyavina U.S. Features of Respiratory Epithelium in Children with Bronchial Asthma and Allergic Rhinitis. *Doktor.Ru.* 2018;(11):50–56. (In Russ.) Available at: https://journaldoctor.ru/catalog/pediatriya/osobennosti-respiratornogo/.
3. Lyalikov S.A., Tikhon N.M. *Clinical immunology and allergology*. Minsk: Higher School; 2015. 336 p. (In Russ.).
4. Ganesan S., Comstock A.T., Sajjan U.S. Barrier Function of Airway Tract Epithelium. *Tissue Barriers.* 2013;1(4):e24997. doi: 10.4161/tisb.24997.
5. Baranov A.A., Lobzin Yu.V., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., Uskov A.N., Kulichenko T.V. et al. *Acute respiratory viral infection (ARVI) in children: clinical guidelines*. Moscow; 2018. 33 p. (In Russ.) Available at: https://pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/ОРВИ%20дети%20СПР.v1%20+%20Т%20+%20К%20_2018.pdf
6. Krutikhina S., Yablokova E. Bioregulatory Drugs for Acute Respiratory Viral Infections in Children. *Vrach = The Doctor*. 2018;(3):85–86. (In Russ.) doi: 10.29296/25877305-2018-03-22.
7. Zenner S., Metelmann H. Experience with a Homeopathic Suppository Preparation in the Medical Practice. *Biol Ther*. 1991;IX(4):177–181.
8. Nikolaeva S.V., Ploskireva A.A., Khlypkova Yu.N., Petrov V.A. Viburcol in Pediatric Practice. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2018;13(6):1–4. (In Russ.) Available at: https://phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2018/tom-13-nomer-6/35314.

Информация об авторах:

Вахитов Хаким Муратович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; e-mail: vhakim@mail.ru

Махмутова Алина Гусмановна, врач-ординатор кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; e-mail: makhmutovaalina27@gmail.com

Вахитова Лилия Фаукатовна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; e-mail: vliliya@mail.ru

Information about the authors:

Khakim M. Vakhitov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; e-mail: vhakim@mail.ru

Alina G. Makhmutiva, Resident Physician of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; e-mail: makhmutovaalina27@gmail.com

Lilia F. Vakhitova, Cand. of Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; e-mail: vliliya@mail.ru

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-254-260

Обзорная статья / Review article

Пробиотики для профилактики острых респираторных инфекций у детей: возможности применения

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

Н.Г. Сугян, e-mail: narine6969@mail.ru

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

Резюме

Острые респираторные вирусные инфекции – группа клинически, патоморфологически подобных острых воспалительных заболеваний органов дыхания, проявляющихся лихорадкой, насморком, чиханием, кашлем, болью в горле, нарушением общего состояния разной степени выраженности. При рецидивирующих респираторных инфекциях может происходить активация латентных, персистирующих инфекций вирусного и/или бактериального генеза. Снижение выработки местного иммунитета в значительной степени способствует развитию вирусно-бактериальных инфекций, персистенции возбудителя. На респираторный тракт человека может прямо или косвенно оказывать влияние кишечная микрофлора за счет увеличения продукции цитокинов, короткоцепочечных жирных кислот. В настоящее время проявляется научный интерес к возможности применения пробиотиков для профилактики острых респираторных вирусных инфекций. Более ранние исследования показали положительное влияние пробиотиков на дыхательную систему с целью профилактики и снижения частоты и тяжести течения респираторных инфекционных заболеваний за счет увеличения количества секретирующих IgA клеток в слизистой оболочке бронхов. Исследования продемонстрировали, что применение пробиотиков может снизить частоту острых респираторных инфекций, продолжительность лихорадки, кашля и необходимость применения антибактериальных средств у детей. Антивирусной активностью обладают пептидогликаны и мурамилпептиды, которые входят в состав бактериальной стенки. Пробиотики могут блокировать прикрепление вируса также посредством процесса конкуренции за определенные рецепторы. Регенерация слизистой оболочки усиливается за счет способности муцина предотвращать прикрепление вируса к эпителиальным клеткам и подавлять репликацию вируса. Противовирусный эффект пробиотиков может быть обусловлен способностью продуцировать антимикробные пептиды, дегидрогеназы и NOs. Пробиотики способны модулировать функции эпителиальных и дендритных клеток, CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов, NK-клеток, стимулировать синтез секреторных иммуноглобулинов, помогая нейтрализовать вирус.

Ключевые слова: дети, острые респираторные вирусные инфекции, пробиотики, иммунная система, местный иммунитет, короткоцепочечные жирные кислоты, секреторный иммуноглобулин А

Для цитирования: Захарова И.Н., Сугян Н.Г. Пробиотики для профилактики острых респираторных инфекций у детей: возможности применения. *Медицинский совет.* 2021;(1):254–260. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-254-260.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Probiotics for prevention of acute respiratory infections in children: therapeutic potential.

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

Narine G. Sugyan, e-mail: narine6969@mail.ru

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

Abstract

Acute respiratory viral infections represent a group of clinically, pathomorphologically similar acute inflammatory respiratory diseases that manifest by fever, a runny nose, sneezing, cough, sore throat, a general feeling of ill health of varying severity. Activation of latent, persistent infections of viral and/or bacterial origin may occur in recurrent respiratory infections. Decreased production of local immunity contributes greatly to the development of viral and bacterial infections, persistence of pathogenic micro-organisms. Intestinal microflora can directly or indirectly affect the human respiratory tract through increased production of cytokines, short-chain fatty acids. In recent years, there has been a scientific interest in the therapeutic potential of probiotics for the prevention of acute respiratory viral infections. Earlier studies have shown a positive effect of probiotics on the respiratory tract with a view to prevent and reduce the incidence and severity of respiratory infectious diseases by expending the number of IgA secreting cells in the bronchial mucosa. Studies showed that the use of probiotics can reduce the incidence of acute respiratory infections, duration of fever, cough, and the need for antibacterial agents in children. Peptidoglycans and muramyl peptides that are constituents of the bacterial cell wall have antiviral activity. Probiotics can also inhibit virus attachment through a process of competing for the specific receptors. The regeneration of the mucous membrane is enhanced by the ability of mucin to prevent the virus from attaching to epithelial cells and suppress virus replication. The antiviral effect of probiotics may be caused by the ability to produce antimicrobial peptides, dehydrogenases and NOs. Probiotics can modulate the functions of epithelial and dendritic cells, CD4 +, CD8 + T lymphocytes, NK cells, stimulate the synthesis of secretory immunoglobulins, helping to neutralize the virus.

© Захарова И.Н., Сугян Н.Г., 2021

Keywords: children, acute respiratory viral infections, probiotics, immune system, local immunity, short-chain fatty acids, secretory immunoglobulin A

For citation: Zakharova I.N., Sugyan N.G. Probiotics for prevention of acute respiratory infections in children: therapeutic potential. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):254–260. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-254-260.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – группа клинически и патоморфологически схожих воспалительных заболеваний органов дыхания, проявляющихся воспалением верхних дыхательных путей, протекающих с лихорадкой, насморком, чиханием, кашлем, болью в горле, нарушением общего состояния разной степени выраженности. Возбудителями ОРВИ, как правило, являются респираторные вирусы [1]. В федеральных клинических рекомендациях (2018) понятие «острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ)» объединяет следующие нозологические формы: острый назофарингит, острый фарингит, острый ларингит, острый трахеит, острый ларингофарингит, острую инфекцию верхних дыхательных путей неуточненную (J00, J02.9, J04.0, J04.1, J04.2, J06.0, J06.9) [2]. Заболеваемость острыми инфекциями верхних дыхательных путей может значительно различаться в течение года, характеризоваться постепенным повышением ее с сентября по апрель. Максимальный уровень приходится на февраль – март. Частота острых респираторных заболеваний варьирует в зависимости от времени года. Так, пик риновирусной инфекции приходится на раннюю осень и позднюю весну. Для зимних месяцев типичны вирусы гриппа, коронавирус и респираторно-синтициальный вирус. Весной и осенью повышается заболеваемость парагриппом, а в летние месяцы – энтеровирусом.

ОРВИ являются основной причиной обращения к врачу-педиатру. Заболеваемость детского населения ОРВИ как минимум в 3 раза выше заболеваемости в целом населения страны. При этом максимальная заболеваемость наблюдается в возрастных группах 1–2 и 3–6 лет. Дети, посещающие дошкольные образовательные организации, переносят ОРВИ в среднем 4–8 раз в год, взрослые – 2–3 раза в год[1].

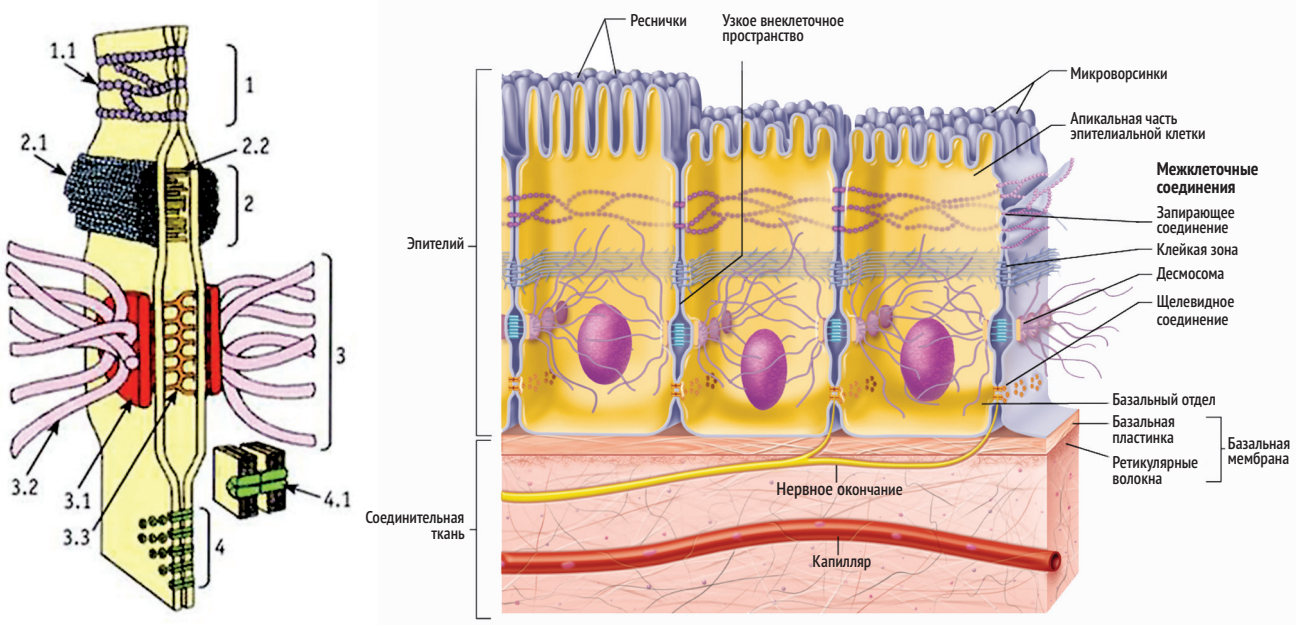
Частоту респираторных инфекций рекомендуется оценивать в соответствии с ***инфекционным индексом*** (ИИ), определяемым как отношение суммы всех случаев острых респираторных заболеваний (ОРЗ) в течение года к возрасту ребенка. У часто болеющих детей он составляет от 1,1 до 3,5, а у редко болеющих колеблется от 0,2 до 0,3. Если наблюдение за ребенком составляет меньше года, то оценить частоту можно на основании ***индекса резистентности***, что представляет собой отношение числа перенесенных ребенком острых респираторных заболеваний к числу месяцев наблюдения. В соответствии с этим принадлежность ребенка к группе часто болеющих можно установить, если его индекс резистентности составляет 0,33 и более [3, 4]. При рецидивирующих респираторных инфекциях возможна активация латентных, персистирующих инфекций вирусного и бактериального генеза. Нередко это герпесвирусная инфекция – вирус Эпштейна – Барр 6-го и 7-го типов, что осложняет течение основного заболевания и усугубляет нарушения в иммунной системе. Текущие данные свидетельствуют о том, что рецидивирующие респираторные инфекции обусловлены незрелым иммунным ответом, реже иммунодефицитом. К одному из наиболее важных патогенетических механизмов формирования иммунологической недостаточности при рецидивирующих респираторных инфекциях относится нарушение мукозального местного иммунитета, а именно локальных MALT-, NALT-, BALT-систем и их взаимоотношения с микробиотой [5]. Снижение активности местного иммунитета в значительной степени способствует развитию вирусно-бактериальных инфекций, персистенции возбудителя. Показано, что антигены, попавшие в желудочно-кишечный тракт, контактируют с В-лимфоцитами и различными иммунорегуляторными Т-лимфоцитами лимфоидной ткани GALT-системы. Созревшие, подготовленные к продукции sIgA В-лимфоциты покидают GALT и через лимфатическую дренажную систему и селезенку попадают в собственную пластинку слизистых различных органов: слюнных желез, бронхов, мочеполовых путей, пищеварительного тракта, конъюнктивы век, «вооружая» слизистые против антигенов, которые находятся в окружающей среде (в т. ч. микроорганизмов, аллергенов) [6, 7].

Кишечная микрофлора оказывает мощное регулирующее воздействие на иммунную систему человека за счет увеличения количества внекишечных Т-клеток, продукции короткоцепочечных жирных кислот, повышения пероральной толерантности или контроля воспаления [8].

Влияние облигатных микроорганизмов на иммунорегуляцию вне пищеварительной системы, особенно в легких, было установлено недавно, и в настоящее время оно является предметом активных исследований. Полезные свойства облигатных микроорганизмов, скорее всего, обусловлены качественно-количественной модуляцией иммунного ответа слизистой оболочки, который обеспечивается некоторыми пробиотическими штаммами. Врожденные клетки иммунного ответа, такие как макрофаги и дендритные клетки, экспрессируют мембранные рецепторы, особенно Толл-подобного семейства (TLR2 и TLR4), которые способны распознавать молекулярные структуры, обнаруженные на поверхности многих видов бактерий, являющихся частью кишечной микробиоты,

[1] *СП 3.1.2.3117-13. Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. 18.11.2013.* Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=1770.

● ***Рисунок 1.*** Межклеточные соединения в эпителиях
● ***Figure 1.*** Intercellular junctions in epithelial cells



1 – плотные соединения, 1.1. – внутримембанные частицы; 2 – промежуточное соединение, 2.1. – микрофиламенты, 2.2 – межклеточные адгезивные белки; 3 – десмосома, 3.1. – пластинка прикрепления, 3.2. – тонофиламенты, 3.3. – межклеточные адгезивные белки; 4 – щелевое соединение, 4.1. – коннексоны

включая пробиотики. Более конкретно, благодаря специфическим TLR-рецепторам могут быть стимулированы путь активации на поверхности дендритных клеток, производство и секреция интерлейкина (IL-10 или IL-12), индуцируя таким образом различные функциональные состояния в самих дендритных клетках, которые, в свою очередь, усиливают различные фенотипы эффектора Т-клеток [9, 10]. Подобное распознавание обычно приводит к значительному увеличению специфических медиаторов воспалительного ответа, таких как интерлейкины и иммуноглобулины, особенно секреторный IgA, улучшая таким способом иммунный ответ слизистой оболочки [11]. Бактериальные метаболиты, в частности коротко-цепочечные жирные кислоты (КЖК), напрямую влияют на эпителиальные и иммунные клетки, поэтому иммунный ответ значительно усиливается.

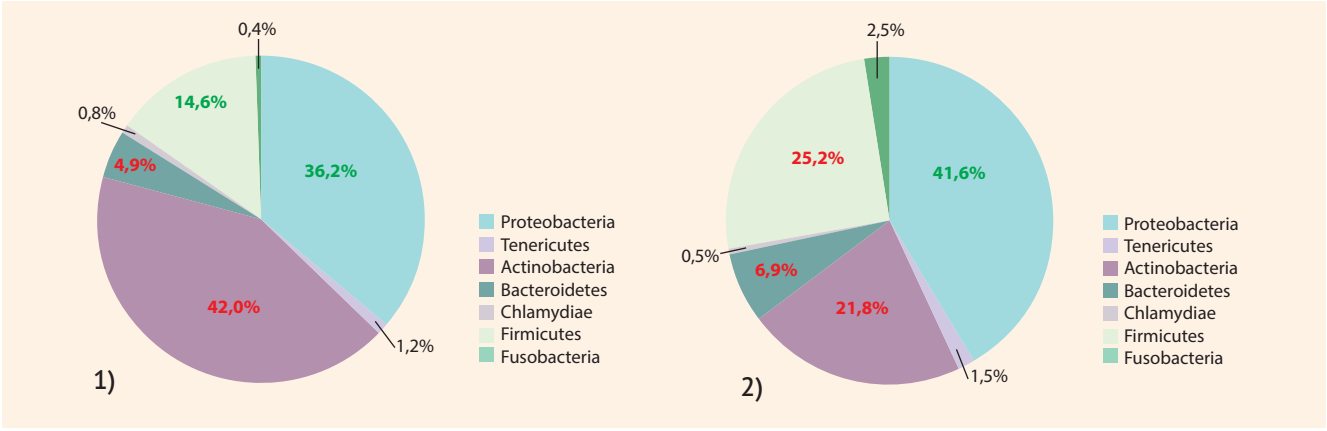
Эпителиальный слой – это первый барьер, защищающий человеческий организм от проникновения чужеродных веществ, включая вирусы, аллергены, патогены и раздражители. Межклеточные соединения, такие как плотные соединения, адгезивные контакты, образующие вокруг каждой клетки адгезивный поясок (зона прилипания) и десмосомы, играют решающую роль в формировании и поддержании физического барьера (*рис. 1*). Плотные соединения наиболее апикально расположены и регулируют межклеточный транспорт и предотвращают диффузию мембранных белков, ограничивая диффузию макромолекулярных компонентов [12].

Корректирующие эффекты пробиотиков при дисфункции эпителиального барьера желудочно-кишечного тракта изучены в нескольких исследованиях. Показано, что *Lactobacillus plantarum MB452* увеличивает уровень экспрессии генов, связанных с плотными соединениями эпителиальных клеток кишечника [13]. Аналогичные положительные эффекты на целостность кишечного эпителиального барьера и экспрессию плотных соединений эпителиального слоя показаны у других пробиотиков, таких как *Lactobacillus rhamnosus GG* [14], *Streptococcus thermophilus ATCC19258*, *L. plantarum MB452* и грамотрицательный пробиотический штамм *Escherichia coli Nissle 1917* [15].

В настоящее время доказана эффективность пробиотиков в лечении и профилактике многих заболеваний, не только пищеварительной системы. Недавние метаанализы показали, что применение *L. rhamnosus GG* значительно сокращает продолжительность антибиотик-ассоциированной диареи по сравнению с плацебо [16], а также достоверно уменьшает риск развития диареи при антибактериальной терапии [17]. Использование *L. reuteri DSM 17938* снижает риск развития некротического энтероколита у недоношенных детей, а также сокращает время плача у младенцев с коликами, вскармливаемых грудным молоком [18, 19]. Помимо бактериальных пробиотиков, для лечения желудочно-кишечных заболеваний использовались штаммы дрожжевых пробиотиков. Исследования показали, что применение пробиотика на основе дрожжей *S. boulardii* значительно сокращает продолжительность диареи, а *S. cerevisiae CNCM I-3856* увеличивает скорость ответа на терапию у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) [20]. Есть публикации о благотворном влиянии пробиотиков при инфекциях урогенитального тракта, аллергии и аутоиммунных заболеваниях [21, 22].

Новые знания о составе микробиома человека могут способствовать разработке методов лечения многих заболеваний. K.J. Locey et al. продемонстрировали, что

● ***Рисунок 2.*** Представители микрофлоры верхних отделов дыхательных путей (1) и нижних дыхательных путей (2)
● ***Figure 2.*** Representatives of microbiota of the upper respiratory tract (1) and lower respiratory tract (2)



Земля может содержать почти один триллион видов микроорганизмов, из которых на сегодняшний день идентифицированы только 0,001% [23]. Число идентифицированных видов бактерий, состоящих в номенклатуре, в настоящее время составляет 15 974 [24, 25]. В 2018 г. M. Bilen et al. перечислили 2 776 видов бактерий, выделенных от человека методами культивирования [26]. Благодаря современным методам исследования полученные новые знания показали, что легкие человека не стерильны [27] и фактически содержат множество разнообразных взаимодействующих микроорганизмов. В дыхательных путях человека идентифицировали 577 видов; микробиота нижних отделов (НДП) сравнительно богаче, поскольку она содержит 514 видов, тогда как 202 вида были выделены из верхних отделов дыхательных путей (ВДП), из них 138 видов являются общими.

Наиболее представленными микроорганизмами в НДП являются актинобактерии (42,0%) и протеобактерии (36,2%) (*рис. 2*). Эти типы содержат 121 род, из которых наиболее многочисленными являются *Mycobacterium* (21,8%), *Nocardia* (6,0%). Только 42 вида (8,2%) это строгие анаэробы, в основном принадлежащие к родам *Prevotella* (8 видов, 19,0%), *Clostridium* (7 видов, 16,7%) и *Bacteroides* (4 вида, 9,5%).

Микрофлора ВДП менее специфична. В ротовой полости и ВДП обитают 179 и 316 уникальных видов соответственно. Актинобактерии – наиболее представленный тип в ВДП, а также *Mycobacterium* [28].

Последние исследования состава и функций микробиома человека явились основанием для применения пробиотиков с целью профилактики ОРВИ. Ранее было продемонстрировано положительное влияние пробиотиков на дыхательную систему с целью профилактики и снижения тяжести респираторных инфекционных заболеваний за счет увеличения количества секретирующих IgA клеток в слизистой оболочке бронхов [29]. Исследования показали, что продолжительное применение пробиотиков может существенно снизить частоту респираторных инфекций, продолжительность лихорадки, кашля и необходимость приема антибактериальных средств у детей [30, 31]. В настоящее время до конца не ясны ключевые механизмы, обусловливающие противовирусный ответ при приеме пробиотиков. Последний может быть реализован различными способами. Существует антагонизм между бактериями и вирусами, сформированный в процессе эволюции. Симбиотическая бактериальная флора постоянно продуцирует нуклеолитические ферменты (нуклеазы), ответственные за протеолиз капсидов вириона [32, 33]. Антивирусной активностью обладают пептидогликаны и мурамилпептиды, которые входят в состав бактериальной стенки [34]. Пробиотики могут блокировать прикрепление вируса также посредством процесса конкуренции за определенные рецепторы. Регенерация слизистой оболочки усиливается за счет способности муцина предотвращать прикрепление вируса к эпителиальным клеткам и подавлять репликацию вируса. Противовирусный эффект пробиотиков может быть обусловлен способностью продуцировать антимикробные пептиды, дегидрогеназы и NOs. Пробиотики способны модулировать функции эпителиальных и дендритных клеток, CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов, NK-клеток, стимулировать синтез секреторных иммуноглобулинов, помогая нейтрализовать вирус [35, 36]. L.E. Davidson et al. продемонстрировали, что прием *L. rhamnosus* в течение 28 дней после вакцинации усиливает иммунный ответ, что проявляется увеличением выработки титра антител по сравнению с группой, которая получила только вакцину против гриппа [37].

В опубликованном в 2016 г. систематическом обзоре показано, что назначение пробиотиков детям (6 269 человек от младенцев до 18 лет) снижает заболеваемость ОРИ. Прием пробиотиков снизил число эпизодов ОРИ (17 РКИ, 4 513 детей, относительный риск 0,89, 95% ДИ 0,82–0,96, p = 0,004). У детей, получавших пробиотики, продолжительность ОРИ значительно меньше по сравнению с плацебо (6 РКИ, 2 067 детей, MD –0,16, 95% CI –0,29–0,02, p = 0,03), также меньше отсутствовали в детском саду / школе (8 РКИ, 1 499 детей, MD –0,94, 95% ДИ от –1,72 до –0,15, p = 0,02). Прием пробиотиков способствовал сокращению числа ОРИ на 11%. Авторы рекомендовали прием пробиотиков с целью уменьшения частоты ОРИ у детей [38]. В другом метаанализе (12 иссле-

дований и 3 451 участник) показано снижение числа эпизодов острых инфекций верхних дыхательных путей на 47%, продолжительности течения заболевания и частоты назначения антибиотиков (ОР 0,67; 95% ДИ от 0,45 до 0,98) [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С целью повышения противоинфекционной защиты может быть рекомендован синбиотик Флувир, содержащий *Lactobacillus rhamnosus* LR04 (2,5 млрд), *Lactobacillus rhamnosus* LR05 (2,5 млрд), *Bifidobacterium lactis* BS01 (5 млрд), *Lactobacillus plantarum* LP01 (2,5 млрд), *Lactobacillus plantarum* LP02 (2,5 млрд), фруктоолигосахариды (ФОС). Пребиотик ФОС ускоряет колонизацию кишечника пробиотическими бактериями, которые входят в состав Флувира. В.В. Чопяк и др. оценили влияние синбиотика Флувир на показатели иммунной системы у 40 детей младшего школьного возраста 6–11 лет [40]. Эти дети на основании данных анамнеза, результатов клинического, инструментального, лабораторного обследований были отнесены к диспансерной группе наблюдения как дети с рекуррентными ОРИ с частотой более 8 раз в год. Прием одномесячного курса Флувира был ассоциирован с достоверным ($p < 0,01$) увеличением продукции секреторного sIgA на 23% у 35 детей (87,5%), что указывало на усиление активности мукозальной защиты. Выявлена прямая корреляционная зависимость между абсолютным количеством CD4+CD25+ лимфоцитов и уровнем ИНФ-а ($r = +0,49$, $p < 0,05$) и между относительным количеством сегментоядерных нейтрофилов и уровнем sIgA ($r = +0,40$, $p < 0,05$) у больных после курса лечения Флувиром. Авторы пришли к выводу, что на фоне приема синбиотика Флувир у 70% пациентов наблюдалась стабилизация различных показателей воспалительной реакции, а в некоторых случаях – усиление противовирусного иммунитета, что так важно для детей данной группы наблюдения [40]. В другом исследовании сообщается об уменьшении продолжительности одного острого респираторного эпизода на 1,8 ± 0,2 дня, снижения в 1,9 ± 0,1 раза кратности эпизодов ОРВИ и уменьшения на 45% количества случаев ОРВИ с осложненным течением у детей 3–4 лет на фоне приема синбиотика Флувир [41]. Таким образом, для профилактики рецидивирующих респираторных инфекций может быть назначен прием синбиотиков, тип Флувир®.

Поступила / Received 02.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 16.02.2021
Принята в печать / Accepted 17.02.2021

Список литературы

1. Таточенко В.К. *Болезни органов дыхания у детей*. М.: Боргес; 2019. 300 с.
2. Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Усков А.Н., Куличенко Т.В. и др. *Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей: клинические рекомендации*. М.; 2018. 33 с. Режим доступа: https://pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuy-ushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%9E%D0%A0%D0%92%D0%98%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v1%20+%20T%20+%20K%20_2018.pdf.
3. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. *Часто болеющие дети: современная фармакотерапия*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 192 с. Режим доступа: https://studmed.ru/view/romancov-mg-ershov-fi-chasto-boleyuschie-deti-sovremennaya-farmakoterapiya_e9867d2ea2b.html.
4. Александрова В.А. *Основы иммунной системы желудочно-кишечного тракта*. СПб: МАПО; 2006. 44 с.
5. Santos-Valente E., Reisli I., Artaç H., Ott R., Sanal Ö., Boztug K. A novel mutation in the complement component 3 gene in a patient with selective IgA deficiency. *J Clin Immunol*. 2013;33(1):127–133. doi: 10.1007/s10875-012-9775-z.
6. Лазарева Т.С., Жвания Ф.Ф. Желудочно-кишечный тракт, микрофлора и иммунитет. *Педиатрическая фармакология*. 2009;6(1):46–49. Режим доступа: https://pedpharma.ru/jour/article/view/1043.
7. Щеплягина Л.А., Чернова В.М., Круглова И.В., Делягин В.М. *Возрастные особенности иммунитета у детей: лекция для врачей*. М.: Анита Пресс; 2008. 34 с.
8. Samuelson D.R., Welsh D.A., Shellito J.E. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol*. 2015;6:1085. doi: 10.3389/fmicb.2015.01085.
9. Qi H., Denning T.L., Soong L. Differential induction of interleukin-10 and interleukin-12 in dendritic cells by microbial toll-like receptor activators and skewing of T-cell cytokine profiles. *Infect Immun*. 2003;71(6):3337–3342. doi: 10.1128/iai.71.6.3337-3342.2003.
10. Mohamadzadeh M., Olson S., Kalina W.V., Ruthel G., Demmin G.L., Warfield K.L. et al. Lactobacilli activate human dendritic cells that skew T cells toward T helper 1 polarization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(8):2880–2885. doi: 10.1073/pnas.0500098102.
11. Tlaskalová-Hogenová H., Stepánková R., Hudcovic T., Tucková L., Cukrowska B., Lodinová-Zádníková R. et al. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunol Lett*. 2004;93(2–3):97–108. doi: 10.1016/j.imlet.2004.02.005.
12. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. *Molecular Biology of the Cell*. 5th ed. New York: Garland Science; 2007.
13. Anderson R.C., Cookson A.L., McNabb W.C., Park Z., McCann M.J., Kelly W.J., Roy N.C. Lactobacillus plantarum MB452 enhances the function of the intestinal barrier by increasing the expression levels of genes involved in tight junction formation. *MC Microbiol*. 2010;10:316. doi: 10.1186/1471-2180-10-316.
14. Orlando A., Linsalata M., Notarnicola M., Tutino V., Russo F. Lactobacillus GG restoration of the gliadin induced epithelial barrier disruption: the role of cellular polyamines. *BMC Microbiol*. 2014;14:19. doi: 10.1186/1471-2180-14-19.
15. Resta-Lenert S., Barrett K.E. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive Escherichia coli (EIEC). *Gut*. 2003;52(7):988–997. doi: 10.1136/gut.52.7.988.
16. Szajewska H., Skórka A., Ruszczyński M., Gieruszczak-Białek D. Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute gastroenteritis in children-updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(5):467–476. doi: 10.1111/apt.12403.
17. 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.
18. Dinleyici E.C., Dalgic N., Guven S., Metin O., Yasa O., Kurugol Z. et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 shortens acute infectious diarrhea in a pediatric outpatient setting. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(4):392–396. doi: 10.1016/j.jped.2014.10.009.
19. 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):e526–e533. doi: 10.1542/peds.2010-0433.
20. Pineton de Chambrun G., Neut C., Chau A., Cazaubiel M., Pelerin F., Justen P., Desreumaux P. A randomized clinical trial of Saccharomyces cerevisiae versus placebo in the irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis*. 2015;47(2):119–124. doi: 10.1016/j.dld.2014.11.007.
21. Berin M.C. Bugs versus bugs: probiotics, microbiome and allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;163(3):165–167. doi: 10.1159/000357946.
22. Abad C.L., Safdar N. The role of lactobacillus probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections – a systematic review. *J Chemother*. 2009;21(3):243–252. doi: 10.1179/joc.2009.21.3.243.
23. Locey K.J., Lennon J.T. Scaling laws predict global microbial diversity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(21):5970–5975. doi: 10.1073/pnas.1521291113.

24. Parte A.C. LPSN-list of prokaryotic names with standing in nomenclature. *Nucleic Acids Res*. 2014;42(D1):D613–D616. doi: 10.1093/nar/gkt1111.
25. Parte A.C. LPSN – List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (bacterio.net), 20 years on. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2018;68(6):1825–1829. doi: 10.1099/ijsem.0.002786.
26. Bilen M., Dufour J.C., Lagier J.C., Cadoret F., Daoud Z., Dubourg G., Raoult D. The contribution of culturomics to the repertoire of isolated human bacterial and archaeal species. *Microbiome*. 2018;6(1):94. doi: 10.1186/s40168-018-0485-5.
27. 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.
28. Fonkou M.D., Dufour J.C., Dubourg G., Raoult D. Repertoire of bacterial species cultured from the human oral cavity and respiratory tract. *Future Microbiol*. 2018;13:1611–1624. doi: 10.2217/fmb-2018-0181.
29. Perdigon G., Alvarez S., Medina M., Vintiñi E., Roux E. Influence of the oral administration of lactic acid bacteria on iga producing cells associated to bronchus. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 1999;12(2):97–102. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12783652/.
30. Wolvers D., Antoine J.M., Myllyluoma E., Schrezenmeir J., Szajewska H., Rijkers G.T. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of infections by probiotics. *J Nutr*. 2010;140(3):698S–712S. doi: 10.3945/jn.109.113753.
31. Leyer G.J., Li S., Mubasher M.E., Reifer C., Ouwehand A.C. Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children. *Pediatrics*. 2009;124(2):e172–e179. doi: 10.1542/peds.2008-2666.
32. Ichinohe T., Pang I.K., Kumamoto Y., Peaper D.R., Ho J.H., Murray T.S., Iwasaki A. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(13):5354–5359. doi: 10.1073/pnas.1019378108.
33. Salva S., Alvarez S. The Role of Microbiota and Immunobiotics in Granulopoiesis of Immunocompromised Hosts. *Front Immunol*. 2017;8:507. doi: 10.3389/fimmu.2017.00507.
34. Fitzgerald K.A. NLR-containing inflammasomes: central mediators of host defense and inflammation. *Eur J Immunol*. 2010;40(3):595–598. doi: 10.1002/eji.201040331.
35. Lehtoranta L., Pitkäranta A., Korpela R. Probiotics in respiratory virus infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(8):1289–1302. doi: 10.1007/s10096-014-2086-y.
36. Kim T.H., Lee H.K. Differential roles of lung dendritic cell subsets against respiratory virus infection. *Immune Netw*. 2014;14(3):128–137. doi: 10.4110/in.2014.14.3.128.
37. Davidson L.E., Fiorino A.M., Snydman D.R., Hibberd P.L. Lactobacillus GG as an immune adjuvant for live-attenuated influenza vaccine in healthy adults: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(4):501–507. doi: 10.1038/ejcn.2010.289.
38. Wang Y., Li X., Ge T., Xiao Y., Liao Y., Cui Y. et al. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(31):e4509. doi: 10.1097/MD.0000000000004509.
39. Hao Q., Dong B.R., Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD006895. doi: 10.1002/14651858.CD006895.pub3.
40. Чопяк В.В., Потемкин Г.А., Криль И.И., Белянская Л.М., Мазурак М.В., Лищук-Якимович Х.О. Исследование регуляторных иммунных механизмов и возможностей их коррекции у часто болеющих детей. *Современная педиатрия*. 2015;(3):85–91. doi: 10.15574/SP.2015.67.85.
41. Абатуров О.Е., Агафонова Е.А., Бабич В.Л., Дитятковский В.А. Новые возможности лечения и профилактики острых респираторных заболеваний у детей. *Современная педиатрия*. 2016;(1):93–99. doi: 10.15574/SP.2016.73.93.

References

1. Tatochenko V.K. *Respiratory diseases in children*. Moscow: Borges; 2019. 300 p. (In Russ.)
2. Baranov A.A., Lobzin Yu.V., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., Uskov A.N., Kulichenko T.V. et al. *Acute respiratory viral infection (ARVI) in children: clinical guidelines*. Moscow; 2018. 33 p. (In Russ.) Available at: https://pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%9E%D0%A0%D0%92%D0%98%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v1%20+%20T%20+%20K%20_2018.pdf.
3. Romantsov M.G., Ershov F.I. *Frequently ill children: modern pharmacotherapy*. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. 192 p. (In Russ.) Available at: https://studmed.ru/view/romancov-mg-ershov-fi-chasto-boleyuschie-deti-sovremennaya-farmakoterapiya_e9867d2ea2b.html.
4. Aleksandrova V.A. *The basics of the immune system of the gastrointestinal tract*. St Petersburg: MAPO; 2006. 44 p. (In Russ.)
5. Santos-Valente E., Reisli I., Artaç H., Ott R., Sanal Ö., Boztug K. A novel mutation in the complement component 3 gene in a patient with selective IgA deficiency. *J Clin Immunol*. 2013;33(1):127–133. doi: 10.1007/s10875-012-9775-z.
6. Lazareva T., Zhvaniya F. Gastrointestinal tract, microflora and immunity. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2009;6(1):46-50. (In Russ.) Available at: https://pedpharma.ru/jour/article/view/1043.
7. Shcheplyagina L.A., Chernova V.M., Kruglova I.V., Delyagin V.M. *Age-related characteristics of immunity in children: a lecture to doctors*. Moscow: Anita Press; 2008. 34 p. (In Russ.).
8. Samuelson D.R., Welsh D.A., Shellito J.E. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol*. 2015;6:1085. doi: 10.3389/fmicb.2015.01085.
9. Qi H., Denning T.L., Soong L. Differential induction of interleukin-10 and interleukin-12 in dendritic cells by microbial toll-like receptor activators and skewing of T-cell cytokine profiles. *Infect Immun*. 2003;71(6):3337–3342. doi: 10.1128/iai.71.6.3337-3342.2003.
10. Mohamadzadeh M., Olson S., Kalina W.V., Ruthel G., Demmin G.L., Warfield K.L. et al. Lactobacilli activate human dendritic cells that skew T cells toward T helper 1 polarization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(8):2880–2885. doi: 10.1073/pnas.0500098102.
11. Tlaskalová-Hogenová H., Stepánková R., Hudcovic T., Tucková L., Cukrowska B., Lodinová-Zádníková R. et al. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunol Lett*. 2004;93(2-3):97–108. doi: 10.1016/j.imlet.2004.02.005.
12. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. *Molecular Biology of the Cell*. 5th ed. New York: Garland Science; 2007.
13. Anderson R.C., Cookson A.L., McNabb W.C., Park Z., McCann M.J., Kelly W.J., Roy N.C. Lactobacillus plantarum MB452 enhances the function of the intestinal barrier by increasing the expression levels of genes involved in tight junction formation. *MC Microbiol*. 2010;10:316. doi: 10.1186/1471-2180-10-316.
14. Orlando A., Linsalata M., Notarnicola M., Tutino V., Russo F. Lactobacillus GG restoration of the gliadin induced epithelial barrier disruption: the role of cellular polyamines. *BMC Microbiol*. 2014;14:19. doi: 10.1186/1471-2180-14-19.
15. Resta-Lenert S., Barrett K.E. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive Escherichia coli (EIEC). *Gut*. 2003;52(7):988–997. doi: 10.1136/gut.52.7.988.
16. Szajewska H., Skórka A., Ruszczyński M., Gieruszczak-Białek D. Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute gastroenteritis in children-updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(5):467–476. doi: 10.1111/apt.12403.
17. 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.
18. Dinleyici E.C., Dalgic N., Guven S., Metin O., Yasa O., Kurugol Z. et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 shortens acute infectious diarrhea in a pediatric outpatient setting. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(4):392–396. doi: 10.1016/j.jped.2014.10.009.
19. 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):e526–e533. doi: 10.1542/peds.2010-0433.
20. Pineton de Chambrun G., Neut C., Chau A., Cazaubiel M., Pelerin F., Justen P, Desreumaux P. A randomized clinical trial of Saccharomyces cerevisiae versus placebo in the irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis*. 2015;47(2):119–124. doi: 10.1016/j.dld.2014.11.007.
21. Berin M.C. Bugs versus bugs: probiotics, microbiome and allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;163(3):165–167. doi: 10.1159/000357946.
22. Abad C.L., Safdar N. The role of lactobacillus probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections - a systematic review. *J Chemother*. 2009;21(3):243–252. doi: 10.1179/joc.2009.21.3.243.
23. Locey K.J., Lennon J.T. Scaling laws predict global microbial diversity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(21):5970–5975. doi: 10.1073/pnas.1521291113.

24. Parte A.C. LPSN – list of prokaryotic names with standing in nomenclature. *Nucleic Acids Res*. 2014;42(Database issue):D613–D616. doi: 10.1093/nar/gkt1111.
25. Parte A.C. LPSN – List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (bacterio.net), 20 years on. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2018;68(6):1825–1829. doi: 10.1099/ijsem.0.002786.
26. Bilen M., Dufour J.C., Lagier J.C., Cadoret F., Daoud Z., Dubourg G., Raoult D. The contribution of culturomics to the repertoire of isolated human bacterial and archaeal species. *Microbiome*. 2018;6(1):94. doi: 10.1186/s40168-018-0485-5.
27. 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.
28. Fonkou M.D., Dufour J.C., Dubourg G., Raoult D. Repertoire of bacterial species cultured from the human oral cavity and respiratory tract. *Future Microbiol*. 2018;13:1611–1624. doi: 10.2217/fmb-2018-0181.
29. Perdigon G., Alvarez S., Medina M., Vintiñi E., Roux E. Influence of the oral administration of lactic acid bacteria on iga producing cells associated to bronchus. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 1999;12(2):97–102. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12783652/
30. Wolvers D., Antoine J.M., Myllyluoma E., Schrezenmeir J., Szajewska H., Rijkers G.T. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of infections by probiotics. *J Nutr*. 2010;140(3):698S–712S. doi: 10.3945/jn.109.113753.
31. Leyer G.J., Li S., Mubasher M.E., Reifer C., Ouwehand A.C. Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children. *Pediatrics*. 2009;124(2):e172–e179. doi: 10.1542/peds.2008-2666.
32. Ichinohe T., Pang I.K., Kumamoto Y., Peaper D.R., Ho J.H., Murray T.S., Iwasaki A. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(13):5354–5359. doi: 10.1073/pnas.1019378108.
33. Salva S., Alvarez S. The Role of Microbiota and Immunobiotics in Granulopoiesis of Immunocompromised Hosts. *Front Immunol*. 2017;8:507. doi: 10.3389/fimmu.2017.00507.
34. Fitzgerald K.A. NLR-containing inflammasomes: central mediators of host defense and inflammation. *Eur J Immunol*. 2010;40(3):595–598. doi: 10.1002/eji.201040331.
35. Lehtoranta L., Pitkäranta A., Korpela R. Probiotics in respiratory virus infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(8):1289–1302. doi: 10.1007/s10096-014-2086-y.
36. Kim T.H., Lee H.K. Differential roles of lung dendritic cell subsets against respiratory virus infection. *Immune Netw*. 2014;14(3):128–137. doi: 10.4110/in.2014.14.3.128.
37. Davidson L.E., Fiorino A.M., Snydman D.R., Hibberd P.L. Lactobacillus GG as an immune adjuvant for live-attenuated influenza vaccine in healthy adults: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(4):501–507. doi: 10.1038/ejcn.2010.289.
38. Wang Y., Li X., Ge T., Xiao Y., Liao Y., Cui Y. et al. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(31):e4509. doi: 10.1097/MD.0000000000004509.
39. Hao Q., Dong B.R., Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD006895. doi: 10.1002/14651858.CD006895.pub3.
40. Chopyak V.V., Potemkina G.A., Bilyanskaya L.N., Kril' I.I., Mzurak M.V., Lishchuk-Yakimovich K.A. Immune regulatory mechanisms studies and their possible correction in frequently ill children. *Sovremennaya Pediatriya = Modern Pediatrics*. 2015;(3):85–91. (In Russ.) doi: 10.15574/SP.2015.67.85.
41. Abaturov O.Ye., Agafonova E.A., Babich V.L., Dityatkovskyi V.A. New possibilities of treatment and prevention of acute respiratory infections in children. *Sovremennaya Pediatriya = Modern Pediatrics*. 2016;(1):93–99. (In Russ.) doi: 10.15574/SP.2016.73.93.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Сугян Нарине Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: narine6969@mail.ru

Information about the authors:

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

Narine G. Sugyan, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Pediatrics at the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: narine6969@mail.ru

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-263-268

Обзорная статья / Review article

Помощь в контроле боли у детей: советы педиатра

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

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

Резюме

Проблема обезболивания включает в себя в основном вопросы лечения уже появившейся боли или проведения хирургических манипуляций с использованием анестезии. Однако и проблемы предупреждения боли во время травматических (инвазивных) процедур активно решаются, методы профилактики улучшаются и расширяются, учитывая влияние боли на качество жизни. Боль – это не простой физиологический процесс проведения возбуждения от рецепторного аппарата до структур ЦНС, а комплексный феномен, включающий биологическую, эмоциональную, психологическую и социальную составляющие. Боль является одной из самых рано формирующихся психофизических функций, к 30-й неделе развития плода все пути проведения и восприятия боли уже сформированы, поэтому как плод, так и ребенок уже способны воспринимать боль, а интенсивность часто оказывается даже большей, чем у взрослых. Многие считают, что: дети раннего возраста не ощущают боль, потому что у них незрелая центральная нервная система; дети помнят себя с 4–5-летнего возраста, поэтому они не помнят перенесенную боль, поэтому все проблемы, связанные с хирургическими вмешательствами, вызывающие болевые ощущения, следует решать как можно раньше и т.д. Современные исследования продемонстрировали значительные краткосрочные неблагоприятные реакции и долговременные отрицательные эффекты у детей в ответ на болевые манипуляции. Анестезия интактных кожных покровов ранее была невозможна без предварительной болезненной инъекции анестетика. Сегодня в качестве альтернативы используются другие пути введения обезболивающих средств: внутрь, в клизмах или свечах, местно в виде спреев, мазей или аппликаций. Для решения проблемы боли, связанной с инвазивными манипуляциями, была изучена эффективность 5%-ного местноанестезирующего крема – на основе водно-масляной эмульсии лидокаина и прилокаина (1:1), отличающегося хорошими липофильными и гидрофильными свойствами. Используя местную анестезию, можно предупредить и/или уменьшить риск развития воспаления, а также стресса от боли. Учитывая полученные результаты исследований, можно предложить использование местного комбинированного анестетика с 2,5%-ным лидокаином и 2,5%-ным прилокаином.

Ключевые слова: боль, местная анестезия, профилактика, лидокаин, прилокаин

Для цитирования: Старостина Л.С. Помощь в контроле боли у детей: советы педиатра. *Медицинский совет*. 2021;(1):263–268. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-263-268.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Help in controlling pain in children: pediatrician's tips

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

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

Abstract

The problem of anesthesia includes mainly the treatment of pre-existing pain or surgical manipulations with the use of anesthesia. However, the problems of pain prevention during traumatic (invasive) procedures are also actively solved, methods of prevention are improved and expanded, taking into account the impact of pain on the quality of life. Pain is not a simple physiological process of conducting stimulation from the receptor apparatus to the CNS structures, but a complex phenomenon that includes biological, emotional, psychological and social components. Pain is one of the earliest formed psychophysical functions; by the 30th week of fetal development all pathways of pain conduction and perception are already formed, so both fetus and child are already capable of perceiving pain, and the intensity is often even higher than in adults. Many believe that: young children do not feel pain because their central nervous system is immature; children remember themselves from the age of 4–5 years, so they do not remember the pain they suffered, so all surgical problems that cause pain should be addressed as early as possible; if the child is sleeping or playing, he or she has no pain, etc. Current research has demonstrated significant short-term adverse reactions and long-term negative effects in children in response to pain-related manipulations. Anesthesia of intact skin was previously impossible without prior painful anesthetic injection. Today, other ways of administering anesthetics are used as alternatives: oral, in enemas or suppositories, locally as sprays, ointments, or by application. To address the pain associated with invasive procedures, the effectiveness of a 5% local anesthetic cream based on a water-oil emulsion of lidocaine and prilocaine (1:1), which has good absorption properties, has been studied. Using local anesthesia can prevent and/or reduce the risk of pain-induced stress. Considering the results of these studies, the use of a local combined anesthetic containing 2.5% lidocaine and 2.5% prilocaine may be suggested.

Keywords: pain, local anesthesia, prophylaxis, lidocaine, prilocaine

For citation: Starostina L.S. Help in controlling pain in children: pediatrician's tips. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):263–268. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-263-268.

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

© Старостина Л.С., 2021

ВВЕДЕНИЕ

Большинство людей не любят боль, боятся ее, однако есть такие, которые не переносят боль, что приводит к потере сознания. И это в основном речь о взрослых, т. е. о тех, которые воспринимают боль осознанно.

А как относятся к боли дети? Как воспринимают боль маленькие пациенты, которые еще не могут рассказать о своих ощущениях?

История изучения проблемы боли, способов ее купирования имеет глубокие корни [1]. Исследование боли включало в себя в основном вопросы лечения уже появившейся боли или проведения хирургических манипуляций с использованием анестезии. Термин «местная анестезия» для профилактики болевых ощущений введен в 1847 г. Джеймсом Симпсоном (J.Y. Simpson, 1811—1870 гг.). В 1855 г. из листьев коки Фридрих Гедике (Friedrich Gaedicke) выделил действующее начало — алкалоид кокаин, которое он назвал *Erythroxylon*. С этого времени кокаин, а в дальнейшем и его аналоги стали активно использоваться в анестезиологии. Но только спустя 100 лет, в 1947 г., в клинической практике началось использование лидокаина.

Итак, проблемы предупреждения боли во время травматических (инвазивных) процедур решаются, методы профилактики улучшаются и расширяются. Но вопросы влияния боли на качество жизни также занимали умы ученых.

БОЛЬ – КОМПЛЕКСНЫЙ ФЕНОМЕН

Еще в 1965 г. и в последующие годы профессор Г.Н. Кассиль изучал эту важнейшую проблему и медицины, и биологии – проблему боли и обезболивания. В своих трудах Кассиль рассматривал боль с разных точек зрения: физиологической, анатомической, биохимической, психологической и медицинской. В своих книгах он изложил представления о боли, что позволило пересмотреть многие, часто ошибочные, но весьма распространенные взгляды на сущность боли и ее значение, о влиянии боли на качество жизни. Большое внимание Кассиль уделял способам преодоления и снятия болевого ощущения [2].

В 1979 г. была организована Международная ассоциация по изучению боли (МАИБ), сформулировано определение боли, которое используется и в настоящее время: «Боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, сопровождающееся фактическим или возможным повреждением тканей, или состояние, словесное описание которого соответствует подобному повреждению» [3, 4]. Боль – это не простой физиологический процесс проведения возбуждения от рецепторного аппарата до структур ЦНС, а комплексный феномен, включающий биологическую, эмоциональную, психологическую и социальную составляющие [3, 5, 6]. Боль является одной из самых рано формирующихся психофизических функций, связанной с самыми «древними» структурами мозга. К 30-й нед. развития плода все пути проведения и восприятия боли уже сформированы, поэтому как плод, так и ребенок уже способен воспринимать боль, а интенсивность часто оказывается даже большей, чем у взрослых [7].

Было выявлено, что индивидуальная переносимость боли обусловлена в значительной мере генетическими факторами (ген, кодирующий мю-опиоидные рецепторы, цитохром Н450 и др.) [5].

Кроме того, было подтверждено, что такие факторы, как возраст, «болевой» опыт и общее состояние организма, влияют на то, как человек будет воспринимать болевые ощущения. Боль, подобно любому другому осознанному ощущению, рассматривается как специфический паттерн нейрональной активности на корковом уровне [8]. При этом на фоне существующей боли отмечается ряд патофизиологических соматических изменений, включая снижение иммунного ответа и худшее заживление повреждений [1, 5].

Внимание к вопросам профилактики и лечения боли у детей, особенно у новорожденных, стало уделяться только со второй половины 80-х гг. прошлого века. К сожалению, тогда, да и сегодня, многие взрослые уверены, что:

- дети раннего возраста не ощущают боль, потому что у них незрелая центральная нервная система (ЦНС) – не завершена миелинизация нервных волокон, поэтому они менее чувствительны к боли или вообще не испытывают боль;
- дети помнят себя с 4–5-летнего возраста, поэтому они не помнят перенесенную боль, и она не имеет никаких неблагоприятных последствий. Поэтому все проблемы, связанные с хирургическими вмешательствами, что означает и болевые ощущения, следует решать как можно раньше;
- если ребенок спит или играет, то у него ничего не болит;
- дети говорят только правду о своих болевых ощущениях;
- опиатные анальгетики вызывают угнетение дыхательного центра у детей значительно чаще, чем у взрослых;
- дети, получавшие опиаты, в будущем часто имеют серьезные проблемы и чаще становятся наркоманами;
- единственным способом введения анальгетиков детям являются внутримышечные инъекции.

Многие предубеждения и мифы были развеяны исследованиями группы американских ученых под руководством профессора K.J.S. Anand, опубликованными в 1986–1990 гг. С этого времени вопросами профилактики и лечения боли у детей, особенно у новорожденных, стали заниматься во многих исследовательских и медицинских центрах во всем мире [9–12].

НЕГАТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ БОЛИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Почему такой большой интерес к боли у детей раннего возраста? Ведь боль сопровождает нас с самого рождения! Вроде бы логично предположить, что ребенок должен уже привыкнуть к боли, перестать ее бояться. Тем более что боль сопровождает ребенка постоянно: первая прививка в роддоме, прорезывание зубов (у некоторых детей очень болезненное), падения и ушибы при первых шагах, дальнейшее знакомство с суровым миром – порезы, травмы, медицинские манипуляции (взятие крови, продолжение вакцинации и т. д.).

Исследования последних десятилетий продемонстрировали значительные краткосрочные неблагоприятные реакции у детей в ответ на болевые манипуляции. К ним относятся такие физиологические реакции, как:

1. Увеличение частоты сердечных сокращений.
2. Повышение артериального давления.
3. Изменение частоты дыхания.
4. Нарушения оксигенации.
5. Изменения цвета и температуры кожных покровов.
6. Увеличение потливости ладоней (применимо у детей с гестационным возрастом > 37 нед).
7. Изменение мозгового кровотока и внутричерепного давления.
8. Желудочно-кишечные расстройства [11, 13–16].

Увеличивается количество доказательств и о долговременных отрицательных эффектах переживания боли у детей, возникающих при различных хронических, острых или тяжелых заболеваниях; при проведении различных медицинских лечебных и профилактических процедур, в т. ч. вакцинации [9, 13–16].

Таким образом, боль имеет выраженные негативные эффекты: как краткосрочные, так и отсроченные во времени. Эти негативные эффекты различаются как острое стрессовое расстройство (ОСТ) (Acute Stress Disorder) и посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) (Posttraumatic Stress Disorder). ОСТ характеризуются преимущественно диссоциацией, избегающим поведением, тревогой и возбудимостью, навязчивым повторением пережитого, такие симптомы могут длиться от 2 дней до 4 нед., но потом постепенно угасают. Для ПТСР также свойственно повторение пережитого, избегающее поведение, повышенная возбудимость, однако симптомы длятся как минимум один месяц [15, 17]. Дети раннего возраста могут демонстрировать признаки регрессивного поведения, капризность, может появиться энурез, потеря только что появившихся моторных навыков и речи, трудности засыпания или ночные пробуждения. Дети дошкольного возраста могут воспроизводить пережитый опыт в играх, помимо трудностей с засыпанием, могут появляться и ночные кошмары, например страх темноты. Дети младшего школьного возраста демонстрируют ночные кошмары, фиксированность на травматическом событии, различные психосоматические реакции, перевозбуждение, неадекватные эмоциональные реакции, страхи, избегающее поведение, агрессивные выпады. В свою очередь, последствия ПТСР могут приводить к нарушению адаптации ребенка в школе, привычной жизни и среде [7, 17–19].

Но почему такие реакции возникают именно у детей? С чем это связано?

Согласно патофизиологической классификации, боль бывает эпикритической (болевая чувствительность) – возникает в результате действия раздражителей малой и средней силы, а также протопатической («медленная», «древняя») – связана с действием сильных и масштабных источников разрушения. Также различают боль ноцицептивную, которая обусловлена действием какого-либо фактора (механическая травма, инвазивная манипуляция, воспаление и т. д.) на периферические болевые рецепторы при интактности других отделов нервной системы, или нейропатическую, которая возникает при органическом поражении или нарушении функции различных отделов нервной системы, острую или хроническую (возможно их сочетание). Остановимся на ноцицептивной боли, т. к. именно она возникает при медицинских манипуляциях, таких как вакцинация, хирургические вмешательства и др. [10].

НОЦИЦЕПТИВНАЯ БОЛЬ

К моменту рождения ноцицептивная система анатомически и функционально хорошо подготовлена для восприятия боли, и даже глубоко недоношенный новорожденный способен ее чувствовать [7, 9], однако сигнализировать о том, что он испытывает боль, новорожденный еще не может.

За болевую чувствительность отвечают миелиновые волокна группы Aδ и безмиелиновые волокна группы С. Эти тонкие волокна возбуждаются при очень сильной болевой стимуляции; но если их заблокировать, то болевая чувствительность полностью исчезает. Окончания волокон Aδ и С представляют собой болевые рецепторы – ноцицепторы. Эти волокна иннервируют кожу, глубокие ткани и внутренние органы [10].

В результате повреждения тканей синтезируются (освобождаются) вещества алгогены, которые стимулируют активность болевых нервных окончаний (ноцицепторов).

К сожалению, как во взрослой, так и в детской практике многие терапевтические манипуляции являются источниками ятрогенной боли, для устранения которой требуется разработка подходов к анестезии. Большинство таких инвазивных манипуляций нуждается в предварительной анестезии. Поэтому актуальной проблемой является выбор метода анестезии для проведения таких процедур [20].

Напрашивается логичный вывод: чтобы у ребенка не формировалась отрицательная реакция на планируемую инвазию (например, болезненные медицинские манипуляции – вакцинация, лечение травм и даже такая косметическая процедура, как пирсинг ушей), необходимо провести обезболивание.

ВОЗМОЖНОСТИ МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ

Анестезия интактных кожных покровов до некоторого времени была невозможна без предварительной болезненной инъекции раствора местного анестетика. Внутримышечные инъекции анальгетиков, столь популярные в стационарных условиях, – в настоящее время не являются единственным способом их введения. В качестве альтернативы можно рассматривать достоинства других путей введения обезболивающих средств: внутрь, в клизмах или свечах, местно в виде спреев, мазей или аппликаций [10].

Поиск препарата, способного обезболить поверхность кожных покровов, позволил выявить очень важные требования к местным анестетикам: для проникновения через поверхность интактной кожи и обеспечения местной анестезии анестетик должен удовлетворять основным требованиям:

- иметь необходимую концентрацию, для обеспечения проникновения через липофильные кератиновые структуры кожи (поверхностный эпителий);
- содержать достаточное количество воды, чтобы увлажнять кожные покровы, а также улучшать процесс абсорбции препарата [20–22].

При использовании местных анестетиков необходимо помнить, что они обратимо блокируют проведение нервных импульсов в периферических нервах и нервных окончаниях. После введения анестетика сначала исчезает болевая чувствительность, затем температурная, тактильная и проприоцептивная [18, 23].

Также при работе с анестетиками важно знать время наступления и силу обезболивания того или иного препарата, время действия (длительность эффекта), возможные побочные реакции того или иного компонента.

Продолжительность действия местных анестетиков зависит от силы связывания с белками тканей. Например, прокаин слабо связывается с белками, и его действие непродолжительно. В то же время лидокаин и прилокаин умеренно связываются с белками и имеют среднюю продолжительность действия [18, 23].

При исследовании различных местных анестетиков были выявлены и другие эффекты. Так, например, результаты исследований показали, что в терапевтических концентрациях лидокаин 0,25—4% и тетракаин 0,25—4% обладают ингибирующей активностью в отношении ряда патогенных бактерий, вируса герпеса и грибов. Таким образом, было доказано, что местные анестетики обладают комплексным локальным противовоспалительным эффектом, и их применение позволяет сократить период выздоровления пациента [18, 24].

Однако многие вспомнят негативный опыт использования лидокаина в стоматологической и отоларингологической практике – развитие выраженной токсической реакции, вплоть до комы и апноэ. Но следует учитывать следующие моменты:

- если бы препарат был опасен в применении, то вряд ли бы он применялся до сих пор;
- токсическая реакция быстрее развивается при попадании анестетика в кровеносное русло. В стоматологии ситуация более опасна ввиду близкого расположения головного мозга;
- реакция может быть обусловлена высокой концентрацией. Причин для повышенной концентрации в кровеносном русле несколько: при введении лидокаина в место воспаления тканевой ацидоз уменьшает анестезирующий эффект лидокаина: воспаленные ткани имеют более низкий pH, в результате чего растет ионизированная фракция молекул анестетика, что замедляет начало его действия и оставляет большее количество молекул в несвязанном состоянии. Кроме того, врач, видя отсутствие реакции, может ввести дополнительную дозу анестезирующего вещества[1]; случайное внутрисосудистое введение препарата, т. е. сразу большая концентрация лидокаина в кровеносном русле; если препарат вводится в место с обильным кровоснабжением, то всасывание происходит гораздо быстрее, что опять-таки приводит к одномоментному повышению концентрации;
- возможна индивидуальная гиперчувствительность к лидокаину, идиосинкразия или сниженная переносимость препарата пациентом[2].

В настоящее время формы выпуска лидокаина позволяют исключить попадание препарата в кровеносное русло – это гели, аппликации, спреи. Но к сожалению, индивидуальную чувствительность к препарату данная форма выпуска не изменит.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ

В России клинические исследования с использованием местного анестетика в виде крема с 2,5%-ным лидокаином и 2,5%-ным прилокаином проводились Т.И. Жигульцовой и соавт. [20]. В исследовании участвовало около 400 пациентов в возрасте от 2 до 60 лет. Пациентам проводились различные манипуляции, которые требовали обезболивания: кроме инвазивных косметических манипуляций, проводились лечебные процедуры: удаление доброкачественных новообразований кожи методом диатермокоагуляции (n = 180), удаление методом дермабразии гиперпигментаций, пигментных плоских доброкачественных новообразований. Авторы отметили хороший обезболивающий эффект при всех проводимых манипуляциях. Побочные эффекты отмечались у 9 пациентов и проявлялись временной местной реакцией кожи в виде ее покраснения, у 4 пациентов во время аппликации крема наблюдался зуд и жжение, которые исчезали после удаления крема. Клинические испытания подтвердили, что данная комбинация препаратов эффективна и безопасна [21].

Наиболее эффективный и безопасный способ лечения контагиозного моллюска, принятый в России и за рубежом, – механическое удаление папул пинцетом или кюретаж ложечкой Фолькмана с последующей обработкой дезинфицирующим средством. Однако наряду с преимуществами этот способ имеет существенный недостаток – выраженные болевые ощущения при выполнении лечебной манипуляции.

Результаты исследований, проведенных среди пациентов во время удаления элементов контагиозного моллюска, свидетельствуют о возникновении патофизиологических реакций в ответ на стрессовый стимул (изменение механики дыхания, ритма и частоты сердечных сокращений, АД, внутричерепного давления), а также негативных психологических и поведенческих реакций у всех детей независимо от возраста (перевозбуждение, ночные кошмары, потеря недавно сформировавшихся навыков у детей младшего возраста, избегающее поведение). Для решения проблемы боли, связанной с инвазивными манипуляциями, была изучена эффективность 5%-ного местноанестезирующего крема. Смесь местных анестетиков представляет собой водно-масляную эмульсию лидо-

[1] Лидокаин. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_843.htm.

[2] Лидокаин, раствор. Режим доступа: https://health.mail.ru/drug/lidokain.

каина и прилокаина (1:1), отличающуюся хорошими абсорбирующими свойствами.

Приведенные данные свидетельствуют о высокой эффективности местноанестезирующего крема [25].

Таким образом, применение местной анестезии для обезболивания и профилактики стрессовых реакций у детей должно быть необходимым этапом при проведении инвазивных манипуляций [24, 26].

Применяемая комбинация 2,5%-ного лидокаина и 2,5%-ного прилокаина в виде крема изучена в различных исследованиях. Препарат применяется на интактной коже – наносится на кожу, эффект наступает через 15–60 мин, длительность эффекта зависит от индивидуальной чувствительности пациента. Продолжительность анестезии после снятия окклюзионной повязки составляет 2 ч. Не выявлено различий в эффективности (включая время достижения обезболивающего эффекта) и безопасности при применении препарата на интактную кожу у пожилых (65–96 лет) и более молодых пациентов.

За счет действия препарата на поверхностные сосуды возможно временное побледнение или покраснение кожи. Но при этом нет высокой концентрации препарата в кровеносном русле, что уменьшает риск развития нежелательных реакций.

Клинический случай. На приеме мама с ребенком 9 мес. Осмотр перед плановой вакцинацией. Состояние ребенка, показатели лабораторных анализов в норме. Ребенок растет и развивается в соответствии с возрастом. Однако, начиная с рождения, у ребенка отмечаются выраженные негативные реакции на любые инъекции: длительный плач с «закатыванием», нарушение ночного и дневного сна. В связи с такой реакцией ребенка мама долго не решалась на прививки. Но рекомендации использовать комбинированный препарат Акриол Про убедили маму в возможности снижения болевого эффекта, и она дала согласие на проведение вакцинации. Первый опыт применения анестезирующего крема произошел при введении вакцины АКДС + полиомиелит + гемофильная инфекция: на осмотре был нанесен крем, наложена окклюзионная повязка, осмотр длился около 30 мин. После осмотра была проведена вакцинация. К удивлению мамы, ребенок спокойно перенес процедуру. Была запланирована следующая вакцинация АКДС + полиомиелит + гемофильная инфекция + гепатит В, с предварительным обезболиванием кремом Акрио Про. Введение вакцин ребенок перенес хорошо. Однако в этот раз после окончания действия анестезии ребенок стал капризен, не давал дотрагиваться до места инъекции (это возможная реакция на введение вакцин). Было рекомендовано повторно нанести крем Акриол Про. Через 15 мин ребенок успокоился, касание к месту инъекции безболезненное. На следующий день состояние удовлетворительное. Следующие вакцины проходили без реакций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терпеть боль ребенку не имеет смысла, кроме этого, данная реакция часто приводит к развитию патологических реакций после проведения процедуры. Можно предупредить и/или уменьшить риск развития стресса от боли. Для этого необходимо использовать местную анестезию.

Учитывая полученные результаты исследований, можно предложить использование местного комбинированного анестетика с 2,5%-ным лидокаином и 2,5%-ным прилокаином в следующих ситуациях:

- перед вакцинацией – крем можно нанести еще дома, наложить окклюзионную повязку. Ко времени посещения процедурного кабинета наступит обезболивающий эффект;
- в случае необходимости дерматологических/хирургических манипуляций – удаление бородавок, контагиозного моллюска, пункции суставов и др.;
- при лечении фимоза и синехий (посоветовавшись с врачом);
- перед проведением пирсинга мочки ушей и других инвазивных процедур.

Также стоит учитывать психологический настрой ребенка, не стоит вводить его в заблуждение, утверждая, что предстоящая процедура не будет болезненна, впоследствии это может привести к более негативному результату. Нужно убеждать его в том, что с этой болью можно справиться, справиться вместе с родителями, которые рядом, с врачом/медсестрой, которые лечат и помогают ему.

Поступила / Received 12.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 27.01.2021
Принята в печать / Accepted 27.01.2021

Список литературы

1. Мороз В.В., Васильев В.Ю., Кузовлев А.Н. Исторические аспекты анестезиологии-реаниматологии. Местная анестезия (Ч. III). *Общая реаниматология*. 2008;IV(4):95. doi: 10.15360/1813-9779-2008-4-95.
2. Кассиль Г.Н. *Наука о боли*. М.: Наука; 1975. 400 с. Режим доступа: https://ekniga.org/reader/194452.
3. Кукушкин М.Л. Патофизиологические механизмы болевых синдромов. *Боль*. 2003;1(1):5–12. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=23774684&.
4. Merskey H., Bogduk N. (ed.). *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994. 222 p. Available at: https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/Content/ContentFolders/Publications2/FreeBooks/Classification-of-Chronic-Pain.pdf.
5. Gold M.S. Overview of Pain and Sensitization. In: Pasricha P.J., Willis W.D., Gebhart G.F. (ed.). *Chronic Abdominal and Visceral Pain: Theory and Practice*. New York, London: Informa Helthcare; 2006, pp. 17–32. Available at: https://b-ok.global/book/887296/b5c913.
6. Woessner J.W. Overview of Pain: Classification and Concepts. In: Boswell M.V., Cole B.E. (ed.). *Weiner's Pain Management: A Practical Guide for Clinicians*. 7th ed. Boca Raton: Taylor & Francis; 2006, pp. 35–48. Available at: https://b-ok.global/book/2054892/36feb7.
7. Wintgens A., Boileau B., Robaey P. Posttraumatic stress symptoms and medical procedures in children. *Can J Psychiatry*. 1997;42(6):611–616. doi: 10.1177/070674379704200607.
8. Hu L., Iannetti G.D. Painful issues in pain prediction. *Trends Neurosci*. 2016;39(4):212–220. doi: 10.1016/j.tins.2016.01.004.
9. Жиркова Ю.В., Кучеров Ю.И., Степаненко С.М. Боль у новорожденных: распространенность, диагностика, профилактика и лечение. *Педиатрическая фармакология*. 2012;9(4):37–41. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=17909833.
10. Григорьев К.И. Болевой синдром у детей. *Медицинская сестра*. 2011;(1):28–36. Режим доступа: https://medsestrajournal.ru/ru/25879979-2011-01-05.
11. Коротаева Н.В., Когутницкая М.И., Першина Е.С. Клинико-патогенетическое обоснование оценки и профилактики болевого синдрома у новорожденных детей разного гестационного возраста. *Практическая медицина*. 2019;17(5):141–144. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=41449137.
12. Anand K.J., Aranda J.V., Berde C.B., Buckman S., Capparelli E.V., Carlo W.A. et al. Analgesia and anesthesia for neonates: study design and ethical issues. *Clin Ther*. 2005;(27):814–843. doi: 10.1016/j.clinthera.2005.06.021.

13. Committee on Fetus and Newborn and Section on Anesthesiology and Pain Medicin. Prevention and management of procedural pain in the neonate: an update. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20154271. doi: 10.1542/peds.2015-4271.
14. Brummelte S., Grunau R.E., Chau V., Poskitt K.J., Brant R., Vinall J. et al. Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol*. 2012;71(3):385–396. doi: 10.1002/ana.22267.
15. Harris J., Ramelet A.S., van Dijk M., Pokorna P., Wielenga J., Tume L. et al. Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals. *Intensive Care Med*. 2016;42(6):972–986. doi: 10.1007/s00134-016-4344-1.
16. Андреев А.В., Харламова Н.В., Межинский С.С., Шилова Н.А., Карпова А.Л., Мостовой А.В., Песенкина А.А. Проблемы клинической оценки боли у новорожденных детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(4):5–15. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=43981561.
17. Kazak A., Kassam-Adams N., Schneider S., Zelikovsky N., Alderfer M.A., Rourke M. An Integrative Model of Pediatric Medical Traumatic Stress. *J Pediatr Psychol*. 2006;31(4):343–355. doi: 10.1093/jpepsy/jsj054.
18. Дамулин И.В., Струценко А.А. Боль: патогенетические, клинические и терапевтические аспекты. *Трудный пациент*. 2018;16(11):40–44. doi: 10.24411/2074-1995-2018-10029.
19. Клипинина Н.В. Некоторые особенности восприятия и переживания боли детьми: взгляд психолога. *РМЖ*. 2007;(1):9. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/pediatriya/Nekotorye_osobennosti_vospriyatiya_i_pereghivaniya_boli_detymi_vzglyad_psihologa.
20. Жигульцова Т.И., Паркаева Л.В., Ильина Е.Э., Виссарионов В.А. Опыт применения 5% крема Эмла в практике дерматокосметолога. *РМЖ*. 2008;(8):570–571. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/plasticheskaya_khirurgiya/Opyt_primeneniya_5_krema_Emla_v_praktike_dermatokosmetologov.
21. Жигульцова Т.И., Стенько А.Г., Виссарионов В.А. Аппликационная анестезия в клинической практике. *РМЖ*. 2008;(23):1570–1573. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/plasticheskaya_khirurgiya/Applikacionnaya_anesteziya_v_klinicheskoy_praktike.
22. Матушевская Е.В., Свирщевская Е.В., Матушевская Ю.И., Коцарева О.Д. Топические местные анестетики в косметологии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;16(3):89–96. doi: 10.17116/klinderma201716389-96.
23. Calvey T.N., Williams N.E., Wood M. Principles and Practice of Pharmacology for Anaesthetists. *Anestesiology*. 1984;60:623. doi: 10.1097/00000542-198406000-00041.
24. Cassuto J., Sinclair R., Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anasthesiol Scand*. 2006;50(3):265–282. doi: 10.1111/j.1399-6576.2006.00936.x.
25. Пильгуй Э. Оптимизация лечения детей, больных контагиозным моллюском. *Врач*. 2009;(8):55–58. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=12853591.
26. Болотов Ю.Н., Минаев С.В., Матвеевская Е.С., Нешта Е.С. Поверхностная анестезия в амбулаторной практике детского хирурга. *Хирургия*. 2011;(2):55–56. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=16599218.

References

1. Moroz V.V., Vasilyev V.Yu., Kuzovlev A.N. Historical Aspects of Anesthesiology-Reanimatology. Local Anesthesia (Part III). *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology*. 2008;IV(4):95. (In Russ.) doi: 10.15360/1813-9779-2008-4-95.
2. Kassil G.N. *The science of pain*. Moscow: Science; 1975. 400 p. (In Russ.) Available at: https://ekniga.org/reader/194452.
3. Kukushkin M.L. Pathophysiological mechanisms of pain syndromes. *Bol = Pain*. 2003;1(1):5–12. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=23774684&.
4. Merskey H., Bogduk N. (ed.). *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994. 222 p. Available at: https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/Content/ContentFolders/Publications2/FreeBooks/Classification-of-Chronic-Pain.pdf.
5. Gold M.S. Overview of Pain and Sensitization. In: Pasricha P.J., Willis W.D., Gebhart G.F. (ed.). *Chronic Abdominal and Visceral Pain: Theory and Practice*. New York, London: Informa Helthcare; 2006. Pp. 17–32. Available at: https://b-ok.global/book/887296/b5c913.
6. Woessner J.W. Overview of Pain: Classification and Concepts. In: Boswell M.V., Cole B.E. (ed.). *Weiner's Pain Management: A Practical Guide for Clinicians*. 7th ed. Boca Raton: Taylor & Francis; 2006, pp. 35–48. Available at: https://b-ok.global/book/2054892/36feb7.
7. Wintgens A., Boileau B., Robaey P. Posttraumatic stress symptoms and medical procedures in children. *Can J Psychiatry*. 1997;42(6):611–616. doi: 10.1177/070674379704200607.
8. Hu L., Iannetti G.D. Painful issues in pain prediction. *Trends Neurosci*. 2016;39(4):212–220. doi: 10.1016/j.tins.2016.01.004.
9. Zhirkova Y.V., Kucherov Y.I., Stepanenko S.M. Pain in neonates: prevalence, diagnostics, prevention and treatment. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2012;9(4):37–40. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=17909833.
10. Grigoryev K.I. Pain syndrome in children. *Meditsinskaya sestra = Medical Nurse*. 2011;(1):28–36. (In Russ.) Available at: https://medsestrajournal.ru/ru/25879979-2011-01-05.
11. Korotaeva N.V., Kogutnitskaya M.I., Pershina E.S. Clinical and pathogenic substantiation for the clinical assessment of pain syndrome in newborns of different gestational age. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2019;17(5):141–144. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=41449137.
12. Anand K.J., Aranda J.V., Berde C.B., Buckman S., Capparelli E.V., Carlo W.A. et al. Analgesia and anesthesia for neonates: study design and ethical issues. *Clin Ther*. 2005;(27):814–843. doi: 10.1016/j.clinthera.2005.06.021.
13. Committee on Fetus and Newborn and Section on Anesthesiology and Pain Medicin. Prevention and management of procedural pain in the neonate: an update. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20154271. doi: 10.1542/peds.2015-4271.
14. Brummelte S., Grunau R.E., Chau V., Poskitt K.J., Brant R., Vinall J. et al. Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol*. 2012;71(3):385–396. doi: 10.1002/ana.22267.
15. Harris J., Ramelet A.S., van Dijk M., Pokorna P., Wielenga J., Tume L. et al. Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals. *Intensive Care Med*. 2016;42(6):972–986. doi: 10.1007/s00134-016-4344-1.
16. Andreev A.V., Kharlamova N.V., Mezhinskiy S.S., Shylova N.A., Karpova A.L., Mostovoy A.V., Pesenkina A.A. Clinical assessment of pain in newborns. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(4):5–15. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=43981561.
17. Kazak A., Kassam-Adams N., Schneider S., Zelikovsky N., Alderfer M.A., Rourke M. An Integrative Model of Pediatric Medical Traumatic Stress. *J Pediatr Psychol*. 2006;31(4):343–355. doi: 10.1093/jpepsy/jsj054.
18. Damulin I.V., Strutsenko A.A. Pain: Pathogenetic, Clinical, and Therapeutic Aspects. *Trudnyy patsient = Difficult Patient*. 2018;16(11):40–44. (In Russ.) doi: 10.24411/2074-1995-2018-10029.
19. Klipinina N.V. Some features of the perception and experience of pain by children: a psychologist's look. *RMZh = RMJ*. 2007;(1):9. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/pediatriya/Nekotorye_osobennosti_vospriyatiya_i_pereghivaniya_boli_detymi_vzglyad_psihologa.
20. Zhigaltsova T.I., Parkaeva L.V., Ilyina E.V., Vissarionov V.A. Experience of using 5% EMLA cream in the practice of a dermatocosmetologist. *RMZh = RMJ*. 2008;(8):570–571. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/plasticheskaya_khirurgiya/Opyt_primeneniya_5_krema_Emla_v_praktike_dermatokosmetologov.
21. Zhigaltsova T.I., Sten'ko A.G., Vissarionov V.A. Applicative anesthesia in clinical practice. *RMZh = RMJ*. 2008;16(23):1570–1573. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/plasticheskaya_khirurgiya/Applikacionnaya_anesteziya_v_klinicheskoy_praktike.
22. Matushevskaya E.V., Svirshchevskaya E.V., Matushevskaya Yu.I., Kosareva O.D. Topical local anesthetics in cosmetology. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2017;16(3):89–96. (In Russ.) doi: 10.17116/klinderma201716389-96.
23. Calvey T.N., Williams N.E., Wood M. Principles and Practice of Pharmacology for Anaesthetists. *Anestesiology*. 1984;60:623. doi: 10.1097/00000542-198406000-00041.
24. Cassuto J., Sinclair R., Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anasthesiol Scand*. 2006;50(3):265–282. doi: 10.1111/j.1399-6576.2006.00936.x.
25. Pilgui E. Optimization of treatment in children with molluscum contagiosum. *Vrach = The Doctor*. 2009;(8):55–58. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=12853591.
26. Bolotov Iu.N., Minaev S.V., Matveevskaya E.S., Neshta E.S. The Surface Anesthesia in Outpatient Pediatric Department. *Khirurgiya = Surgery*. 2011;(2):55–56. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=16599218.

Информация об авторе:

Старостина Лада Сергеевна, к.м.н., педиатр, пульмонолог, неонатолог Университетской детской клинической больницы, доцент кафедры детских болезней Клинического института здоровья детей имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 1; e-mail: Starostina-ls@yandex.ru

Information about the author:

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

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-270-275

Обзорная статья / Review article

Противовирусный растительный препарат как актуальное средство лечения респираторных вирусных инфекций у взрослых и детей

С.С. Григорян[1]✉, ORCID: 0000-0002-2178-0451, e-mail: grig-seda@yandex.ru
Т.И. Гаращенко[2,3], ORCID: 0000-0002-5024-6135, e-mail: 9040100@mail.ru

[1] Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, д. 18
[2] Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2
[3] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

В среднем из 57 млн (в настоящее время и более) ежегодных смертей в мире более 25% напрямую вызваны инфекционными заболеваниями. Из них более 90% являются эпидемиями респираторных вирусных заболеваний, включая различные варианты гриппа и новую коронавирусную инфекцию, а также ВИЧ/СПИД, желудочно-кишечные заболевания, туберкулез, малярию, корь и возникающие на их фоне бактериальные осложнения.

Особую значимость в профилактике и лечении респираторных вирусных инфекций в группах риска имеет место применение растительных препаратов, отличающихся безопасностью, отсутствием нежелательных побочных эффектов и хорошо изученных в схемах лечения заболеваний, передающихся воздушно-капельным путем. В статье уделено внимание противовирусному препарату на основе жидкого экстракта корней южноафриканской герани *Pilargonium sidoides* (EPs® 7630), соответствующему данным требованиям. Противовирусная активность препарата исследована и установлена на модели различных штаммов вируса гриппа и других респираторных вирусных инфекций в культуре клеток MDCK, Vero, A549, L 929 и фибробластов эмбриона человека, а также in vivo в ряде рандомизированных клинических испытаний у детей и взрослых при острых респираторных инфекциях. Кроме этого, доказано противовирусное действие EPs® 7630 на репликацию широкого круга респираторных вирусов, включая вирус гриппа A (H1N1, H3N2, H5N1), респираторно-синцитиальный вирус (RSV), аденовирус, вирус парагриппа, риновирус, вирус Коксаки и один из коронавирусов человека.

Приведен обзор рандомизированных многоцентровых плацебо-контролируемых двойных слепых клинических исследований, проведенных в разные годы в различных странах по эффективности EPs® 7630.

Учитывая результаты исследований эффективности в профилактике и лечении вирусных респираторных заболеваний, проведенных в разные годы, препарат EPs® 7630 заслуженно включен в международные и российские рекомендации. Он предпочтителен как универсальное средство для противовирусной терапии и профилактики широкого круга респираторных заболеваний детей и взрослых.

Ключевые слова: респираторные вирусные заболевания, COVID-19, профилактика, лечение, EPs® 7630

Для цитирования: Григорян С.С., Гаращенко Т.И. Противовирусный растительный препарат как актуальное средство лечения респираторных вирусных инфекций у взрослых и детей. *Медицинский совет*. 2021;(1):270–275. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-270-275.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antiviral plant preparation as a topical treatment for respiratory viral infections in adults and children

Seda S. Grigoryan[1]✉, ORCID: 0000-0002-2178-0451, e-mail: grig-seda@yandex.ru
Tatiana I. Garashchenko[2,3], ORCID: 0000-0002-5024-6135, e-mail: 9040100@mail.ru

[1] Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology; 18, Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia; e-mail: grig-seda@yandex.ru
[2] Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia
[3] Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

On average, of the 57 million (currently more) annual deaths worldwide, more than 25% are directly related to infectious diseases. Of these, more than 90% are epidemics of respiratory viral diseases, including variants of influenza and a new coronavirus infection, as well as HIV/AIDS, gastrointestinal diseases, tuberculosis, malaria, measles, and associated bacterial complications.

© Григорян С.С., Гаращенко Т.И., 2021

Of particular importance in the prevention and treatment of respiratory viral infections in at-risk groups is the use of plant preparations notable for their safety, absence of undesirable side effects and well studied in the treatment regimens of airborne diseases. The article focuses on an antiviral drug based on a liquid root extract of South African geranium Pilargonium sidoides (EPs® 7630) that meets these requirements. Antiviral activity of the drug was investigated and established in the model of different strains of influenza virus and other respiratory viral infections in cell cultures MDCK, Vero, A549, L 929 and human embryonic fibroblasts, as well as in vivo in a number of randomized clinical trials in children and adults with acute respiratory infections. In addition, EPs® 7630 has proven antiviral effect on the replication of a wide range of respiratory viruses, including influenza A virus (H1N1, H3N2, H5N1), respiratory syncytial virus (RSV), adenovirus, parainfluenza virus, rhinovirus, coxsackievirus and one of human coronaviruses.
A review of randomized multicenter placebo-controlled double-blind clinical trials conducted in different years in different countries on the effectiveness of EPs® 7630 is presented.
Taking into account the results of efficacy trials in the prevention and treatment of viral respiratory diseases conducted in different years, EPs® 7630 is deservedly included in international and Russian recommendations. It is preferred as a universal agent for antiviral therapy and prevention of a wide range of respiratory diseases in children and adults.

Keywords: respiratory viral diseases, COVID-19, prevention, treatment, EPs® 7630

For citation: Grigoryan S.S., Garashchenko T.I. Antiviral plant preparation as a topical treatment for respiratory viral infections in adults and children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):270–275. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-270-275.

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

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения современной медицины, инфекционные заболевания остаются постоянной угрозой человечества и причиной смерти миллионов людей во всем мире. В среднем из 57 млн (в настоящее время и более) ежегодных смертей в мире более 25% напрямую вызваны инфекционными заболеваниями. Из них более 90% являются эпидемиями респираторных вирусных заболеваний, включая различные варианты гриппа и новую коронавирусную инфекцию, а также ВИЧ/СПИД, желудочно-кишечные заболевания, туберкулез, малярию, корь и возникающие на их фоне бактериальные осложнения.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Особую значимость в профилактике и лечении респираторных вирусных инфекций в группах риска: у детей, особенно раннего возраста, часто болеющих; лиц пожилого возраста, особенно с отягощенным анамнезом, а также беременных – имеет место применение растительных препаратов, отличающихся безопасностью, отсутствием нежелательных побочных эффектов и хорошо изученных в схемах лечения заболеваний, передающихся воздушно-капельным путем.

Противовирусный препарат растительного происхождения Умкалор (Dr. Willmar Schwabe, GmbH& Co. KG, Германия) – жидкий экстракт корней южноафриканской пеларгонии сидовидной, *Pilargonium sidoides* (Umckaloabo EPs® 7630) – подтвердил высокий профиль безопасности, хорошую переносимость и эффективность в многочисленных рандомизированных двойных слепых и плацебо-контролируемых исследованиях, при различных вирусных и бактериальных инфекциях дыхательных путей, таких как бронхит, синусит и тонзиллит [1, 2].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА EPS® 7630

Более чем 20-летний опыт неоднократных клинических исследований препарата Умкалор, проведенных в различных странах с участием более 9 000 пациентов, в т. ч. 3 900 детей в возрасте от 1 года, показал его эффективность в лечении острого бронхита, одного из наиболее частых диагнозов в медицинской практике, вызываемого в основном РНК-вирусами [3–5]. Противовирусная активность препарата исследована и установлена на модели различных штаммов вируса гриппа и других респираторных вирусных инфекций в культуре клеток MDCK, Vero, A549, L 929 и фибробластов эмбриона человека, а также in vivo в ряде рандомизированных клинических испытаний у детей и взрослых при острых респираторных инфекциях [5–9].

Кроме этого, детально исследовано противовирусное действие EPs® 7630 на репликацию широкого круга респираторных вирусов, включая вирус гриппа A (H1N1, H3N2, H5N1), респираторно-синцитиальный вирус (RSV), аденовирус, вирус парагриппа, риновирус, вирус Коксаки и один из коронавирусов человека. В условиях in vitro 100 мг/мл препарата полностью подавляли репликацию вирусов гриппа H1N1, H3N2 и RSV, в 10 000 раз снижали титры вируса Коксаки A9, в 150 раз – титры вируса парагриппа 3 и в 10 раз – титры коронавируса HCo-229E. Эти результаты рассматриваются как более чем достаточные для предотвращения и лечения различных респираторных вирусных заболеваний [10].

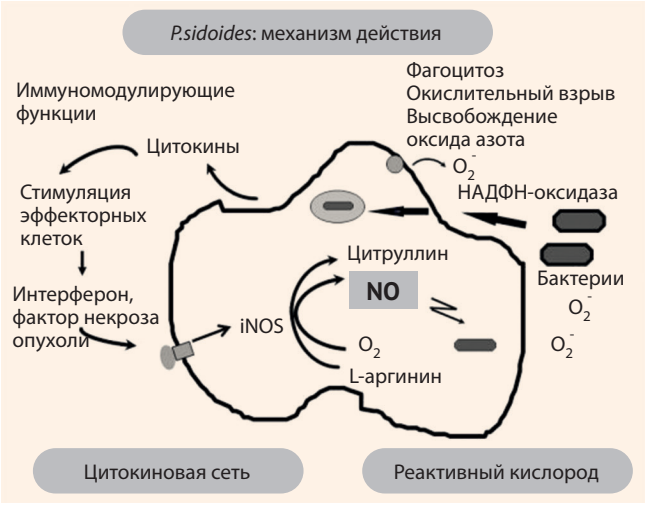
Противогриппозное действие EPs® 7630 связано с содержанием в нем полифенолов, опосредующих его эффективность in vitro и in vivo. Экстракт препарата снижает активность гемагглютинина вируса гриппа, препятствует его связыванию рецепторами клеток-хозяина и ингибирует активность нейраминидазы, что в совокупности подавляет репродукцию нескольких различных штам-

мов вируса гриппа in vitro и обеспечивает противовирусную защиту in vivo [11].

Препарат Умкалор на основе экстракта *Pelargonium sidoides* (EPs® 7630) вызывает активацию макрофагов, опосредующих его иммуномодулирующее действие, повышение продукции ряда цитокинов, стимулирующих неспецифическую иммунную систему и противовирусную резистентность при респираторных инфекциях в целом. Макрофаги как универсальные клетки, участвующие в ряде сложных процессов в иммунных реакциях, при активации приобретают функции микробицидного эффектора и выделяют цитокины, способствующие увеличению количества иммунных клеток и последующей ликвидации патогена фагоцитозом или высвобождению реактивного кислорода и азота.

Применение экстракта *Pelargonium sidoides* EPs® 7630 индуцирует экспрессию генов интерлейкинов, интерферонов (IL-1, IL-10, IL-12, IL-18, IFN-α, IFN-γ и TNF-α) и антивирусных пептидов, стимулирующих более быструю и эффективную реакцию иммунной системы против патогенных микроорганизмов (*рис.*) [12, 13].

● ***Рисунок.*** Схема защитных механизмов активированных макрофагов, индуцированных экстрактом *P. sidoides* [12]
● ***Figure.*** Scheme of defense mechanisms of activated macrophages induced by P. sidoides extract [12]



Кроме того, важным параметром механизма очищения и защиты слизистой респираторной системы является ранее обнаруженное увеличение под действием *Pelargonium sidoides* частоты цилиарного ритма мерцательного эпителия [14].

В многочисленных рандомизированных многоцентровых плацебо-контролируемых двойных слепых клинических исследованиях, проведенных в разные годы в различных странах, экстракт пеларгонии сидовидной EPs® 7630 – препарат Умкалор – при остром бронхите взрослых, подростков и детей однозначно снижает симптоматику заболевания (кашель, мокрота, боль в груди, одышка, лихорадка) и сокращает сроки выздоровления на 53,6–78% по сравнению с плацебо, в ходе которых не зарегистрированы какие-либо побочные явления [6, 15–17].

К настоящему времени положительные результаты этих исследований подтверждены в дополнительных клинических испытаниях безопасности, переносимости и эффективности применения препарата Умкалор в лечении острого бронхита у детей в различных возрастных группах [5, 18, 19].

При сезонных обострениях астмы и хронических обструктивных болезнях легких (ХОБЛ), обусловленных риновирусной инфекцией, точкой приложения которой являются бронхиальные эпителиальные клетки, профилактическое применение препарата Умкалор способствует значительному снижению интенсивности развития риновирусной инфекции и симптоматики заболевания [20–23].

При детской астме 5-дневное применение EPs® 7630 значительно улучшило симптомы вирусной инфекции верхних дыхательных путей. При остром бронхите 7-дневный курс с EPs® 7630 улучшил симптомы и значительно увеличил долю пациентов, способных посещать детский сад, школу или работать на 7-й день, по сравнению с плацебо [24, 25].

Молекулярно-биологические исследования показали, что препарат EPs® 7630 стимулирует в бронхиальных эпителиальных клетках продукцию β-дефензина-1 и снижает экспрессию вирусных спайковых белков, что в совокупности приводит к эффективному внутриклеточному подавлению риновирусной инфекции и снижению уровня инфицирования риновирусом. Эти данные обосновывают наблюдаемое улучшение выживаемости клеток-хозяина, подтверждают концепцию применения EPs® 7630 для снижения восприимчивости к риновирусной инфекции и объясняют клинически документированные противовирусные преимущества применения EPs® 7630 у пациентов с бронхитом, астмой и ХОБЛ.

Таким образом, профилактическое использование пациентами препарата Умкалор во время сезонных вирусных эпидемий снижает вероятность инфицирования, а следовательно, и обострения заболевания [26, 27].

Широкое применение и положительная динамика со снижением уровня тяжести заболевания отмечены по результатам применения Умкалора при остром фарингите, лечении вирусного тонзиллита, при синуситах и других заболеваниях горла, у детей в возрасте от 6 до 10 лет в амбулаторных условиях [7, 28, 29].

V.G. Lizogub et al. провели рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое многоцентровое исследование III фазы клинических испытаний эффективности препарата из корней пеларгонии сидовидной у пациентов с простудой по сравнению с плацебо [30]. Простуда — одна из распространенных острых респираторных инфекций вирусного происхождения среди всех возрастных групп. Согласно оценкам, взрослые могут страдать простудой от 2 до 3 раз в год; дети – от 7 до 10 раз. Симптомы простуд, связанные в основном с инфицированием и поражением слизистой оболочки носа, пазух, глотки, гортани и других крупных дыхательных

путей, были вылечены у 78,8% в группе получавших препарат по сравнению с 31,4% в группе плацебо.

А метаанализ, проведенный в 2019 г. группой авторитетных исследователей, показал 95%-ную эффективность применения препарата Умкалор в 5 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях с участием 833 пациентов при острых респираторных вирусных инфекциях, особенно актуальных среди часто болеющих детей в детских садах и начальной школе [31].

Эти исследования являются весомым аргументом для включения препарата Умкалор в арсенал семейных растительных противовирусных средств для профилактики и лечения простудных заболеваний, ассоциированных в подавляющем числе случаев с различными респираторными вирусами.

В последних публикациях, связанных с текущей ситуацией распространения COVID-19, отмечено предпочтение и преимущества применения растительных препаратов, в частности Умкалора, в качестве адъювантной симптоматической профилактики и, возможно, лечения бессимптомных и легких форм заболевания [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Положительные результаты многолетнего применения препарата Умкалор являются убедительным аргументом актуальности его предпочтительного использования в практике лечащего врача как универсального средства противовирусной терапии и профилактики широкого круга респираторных заболеваний детей и взрослых. Учитывая совокупность многочисленных масштабных рандомизированных плацебо-контролируемых многоцентровых исследований по его эффективности, проведенных в разные годы, препарат заслуженно включен в международные и российские рекомендации [33–36].

Поступила / Received 15.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 30.01.2021
Принята в печать / Accepted 01.02.2021

Список литературы

1. Brendler T., van Wyk B.E. A historical, scientific and commercial perspective on the medical use of Pelargonium sidoides (Geraniaceae). *J Ethnopharmacol*. 2008;119(3):420–433. doi: 10.1016/j.jep.2008.07.037.
2. Conrad A., Kolodziej H., Schulz V. Pelargonium sidoides-extract (EPs® 7630): registration confirms efficacy and safety. *Wien Med Wochenschr*. 2007;157(13–14):331–336. (In German) doi: 10.1007/s10354-007-0434-6.
3. Haidvogl M., Heger M. Treatment effect and safety of Eps 7630-solution in acute bronchitis in childhood: Report of a multicentre observational study. *Phytomedicine*. 2007;14(6 Suppl.):60–64. doi: 10.1016/j.phymed.2006.11.014.
4. Matthys H., Funk P. EPs 7630 improves acute bronchitis symptoms and shortens time to remission. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Planta Med*. 2008;74(6):686–692. doi: 10.1055/s-2008-1074519.
5. Kamin W., Maydannik V.G., Malek F.A., Kieser M. Efficacy and tolerability of EPs 7630 in children and adolescents with acute bronchitis – a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial with a herbal drug preparation from Pelargonium sidoides roots. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010;48(3):184–191. doi: 10.5414/cpp48184.
6. Matthys H., Heger M. Treatment of acute bronchitis with liquid herbal drug preparation from Pelargonium sidoides (Eps 7630): A randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre study. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(2):323–331. doi: 10.1185/030079906X167318.
7. Bachert C., Schapowal A., Funk P., Keiser M. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from Pelargonium sidodies EPs 7630: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology*. 2009;47(1):51–55. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19382496.
8. Чучалин А.Г., Берман Б., Лемахер В. Лечение острого бронхита у взрослых экстрактом пеларгонии сидовидной (Pelargonium sidoides; (EPs 7630): рандомизированное двойное-слепое плацебо контролируемое исследование. *Пульмонология*. 2007;(6):49–55. doi: 10.18093/0869-0189-2007-0-6-49-55.
9. Григорян С.С., Гаращенко Т.И. Противовирусное действие растительного препарата на продукцию вируса гриппа в культуре фибробластов легких эмбриона человека. *Медицинский совет*. 2020;(18):65–70. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-65-70.
10. Michaelis M., Doerr H.W., Cinatl J. Jr. Investigation of the influence of EPs® 7630, a herbal drug preparation from Pelargonium sidoiges, on replication of a broad panel of respiratory viruses. *Phitomedicine*. 2011;18(5):384–386. doi: 10.1016/j.phymed.2010.09.008.
11. Theisen L.L., Muller C.P. EPs 7630 (Umckaloado), an extract from Pelargonium sidoides roots, exerts anti-influenza virus activity in vitro and in vivo. *Antiviral Res*. 2012;94(2):147–156. doi: 10.1016/j.antiviral.2012.03.006.
12. Kolodziej H. Antimicrobial, Antiviral and Immunomodulatory Activity Studies of Pelargonium sidoides (EPs® 7630) in the Context of Health Promotion. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2011;4(10):1295–1314. doi: 10.3390/ph4101295.
13. Witte K., Koch E., Volk H.D., Wolk K., Sabat R. The Pelargonium sidoides Extract EPs 7630 Drives the Innate Immune Defense by Activating Selected MAP Kinase Pathways in Human Monocytes. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138075. doi: 10.1371/journal.pone.0138075.
14. Neugebauer P., Mickenhagen A., Siefer O., Walger M. A new approach to pharmacological effects on ciliary beat frequency in cell cultures – exemplary measurements under Pelargonium sidoidesextract (EPs 7630). *Phytomedicine*. 2005;12(1–2):46–51. doi: 10.1016/j.phymed.2003.11.005.
15. Matthys H., Eisebitt R., Seith B., Heger M. Efficacy and safety of an extract of Pelargonium sidoides (EPs 7630) in adults with acute bronchitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytomedicine*. 2003;10(Suppl. 4):7–17. doi: 10.1078/1433-187x-00308.
16. Matthys H., Heger M. EP 7630-solution – an effective therapeutic option in acute and exacerbating bronchitis. *Phytomedicine*. 2007;14(6 Suppl.):65–68. doi: 10.1016/j.phymed.2006.11.017.
17. Matthys H., Kamin W., Funk P., Heger M. Pelargonium sidoides preparation (EPs 7630) in the treatment of acute bronchitis in adults and children. *Phytomedicine*. 2007;14(6 Suppl.):69–73. doi: 10.1016/j.phymed.2006.11.015.
18. Kamin W., Ilyenko L.I., Malek F.A., Kieser M. Treatment of acute bronchitis with EPs 7630: randomized, controlled trial in children and adolescents. *Pediatr Int*. 2012;54(2):219–226. doi: 10.1111/j. 1442-200X.2012.03598.x
19. Kamin W., Funk P., Seifert G., Zimmermann A., Lehmacher W. EPs 7630 is effective and safe in children under 6 years with a cuter espiratory tract infections: clinical studies revisited. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(3):475–485. doi: 10.1080/03007995.2017.1402754.
20. Matthys H., Pliskevich D.A., Bondarchuk O.M., Malek F.A., Tribanek M., Kieser M. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of EPs 7630 in adults with COPD. *Respir Med*. 2013;107(5):691–701. doi: 10.1016/j.rmed.2013.02.011.
21. Wilkinson T.M.A., Aris E., Bourne S., Clarke S.C., Peeters M., Pascal T.G. et al. A prospective, observational cohort study of the seasonal dynamics of airway pathogens in the aetiology of exacerbations in COPD. *Thorax*. 2017;72(10):919–927. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209023.
22. Ritchie A.I., Farne H.A., Singanayagam A., Jackson D.J., Mallia P., Johnston S.L. Pathogenesis of Viral Infection in Exacerbations of Airway Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(2 Suppl.):115–132. doi: 10.1513/AnnalsATS.201503-151AW.
23. Thibaut H.J., Lacroix C., De Palma A.M., Franco D., Decramer M., Neyts J. Toward antiviral therapy/prophy-laxis for rhinovirus-induced exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: challenges, opportunities, and strategies. *Rev Med Virol*. 2016;26(1):21–33. doi: 10.1002/rmv.1856.
24. Tahan F., Yaman M. Can the Pelargonium sidoides root extract EPs 7630 prevent asthma attacks during viral infections of the upper respiratory tract in children? *Phytomedicine*. 2013;20(2):148–150. doi: 10.1016/j.phymed.2012.09.022.

25. Looi K., Buckley A.G., Rigby P.J., Garratt L.W., Iosifidis T., Zosky G.R. et al. Effects of human rhinovirus on epithelial barrier integrity and function in children with asthma. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(5):513–524. doi: 10.1111/cea.13097.
26. Careddu D., Pettenazzo A. Pelargonium sidoides extract EPs 7630: a view of its clinical efficacy and safety for treating acute respiratory tract infections in children. *Int J Gen Med*. 2018;11:91–98. doi: 10.2147/IJGM.S154198.
27. Roth M., Fang M., Stolz D., Tamm M. Pelargonium radix extract EPs 7630 reduces rhinovirus infection through modulation of viral binding proteins on human bronchial epithelial cells. *PLoS One*. 2019;14(2):e0210702. doi: 10.1371/journal.pone.0210702.
28. Bereznoy V.V., Riley D.S., Wassmer G., Heger M. Efficacy of extract of Pelargonium sidoides in children with a cutenon-group A beta-hemolytic streptococcus tonsillopharyngitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Altern Ther Health Med*. 2003;9(5):68–79. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14526713.
29. Kirk K.M., Garbes Netto P.G. Post-marketing surveillance of Pelargonium sidoides for treatment of presumably viral acute community acquired tonsillopharyngitis. *Rev Panam Infectol*. 2007;9:15–24.
30. Lizogub V.G., Riley D.S., Heger M. Efficacy of a Pelargonium sidoides preparation in patients with the common cold: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Explore (NY)*. 2007;3(6):573–584. doi: 10.1016/j.explore.2007.09.004.
31. Schapowal A., Dobos G., Cramer H., Ong K.C., Adler M., Zimmermann A. et al. Results of Meta-Analysis 2019. Treatment of signs and symptoms of the common cold using EPs 7630 – results of a meta-analys. *Heliyon*. 2019;5(11):e02904. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02904.
32. Silveira D., Prieto-Garcia J.M., Boylan F., Estrada O., Fonseca-Bazzo Y.M., Jamal C.M. et al. COVID-19: Is There Evidence for the Use of Herbal Medicines as Adjuvant Symptomatic Therapy? *Front Pharmacol*. 2020;11:581840. doi: 10.3389/fphar.2020.581840.
33. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Available at: https://epos2020.com/Documents/EPOS2012.pdf.
34. Fashner U., Ericson K., Werner S. Treatment of the Common Cold in Children and Adults. *Am Fam Physician*. 2012;86(2):153–159. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22962927.
35. Llir C. Acute bronchitis: aetiology and treatment. *Eur Respir Monogr*. 2013;60:1–17. doi: 10.1183/1025448x.10016912.
36. Рязанцев С.В., Карнеева О.В., Гаращенко Т.И., Гуров А.В., Свистушкин В.М., Сапова К.И. и др. *Острый синусит: клинические рекомендации. 2016*. Режим доступа: http://www.nmaoru.org/files/KR313%20Ostryj%20sinusit.pdf.

References

1. Brendler T., van Wyk B.E. A historical, scientific and commercial perspective on the medical use of Pelargonium sidoides (Geraniaceae). *J Ethnopharmacol*. 2008;119(3):420–433. doi: 10.1016/j.jep.2008.07.037.
2. Conrad A., Kolodziej H., Schulz V. Pelargonium sidoides-extract (EPs® 7630): registration confirms efficacy and safety. *Wien Med Wochenschr*. 2007;157(13–14):331–336. (In German) doi: 10.1007/s10354-007-0434-6.
3. Haidvogl M., Heger M. Treatment effect and safety of Eps 7630-solution in acute bronchitis in childhood: Report of a multicentre observational study. *Phytomedicine*. 2007;14(6 Suppl.):60–64. doi: 10.1016/j.phymed.2006.11.014.
4. Matthys H., Funk P. EPs 7630 improves acute bronchitis symptoms and shortens time to remission. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Planta Med*. 2008;74(6):686–692. doi: 10.1055/s-2008-1074519.
5. Kamin W., Maydannik V.G., Malek F.A., Kieser M. Efficacy and tolerability of EPs 7630 in children and adolescents with acute bronchitis – a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial with a herbal drug preparation from Pelargonium sidoides roots. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010;48(3):184–191. doi: 10.5414/cpp48184.
6. Matthys H., Heger M. Treatment of acute bronchitis with liquid herbal drug preparation from Pelargonium sidoides (Eps 7630): A randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre study. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(2):323–331. doi: 10.1185/030079906X167318.
7. Bachert C., Schapowal A., Funk P., Keiser M. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from Pelargonium sidodies EPs 7630: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology*. 2009;47(1):51–55. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19382496.
8. Chuchalin A.G., Berman B., Lemakher V. Treatment of acute bronchitis in adults with extract of Pelargonium Sidoides: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2007;(6):49–55. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2007-0-6-49-55.
9. Grigoryan S.S., Garashchenko T.I. Antiviral effect of plant-based drug on flu virus production in human fetal lung fibroblasts culture. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(18):65–70. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-65-70.
10. Michaelis M., Doerr H.W., Cinatl J. Jr. Investigation of the influence of EPs® 7630, a herbal drug preparation from Pelargonium sidoiges, on replication of a broad panel of respiratory viruses. *Phitomedicine*. 2011;18(5):384–386. doi: 10.1016/j.phymed.2010.09.008.
11. Theisen L.L., Muller C.P. EPs 7630 (Umckaloado), an extract from Pelargonium sidoides roots, exerts anti-influenza virus activity in vitro and in vivo. *Antiviral Res*. 2012;94(2):147–156. doi: 10.1016/j.antiviral.2012.03.006.
12. Kolodziej H. Antimicrobial, Antiviral and Immunomodulatory Activity Studies of Pelargonium sidoides (EPs® 7630) in the Context of Health Promotion. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2011;4(10):1295–1314. doi: 10.3390/ph4101295.
13. Witte K., Koch E., Volk H.D., Wolk K., Sabat R. The Pelargonium sidoides Extract EPs 7630 Drives the Innate Immune Defense by Activating Selected MAP Kinase Pathways in Human Monocytes. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138075. doi: 10.1371/journal.pone.0138075.
14. Neugebauer P., Mickenhagen A., Siefer O., Walger M. A new approach to pharmacological effects on ciliary beat frequency in cell cultures – exemplary measurements under Pelargonium sidoidesextract (EPs 7630). *Phytomedicine*. 2005;12(1–2):46–51. doi: 10.1016/j.phymed.2003.11.005.
15. Matthys H., Eisebitt R., Seith B., Heger M. Efficacy and safety of an extract of Pelargonium sidoides (EPs 7630) in adults with acute bronchitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytomedicine*. 2003;10(Suppl. 4):7–17. doi: 10.1078/1433-187x-00308.
16. Matthys H., Heger M. EP 7630-solution – an effective therapeutic option in acute and exacerbating bronchitis. *Phytomedicine*. 2007;14(6 Suppl.):65–68. doi: 10.1016/j.phymed.2006.11.017.
17. Matthys H., Kamin W., Funk P., Heger M. Pelargonium sidoides preparation (EPs 7630) in the treatment of acute bronchitis in adults and children. *Phytomedicine*. 2007;14(6 Suppl.):69–73. doi: 10.1016/j.phymed.2006.11.015.
18. Kamin W., Ilyenko L.I., Malek F.A., Kieser M. Treatment of acute bronchitis with EPs 7630: randomized, controlled trial in children and adolescents. *Pediatr Int*. 2012;54(2):219–226. doi: 10.1111/j. 1442-200X.2012.03598.x
19. Kamin W., Funk P., Seifert G., Zimmermann A., Lehmacher W. EPs 7630 is effective and safe in children under 6 years with a cuter espiratory tract infections: clinical studies revisited. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(3):475–485. doi: 10.1080/03007995.2017.1402754.
20. Matthys H., Pliskevich D.A., Bondarchuk O.M., Malek F.A., Tribanek M., Kieser M. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of EPs 7630 in adults with COPD. *Respir Med*. 2013;107(5):691–701. doi: 10.1016/j.rmed.2013.02.011.
21. Wilkinson T.M.A., Aris E., Bourne S., Clarke S.C., Peeters M., Pascal T.G. et al. A prospective, observational cohort study of the seasonal dynamics of airway pathogens in the aetiology of exacerbations in COPD. *Thorax*. 2017;72(10):919–927. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209023.
22. Ritchie A.I., Farne H.A., Singanayagam A., Jackson D.J., Mallia P., Johnston S.L. Pathogenesis of Viral Infection in Exacerbations of Airway Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(2 Suppl.):115–132. doi: 10.1513/AnnalsATS.201503-151AW.
23. Thibaut H.J., Lacroix C., De Palma A.M., Franco D., Decramer M., Neyts J. Toward antiviral therapy/prophy-laxis for rhinovirus-induced exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: challenges, opportunities, and strategies. *Rev Med Virol*. 2016;26(1):21–33. doi: 10.1002/rmv.1856.
24. Tahan F., Yaman M. Can the Pelargonium sidoides root extract EPs 7630 prevent asthma attacks during viral infections of the upper respiratory tract in children? *Phytomedicine*. 2013;20(2):148–150. doi: 10.1016/j.phymed.2012.09.022.
25. Looi K., Buckley A.G., Rigby P.J., Garratt L.W., Iosifidis T., Zosky G.R. et al. Effects of human rhinovirus on epithelial barrier integrity and function in children with asthma. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(5):513–524. doi: 10.1111/cea.13097.
26. Careddu D., Pettenazzo A. Pelargonium sidoides extract EPs 7630: a view of its clinical efficacy and safety for treating acute respiratory tract infections in children. *Int J Gen Med*. 2018;11:91–98. doi: 10.2147/IJGM.S154198.

27. Roth M., Fang M., Stolz D., Tamm M. Pelargonium radix extract EPs 7630 reduces rhinovirus infection through modulation of viral binding proteins on human bronchial epithelial cells. *PLoS One*. 2019;14(2):e0210702. doi: 10.1371/journal.pone.0210702.
28. Bereznoy V.V., Riley D.S., Wassmer G., Heger M. Efficacy of extract of Pelargonium sidoides in children with a cutenon-group A beta-hemolytic streptococcus tonsillopharyngitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Altern Ther Health Med*. 2003;9(5):68–79. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14526713.
29. Kirk K.M., Garbes Netto P.G. Post-marketing surveillance of Pelargonium sidoides for treatment of presumably viral acute community acquired tonsillopharyngitis. *Rev Panam Infectol*. 2007;9:15–24.
30. Lizogub V.G., Riley D.S., Heger M. Efficacy of a Pelargonium sidoides preparation in patients with the common cold: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Explore (NY)*. 2007;3(6):573–584. doi: 10.1016/j.explore.2007.09.004.
31. Schapowal A., Dobos G., Cramer H., Ong K.C., Adler M., Zimmermann A. et al. Results of Meta-Analysis 2019. Treatment of signs and symptoms of the common cold using EPs 7630 – results of a meta-analys. *Heliyon*. 2019;5(11):e02904. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02904.
32. Silveira D., Prieto-Garcia J.M., Boylan F., Estrada O., Fonseca-Bazzo Y.M., Jamal C.M. et al. COVID-19: Is There Evidence for the Use of Herbal Medicines as Adjuvant Symptomatic Therapy? *Front Pharmacol*. 2020;11:581840. doi: 10.3389/fphar.2020.581840.
33. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012*. Available at: https://epos2020.com/Documents/EPOS2012.pdf.
34. Fashner U., Ericson K., Werner S. Treatment of the Common Cold in Children and Adults. *Am Fam Physician*. 2012;86(2):153–159. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22962927.
35. Llir C. Acute bronchitis: aetiology and treatment. *Eur Respir Monogr*. 2013;60:1–17. doi: 10.1183/1025448x.10016912.
36. Ryazantsev S.V., Karneeva O.V., Garashchenko T.I., Gurov A.V., Svistushkin V.M., Sapova K.I. *Acute sinusitis: clinical guidelines. 2016*. (In Russ.) Available at: http://www.nmaoru.org/files/KR313%20Ostryj%20sinusit.pdf.

Информация об авторах:

Григорян Седа Суреновна, д.м.н., профессор, лауреат премии правительства РФ в области науки и техники, вирусолог-иммунолог, ведущий научный сотрудник, Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: grig-seda@yandex.ru

Гаращенко Татьяна Ильинична, д.м.н. профессор, ученый секретарь, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; профессор кафедры оториноларингологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: 9040100@mail.ru

Information about the authors:

Seda S. Grigoryan, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Winner of the Russian Federation Government Prize in Science and Technology, virologist-immunologist, leading researcher, Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology; 18, Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia; e-mail: grig-seda@yandex.ru

Tatiana I. Garashchenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Scientific Secretary of Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; Professor of the Department of Otorhinolaryngology Faculty of Additional Professional Education of Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: 9040100@mail.ru

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285

Обзорная статья / Review article

Первичная цилиарная дискинезия: состояние проблемы и перспективы

А.А. Новак, ORCID: 0000-0001-9398-2215, e-mail: drnovakaa@yandex.ru
Ю.Л. Мизерницкий✉**,** ORCID: 0000-0002-0740-1718, e-mail: yulmiz@mail.ru
Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева; 127412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

Резюме
В обзорной статье дается современное представление о первичной цилиарной дискинезии (синдроме «неподвижных ресничек») и ее частном варианте – синдроме Картагенера – генетически детерминированной патологии, приводящей к хроническому воспалительному поражению респираторного тракта, органов слуха и нарушению фертильной функции. Данное орфанное заболевание мало известно широкому кругу врачей. Первичная цилиарная дискинезия – редкое наследственное заболевание из группы цилиопатий, в основе которого лежит генетически детерминированный дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур, приводящий к нарушению их двигательной функции. Для верификации диагноза предложены различные пошаговые алгоритмы, обязательными компонентами которых являются оценка двигательной способности ресничек мерцательного эпителия, уровня назального оксида азота (nNO), электронно-микроскопическое исследование биоптата слизистой оболочки бронхов, генетическое обследование. Золотого стандарта диагностики первичной цилиарной дискинезии не существует. Диагностический поиск у пациентов должен быть комплексным и состоять из определенных этапов. В настоящее время терапевтические стратегии первичной цилиарной дискинезии основаны на утвержденных клинических рекомендациях. Во многих странах за основу терапии пациентов с первичной цилиарной дискинезией взяты протоколы лечения пациентов с муковисцидозом, несмотря на очевидные различия этих заболеваний. Главной задачей терапии является адекватный клиренс дыхательных путей, контроль и профилактика инфекционных заболеваний, а также устранение потенциального воздействия на дыхательные пути различных видов поллютантов, включая табачный дым. В статье описана клиника, характерные симптомы заболевания, его распространенность и генетические аспекты, обсуждаются проблемы диагностики, лечения, прогноза и наблюдения этих детей, а также необходимость национального регистра больных с данной патологией.

Ключевые слова: дети, первичная цилиарная дискинезия, синдром Картагенера, диагностика, макролиды

Благодарности: авторы выражают искреннюю благодарность к.м.н. А.Е. Богорад за помощь и ценные советы в ходе подготовки данной статьи.

Для цитирования: Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: состояние проблемы и перспективы. *Медицинский совет.* 2021;(1):276–285. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Primary ciliary dyskinesia: state of the problem and prospects

Andrey A. Novak, ORCID: 0000-0001-9398-2215, e-mail: drnovakaa@yandex.ru
Yuriy L. Mizernitskiy✉**,** ORCID: 0000-0002-0740-1718, e-mail: yulmiz@mail.ru
Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics; 2, Taldomskaya St., Moscow, 127412, Russia

Abstract
This review article provides an up-to-date understanding of primary ciliary dyskinesia (immotile-cilia syndrome) and its particular variant, Cartagener syndrome, a genetically determined pathology leading to chronic inflammatory lesions of the respiratory tract, hearing organs, and impaired fertile function. This orphan disease is not well known to the general medical community. Primary ciliary dyskinesia is a rare hereditary disease of the group of ciliopathies that is based on a genetically determined defect in the ultrastructure of the cilia of the respiratory tract epithelium and similar structures, leading to impaired motor function. Various step-by-step algorithms have been proposed to verify the diagnosis, the obligatory components of which are assessment of the motor ability of the cilia of the atopic epithelium, nasal nitric oxide (nNO) level, electron microscopic examination of a bronchial mucosal biopsy specimen, and genetic examination. There is no gold standard for diagnosis of primary ciliary dyskinesia. Diagnostic search in patients should be complex and consist of certain stages. Currently, therapeutic strategies for primary ciliary dyskinesia are based on approved clinical guidelines. In many countries, the therapy of patients with primary ciliary dyskinesia is based on treatment protocols for patients with cystic fibrosis, despite the obvious differences in these diseases. The main goal of therapy is adequate airway clearance, control and prevention of infectious diseases, and elimination of potential airway exposure to various types of pollutants, including tobacco smoke. The article describes the clinic, characteristic symptoms of the disease, its prevalence and genetic aspects, discusses the problems of diagnosis, treatment, prognosis and monitoring of these children, as well as the need for a national register of patients with this pathology.

© Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л., 2021

Keywords: children, primary ciliary dyskinesia, Cartagener syndrome, diagnosis, macrolides

Acknowledgements. The authors express their sincere gratitude to Candidate of Medical Sciences A.E. Bogorad for his assistance and valuable advice in the preparation of this article.

For citation: Novak A.A., Mizernitskiy Yu.L. Primary ciliary dyskinesia: state of the problem and prospects. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):276–285. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285.

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

ВВЕДЕНИЕ

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) – редкое наследственное заболевание из группы цилиопатий, в основе которого лежит генетически детерминированный дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур (жгутики сперматозоидов, ворсины маточных труб, реснички эпендимы желудочков мозга и др.), приводящий к нарушению их двигательной функции. Это полностью согласуется с определением первичной цилиарной дискинезии, которое дает Европейское респираторное общество (ERS): ПЦД представляет собой клинически и генетически гетерогенную группу респираторных цилиопатий, характеризующуюся сниженным мукоцилиарным клиренсом дыхательных путей. В свою очередь, Американская ассоциация легочных болезней (ALA) определяет ПЦД как редкое генетически детерминированное заболевание, которое может приводить к хроническим инфекциям легких, ушей и носовых пазух, а также к другим заболеваниям у детей и взрослых. Помимо первичной цилиарной дискинезии, в группу цилиопатий входят такие заболевания, как синдром Альстрема, Барде – Бидля, Жубера, врожденный амавроз Лебера, синдром Сеьора – Лекена, Меккеля – Губера и мн. др. [1].

Обратное расположение внутренних органов в сочетании с бронхоэктазами впервые описал А. Зиверт в журнале «Русский врач» в 1902 г. [2]. Интерес к данной патологии возрос после опубликованных в 1930-х гг. работ M. Kartagener, именем которого названа соответствующая триада, включающая, помимо хронического поражения ЛОР-органов, хронический бронхолегочный процесс с бронхоэктазами и обратное расположение внутренних органов. Обобщенные данные свидетельствовали, что такое сочетание нередко носит семейный характер [3]. В последующем неоднократно предпринимались попытки определить генез бронхоэктазов у лиц с обратным расположением внутренних органов. Высказывались предположения, что сочетание является результатом нарушения внутриутробного развития. Однако в 1970-х гг. прошлого столетия R. Eliasson, B. Afzelius выявили у этих больных дефект строения аксонем ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки респираторного тракта, что было определено как «синдром неподвижных ресничек» [4, 5]. Дальнейшие исследования, проведенные in vitro, показали, что при наличии ультраструктурных дефектов далеко не всегда наблюдается полная утрата подвижности ресничек, а лишь нарушается их активность и характер биения. В связи с чем было принято определение «первичная цилиарная дискинезия» [6].

Первичная цилиарная дискинезия – редкое заболевание, распространенность которого колеблется от 1:2200 до 1:60000 [7]. Широкий разброс частоты может быть обусловлен как различиями в критериях диагностики и техническими аспектами расчета данного показателя, так и популяционными особенностями (географической локализацией различных видов мутаций, частотой кровнородственных браков и т. д.). Так, например, среди европейских стран самая высокая распространенность на Кипре 1:9000, а самая низкая – в Эстонии и Болгарии 1:60000 детей [8].

Диагностика первичной цилиарной дискинезии представляет определенные затруднения из-за недостаточной осведомленности врачей о заболевании и сложностей с его подтверждением, в связи с чем, несмотря на ранние проявления болезни, в Европе средний возраст постановки диагноза составляет 5,3 года, а в Японии – 7,5 года, при этом пациентам с «situs inversus» и признаками поражения бронхолегочной системы диагноз подтверждается в более раннем возрасте – 3,5 года [9, 10]. О недостаточной осведомленности врачей также свидетельствует частота обращения за медицинской помощью в специализированные центры до верификации диагнозов, которая может достигать 50–100 визитов [11].

Примерно в 50% случаев ПЦД наблюдается обратное расположение внутренних органов (situs viscerum inversus) или изолированная декстрокардия, которая получила название синдрома Картагенера (СК). Его распространенность составляет 1:30000–1:60000 [12].

С целью повышения эффективности диагностики, сбора фенотипических данных, понимания патофизиологических аспектов заболевания, облегчения многоцентрового сбора данных для последующих научных обобщений создаются регистры пациентов с ПЦД. Так, к примеру, с января 2014 г. действует регистр пациентов с ПЦД в западноевропейском и североамериканском регионах [13].

В клинической картине пациентов с ПЦД и СК на первый план выступает ранняя манифестация симптомов тотального поражения респираторной системы (*табл. 1*). Типичные патологические проявления: влажный кашель с гнойной мокротой, яркая картина физикальных изменений в виде множества рассеянных разнокалиберных хрипов в легких, дыхательная недостаточность, рецидивирующий характер инфекций верх-

них и нижних дыхательных путей, беспокоящих уже с первых суток жизни. В частности, ранним проявлением ПЦД может явиться неонатальный респираторный дистресс-синдром неясного генеза [14]. Степень тяжести и проявления данного нарушения могут варьировать от транзиторного тахипноэ, начинающегося вскоре после рождения и самостоятельно разрешающегося в течение 5–7 дней, вплоть до длительной кислородозависимости в течение нескольких недель [15]. Первым проявлением, указывающим на наличие первичной цилиарной дискинезии в неонатальном периоде, может быть также пневмония или пневмоторакс [16].

● ***Таблица.*** Поражение ЛОР-органов у лиц с первичной цилиарной дискинезией
● ***Таблица.*** ENT organ disorders in persons with primary ciliary dyskinesia

Нозология	Проявление
Ринит новорожденных	Стойкое затруднение дыхания [17, 18]
Хроническая ринорея	Стойкое слизистое, слизисто-гнойное отделяемое из носовых ходов, которое может осложниться нарушением обоняния вплоть до аносмии, детектируемой у 76–100% детей с ПЦД [9, 19], и может приводить к диспноэ во сне [11, 12]
Хронический риносинусит	Рецидивирующее стойкое нарушение носового дыхания, сопровождающееся воспалительным процессом в придаточных пазухах носа, зачастую сочетающееся с гипоплазией лобных и клиновидных пазух [20]
Хронический средний отит	Рецидивирующие инфекционные заболевания среднего уха, характеризующиеся острыми болевыми ощущениями, локальной гиперемией, подъемом температуры, осложняющиеся перфорацией барабанной перепонки и гнойной отореей. Именно рецидивирующие отиты в раннем возрасте зачастую являются причиной частых курсов антибактериальной терапии, причем в 38% случаев требуется более 30 курсов антибиотиков в течение жизни по поводу обострений отитов [11]
Назальный полипоз	Разрастание слизистой ткани в полостях носовых ходов и придаточных пазух, приводящее к затруднению носового дыхания, аносмии, вторичному инфицированию [12]

ПОРАЖЕНИЕ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ЦИЛИАРНОЙ ДИСКИНЕЗИИ

Самым распространенным признаком первичной цилиарной дискинезии у детей дошкольного и школьного возраста является ежедневный продуктивный кашель из-за рецидивирующих эпизодов бронхита. Данное проявление может привести к развитию локальных либо диффузных бронхоэктазов. Учитывая генез бронхоэктазов, очевидно, что степень выраженности и их количество обусловлены особенностью строения бронхиального дерева и временем экспозиции гнойного экссудата в просвете бронха, однако, несмотря на это, у части детей с ПЦД бронхоэктазы верифицируются уже в раннем возрасте.

Помимо влажного кашля и бронхоэктазов, в анамнезе детей школьного возраста часто имеют место данные о наличии бронхиальной астмы, плохо поддающейся терапии [21]. Явления бронхиальной обструкции, по данным спирометрии и рентгенологических методов диагностики, могут быть ошибочно приняты за течение бронхиальной астмы, что достаточно часто встречается среди пациентов с ПЦД. Бронхообструктивный синдром в основном обусловлен наличием густого секрета и слизистых пробок в просвете бронхов, что приводит к ошибочной диагностике бронхиальной астмы [22].

Микробиологический состав мокроты (жидкости бронхоальвеолярного лаважа) обычно представлен такими микроорганизмами, как *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* в раннем детстве, в то время как *Pseudomonas aeruginosa* и другие грамотрицательные патогены, такие как *Klebsiella*, преобладают в более старшем возрасте [23]. Только у 5% лиц младше 18 лет обнаруживалась *P. aeruginosa* [24].

Вследствие аномальной структуры сперматозоидов некоторые, но не все пациенты мужского пола с ПЦД имеют проблемы с фертильностью [25]. Аномальная структура ресничек сперматозоидов может привести к снижению или потере их способности двигаться, что в конечном итоге приводит к мужскому бесплодию [26, 27]. При этом наиболее частыми ультраструктурными дефектами жгутиков сперматозоидов являются отсутствие динеиновых ручек, транслокации микротрубочек и отсутствие радиальных спиц [28]. Беременность в этих случаях редко достигается без искусственного оплодотворения, включая экстракорпоральное оплодотворение и интрацитоплазматические инъекции спермы [29]. По этой причине генетическое консультирование пар, использующих вспомогательные репродуктивные технологии, должно быть обязательным. У женщин с ПЦД может наблюдаться повышенная частота внематочных беременностей и снижение способности к оплодотворению из-за нарушения двигательной функции ресничек в фаллопиевых трубах [30, 31].

Situs inversus totalis присутствует у 50% пациентов с ПЦД [12]. Гетеротаксия, определяемая как аномалия, при которой внутренние органы торакоабдоминальной области демонстрируют атипичное расположение поперек лево-правой оси тела, описывается примерно в 6% случаев [32]. Пациенты с гетеротаксией могут также иметь сложные сердечные дефекты, такие как двойное выходное отверстие правого желудочка, дефекты атриовентрикулярного канала, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки, транспозиция магистральных сосудов и тетрада Фалло [32, 33]. Респираторные фенотипы пациентов с ПЦД с гетеротаксией не отличаются от фенотипов без гетеротаксии [19]. Другие состояния, такие как сложный врожденный порок сердца, поликистоз почек и печени, гидроцефалия, атрезия желчевыводящих путей, тяжелые заболевания пищевода (атрезия пищевода, тяжелый рефлюкс) и дегенерация

сетчатки, включая пигментный ретинит, также могут быть связаны мутациями при ПЦД [34].

Данных литературы о возможности прогрессирования первичной цилиарной дискинезии мало. Недавнее ретроспективное исследование 151 взрослого человека с ПЦД со средним возрастом 35 лет, за которыми наблюдали в течение 7 лет, показало, что частота смертности от всех причин составляет почти 5%, а смертность от респираторных заболеваний – 3,3% [35]. Авторы акцентировали внимание на необходимости регулярного наблюдения за микрофлорой дыхательных путей и своевременной детекции потенциально неблагоприятной флоры. Именно показатели колонизации грамотрицательных микроорганизмов, таких как *P. aeruginosa,* и особенно ее мультирезистентных форм, являются одним из самых главных прогностически неблагоприятных факторов. Помимо колонизации, важным является динамическое наблюдение за показателем исходного объема форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$) [35].

Традиционно исследование функции легких является лучшим неинвазивным способом отслеживания прогрессирования заболевания при хронических заболеваниях легких, включая ПЦД. Результаты спирометрии коррелируют с изменениями структуры легких при компьютерной томографии высокого разрешения [36]. В последние годы все больше внимания уделяется показателю неоднородности легочной вентиляции, который более чувствителен, чем $ОФВ_1$ [37]. Тем не менее данные у пациентов с ПЦД о взаимосвязи между неоднородностью вентиляции легких, спирометрией и изменениями структуры легких при компьютерной томографии высокого разрешения противоречивы и требуют дальнейших исследований, чтобы прояснить роль показателя неоднородности легочной вентиляции в оценке среднесрочного и долгосрочного прогноза прогрессирования заболевания [38, 39].

Комплексное, полноценное обследование пациентов с подозрением на ПЦД является обязательным, несмотря на наличие отягощенного семейного анамнеза по данной патологии, который встречается почти в 10% всех случаев [40]. Обязательным также является обследование братьев и сестер пробанда при наличии у них каких-либо респираторных нарушений, которые могут указывать на первичную цилиарную дискинезию [41].

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ

Для верификации диагноза предложены различные пошаговые алгоритмы, обязательными компонентами которых являются оценка двигательной способности ресничек мерцательного эпителия, уровня назального оксида азота (nNO), электронно-микроскопическое исследование биоптата слизистой оболочки бронхов, генетическое обследование [12, 42, 43]. Золотого стандарта диагностики ПЦД не существует. Диагностический поиск у пациентов с ПЦД должен быть комплексным и состоять из определенных этапов. Первый этап – адекватная и своевременная оценка клинический проявлений, при наличии которой осуществляется следующий этап – фазово-контрастная или световая микроскопия биоптата слизистой оболочки бронха или носа. В настоящее время в нашей клинике используется модифицированный метод световой микроскопии «в темном поле», который позволяет как расширить возможности оценки морфологических особенностей клеток цилиарного эпителия, так и дифференцировать функциональную активность по следующим критериям: характер и синхронность движения, число клеток с подвижными ресничками и интенсивность движения ресничек [12].

Измерение nNO – полезный инструмент для скрининга ПЦД. Его уровни чрезвычайно низки при ПЦД по сравнению со здоровыми людьми и контролем [44, 45]. Возможное объяснение включает снижение биосинтеза NO в околоносовых пазухах или возможное повышенное потребление супероксид-анионами [46]. Измерение nNO следует использовать как скрининг в части диагностического обследования школьников старше 6 лет и взрослых с подозрением на ПЦД [47]. Это чувствительный, быстрый, неинвазивный тест, результаты которого доступны немедленно. К сожалению, стандартизованные методы измерения nNO затруднительны для детей младшего возраста, которые особенно остро нуждаются в данном тесте.

Исторически диагноз «ПЦД» основывался на анализе с помощью электронной микроскопии поперечных срезов ресничек из биоптата цилиарного эпителия слизистой оболочки носа [48]. Обычно его получают из нижней носовой раковины при биопсии кистью или кюреткой или из нижних дыхательных путей во время бронхоскопии. Чистка носа представляет собой простой, хорошо переносимый и минимально инвазивный способ забора мерцательного эпителия [49]. Образец фиксируют глутаровым альдегидом, обрабатывают и анализируют реснички с помощью микроскопа [48]. Исследование ультраструктуры ресничек с помощью электронной микроскопии остается главным диагностическим тестом для ПЦД [44]. Тем не менее электронная микроскопия может подтвердить, но не всегда исключает диагноз «ПЦД» [50]. Обычно она позволяет идентифицировать варианты ПЦД, демонстрирующие полное или частичное отсутствие наружных динеиновых ручек, комбинированные дефекты наружных и внутренних динеиновых ручек и пр. [12, 43]. Важно отметить, что ряд цилиарных аномалий, включая отсутствие центральной пары микротрубочек, дезориентацию ресничек и нарушение порядка микротрубочек, также могут быть проявлениями вторичной цилиарной дискинезии, обусловленной воспалительным процессом, влиянием инфекционных агентов [41]. В то же время нарушение ультраструктуры ресничек не всегда приводит к полной утрате их функции [51].

При получении отрицательных результатов микроскопии диагностический поиск должен быть продолжен, если анамнестические и клинические данные свидетельствуют в пользу первичной цилиарной дискинезии [52].

Визуализация биения ресничек и оценка частоты колебаний с помощью высокоскоростной микроскопии должна использоваться как часть обследования пациен-

тов с ПЦД. К сожалению, техника проведения данного исследования сильно разнится между различными центрами по многим показателям, таким как методы отбора проб, технические характеристики микроскопов и камер, температура окружающей среды во время анализа, программное обеспечение и критерии оценки. Видео записывается с помощью цифровой высокоскоростной видеокамеры, присоединенной к инвертированному фазово-контрастному микроскопу. Выборка цифрового изображения производится со скоростью 120–150 кадров в секунду с разрешением не менее 640 × 480 пикселей [53].

Иммунофлуоресцентный анализ (ИФ) с высоким разрешением – достаточно новый инструмент для исследования субклеточной локализации цилиарных белков в респираторном эпителии [54]. Он высокоточно идентифицирует ультраструктурные аномалии, которые можно обнаружить с помощью электронной микроскопии [54], а также аномалии компонентов нексина [55] и белков головки радиальной спицы [56]. В связи с высокой чувствительностью и специфичностью данный метод все чаще берется на вооружение многими европейскими и азиатскими клиниками, что позволяет сделать вывод о его перспективности [57, 58].

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Учитывая генетически детерминированный характер заболевания, важную роль в диагностике занимает генетическое обследование. Большинство вариантов ПЦД наследуются по аутосомно-рецессивному типу. На данный момент выявлено сочетание с формированием ПЦД-мутаций уже в более чем в 40 генах [59]. Генетическая диагностика представляет безусловный интерес в научном плане. Так, к примеру, случаи ПЦД, проявляющиеся отсутствием наружных и внутренних динеиновых ручек, в ряде случаев связаны не с мутацией в генах их кодирующих, а мутацией в генах, отвечающих за цитоплазматический белок, называемый фактором сборки динеина аксонемы (DNAAF), который является ко-шапероном, предварительной сборки динеиновых ручек, а также белков, отвечающих за транспортировку наружных и внутренних динеиновых ручек непосредственно к ресничкам [60].

Таким образом, развитие ПЦД может быть обусловлено уменьшением количества ресничек (мутация в MULTICILIN/MCIDAS) [61], нарушением структуры аксонем в виде уменьшения числа микротрубочек (CCDC39 и CCDC40), нарушением структуры тяжелых цепей динеиновых ручек (DNAH5, DNAH11, DNAH9) [62], нарушением прикрепления наружных динеиновых ручек к микротрубочкам, которые обусловлены мутацией в генах, кодирующих белки стыковочного комплекса (CCDC114, CCDC151, ARMC4, TTC25) [63], мутациями в генах, кодирующих белки нексиновых связок (DRC1/CCDC164, DRC2/ CCDC65 и DRC4/GAS8) [64], мутациями в генах, кодирующих белки радиальных спиц (RSPH1, RSPH3 и DNAJ13B/HSP40) [65] и мн. др.

Все описанные мутации приводят не только к нарушению функции цилиарного эпителия, но и модификации самой структуры реснички.

Учитывая сложность диагностики ПЦД с использованием множества различных и порой повторяющихся тестов, во многих случаях секвенирование нового поколения (NGS) является перспективным методом как в диагностическом, так и в медико-экономическом отношении. Весьма вероятно, что дальнейшие успехи в молекулярной генетике ПЦД будут способствовать ранней диагностике и лечению. Таким образом, несмотря на большие достижения в генетической диагностике ПЦД, на данный момент, по оценкам некоторых авторов, почти у 30% пациентов не удается верифицировать генетический дефект, ответственный за развитие дискинезии [66].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ

В настоящее время терапевтические стратегии ПЦД основаны на утвержденных клинических рекомендациях [67]. Во многих странах за основу терапии пациентов с первичной цилиарной дискинезией взяты протоколы лечения пациентов с муковисцидозом, несмотря на очевидные различия этих заболеваний.

Главной задачей терапии является адекватный клиренс дыхательных путей, контроль и профилактика инфекционных заболеваний, а также устранение потенциального воздействия на дыхательные пути различных видов поллютантов, включая табачный дым.

Клиренс дыхательных путей включает различные методы физиотерапии грудной клетки, такие как постуральный дренаж, активные циклы дыхания, контролируемое откашливание и различные виды физических упражнений [68].

Всем пациентам с первичной цилиарной дискинезией следует назначать адекватные физические нагрузки и упражнения с целью тренировки дыхательной мускулатуры. Это особенно важно в связи с тем, что 79% пациентов ведут малоподвижный образ жизни и примерно 50% уделяют менее 3 ч/нед физической активности, которая необходима для поддержания адекватной силы дыхательной мускулатуры [69].

Непосредственно перед проведением комплекса упражнений, направленных на эвакуацию мокроты из дыхательных путей, рекомендована ингаляционная терапия через небулайзер. При этом с целью бронходилатации предпочтение отдается β^2-агонистам [70], после чего рекомендованы ингаляции с гипертоническим раствором, помогающим увлажнить и разбавить вязкий секрет [71]. В рандомизированном исследовании эффективности 7%-ного гипертонического раствора, по сравнению с изотоническим физиологическим раствором, взрослые с бронхоэктазами без муковисцидоза сообщили об увеличении объема отделяемой мокроты, сокращении использования антибиотиков и обращений за неотложной медицинской помощью в течение последующего 3-месячного периода [72]. При этом не отмечалось ухудшения качества жизни или отрицательного влияния со стороны микрофлоры дыхательных путей.

При обострении ПЦД пациенты должны получать адекватную этиотропную антибактериальную терапию. Выбор антибиотиков должен производиться на основе

данных последних результатов бактериологических анализов мокроты и с учетом истории колонизации дыхательных путей конкретного пациента. В эмпирической антибактериальной терапии предпочтение отдается современным, защищенным пенициллинам с расширенным спектром активности, цефалоспоринам второго и третьего поколения, а также современным макролидам [12]. Макролиды – класс антибиотиков, заслуживающий особого внимания пульмонологов. Они обладают антибактериальной активностью при более низких концентрациях, чем те, которые необходимы для уничтожения инфекционных или колонизирующих бактерий [73]. В дополнение к этому хорошо известны противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства макролидов [74, 75]. Три рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования бронхоэктазов без муковисцидоза показали, что прием азитромицина или эритромицина в течение 6–12 мес. приводил к значительному снижению частоты обострений и снижению функциональных нарушений легких [76].

Наш отдел хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, на базе которого ведется самый крупный регистр пациентов с ПЦД в Российской Федерации, активно работает над стандартизацией подходов к диагностике и лечению детей. Ежегодно в отделении динамически наблюдается около 60 пациентов с данным диагнозом, состояние которых регулярно контролируется посредством комплексного обследования. В нашем центре реализуется программа выявления мутаций в генах, ответственных за развитие ПЦД, что в будущем позволит повысить эффективность диагностики [77].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, первичная цилиарная дискинезия является чрезвычайно актуальной проблемой современной пульмонологии и педиатрии. Данное заболевание клинически проявляется с первых дней жизни и имеет прогрессирующее течение, однако недостаточная осведомленность в отношении данной патологии приводит к запоздалой диагностике заболевания. В настоящее время проводится большое количество исследований, направленных на оптимизацию диагностического поиска, попытки минимизировать сроки установления диагноза с целью назначения адекватного лечения. К сожалению, первичная цилиарная дискинезия – сложное с диагностической точки зрения заболевание, которое требует большого количества специфических методов диагностики, порой недоступных региональным клиникам, и комплексного подхода к анализу получаемых данных с учетом гетерогенности клинических вариантов болезни. Детям с ПЦД требуется максимально ранняя диагностика, ведь именно раннее лечение способно улучшить прогноз и предотвратить инвалидизацию ребенка.

Поступила / Received 10.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 25.01.2021
Принята в печать / Accepted 02.02.2021

Список литературы

1. Hildebrandt F., Benzing T., Ciliopathies. *N Engl J Med*. 2011;364(16):1533–1543. doi: 10.1056/NEJMra1010172.
2. Зиверт А.К. Случай врожденной бронхоэктазии у больного с обратным расположением внутренних органов. *Русский врач*. 1902;1(38):1361–1362.
3. Kartagener M., Mulli K. Familiares Vorkommen von brouchiktasien. *Schweiz Z Tuberk*. 1956;13:221–225.
4. Eliasson R., Mossberg B., Camner P., Afzelius B.A. The immotile-cilia syndrome. A congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. *New Engl J Med*. 1977;297(1):1–6. doi: 10.1056/NEJM197707072970101.
5. Afzelius B., Camner P., Eliasson R., Mossberg B. Kartagener's syndrome does exit. *Lancet*. 1978;2(8096):950. doi: 10.1016/s0140-6736(78)91676-8.
6. Розинова Н.Н., Богорад А.Е. *Синдром Картагенера у детей*. М.: Династия; 2007. 78 с.
7. Lucas J.S.A., Walker W.T., Kuehni C.E., Lazor R. Primary ciliary dyskinesia. In: Courdier J.-F. (ed.). *Orphan Lung Diseases*. Lausanne; 2011, pp. 201–217. doi: 10.1183/1025448x.10008310.
8. O'Callaghan C., Chetcuti P., Moya E. High prevalence of primary ciliary dyskinesia in a British Asian population. *Arch Dis Child*. 2010;95(1):51–52. doi: 10.1136/adc.2009.158493.
9. Coren M.E., Meeks M., Morrison I., Buchdahl R.M., Bush A. Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history. *Acta Paediatr*. 2002;91(6):667–669. doi: 10.1080/080352502760069089.
10. Kuehni C.E., Frischer T., Strippoli M.P., Maurer E., Bush A., Nielsen K.G. et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur Respir J*. 2010;36(6):1248–1258. doi: 10.1183/09031936.00001010.
11. Sommer J.U., Schäfer K., Omran H., Olbrich H., Wallmeier J., Blum A. et al. ENT manifestations in patients with primary ciliary dyskinesia: prevalence and significance of otorhinolaryngologic co-morbidities. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(3):383–388. doi: 10.1007/s00405-010-1341-9.
12. Богорад А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: современные подходы к диагностике и терапии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64:(5):123–133. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133.
13. Werner C., Lablans M., Ataian M., Raidt J., Wallmeier J., Große-Onnebrink J. et al. An international registry for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2016;47(3):849–859. doi: 10.1183/13993003.00776-2015.
14. Fedakar A., Aydogdu C. Clinical features of neonates treated in the intensive care unit for respiratory distress. *Turk J Pediatr*. 2011;53(2):173–179. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21853655/.
15. Ferkol T., Leigh M. Primary ciliary dyskinesia and newborn respiratory distress. *Semin Perinatol*. 2006;30(6):335–340. doi: 10.1053/j.semperi.2005.11.001.
16. Mullowney T., Manson D., Kim R., Stephens D., Shah V., Dell S. Primary ciliary dyskinesia and neonatal respiratory distress. *Pediatrics*. 2014;134(6):1160–1166. doi: 10.1542/peds.2014-0808.
17. Nakhleh N., Francis R., Giese R.A., Tian X., Li Y., Zariwala M.A. et al. High prevalence of respiratory ciliary dysfunction in congenital heart disease patients with heterotaxy. *Circulation*. 2012;125(18):2232–2242. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079780.
18. Goutaki M., Meier A.B., Halbeisen F.S., Lucas J.S., Dell S.D., Maurer E. et al. Clinical manifestations in primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2016;48(8):1081–1095. doi: 10.1183/13993003.00736-2016.
19. Noone P.G., Leigh M.W., Sannuti A., Minnix S.L., Carson J.L., Hazucha M. et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(4):459–467. doi: 10.1164/rccm.200303-365OC.
20. Pifferi M., Bush A., Caramella D., Di Cicco M., Zangani M., Chinellato I. et al. Agenesis of paranasal sinuses and nasal nitric oxide in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2011;37(3):566–571. doi: 10.1183/09031936.00068810.

21. Sagel S.D., Davis S.D., Campisi P., Dell S.D. Update of respiratory tract disease in children with primary ciliary dyskinesia. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(5):438–443. doi: 10.1513/pats.201103-024SD.
22. Patella V., Bocchino M., Steinhilber G. Asthma is associated with increased susceptibility to infection. *Minerva Med*. 2015;106(4 Suppl.):1–7. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27427119/
23. Fliegauf M., Olbrich H., Horvath J., Wildhaber J.H., Zariwala M., Kennedy M. et al. Mislocalization of DNAH5 and DNAH9 in respiratory cells from patients with primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(12):1343–1349. doi: 10.1164/rccm.200411-1583OC.
24. Davis S.D., Ferkol T.W., Rosenfeld M., Lee H.S., Dell S.D., Sagel S.D. et al. Clinical features of childhood primary ciliary dyskinesia by genotype and ultrastructural phenotype. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(3):316–324. doi: 10.1164/rccm.201409-1672OC.
25. Munro N.C., Currie D.C., Lindsay K.S., Ryder T.A., Rutman A., Dewar A. et al. Fertility in men with primary ciliary dyskinesia presenting with respiratory infection. *Thorax*. 1994;49(7):684–687. doi: 10.1136/thx.49.7.684.
26. Eliasson R., Mossberg B., Camner P., Afzelius B.A. The immotile-cilia syndrome. A congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. *N Engl J Med*. 1977;297(1):1–6. doi: 10.1056/NEJM197707072970101.
27. Mossberg B., Afzelius B.A., Eliasson R., Camner P. On the pathogenesis of obstructive lung disease. A study on the immotile-cilia syndrome. *Scand J Respir Dis*. 1978;59(2):55–65. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/684380/.
28. Afzelius B.A. Genetic and ultrastructural aspects of the immotile-cilia syndrome. *Am J Hum Genet*. 1981;33(6):852–864. Available at: https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1685161/.
29. Yan-Wei S., Ding L., Li P. Management of primary ciliary dyskinesia/Kartagener's syndrome in infertile male patients and current progress in defining the underlying genetic mechanism. *Asian J Androl*. 2014;16(1):101–106. doi: 10.4103/1008-682X.122192.
30. Afzelius B.A. Cilia-related diseases. *J Pathol*. 2004;204(4):470–477. doi: 10.1002/path.1652.
31. Halbert S.A., Patton D.L., Zarutskie P.W., Soules M.R. Function and structure of cilia in the fallopian tube of an infertile woman with Kartagener's syndrome. *Hum Reprod*. 1997;12(1):55–58. doi: 10.1093/humrep/12.1.55.
32. Kennedy M.P., Ostrowski L.E. Primary ciliary dyskinesia and upper airway diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2006;6(6):513–517. doi: 10.1007/s11882-006-0030-7.
33. Nakhleh N., Francis R., Giese R.A., Tian X., Li Y., Zariwala M.A. et al. High prevalence of respiratory ciliary dysfunction in congenital heart disease patients with heterotaxy. *Circulation*. 2012;125(18):2232–2242. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079780.
34. Goutaki M., Meier A.B., Halbeisen F.S., Lucas J.S., Dell S.D., Maurer E. et al. Clinical manifestations in primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2016;48(4):1081–1095. doi: 10.1183/13993003.00736-2016.
35. Shah A., Shoemark A., MacNeill S.J., Bhaludin B., Rogers A., Bilton D. et al. A longitudinal study characterising a large adult primary ciliary dyskinesia population. *Eur Respir J*. 2016;48(2):441–450. doi: 10.1183/13993003.00209-2016.
36. Maglione M., Bush A., Montella S., Mollica C., Manna A., Esposito A., Santamaria F. Progression of lung disease in primary ciliary dyskinesia: is spirometry less accurate than CT? *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(5):498–504. doi: 10.1002/ppul.21569.
37. Fuchs S.I., Ellemunter H., Eder J., Mellies U., Grosse-Onnebrink J., Tümmler B. et al. Feasibility and variability of measuring the lung clearance index in a multi-center setting. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(7):649–657. doi: 10.1002/ppul.21610.
38. Boon M., Vermeulen F.L., Gysemans W., Proesmans M., Jorissen M., De Boeck K. Lung structure-function correlation in patients with primary ciliary dyskinesia. *Thorax*. 2015;70(4):339–345. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206578.
39. Irving S.J., Ives A., Davies G., Donovan J., Edey A.J., Gill S.S. et al. Lung clearance index and high-resolution computed tomography scores in primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(5):545–549. doi: 10.1164/rccm.201304-0800OC.
40. Coren M.E., Meeks M., Morrison I., Buchdahl R.M., Bush A. Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history. *Acta Paediatr*. 2002;91(6):667–669. doi: 10.1080/080352502760069089.
41. Shapiro A.J., Zariwala M.A., Ferkol T., Davis S.D., Sagel S.D., Dell S.D. et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(2):115–132. doi: 10.1002/ppul.23304.
42. Розинова Н.Н., Сухоруков В.С., Мизерницкий Ю.Л., Ружицкая Е.А., Смирнова М.О., Захаров П.П. Диагностика цилиарной дискинезии с использованием фазово-контрастной и компьютеризированной световой микроскопии. *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения*. 2009;(9):72–77. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=24019198.
43. Мизерницкий Ю.Л., Розинова Н.Н., Шахназарова М.Д., Павлинова Е.Б. *Орфанные заболевания легких у детей*. М.: Медпрактика-М; 2015. 240 с. Режим доступа: https://books-up.ru/ru/excerpt/orfannye-zabolevaniya-legkih-u-detej-2715838/?page=9.
44. Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A., Goutaki M., Behan L., Caudri D. et al. European respiratory society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1601090. doi: 10.1183/13993003.01090-2016.
45. Marthin J.K., Nielsen K.G. Choice of nasal nitric oxide technique as firstline test for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2011;37(3):559–565. doi: 10.1183/09031936.00032610.
46. Walker W.T., Jackson C.L., Lackie P.M., Hogg C., Lucas J.S. Nitric oxide in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2012;40(4):1024–1032. doi: 10.1183/09031936.00176111.
47. American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(8):912–930. doi: 10.1164/rccm.200406-710ST.
48. Sturgess J.M., Turner J.A. Ultrastructural pathology of cilia in the immotile cilia syndrome. *Perspect Pediatr Pathol*. 1984;8(2):133–161. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6377227/.
49. Papon J.F., Coste A., Roudot-Thoraval F., Boucherat M., Roger G., Tamalet A. et al. A 20-year experience of electron microscopy in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2010;35(5):1057–1063. doi: 10.1183/09031936.00046209.
50. Shoemark A., Dixon M., Corrin B., Dewar A. Twenty-year review of quantitative transmission electron microscopy for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *J Clin Pathol*. 2012;65(3):267–271. doi: 10.1136/jclinpath-2011-200415.
51. O'Callaghan C., Rutman A., Williams G.M., Hirst R.A. Inner dynein arm defects causing primary ciliary dyskinesia: repeat testing required. *Eur Respir J*. 2011;38(3):603–607. doi: 10.1183/09031936.00108410.
52. Schwabe G.C., Hoffmann K., Loges N.T., Birker D., Rossier C., de Santi M.M. et al. Primary ciliary dyskinesia associated with normal axoneme ultrastructure is caused by DNAH11 mutations. *Hum Mutat*. 2008;29(2):289–298. doi: 10.1002/humu.20656.
53. Bush A., Cole P., Hariri M., Mackay I., Phillips G., O'Callaghan C. et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care. *Eur Respir J*. 1998;12(4):982–988. doi: 10.1183/09031936.98.12040982.
54. Fliegauf M., Olbrich H., Horvath J., Wildhaber J.H., Zariwala M., Kennedy M. et al. Mislocalization of DNAH5 and DNAH9 in respiratory cells from patients with primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(12):1343–1349. doi: 10.1164/rccm.200411-1583OC.
55. Wirschell M., Olbrich H., Werner C., Tritschler D., Bower R., Sale W.S. et al. The nexin-dynein regulatory complex subunit DRC1 is essential for motile cilia function in algae and humans. *Nat Genet*. 2013;45(3):262–268. doi: 10.1038/ng.2533.
56. Merveille A.C., Davis E.E., Becker-Heck A., Legendre M., Amirav I., Bataille G. et al. CCDC39 is required for assembly of inner dynein arms and the dynein regulatory complex and for normal ciliary motility in humans and dogs. *Nat Genet*. 2011;43(1):72–78. doi: 10.1038/ng.726.
57. Katsuhara K., Kawamoto S., Wakabayashi T., Belsky J.L. Situs inversus totalis and Kartagener's syndrome in a Japanese population. *Chest*. 1972;61(1):56–61. doi: 10.1378/chest.61.1.56.
58. Sturgess J.M., Turner J.A. Ultrastructural pathology of cilia in the immotile cilia syndrome. *Perspect Pediatr Pathol*. 1984;8(2):133–161. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6377227/.
59. Leigh M.W., Horani A., Kinghorn B., O'Connor M.G., Zariwala M.A., Knowles M.R. Primary Ciliary Dyskinesia (PCD): A genetic disorder of motile cilia. *Transl Sci Rare Dis*. 2019;4(1–2):51–75. doi: 10.3233/TRD-190036.
60. Liu G., Wang L., Pan J. Chlamydomonas WDR92 in association with R2TP-like complex and multiple DNAAFs to regulate ciliary dynein preassembly. *J Mol Cell Biol*. 2018;11(9):770–780. doi: 10.1093/jmcb/mjy067.
61. Boon M., Wallmeier J., Ma L., Loges N.T., Jaspers M., Olbrich H. MCIDAS mutations result in a mucociliary clearance disorder with reduced generation of multiple motile cilia. *Nat Commun*. 2014;5:4418. doi: 10.1038/ncomms5418.
62. Loges N.T., Omran H. Dynein dysfunction as a cause of primary ciliary dyskinesia and other ciliopathies. In: King S.M. (ed.). *Dynein: Mechanics, Dysfunction, and Disease*. 2nd ed. Elsevier; 2018, pp. 316–355.
63. Hjeij R., Onoufriadis A., Watson C.M., Slagle C.E., Klena N.T., Dougherty G.W.et al. CCDC151 mutations cause primary ciliary dyskinesia by disruption of the outer dynein arm docking complex formation. *Am J Hum Genet*. 2014;95(3):257–274. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.08.005.
64. Wirschell M., Olbrich H., Werner C., Tritschler D., Bower R., Sale W.S. et al. The nexin-dynein regulatory complex subunit DRC1 is essential for motile cilia function in algae and humans. *Nat Genet*. 2013;45(3):262–268. doi: 10.1038/ng.2533.
65. Piperno G., Huang B., Ramanis Z., Luck D.J. Radial spokes of Chlamydomonas flagella: polypeptide composition and phosphorylation of stalk components. *J Cell Biol*. 1981;88(1):73–79. doi: 10.1083/jcb.88.1.73.

66. Poprzeczko M., Bicka M., Farahat H., Bazan R., Osinka A., Fabczak H. et al. Rare Human Diseases: Model Organisms in Deciphering the Molecular Basis of Primary Ciliary Dyskinesia. *Cell*. 2019;8(12):1614. doi: 10.3390/cells8121614.
67. Rubbo B., Lucas J.S. Clinical care for primary ciliary dyskinesia: current challenges and future directions. *Eur Respir Rev*. 2017;26(145):170023. doi: 10.1183/16000617.0023-2017.
68. Bradley J., Moran F., Greenstone M. Physical training for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;2002(3):CD002166. doi: 10.1002/14651858.CD002166.
69. Mirra V., Caffarelli C., Maglione M., Valentino R., Perruolo G., Mazzarella C. et al. Hypovitaminosis D: a novel finding in primary ciliary dyskinesia. *Ital J Pediatr*. 2015;41:14. doi: 10.1186/s13052-015-0119-5.
70. Phillips G.E., Thomas S., Heather S., Bush A. Airway response of children with primary ciliary dyskinesia to exercise and beta2-agonist challenge. *Eur Respir J*. 1998;11(6):1389–1391. doi: 10.1183/09031936.98.11061389.
71. Hart A., Sugumar K., Milan S.J., Fowler S.J., Crossingham I. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(5):CD002996. doi: 10.1002/14651858.CD002996.pub3.
72. Kellett F., Robert N.M. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir Med*. 2011;105(12):1831–1835. doi: 10.1016/j.rmed.2011.07.019.
73. Cole P.J. Inflammation: a two-edged sword – the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1986;147:6–15. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3533593/.
74. Spagnolo P., Fabbri L.M., Bush A. Long-term macrolide treatment for chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2013;42(1):239–251. doi: 10.1183/09031936.00136712.
75. Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В. Макролиды при инфекциях дыхательных путей у детей: современные представления о механизмах действия. *Consilium Medicum*. 2006;(1):37–39. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=23217167.
76. Altenburg J., de Graaff C.S., Stienstra Y., Sloos J.H., van Haren E.H., Koppers R.J. et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309(12):1251–1259. doi: 10.1001/jama.2013.1937.
77. Богорад А.Е., Мизерницкий Ю.Л., Дьякова С.Э., Соколова Л.В., Захаров П.П., Зорина И.Е. и др. Опыт работы Всероссийского центра первичной цилиарной дискинезии у детей. Тезисы XIX Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(4):298. Режим доступа: https://congress-pedklin.ru/pgs/downloads/theses.pdf.

References

1. Hildebrandt F., Benzing T., Ciliopathies. *N Engl J Med*. 2011;364(16):1533–1543. doi: 10.1056/NEJMra1010172.
2. Zivert A.K. Case of congenital bronchiectasis in a patient with reversed location of internal organs. *Russkiy vrach = Russian doctor*. 1902;1(38):1361–1362. (In Russ.)
3. Kartagener M., Mulli K. Familiares Vorkommen von brouchiktasien. *Schweiz Z Tuberk*. 1956;13:221–225.
4. Eliasson R., Mossberg B., Camner P., Afzelius B.A. The immotile-cilia syndrome. A congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. *New Engl J Med*. 1977;297(1):1–6. doi: 10.1056/NEJM197707072970101.
5. Afzelius B., Camner P., Eliasson R., Mossberg B. Kartagener's syndrome does exit. *Lancet*. 1978;2(8096):950. doi: 10.1016/s0140-6736(78)91676-8.
6. Rozinova N.N., Bogorad A.E. *Kartagener's syndrome in children*. Moscow; 2007. 78 p. (In Russ.).
7. Lucas J.S.A., Walker W.T., Kuehni C.E., Lazor R. Primary ciliary dyskinesia. In: Courdier (ed). J.-F. *Orphan Lung Diseases*. Lausanne; 2011, pp. 201–217. doi: 10.1183/1025448x.10008310.
8. O'Callaghan C., Chetcuti P., Moya E. High prevalence of primary ciliary dyskinesia in a British Asian population. *Arch Dis Child*. 2010;95(1):51–52. doi: 10.1136/adc.2009.158493.
9. Coren M.E., Meeks M., Morrison I., Buchdahl R.M., Bush A. Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history. *Acta Paediatr*. 2002;91(6):667–669. doi: 10.1080/080352502760069089.
10. Kuehni C.E., Frischer T., Strippoli M.P., Maurer E., Bush A., Nielsen K.G. et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur Respir J*. 2010;36(6):1248–1258. doi: 10.1183/09031936.00001010.
11. Sommer J.U., Schäfer K., Omran H., Olbrich H., Wallmeier J., Blum A. et al. ENT manifestations in patients with primary ciliary dyskinesia: prevalence and significance of otorhinolaryngologic co-morbidities. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(3):383–388. doi: 10.1007/s00405-010-1341-9.
12. Bogorad A.E., Diakova S.E., Mizernitsky Yu.L. Primary ciliary dyskinesia: modern approaches to the diagnostics and treatment. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(5):123–133. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133.
13. Werner C., Lablans M., Ataian M., Raidt J., Wallmeier J., Große-Onnebrink J. et al. An international registry for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2016;47(3):849–859. doi: 10.1183/13993003.00776-2015.
14. Fedakar A., Aydogdu C. Clinical features of neonates treated in the intensive care unit for respiratory distress. *Turk J Pediatr*. 2011;53(2):173–179. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21853655/.
15. Ferkol T., Leigh M. Primary ciliary dyskinesia and newborn respiratory distress. *Semin Perinatol*. 2006;30(6):335–340. doi: 10.1053/j.semperi.2005.11.001.
16. Mullowney T., Manson D., Kim R., Stephens D., Shah V., Dell S. Primary ciliary dyskinesia and neonatal respiratory distress. *Pediatrics*. 2014;134(6):1160–1166. doi: 10.1542/peds.2014-0808.
17. Nakhleh N., Francis R., Giese R.A., Tian X., Li Y., Zariwala M.A. et al. High prevalence of respiratory ciliary dysfunction in congenital heart disease patients with heterotaxy. *Circulation*. 2012;125(18):2232–2242. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079780.
18. Goutaki M., Meier A.B., Halbeisen F.S., Lucas J.S., Dell S.D., Maurer E. et al. Clinical manifestations in primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2016;48(8):1081–1095. doi: 10.1183/13993003.00736-2016.
19. Noone P.G., Leigh M.W., Sannuti A., Minnix S.L., Carson J.L., Hazucha M. et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(4):459–467. doi: 10.1164/rccm.200303-365OC.
20. Pifferi M., Bush A., Caramella D., Di Cicco M., Zangani M., Chinellato I. et al. Agenesis of paranasal sinuses and nasal nitric oxide in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2011;37(3):566–571. doi: 10.1183/09031936.00068810.
21. Sagel S.D., Davis S.D., Campisi P., Dell S.D. Update of respiratory tract disease in children with primary ciliary dyskinesia. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(5):438–443. doi: 10.1513/pats.201103-024SD.
22. Patella V., Bocchino M., Steinhilber G. Asthma is associated with increased susceptibility to infection. *Minerva Med*. 2015;106(4 Suppl.):1–7. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27427119/.
23. Fliegauf M., Olbrich H., Horvath J., Wildhaber J.H., Zariwala M., Kennedy M. et al. Mislocalization of DNAH5 and DNAH9 in respiratory cells from patients with primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(12):1343–1949. doi: 10.1164/rccm.200411-1583OC.
24. Davis S.D., Ferkol T.W., Rosenfeld M., Lee H.S., Dell S.D., Sagel S.D. et al. Clinical features of childhood primary ciliary dyskinesia by genotype and ultrastructural phenotype. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(3):316–324. doi: 10.1164/rccm.201409-1672OC.
25. Munro N.C., Currie D.C., Lindsay K.S., Ryder T.A., Rutman A., Dewar A. et al. Fertility in men with primary ciliary dyskinesia presenting with respiratory infection. *Thorax*. 1994;49(7):684–687. doi: 10.1136/thx.49.7.684.
26. Eliasson R., Mossberg B., Camner P., Afzelius B.A. The immotile-cilia syndrome. A congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. *N Engl J Med*. 1977;297(1):1–6. doi: 10.1056/NEJM197707072970101.
27. Mossberg B., Afzelius B.A., Eliasson R., Camner P. On the pathogenesis of obstructive lung disease. A study on the immotile-cilia syndrome. *Scand J Respir Dis*. 1978;59(2):55–65. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/684380/.
28. Afzelius B.A. Genetic and ultrastructural aspects of the immotile-cilia syndrome. *Am J Hum Genet*. 1981;33(6):852–864. Available at: https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1685161/.
29. Yan-Wei S., Ding L., Li P. Management of primary ciliary dyskinesia/Kartagener's syndrome in infertile male patients and current progress in defining the underlying genetic mechanism. *Asian J Androl*. 2014;16(1):101–106. doi: 10.4103/1008-682X.122192.
30. Afzelius B.A. Cilia-related diseases. *J Pathol*. 2004;204(4):470–477. doi: 10.1002/path.1652.

31. Halbert S.A., Patton D.L., Zarutskie P.W., Soules M.R. Function and structure of cilia in the fallopian tube of an infertile woman with Kartagener's syndrome. *Hum Reprod*. 1997;12(1):55–58. doi: 10.1093/humrep/12.1.55.
32. Kennedy M.P., Ostrowski L.E. Primary ciliary dyskinesia and upper airway diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2006;6(6):513–517. doi: 10.1007/s11882-006-0030-7.
33. Nakhleh N., Francis R., Giese R.A., Tian X., Li Y., Zariwala M.A. et al. High prevalence of respiratory ciliary dysfunction in congenital heart disease patients with heterotaxy. *Circulation*. 2012;125(18):2232–2242. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079780.
34. Goutaki M., Meier A.B., Halbeisen F.S., Lucas J.S., Dell S.D., Maurer E. et al. Clinical manifestations in primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2016;48(4):1081–1095. doi: 10.1183/13993003.00736-2016.
35. Shah A., Shoemark A., MacNeill S.J., Bhaludin B., Rogers A., Bilton D. et al. A longitudinal study characterising a large adult primary ciliary dyskinesia population. *Eur Respir J*. 2016;48(2):441–450. doi: 10.1183/13993003.00209-2016.
36. Maglione M., Bush A., Montella S., Mollica C., Manna A., Esposito A., Santamaria F. Progression of lung disease in primary ciliary dyskinesia: is spirometry less accurate than CT? *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(5):498–504. doi: 10.1002/ppul.21569.
37. Fuchs S.I., Ellemunter H., Eder J., Mellies U., Grosse-Onnebrink J., Tümmler B. et al. Feasibility and variability of measuring the lung clearance index in a multi-center setting. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(7):649–657. doi: 10.1002/ppul.21610.
38. Boon M., Vermeulen F.L., Gysemans W., Proesmans M., Jorissen M., De Boeck K. Lung structure-function correlation in patients with primary ciliary dyskinesia. *Thorax*. 2015;70(4):339–345. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206578.
39. Irving S.J., Ives A., Davies G., Donovan J., Edey A.J., Gill S.S. et al. Lung clearance index and high-resolution computed tomography scores in primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(5):545–549. doi: 10.1164/rccm.201304-0800OC.
40. Coren M.E., Meeks M., Morrison I., Buchdahl R.M., Bush A. Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history. *Acta Paediatr*. 2002;91(6):667–669. doi: 10.1080/080352502760069089.
41. Shapiro A.J., Zariwala M.A., Ferkol T., Davis S.D., Sagel S.D., Dell S.D. et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(2):115–132. doi: 10.1002/ppul.23304.
42. Rozinova N.N., Sukhorukov V.S., Mizernitskiy Yu.L., Ruzhitskaya E.A., Smirnova M.O., Zakharov P.P. Diagnosis of ciliary dyskinesia using phase contrast and computerized light microscopy. = *Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya = Pediatric Pulmonology: Problems and Solutions*. 2009;(9):72–77. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=24019198.
43. Mizernitskiy Yu.L., Rozinova N.N., Shakhnazarova M.D., Pavlinova E.B. *Orphan lung diseases in children*. Moscow: Medpraktika-M; 240 p. (In Russ.) Available at: https://books-up.ru/ru/excerpt/orfannye-zabolevaniya-legkih-u-detej-2715838/?page=9.
44. Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A., Goutaki M., Behan L., Caudri D. et al. European respiratory society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1601090. doi: 10.1183/13993003.01090-2016.
45. Marthin J.K., Nielsen K.G. Choice of nasal nitric oxide technique as firstline test for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2011;37(3):559–565. doi: 10.1183/09031936.00032610.
46. Walker W.T., Jackson C.L., Lackie P.M., Hogg C., Lucas J.S. Nitric oxide in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2012;40(4):1024–1032. doi: 10.1183/09031936.00176111.
47. American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(8):912–930. doi: 10.1164/rccm.200406-710ST.
48. Sturgess J.M., Turner J.A. Ultrastructural pathology of cilia in the immotile cilia syndrome. *Perspect Pediatr Pathol*. 1984;8(2):133–161. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6377227/.
49. Papon J.F., Coste A., Roudot-Thoraval F., Boucherat M., Roger G., Tamalet A. et al. A 20-year experience of electron microscopy in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2010;35(5):1057–1063. doi: 10.1183/09031936.00046209.
50. Shoemark A., Dixon M., Corrin B., Dewar A. Twenty-year review of quantitative transmission electron microscopy for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *J Clin Pathol*. 2012;65(3):267–271. doi: 10.1136/jclinpath-2011-200415.
51. O'Callaghan C., Rutman A., Williams G.M., Hirst R.A. Inner dynein arm defects causing primary ciliary dyskinesia: repeat testing required. *Eur Respir J*. 2011;38(3):603–607. doi: 10.1183/09031936.00108410.
52. Schwabe G.C., Hoffmann K., Loges N.T., Birker D., Rossier C., de Santi M.M. et al. Primary ciliary dyskinesia associated with normal axoneme ultrastructure is caused by DNAH11 mutations. *Hum Mutat*. 2008;29(2):289–298. doi: 10.1002/humu.20656.
53. Bush A., Cole P., Hariri M., Mackay I., Phillips G., O'Callaghan C. et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care. *Eur Respir J*. 1998;12(4):982–988. doi: 10.1183/09031936.98.12040982.
54. Fliegauf M., Olbrich H., Horvath J., Wildhaber J.H., Zariwala M., Kennedy M. et al. Mislocalization of DNAH5 and DNAH9 in respiratory cells from patients with primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(12):1343–1949. doi: 10.1164/rccm.200411-1583OC.
55. Wirschell M., Olbrich H., Werner C., Tritschler D., Bower R., Sale W.S. et al. The nexin-dynein regulatory complex subunit DRC1 is essential for motile cilia function in algae and humans. *Nat Genet*. 2013;45(3):262–268. doi: 10.1038/ng.2533.
56. Merveille A.C., Davis E.E., Becker-Heck A., Legendre M., Amirav I., Bataille G. et al. CCDC39 is required for assembly of inner dynein arms and the dynein regulatory complex and for normal ciliary motility in humans and dogs. *Nat Genet*. 2011;43(1):72–78. doi: 10.1038/ng.726.
57. Katsuhara K., Kawamoto S., Wakabayashi T., Belsky J.L. Situs inversus totalis and Kartagener's syndrome in a Japanese population. *Chest*. 1972;61(1):56–61. doi: 10.1378/chest.61.1.56.
58. Sturgess J.M., Turner J.A. Ultrastructural pathology of cilia in the immotile cilia syndrome. *Perspect Pediatr Pathol*. 1984;8(2):133–161. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6377227/.
59. Leigh M.W., Horani A., Kinghorn B., O'Connor M.G., Zariwala M.A., Knowles M.R. Primary Ciliary Dyskinesia (PCD): A genetic disorder of motile cilia. *Transl Sci Rare Dis*. 2019;4(1–2):51–75. doi: 10.3233/TRD-190036.
60. Liu G., Wang L., Pan J. Chlamydomonas WDR92 in association with R2TP-like complex and multiple DNAAFs to regulate ciliary dynein preassembly. *J Mol Cell Biol*. 2018;11(9):770–780. doi: 10.1093/jmcb/mjy067.
61. Boon M., Wallmeier J., Ma L., Loges N.T., Jaspers M., Olbrich H. MCIDAS mutations result in a mucociliary clearance disorder with reduced generation of multiple motile cilia. *Nat Commun*. 2014;5:4418. doi: 10.1038/ncomms5418.
62. Loges N.T., Omran H. Dynein dysfunction as a cause of primary ciliary dyskinesia and other ciliopathies. In: King S.M. (ed.). *Dynein: Mechanics, Dysfunction, and Disease*. 2nd ed. Elsevier; 2018, pp. 316–355.
63. Hjeij R., Onoufriadis A., Watson C.M., Slagle C.E., Klena N.T., Dougherty G.W.et al. CCDC151 mutations cause primary ciliary dyskinesia by disruption of the outer dynein arm docking complex formation. *Am J Hum Genet*. 2014;95(3):257–274. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.08.005.
64. Wirschell M., Olbrich H., Werner C., Tritschler D., Bower R., Sale W.S. et al. The nexin-dynein regulatory complex subunit DRC1 is essential for motile cilia function in algae and humans. *Nat Genet*. 2013;45(3):262–268. doi: 10.1038/ng.2533.
65. Piperno G., Huang B., Ramanis Z., Luck D.J. Radial spokes of chlamydomonas flagella: polypeptide composition and phosphorylation of stalk components. *J Cell Biol*. 1981;88(1):73–79. doi: 10.1083/jcb.88.1.73.
66. Poprzeczko M., Bicka M., Farahat H., Bazan R., Osinka A., Fabczak H. et al. Rare Human Diseases: Model Organisms in Deciphering the Molecular Basis of Primary Ciliary Dyskinesia. *Cell*. 2019;8(12):1614. doi: 10.3390/cells8121614.
67. Rubbo B., Lucas J.S. Clinical care for primary ciliary dyskinesia: current challenges and future directions. *Eur Respir Rev*. 2017;26(145):170023. doi: 10.1183/16000617.0023-2017.
68. Bradley J., Moran F., Greenstone M. Physical training for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD002166. doi: 10.1002/14651858.CD002166.
69. Mirra V., Caffarelli C., Maglione M., Valentino R., Perruolo G., Mazzarella C. et al. Hypovitaminosis D: a novel finding in primary ciliary dyskinesia. *Ital J Pediatr*. 2015;41:14. doi: 10.1186/s13052-015-0119-5.
70. Phillips G.E., Thomas S., Heather S., Bush A. Airway response of children with primary ciliary dyskinesia to exercise and beta2-agonist challenge. *Eur Respir J*. 1998;11(6):1389–1391. doi: 10.1183/09031936.98.11061389.
71. Hart A., Sugumar K., Milan S.J., Fowler S.J., Crossingham I. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(5):CD002996. doi: 10.1002/14651858.CD002996.pub3.
72. Kellett F., Robert N.M. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir Med*. 2011;105(12):1831–1835. doi: 10.1016/j.rmed.2011.07.019.
73. Cole P.J. Inflammation: a two-edged sword – the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1986;147:6–15. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3533593/.
74. Spagnolo P., Fabbri L.M., Bush A. Long-term macrolide treatment for chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2013;42(1):239–251. doi: 10.1183/09031936.00136712.
75. Mizernitskiy Yu.L., Sorokina E.V. Macrolides in respiratory tract infections in children: current understanding of mechanisms of action. *Consilium*

Medicum. 2006;(1):37–39. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=23217167.
76. Altenburg J., de Graaff C.S., Stienstra Y., Sloos J.H., van Haren E.H., Koppers R.J. et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309(12):1251–1259. doi: 10.1001/jama.2013.1937.
77. Bogorad A.E., Mizernitskiy Yu.L., D'yakova S.EH., Sokolova L.V., Zakharov P.P., Zorina I.E. et al. Experience of the All-Russian Center for Primary Ciliary Dyskinesia in Children. Theses of the XIX Russian Congress "Innovative technologies in pediatrics and pediatric surgery" with international participation. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatric*. 2020;65(4):186. (In Russ.) Available at: https://congress-pedklin.ru/pgs/downloads/theses.pdf.

Информация об авторах:

Новак Андрей Александрович, младший научный сотрудник отделения хронических воспалительных и аллергических болезней легких, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 127412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; e-mail: drnovakaa@yandex.ru

Мизерницкий Юрий Леонидович, д.м.н., профессор, заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделением хронических воспалительных и аллергических болезней легких, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 127412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; e-mail: yulmiz@mail.ru

Information about the authors:

Andrey A. Novak, Junior Research Fellow of the Department of Lung Diseases; Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics; 2, Taldomskaya St., Moscow, 127412, Russia; e-mail: drnovakaa@yandex.ru

Yuriy L. Mizernitskiy, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Lung Diseases; Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics; 2, Taldomskaya St., Moscow, 127412, Russia; e-mail: yulmiz@mail.ru

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-286-293

Оригинальная статья / Original article

Гемодинамика в почечном трансплантате у детей при различных морфологических изменениях в отдаленном посттрансплантационном периоде

Д.Б. Эктов[1]✉, e-mail: denis.ektov@rambler.ru, **М.И. Пыков[2], А.Л. Валов[1], М.С. Молчанова[1], Б.Л. Кушнир[1], А.В. Мартыненкова[1]**

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

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

Резюме

Введение. Ультразвуковое исследование является одним из основных методов обследования пациентов после трансплантации почки. Основными причинами, приводящими к дисфункции трансплантата в отдаленном посттрансплантационном периоде, являются острое или хроническое отторжение, нефротоксичность ингибиторов кальцинейрина (CNI).

Цель исследования. Оценка доплерографических показателей кровотока по сосудам трансплантированной почки с сохраненной азотовыделительной функции при различных морфологических изменениях.

Материалы и методы. Проведен анализ историй болезни 98 детей, которым были выполнены 98 аллогенных трансплантаций почек от посмертного донора. Проанализированы результаты 185 чрескожных пункционных биопсий и ультразвуковых исследований трансплантатов. Данные морфологических исследований разделены на 4 группы: 1-я группа – не выявлено морфологических изменений, влияющих на функцию трансплантата; 2-я – морфологические признаки кальциневриновой токсичности; 3-я – пограничное повреждение ткани трансплантата; 4-я – острое и хроническое отторжение.

Результаты и обсуждение. Индексы резистентности (IR) и пульсационные индексы (PI), измеренные на уровне общей почечной артерии и междольковых артериях, имели тенденцию к снижению у почек с иммунологическим влиянием и оставались стабильными в остальных морфологических группах. Достоверно определено, что чем выше степень гиалиноза артерий, тем ниже индексы резистентности и пульсационные индексы, измеренные на уровне ОПА и МДА ($p < 0,05$).

Выводы. Выявленная тенденция снижения значений индекса резистентности и пульсационных индексов на уровне общей почечной артерии и междольковых артерий может рассматриваться как один из начальных ультразвуковых признаков, позволяющих говорить об уменьшении эластичности сосудистой стенки. Нормальные показатели почечной гемодинамики не исключают наличие патологических процессов, приводящих к дисфункции трансплантата. Доплерография как метод ультразвукового исследования играет немаловажную роль в диагностике патологии почечных трансплантатов, но метод должен применяться только как дополнительный в сочетании с другими методиками.

Ключевые слова: почечный трансплантат, доплерография, гемодинамика, чрескожная биопсия, морфология почки

Для цитирования: Эктов Д.Б., Пыков М.И., Валов А.Л., Молчанова М.С., Кушнир Б.Л., Мартыненкова А.В. Гемодинамика в почечном трансплантате у детей при различных морфологических изменениях в отдаленном посттрансплантационном периоде. *Медицинский совет.* 2021;(1):286–293. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-286-293

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hemodynamics in renal transplant in children with various morphological changes in the long-term post-transplant period

Denis B. Ektov[1]✉, e-mail: denis.ektov@rambler.ru, **Mikhail I. Pykov[2], Alexey L. Valov[1], Maria S. Molchanova[1], Berta L. Kushnir[1], Aliya V. Martynenkova[1]**

[1] Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

[2] Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Abstract

Introduction. Ultrasound scanning is one of the main methods of instrumental examination of patients after allogenic transplantation of kidney. The main reasons of dysfunction of the kidney transplant in long post-transplantation term are acute or chronic rejection, as well as acute and chronic nephrotoxicity of calcineurin inhibitors.

Objective. Assessment of dopplerographic indicators of the blood flow throughout the transplanted kidney vessels in patients with preserved nitrogen excretion function under various morphological changes.

Materials and methods. The study includes an analysis of the medical history of 98 children with end-stage chronic renal failure who underwent 98 allogeneic kidney transplants from a posthumous donor. There were analyzed the results of 185 percutaneous puncture biopsies and ultrasound studies of renal transplants. The analyzed data of morphological studies are divided into 4

© Эктов Д.Б., Пыков М.И., Валов А.Л., Молчанова М.С., Кушнир Б.Л., Мартыненкова А.В., 2021

groups. 1st group – there are no morphological changes affecting graft function. 2nd group – morphological signs of calcineurin toxicity. 3rd group – borderline damage of the graft. 4th group – acute and chronic graft rejection.
Results and discussion. Indices of resistance and pulsation measured at the level of the renal artery and interlobular arteries tended to decrease in the kidneys with immunological influence and remained stable in other morphological groups. This means that, the higher the degree of hyalinosis of the arteries, the lower the indices of resistance and pulsation indices measured at the level of the common renal artery and interlobular arteries.
Conclusions. The revealed tendency of a decrease in the values of the resistance index and the pulsation index at the level of the common renal artery of the interlobular arteries can be considered as one of the initial ultrasound signs that allow to speak of a decrease in the elasticity of the vascular wall. Normal indices of renal hemodynamics do not exclude the presence of pathological processes leading to graft dysfunction.

Keywords: renal transplant, doppler ultrasound, hemodynamics, percutaneous biopsy, kidney morphology

For citation: Ektov D.B., Pykov M.I., Valov A.L., Molchanova M.S., Kushnir B.L., Martynenkova A.V. Hemodynamics in renal transplant in children with various morphological changes in the long-term post-transplant period. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):286–293. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-286-293.

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

ВВЕДЕНИЕ

В XXI в. трансплантация почки по-прежнему является терапией выбора у детей с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ТХПН). Успешная трансплантация не только ликвидирует уремию, но и стимулирует имеющиеся резервы к росту, физическому, психоэмоциональному и социальному развитию ребенка, способствует улучшению полового созревания. Качество жизни пациента с хорошо функционирующим трансплантатом значительно выше по сравнению с детьми, получающими диализную терапию. Современные протоколы терапии, разработанные для предупреждения и лечения острого отторжения, своевременная диагностика и лечение хирургических осложнений в раннем и отдаленном послеоперационных периодах позволили значительно увеличить выживаемость почечных трансплантатов (ПТ) [1, 2].

Ауторегуляция кровотока и объема клубочковой фильтрации для ренального трансплантата имеет большое значение, т. к. при заборе органа у донора он денервируется, и в организме реципиента иннервация почки не восстанавливается.

Изменения гидростатического, коллоидно-осмотического давления в паренхиме трансплантата, миогенный и метаболический механизмы, а также тубулогломерулярная обратная связь являются основными теориями, которые объясняют ауторегуляцию трансплантата [3].

Нарушение функции почечного аллотрансплантата остается основной угрозой для долгосрочного выживания трансплантата и реципиента.

Дисфункция ПТ является гетерогенной по своей структуре, и ее развитие определяется рядом факторов, связанных с активацией иммунного ответа (острое, хроническое отторжение), нефротоксическим влиянием препаратов кальцинейрина (циклоспорин А, такролимус), патологических процессов, не связанных с иммунологическим или медикаментозным влиянием: инфекции, рефлюкснефропатия, гипертонический артериолосклероз, нефрокальциноз, злокачественные новообразования и рецидив основного заболевания. Эти процессы могут развиться как в раннем (первые два месяца после трансплантации почки), так и в отдаленном периоде.

Основными причинами, приводящими к дисфункции ПТ в отдаленном периоде, являются острое или хроническое отторжение, а также острая и хроническая нефротоксичность ингибиторов кальцинейрина (CNI).

Острое токсическое влияние связано с повышенной экспрессией сосудосуживающих факторов, таких как эндотелин, тромбоксан, активацией системы ренин-ангиотензин, снижением активности сосудорасширяющих факторов простациклина, простагландина Е2, оксида азота. Эти факторы действуют на гладкомышечные клетки сосудистой стенки, что приводит к уменьшению диаметра афферентных артериол, к снижению коэффициента ультрафильтрации гломерулярных капилляров. Развитие хронической CNI-токсичности приводит к артериальному гиалинозу, артериолопатии, вторичной ишемии клубочков и развитию гломерулосклероза [4, 5].

Острое отторжение представляет собой воспалительное поражение трансплантата в результате иммунного ответа реципиента на антигены донора.

При тубулоинтерстициальной форме отторжения основные изменения касаются интерстиция, в котором отмечаются отек и инфильтрация лейкоцитами. Это приводит к повышению микрососудистого сопротивления, следствием которого является констрикция приносящих артериол. Клеточно-опосредованное сосудистое отторжение характеризуется эндоваскулитом и отеком эндотелиальных клеток артерий микроциркуляторного русла в сочетании с инфильтрацией субэндотелиального пространства. Антительно-опосредованный тип сосудистого отторжения характеризуется фибриноидным некрозом стенок артерий и тромбозом просвета артерий [1, 6].

В отличие от острого отторжения, хроническое характеризуется персистирующей, вялотекущей иммунной реакцией с вовлечением клеточных и гуморальных механизмов, ведущих к постепенному развитию нефросклероза. Основной мишенью при развитии хронического отторжения ПТ являются эндотелиальные клетки артерий. Инфильтрация стенки артерий мононуклеарными лейкоцитами приводит к расщеплениям и разрывам внутренней эластичной мембраны, что в итоге вызывает утолщение интимы и сужение просвета сосуда [7].

Современные методы диагностики позволяют выявить многочисленные факторы, приводящие к дисфункции почечного трансплантата как в раннем, так и в позднем периоде после трансплантации.

В настоящее время широкое распространение для оценки анатомо-морфологического состояния почечного трансплантата получило ультразвуковое исследование (УЗИ).

Для мониторинга функционального состояния ПТ используется доплерография, которая дает уникальную информацию о сосудистой архитектонике и особенностях кровообращения почки.

С помощью прямого измерения скорости кровотока и величины сопротивления в сосудах почек можно оценить почечную перфузию, установить степень адекватности кровотока в паренхиме [8].

Основными причинами повышения значений индекса резистентности (IR) и пульсационного индекса (PI) являются интерстициальный отек, изменение сосудистого тонуса или эндоваскулит. Эти патологические процессы развиваются в основном при отторжении трансплантата. Повышение значений IR в раннем послеоперационном периоде может свидетельствовать об острой постишемической почечной недостаточности или отторжении трансплантата, в отдаленном послеоперационном периоде о развитии хронической дисфункции трансплантата, возвратной нефропатии и нефросклерозе. PI наиболее чувствителен в отношении изменения уровня периферического сопротивления и в большей степени отражает состояние микроциркуляторного русла, т. е. тонуса стенки артериол и капилляров [9, 10].

В настоящее время основным методом оценки структурных изменений трансплантированной почки является гистологическое исследование биопсийного материала, полученного с помощью пункционной биопсии [11].

Более того, общепринятым считается, что клинический диагноз отторжения почки и выбор лечения не могут быть правомочны без подтверждения результатами гистологического исследования биоптата трансплантированной почки.

Хотя биопсия остается золотым стандартом диагностики дисфункции почечного аллотрансплантата, она несет в себе риски и осложнения любого инвазивного исследования, включая кровотечение, формирование артериовенозных фистул или псевдоаневризм [12].

Кроме того, биопсия требует проведения рутинных лабораторных исследований, таких как клинический анализ крови, коагулограмма, а также значительного периода строгого постельного режима и мониторинга состояния пациента. Учитывая неудобства и потенциальные риски, присущие биопсии, неинвазивные методы имеют большое значение для принятия клинических решений, особенно во время амбулаторного наблюдения за реципиентами [13, 14]. Ранняя диагностика повреждения аллотрансплантата позволяет правильно провести лечение и предотвратить дальнейшее повреждение пересаженной почки.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашего исследования является оценка доплерографических показателей кровотока трансплантированной почки с сохраненной азотовыделительной функцией, а также их изменение в отдаленном посттрансплантационном периоде при различных морфологических изменениях в трансплантате.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование включает анализ истории болезни 98 детей с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ТХПН), которым в 2009–2019 гг. были выполнены 98 аллогенных трансплантаций почек от посмертного донора. Возраст пациентов составляет от 5 до 17 лет, из которых мальчиков 65 (66%), девочек 33 (34%).

Первое место среди причин, приведших к развитию ТХПН, занимает врожденная патология мочевыводящих путей (29%), далее следует гипоплазия и дисплазия почек (18%), кистозные заболевания (16%), гемолитико-уремический синдром (10%), наследственный нефрит (6%), системные заболевания соединительной ткани (5%), хронический гломерулонефрит (9%), другие причины (7%).

Трансплантация донорской почки выполнялась забрюшинно в подвздошную область реципиента. Артериальный анастомоз формировался между почечной артерией трансплантата и наружной или внутренней подвздошной артерией реципиента. Венозный анастомоз осуществлялся между почечной веной донорской почки и наружной подвздошной веной реципиента. Для восстановления экскреторного тракта формировался уретероцистоанастомоз по экстравезикальной методике Lich-Gregoir или J. Barry.

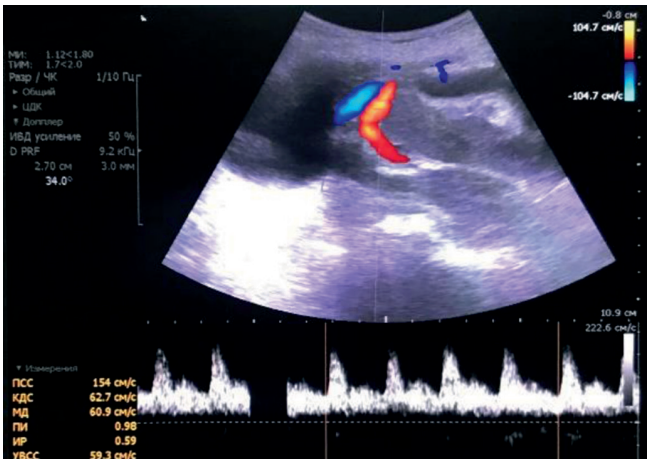
Все дети получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую: ингибитор кальцинейрина (циклоспорин А, такролимус), глюкокортикостероид (преднизолон, метилпреднизолон) и препарат микофеноловой кислоты (Майфортик) или микофенолата мофетил (СеллСепт).

Проанализированы результаты 185 чрескожных пункционных биопсий и ультразвуковых исследований почечных трансплантатов, которые были выполнены от 0,7 до 78,9 мес. после трансплантации. На момент УЗИ и биопсии проводилась лабораторная диагностика, позволяющая оценить функциональное состояние трансплантата.

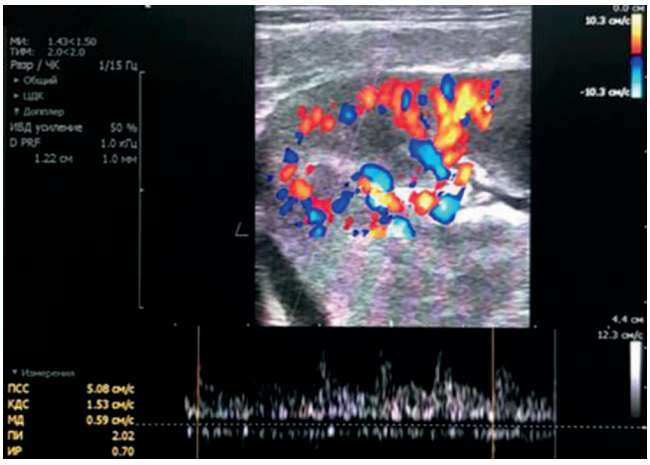
Исследование включало определение уровня сывороточного креатинина (CREA), суточную протеинурию, определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле G. Schwartz. Интервал между инструментальной, лабораторной диагностикой и биопсией почки составлял менее трех дней.

УЗИ проводилось конвексным датчиком 3–5 МГц и линейным датчиком 8–10 МГц. Обследование пациента осуществлялось в положении лежа. Оценивался контур почки, однородность, эхогенность, толщина паренхимы, четкость кортико-медуллярной дифференцировки, состояние коллекторной системы. При топометрии определя-

● ***Рисунок 1.*** Нормальные показатели IR, PI, измеренные на уровне общей почечной артерии
● ***Figure 1.*** Normal IR, PI values measured at the level of the common renal artery



● ***Рисунок 2.*** Нормальные показатели IR, PI, измеренные на уровне междольковой артерии
● ***Figure 2.*** Normal IR, PI values measured at the level of the interlobular artery



лись длина, ширина, высота с последующим вычислением объема трансплантата (V) по формуле V = 0,523 x A x B x C, где A – длина почки, B – ширина, C – толщина, 0,523 – поправочный коэффициент.

Цветовая доплерография позволяла оценить адекватность перфузии паренхимы почечного трансплантата и выявить участки обеднения сосудистого рисунка. При спектральной доплерографии определялись пиковая систолическая (Vps) и конечная диастолическая скорости (Ved), IR и PI. Проводилось измерение линейной скорости кровотока в почечной вене. Кровоток исследовали на уровне основного ствола почечной артерии и в междольковых артериях в нижнем, среднем и верхнем сегментах, с последующим вычислением среднего показателя. Угол инсонации был в интервале от 30 до 60°.

Все биопсии были выполнены после УЗИ, чтобы исключить интраренальные артериовенозные фистулы и псевдоаневризмы.

79% биопсий проводились по протоколу через 1 год после АТТП и далее каждые 1,5–2 года, 21% биопсий были выполнены по показаниям, т. е. при росте сывороточного креатинина более чем на 30% или протеинурии более 400 мг/сут.

Чрескожная биопсия паренхимы почечного трансплантата проводилась в положении пациента лежа на спине под эхографическим контролем автоматической биопсийной системой BARD MAGNUN с пункционной иглой размером G16, G18. Выполнялась двукратная пункционная биопсия нижнего или среднего сегментов трансплантата.

Морфологические изменения в почечном трансплантате оценивались по данным световой микроскопии и иммунофлюоресценции. Верификация морфологических изменений производилась в соответствии с международной Banff-классификацией патологии аллотрансплантата почки в модификации от 2016 г.

В исследование не включались неадекватные биопсии. Согласно классификации Banff, к неадекватным биоптатам относятся образцы, в которых отсутствует кортикальный слой или количество клубочков менее семи, отсутствуют артериальные ветви.

В исследование не были включены пациенты с сердечной недостаточностью, стенозом аорты, подвздошных артерий и общей почечной артерии трансплантата, объемными образованиями в ложе аллографта и гидронефрозом, поскольку эти патологические состояния могут влиять на почечную гемодинамику.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи компьютерной программы для статистического анализа Statistica 12.0 и программы Microsoft Excel 2010. Были использованы методы описательной статистики с определением частоты встречаемости признака, среднего арифметического, медианы и стандартного отклонения (SD). Для проверки статистической значимости различий частотных показателей использовали точный критерий Фишера, двусторонний тест. Достоверными считались различия при $p < 0,05$; $p < 0,1$ рассматривали как тенденцию к различию. Также для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями применялся непараметрический анализ ANOVA, критерий Стьюдента (t). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проанализированные данные морфологических исследований были разделены на 4 группы: 1-я группа – не выявлено морфологических изменений, влияющих на функцию трансплантата; 2-я – морфологические признаки кальциневриновой токсичности; 3-я – пограничное повреждение ткани трансплантата; 4-я – острое и хроническое отторжение трансплантата (*табл. 1*).

Основную долю исследуемого материала составляли биоптаты без морфологических изменений – 27% (1-я группа) и с изменениями на фоне иммунологического влияния разной степени выраженности – 37% (4-я группа).

● ***Таблица 1.*** Морфологическая структура трансплантатов
● ***Table 1.*** Morphological structure of the grafts

Группа	Гистологические изменения	Количество, %
1	патологических изменений нет	27
2	кальциневриновая токсичность	18
3	пограничное повреждение	18
4	острое и хроническое отторжение	37

Морфологические изменения сосудов микроциркуляторного русла почек в группах в виде гиалиноза артериол (ah) и интимального артериита (v) представлены в *табл. 2*.

● ***Таблица 2.*** Морфологические изменения сосудов микроциркуляторного русла трансплантатов
● ***Table 2.*** Morphological alterations in the microvasculature vessels of the grafts

Группа	1 (n = 50)			2 (n = 34)			3 (n = 33)			4 (n = 67)		
Степень ah, v	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Гиалиноз артериол (%)	20	-	6	53	6	8	18	3	-	22	15	4
Интимальный артериит (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	36	4	-

Основные изменения артериол в виде гиалиноза были представлены в группе с CNI-токсичностью и отторжением и составляли 67 и 31% соответственно. Интимальный артериит был выявлен только в 4-й группе и составлял 42%. Сочетание гиалиноза артериол и артериита в 4-й группе было выявлено в 10% биоптатов.

Средний возраст трупных доноров в группе 1 был достоверно ниже, чем в остальных ($p < 0,05$), во 2-, 3-, 4-й группах достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$) (*табл. 3*).

● ***Таблица 3.*** Средний возраст трупных доноров в группах
● ***Table 3.*** Average age of deceased donors in the groups

Группа	1	2	3	4
Возраст донора (лет)	35,1 ± 12,9	41 ± 10,8	42 ± 14,6	41,5 ± 11,2

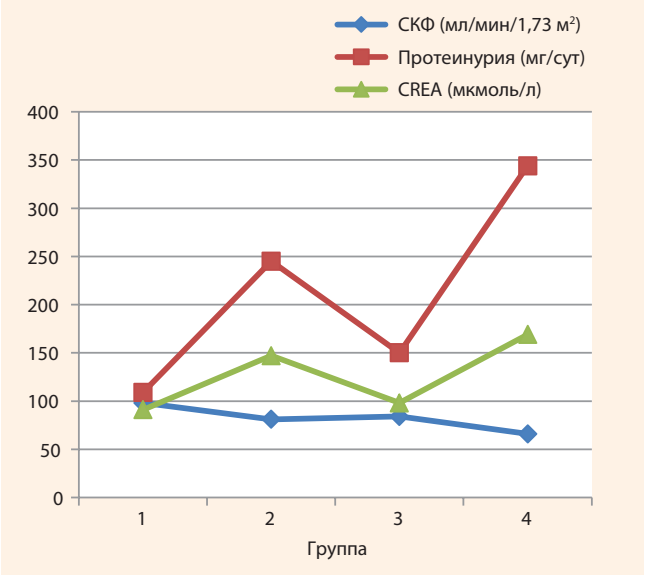
Все трансплантаты были с сохранной депурационной функцией, рассчитанная СКФ в группах была больше 40 мл/мин/1,73 м^2.

Динамика изменений показателей сывороточного креатинина, скорости клубочковой фильтрации и суточной протеинурии в группах представлена на *рис. 3*.

Скорость клубочковой фильтрации в 4-й группе была достоверно ниже, чем в остальных ($p < 0,05$), тогда как суточная протеинурия и сывороточный креатинин были достоверно выше в группах с морфологическими признаками CNI-токсичности и отторжения ($p < 0,05$).

Снижение СКФ и повышение суточной протеинурии, креатинина позволяет говорить о наличии патологических процессов, происходящих в трансплантате и приводящих к его дисфункции.

● ***Рисунок 3.*** Клинические характеристики реципиентов
● ***Figure 3.*** Clinical characteristics of the recipients



При УЗИ все трансплантаты имели бобовидную форму, четкие, ровные контуры, хорошо выраженную кортико-медуллярную дифференцировку, патологических изменений чашечно-лоханочной системы не было выявлено.

Результаты анализа показателей почечной гемодинамики на уровне общей почечной артерии и междольковых артерий у пациентов в отдаленные сроки после трансплантации представлены в *табл. 4*.

Значения IR и PI, определенные на уровне общей почечной артерии, были достоверно ниже в 4-й группе ($p < 0,05$). В 1-, 2-, 3-й группах достоверных различий не было выявлено ($p > 0,05$).

● ***Таблица 4.*** Гемодинамические показатели ренального кровотока почечного трансплантата у пациентов в отдаленные сроки после трансплантации
● ***Table 4.*** Hemodynamic parameters of the renal blood flow throughout the renal graft in patients in the long-term follow-up period after kidney transplantation

Группа	1	2	3	4
Vps ОПА (см/с)	110 ± 17	98 ± 21	95 ± 19,7	88 ± 21,5*
Ved ОПА (см/с)	35 ± 2,9	29 ± 3,1	31 ± 3,2	30 ± 2,8
IR ОПА	0,67 ± 0,07	0,67 ± 0,09	0,68 ± 0,07	0,61 ± 0,07*
PI ОПА	1,34 ± 0,3	1,36 ± 0,34	1,38 ± 0,32	1,19 ± 0,23*
Vps МДА (см/с)	11,2 ± 4,1	10,9 ± 2,9	11,6 ± 4,9	11,9 ± 4,2
Ved МДА (см/с)	4,3 ± 1,9	4,3 ± 2,3	4,5 ± 2,1	4,7 ± 1,7
IR МДА	0,62 ± 0,1	0,61 ± 0,09	0,60 ± 0,06	0,55 ± 0,08**
PI МДА	1,15 ± 0,2	1,13 ± 0,34	1,15 ± 0,32	1,16 ± 0,23
Vven (см/с)	34 ± 20	27 ± 10	31 ± 19	35 ± 21

* $p < 0,05$; ** $0,05 \leq p < 0,1$.

● ***Таблица 5.*** Показатели гемодинамики в морфологических группах при гиалинозе артериол
● ***Table 5.*** Hemodynamic parameters in patients with arteriole hyalinosis in the morphological groups

Гиалиноз артерий	Группа	1 (n = 50)			2 (n = 34)			3 (n = 33)			4 (n = 67)		
	Степень ah	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
	Vps ОПА (см/с)	83,8 ± 35,7	-	108	77,4 ± 27,0	63 ± 8,2	66,2 ± 17	96,48 ± 22,5	114	-	72,4 ± 37	71 ± 26	49,9 ± 10,5
	Ved ОПА (см/с)	28,9 ± 11,2	-	47	23,7 ± 9,5	22,7 ± 9,5	24 ± 4,7	33,3 ± 7,8	57	-	24,4 ± 11,4	26,4 ± 10	18,6 ± 7,5
	IR ОПА	0,65 ± 0,06	-	0,57*	0,68 ± 0,09	0,6* ± 0,1	0,62* ± 0,03	0,65 ± 0,06	0,5	-	0,67 ± 0,07	0,63* ± 0,07	0,6* ± 0,05
	PI ОПА	1,29 ± 0,24	-	1,11*	1,42 ± 0,38	1,15* ± 0,21	1,14* ± 0,17	1,29 ± 0,54	0,77	-	1,27 ± 0,33	1,21** ± 0,26	1,0* ± 0,06
	Vps МДА (см/с)	12,9 ± 4,5	-	10,5 ± 2,1	10,4 ± 3,75	11,5 ± 4,9	12,2 ± 3,7	10,3 ± 3,9	8,42 ± 2,5	-	12,7 ± 3,5	9 ± 2,1	10,6 ± 4,3
	Ved МДА (см/с)	4,9 ± 2,0	-	5,5 ± 2	4,14 ± 2,15	4,3 ± 2,3	5,6 ± 1,7	4,7 ± 2,3	3,8 ±2,1	-	4,9 ± 1,9	4,3 ± 1,4	3,7 ± 1,4
	IR МДА	0,62 ± 0,1	-	0,47* ± 0,04	0,62 ± 0,1	0,62 ± 0,11	0,55* ± 0,06	0,62 ± 0,07	0,49*± 0,01	-	0,62 ± 0,08	0,59 ± 0,1	0,61 ± 0,1
	PI МДА	1,20 ± 0,3	-	0,84* ± 0,2	1,17 ± 0,36	1,15 ± 0,48	1,0* ± 0,27	1,24 ± 0,18	0,9* ± 0,25	-	1,21 ± 0,27	1,17 ± 0,31	1,08*± 0,25
	Vven (см/с)	30,3 ± 11,9	-	37	26,9 ± 9,3	38 ± 21	23,7 ± 8,5	33,8 ± 22	29	-	33,4 ± 16	48 ± 35	30 ± 20

* $p < 0,05$; ** $0,05 \leq p < 0,1$.

IR, измеренные на уровне междольковых артерий, имели тенденцию к снижению, тогда как остальные показатели, отражающие тонус сосудистой стенки на уровне междольковых артерий, были стабильными и не имели статистических различий ($p > 0,05$).

Линейная скорость кровотока, измеренная на уровне почечной вены, во всех группах оставалась стабильной и статистически значимых различий не имела ($p > 0,05$).

Изменения показателей ренальной гемодинамики в зависимости от степени гиалиноза артериол в морфологических группах представлены в *табл. 5*.

В первой морфологической группе был выявлен только гиалиноз артериол 1-й и 3-й степени, во 2-й и 4-й группах были выявлены все три степени гиалиноза, в 3-й группе гиалиноз был представлен 1-й и 2-й степенью.

Достоверные различия были выявлены между средними значениями IR, PI на уровне общей почечной артерии при разных степенях гиалиноза артериол в 1-, 2- и 4-й морфологических группах. Чем выше была степень гиалиноза, тем ниже значения IR, PI на уровне общей почечной артерии $0,05 \leq p < 0,1$.

Средние значения PI на уровне междольковых артерий во всех морфологических группах при гиалинозе 1-й степени были достоверно выше, чем при 2-й, 3-й степени ($p < 0,05$).

Динамика усредненных показателей IR также показала достоверное его снижение у биоптатов с более выраженной степенью гиалиноза ($p < 0,05$). Исключение составляла 4-я группа, где не было получено достоверных различий IR ($p > 0,05$).

Интимальный артериит был представлен в биоптатах 4-й группы и только 1-й и 2-й степени (*табл. 6*).

Изменения показателей IR, PI на уровне общей почечной и междольковых артерий указывают на наличие достоверной разницы в параметрах, отражающих сосудистое сопротивление. Повышение значений IR, PI были выявлены при интимальном артериите 2-й степени ($p < 0,05$). Также было получено достоверное увеличение линейной скорости кровотока в основной почечной вене трансплантата при артериите 2-й степени ($p < 0,05$).

Проведенный сравнительный анализ доплерографического исследования выявил, что показатели, отражающие тонус сосудистой стенки у трансплантатов с сохраненной азотовыделительной функцией, измеренные на уровне общей почечной артерии и междольковых артерий, имели тенденцию к снижению у почек с иммунологическим влиянием и оставались стабильными в остальных морфологических группах.

При дальнейшем анализе данных мы выявили четкую статистическую достоверность, говорящую о том, что чем

● ***Таблица 6.*** Показатели гемодинамики при различных степенях интимального артериита
● ***Table 6.*** Hemodynamic parameters at various degrees of intimal arteritis

Степень артериита	Vps ОПА см/с	Ved ОПА см/с	IR ОПА	PI ОПА	Vps МДА см/с	Ved МДА см/с	IR МДА	IR МДА	Vven см/с
1	85,8 ± 40	30,5 ± 13,5	0,65 ± 0,08	1,25 ± 0,28	11,5 ± 4,7	4,4 ± 1,95	0,62 ± 0,08	1,2 ± 0,36	36 ± 16
2	95 ± 26,6	31,5 ± 16	0,7** ± 0,07	1,6* ± 0,17	8,1 ± 1,9	3,3 ± 1,47	0,69* ± 0,09	1,55* ± 0,35	98* ± 37

* $p < 0,05$; ** $0,05 \leq p < 0,1$.

выше степень гиалиноза артерий, тем ниже индексы сосудистого сопротивления, измененные на уровне общей почечной артерии и междольковых артерий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленная тенденция снижения значений IR и PI на уровне общей почечной артерии и междольковых артерий может рассматриваться как один из начальных ультразвуковых признаков, позволяющих говорить об уменьшении эластичности сосудистой стенки, что является причиной нарушения миогенного механизма ауторегуляции почки, приводящей в дальнейшем к дисфункции почечного трансплантата.

Поскольку у пациентов с субклиническим отторжением могут быть нормальные показатели индексов сосудистого сопротивления, протокольная пункционная биопсия позволяет диагностировать патологические процессы в трансплантате в отдаленном послеоперационном периоде.

Доплерография как метод ультразвуковой диагностики является наиболее доступным методом неинвазивного исследования гемодинамики почечного трансплантата и играет немаловажную роль в диагностике патологии ПТ, но этот метод должен применяться только как дополнительный в сочетании с другими методиками.

Поступила / Received 10.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 26.01.2021
Принята в печать / Accepted 26.01.2021

Список литературы

1. Данович Г. (ред.). *Руководство по трансплантации почки*. Тверь: Триада; 2004. 471 с.
2. Ponticelly C. Renal transplantation 2004: where do we stand today? *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(12):2937–2947. doi: 10.1093/ndt/gfh511.
3. Пыков М.И., Гуревич А.И., Кошечкина Н.А., Полещук Л.А., Шевцова М.А. *Детская ультразвуковая диагностика. Т. 2. Уронефрология*. М.: Издательский дом Видар-М; 2014. 240 с.
4. Никитин А.В. Механизмы нефротоксического действия иммунодепрессантов – ингибиторов кальцинейрина. *Антибиотики и химиотерапия*. 2014;59(1-2):44–47. Режим доступа: antibiotics-chemotherapy.ru›jour/article/view/531.
5. Liptak P., Ivanyi B. Primer: histopathology of calcineurin-inhibitor toxicity in renal allografts. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2(7):398–404. doi: 10.1038/ncpneph0225.
6. Сандрииков В.А., Каабак М.М., Платонова Е.Н., Садовников В.И., Бабенко Н.Н., Зокоев А.К. Ранние диагностические критерии криза отторжения почечного трансплантата по данным ультразвукового мониторинга. *Трансплантология*. 2017;9(3):248–251. doi: 10.23873/2074-0506-2017-9-3-248-251.
7. Ватазин А.В., Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Прокопенко Е.И., Томилина Н.А., Столяревич Е.С. *Клинические рекомендации «Диагностика и лечение трансплантированной почки»*. М.; 2014. Режим доступа: https://rykovodstvo.ru/exspl/49706/index.html.
8. Naesens M., Kuypers D.R.J., Sarwal M. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(2):481–508. doi: 10.2215/CJN.04800908.
9. Данович Г.М. *Трансплантация почки*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
10. McArthur C., Geddes C.C., Baxter G.M. Early measurement of pulsatility and resistive indexes: correlation with long-term renal transplant function. *Radiology*. 2011;259(1):278–285. doi: 10.1148/radiol.10101329.
11. Gao J., Rubin J.M., Xiang D.-Y., He W., Auh Y.H., Wang J. et al. Doppler parameters in renal transplant dysfunction: Correlations with histopathologic changes. *J Ultrasound Med*. 2011;30(2):169–175. doi: 10.7863/jum.2011.30.2.169.
12. Schwarz A., Gwinner W., Hiss M., Radermacher J., Mengel M., Haller H. Safety and Adequacy of Renal Transplant Protocol Biopsies. *Am J Transplant*. 2005;5(8):1992–1996. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00988.x.
13. Preuss S., Rother Ch., Renders L., Wagenpfeil S., Büttner-Herold M., Slotta-Huspenina J. Sonography of the renal allograft: Correlation between doppler sonographic resistance index (RI) and histopathology. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018;70(4):413–422. doi: 10.3233/CH-189306.
14. Krumme B., Grotz W., Kirste G., Schollmeyer P., Rump L.C. Determinants of intrarenal Doppler indices in stable renal allografts. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8(5):813–816. Available at: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov›9176852/

References

1. Danovich G. (ed.). *Guide to kidney transplantation*. Tver: Triada; 2004. 471 p. (In Russ.)
2. Ponticelly C. Renal transplantation 2004: where do we stand today? *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(12):2937–2947. doi: 10.1093/ndt/gfh511.
3. Pykov M.I., Gurevich A.I., Koshechkina N.A., Poleshchuk L.A., Shevtsova M.A. *Diagnostic Pediatric Ultrasound. V. 2. Uronephrology*. Moscow: Izdatelskiy dom Vidar-M; 2014. 240 p. (In Russ.).
4. Nikitin A.V. Mechanisms of Nephrotoxic Action of Immunodepressants, Calcineurine Inhibitors. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2014;59(1–2):44–47. (In Russ.) Available at: antibiotics-chemotherapy.ru›jour/article/view/531.
5. Liptak P., Ivanyi B. Primer: histopathology of calcineurin-inhibitor toxicity in renal allografts. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2(7):398–404. doi: 10.1038/ncpneph0225.
6. Sandrikov V.A., Kaabak M.M., Platova E.N., Sadovnikov V.I., Babenko N.N., Zokoev A.K. Early diagnostic criteria of the renal graft rejection crisis according to the ultrasound monitoring. *Transplantologiya = The Russian Journal of Transplantation*. 2017;9(3):248–251. (In Russ.) doi: 10.23873/2074-0506-2017-9-3-248-251.
7. Vatazin A.V., Got'e S.V., Moysyuk Ya.G., Prokopenko E.I., Tomilina N.A., Stolyarevich E.S. *Clinical guidelines: the diagnosis and treatment of the transplanted kidney*. Moscow; 2014. (In Russ.) Available at: https://rykovodstvo.ru/exspl/49706/index.html.
8. Naesens M., Kuypers D.R.J., Sarwal M. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(2):481–508. doi: 10.2215/CJN.04800908.
9. Danovitch G.M. *Handbook of kidney transplantation*. Walters Kluwer; 2013.
10. McArthur C., Geddes C.C., Baxter G.M. Early measurement of pulsatility and resistive indexes: correlation with long-term renal transplant function. *Radiology*. 2011;259(1):278–285. doi: 10.1148/radiol.10101329.
11. Gao J., Rubin J.M., Xiang D.-Y., He W., Auh Y.H., Wang J. et al. Doppler parameters in renal transplant dysfunction: Correlations with histopathologic changes. *J Ultrasound Med*. 2011;30(2):169–175. doi: 10.7863/jum.2011.30.2.169.
12. Schwarz A., Gwinner W., Hiss M., Radermacher J., Mengel M., Haller H. Safety and Adequacy of Renal Transplant Protocol Biopsies. *Am J Transplant*. 2005;5(8):1992–1996. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00988.x.
13. Preuss S., Rother Ch., Renders L., Wagenpfeil S., Büttner-Herold M., Slotta-Huspenina J. Sonography of the renal allograft: Correlation between doppler sonographic resistance index (RI) and histopathology. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018;70(4):413–422. doi: 10.3233/CH-189306.
14. Krumme B., Grotz W., Kirste G., Schollmeyer P., Rump L.C. Determinants of intrarenal Doppler indices in stable renal allografts. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8(5):813–816. Available at: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov›9176852/

Информация об авторах:

Эктов Денис Борисович, врач – детский хирург, хирургическое отделение по пересадке почки, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0001-5676-1587; e-mail: denis.ektov@rambler.ru

Пыков Михаил Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики детского возраста, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; ORCID: 0000-0003-3731-6263; e-mail: pykov@yandex.ru

Валов Алексей Леонидович, чл.-корр. РИА, д.м.н., заведующий хирургическим отделением по пересадке почки, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0002-0588-9764; e-mail: Valov_a_l@mail.ru

Молчанова Мария Сергеевна, доцент кафедры госпитальной педиатрии имени академика В.А. Таболина педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0001-8831-6410; e-mail: maria_molchanowa@yahoo.com

Кушнир Берта Леонидовна, врач-патологоанатом, патологоанатомическое отделение, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0002-0511-8222; e-mail: kushnir.berta@gmail.com

Мартыненкова Алия Викторовна, биолог, лаборатория клинической бактериологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0001-9047-6595; e-mail: aliyamartyn@mail.ru

Information about the authors:

Denis B. Ektov, Pediatric Surgeon, Surgery Department of Kidney Transplantation, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0001-5676-1587; e-mail: denis.ektov@rambler.ru

Mikhail I. Pykov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Pediatric Diagnostic Radiology, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; ORCID: 0000-0003-3731-6263; e-mail: pykov@yandex.ru

Alexey L. Valov, Corr. Member of Russian Academy of Engineering, Dr. of Sci. (Med.), Head of Surgery Department of Kidney Transplantation, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0002-0588-9764; e-mail: Valov_a_l@mail.ru

Maria S. Molchanova, Associate Professor of Academician V.A. Tabolin Department of Hospital Pediatrics, Faculty of Paediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0001-8831-6410; e-mail: maria_molchanowa@yahoo.com

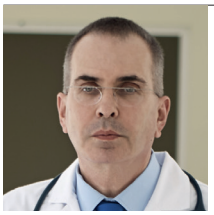
Berta L. Kushnir, Anatomopathologist, Anatomic Pathology Department, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0002-0511-8222; e-mail: kushnir.berta@gmail.com

Aliya V. Martynenkova, Biologist, Clinical Bacteriology Laboratory, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0001-9047-6595; e-mail: aliyamartyn@mail.ru

Редакционный совет номера «Педиатрия»



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).



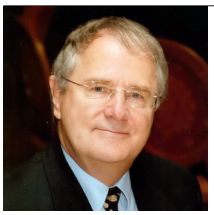
Фисенко Андрей Петрович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский Центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.



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. Joao города Порто, Португалия. Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология (воспалительные заболевания кишечника, эозинофильные эзофагиты, моторные нарушения ЖКТ).



Петр Соха (Piotr Socha), д.м.н., профессор, руководитель Отделения гастроэнтерологии и гепатологии в Мемориальном институте здоровья детей города Варшавы, Польша. Научный секретарь Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN). Сфера научных интересов: гастроэнтерология, гепатология и нутрициология детского возраста, нарушения обмена веществ у детей.



Альфредо Гуарино (Alfredo Guarino), д.м.н., профессор, руководитель Отделения педиатрии и детских инфекционных болезней Университета города Неаполь, Италия. Сфера научных интересов: гастроэнтерология и нутрициология детского возраста, детские инфекционные болезни, организация здравоохранения.



Душанка Турк (Dusanka Micetic-Turk), д.м.н., профессор медицинского факультета в университете города Марибор, Словения. Сфера научных интересов: гастроэнтерология детского возраста (целиакия, хронические энтеропатии), детская нутрициология.



Эрней Долиншек (Jernej Dolinsek), доктор медицины, детский гастроэнтеролог Университетского медицинского центра города Марибор, Словения. Председатель комитета международных отношений Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN). Сфера научных интересов: гастроэнтерология детского возраста (целиакия, воспалительные заболевания кишечника).



Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор Университетского госпиталя города Брюссель, Бельгия, заведующий отделением педиатрии в университетской клинике, президент комитета по гастроэнтерологии ESPGHAN, заместитель главного редактора «Журнала детской гастроэнтерологии и детского питания». Сфера научных интересов: гастроэзофагеальный рефлюкс.



Павел Плудовски (Pawel Pludowski), профессор, заведующий кафедрой биохимии и экспериментальной медицины Детского Мемориального Института Здоровья, PhD, MD, Варшава, Польша. Один из ведущих специалистов Европы в области клинических аспектов биохимии витамина D. Автор многочисленных публикаций в ведущих зарубежных журналах, индекс Хирша (SCOPUS)-11.



Франческо Савино, д.м.н., профессор, главный врач кафедры педиатрии, специалист в области питания матери и ребенка, перинатологии, педиатрии развития в Университете Триеста – XXI цикл. Член Комитета по пищевой аллергии SIAP, а также национальных и международных научных обществ: SIP, SIAP, SIGENP 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).



Меркулова Елена Павловна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, врач высшей категории. Член Европейского общества оториноларингологов, хирургии головы и шеи; член немецкого общества оториноларингологов; член общества аудиологов РФ; секретарь Белорусского ЛОР-общества. Научные и практические интересы: проблемы тугоухости.



Балыкова Лариса Александровна, д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор, заслуженный деятель науки Республики Мордовия, врач-педиатр высшей категории, зав. кафедрой педиатрии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», директор Медицинского института, руководитель Мордовского регионального отделения Союза педиатров России, председатель Республиканского общества педиатров.



Боровик Татьяна Эдуардовна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», заведующая отделением питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ. Член Исполкома Союза педиатров России, Европейского научного общества педиатрических гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) и др.



Вялкова Альбина Александровна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой факультетской 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.



Гаращенко Татьяна Ильинична, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии ФДПО ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ». Заместитель председателя проблемной учебно-методической комиссии по оториноларингологии МЗ РФ. Является членом Президиума Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России, руководитель пилотного проекта по непрерывному медицинскому образованию, член правления Всероссийского общества оториноларингологов.



Гнусаев Сергей Фёдорович, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета (ТГМУ). Является главным внештатным детским кардиологом МЗ Тверской области, председателем Тверского отделения Союза педиатров России, член-корр. РАЕН, академиком Академии медико-технических наук (АМТН).



Горелов Александр Васильевич, д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор кафедры детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, руководитель клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Член Европейской академии педиатрии, Московского общества детских врачей, Национального научного общества по инфекционным заболеваниям. Эксперт Восточно-Европейской группы по вакцинопрофилактике.



Дегтярева Анна Владимировна, д.м.н., высшая квалификационная категория по педиатрии, профессор кафедры неонатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель научно-консультативного педиатрического отделения ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ. В 2008 г. – защита докторской диссертации по теме «Дифференциальная диагностика и принципы этиопатогенетического лечения заболеваний печени и желчных путей у новорожденных и детей раннего возраста».



Жолобова Елена Спартаковна, д.м.н., профессор кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель Московского городского ревматологического центра на базе МГДБ №1, главный внештатный специалист – детский ревматолог г. Москвы, председатель кардиоревматологической секции Московского общества детских врачей. Член редколлегии журналов «Педиатрия» и «Медицинский совет».



Заплатников Андрей Леонидович, д.м.н., профессор, декан педиатрического факультета кафедры педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО. 1993 г. – защита кандидатской диссертации, 2003 г. – докторская диссертация «Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей». Областью практической и научной деятельности являются неонатология, иммунология и патология детей раннего возраста. Автор более 300 научных публикаций.



Камилова Алтиной Турсунбаевна, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии в педиатрии Ташкентского института усовершенствования врачей, руководитель отдела гастроэнтерологии Республиканского специализированного НПЦ педиатрии МЗРУ, председатель Общественного объединения детских гастроэнтерологов и нутрициологов, член Всемирной организации гастроэнтерологов. Имеет более 350 научных публикаций.



Климов Леонид Яковлевич, к.м.н., заведующий кафедрой факультетской педиатрии Ставропольского ГМУ, врач высшей квалификационной категории. Входит в состав исследовательской группы Всероссийского мультицентрового исследования РОДНИЧОК («Оценка обеспеченности детского населения младшей возРастной группы витаминОм D в РФ и аНализ фармакотерапии рахИта и недостатоЧности витамина D в ширОкой Клинической практике»).



Коденцова Вера Митрофановна, д.б.н., профессор, заведующая лабораторией витаминов и минеральных веществ ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи». Являлась ученым секретарем Проблемной комиссии «Микронутриенты и биологически активные вещества пищи» Межведомственного научного совета по медицинским проблемам питания при Президиуме РАМН. Автор более 500 научных публикаций.



Корниенко Елена Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования СПбГПМУ, президент Ассоциации детских гастроэнтерологов «Диреал», главный детский гастроэнтеролог Санкт-Петербурга.



Коровин Сергей Афанасьевич, к.м.н., доцент, заведующий учебной частью кафедры детской хирургии РМАПО, детский хирург высшей квалификационной категории, главный внештатный детский хирург Северо-Западного округа Москвы. Член Российского общества детских хирургов.



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.



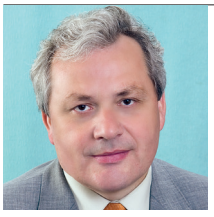
Мельникова Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор, врач-педиатр высшей категории, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии ФГОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ. Член исполкома Санкт-Петербургского регионального отделения общественного объединения Союза педиатров России, Центральной аттестационной комиссии Северо-Западного федерального округа.



Минаева Наталия Витальевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии факультета ДПО Пермского ГМУ им. ак. Е.А. Вагнера; 2006 г. – защита докторской диссертации на тему «Особенности аллергической патологии у детей с синдромом нарушения противоинфекционной защиты». Область научных и практических интересов: педиатрия, аллергология и иммунология. Имеет более 150 научных публикаций.



Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., врач высшей категории, заведующая кафедрой детских болезней ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, заведующая НИЛ детской эндокринологии, заслуженный работник здравоохранения Читинской области, отличник здравоохранения РФ; главный педиатр Минздрава России по Северо-Западному федеральному округу. Имеет более 100 научных публикаций. Член европейских профессиональных сообществ (ESPE, ENEA), Ассоциации детских кардиологов России.



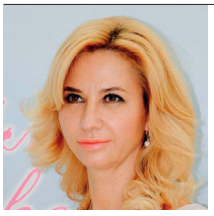
Романюк Федор Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии, декан педиатрического факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ. Сфера научных интересов – педиатрия, неонатология, иммунология, пульмонология, аллергология, микология.



Рюмина Ирина Ивановна, д.м.н., профессор кафедры неонатологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава России. Член Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины, Общероссийской общественной организации «Российское общество неонатологов». Автор более 170 научных публикаций.



Саверская Елена Николаевна, д.м.н., профессор кафедры фармации Института медико-социальных технологий ФГБОУ ВПО «МГУПП», врач-дерматовенеролог, клинический фармаколог. Автор более 90 научных печатных работ и учебных пособий. Член Межрегиональной общественной организации 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».



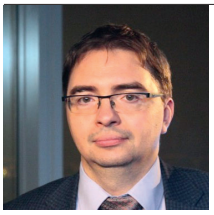
Сорвачева Татьяна Николаевна, д.м.н., заведующая кафедрой «Диетология и нутрициология» ГОУ ДПО РМАПО, врач-педиатр высшей категории. Сфера практической деятельности – нутритивная поддержка соматических, хирургических, онкологических пациентов и др. Является членом диссертационного совета, заместителем 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.



Сусеков 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 пульмонологов, республиканских проблемных комиссий по разделам педиатрии. Автор более 370 научных публикаций.



Фурман Евгений Григорьевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, проректор по научной работе ГБОУ ВПО «Пермский ГМУ им. ак. Е.А. Вагнера» МЗ РФ. Принимал участие в научно-практических стажировках по педиатрии, детской пульмонологии и аллергологии.



Холодова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования МЗ РФ», врач высшей категории. 1990 г. – защита кандидатской диссертации; 2005 г. – докторская диссертация, посвященная созданию реабилитационных программ для детей раннего возраста. В 2008 г. – лауреат премии года правительства Москвы в области медицины, награждена грамотой Министерства образования РФ «Отличник здравоохранения».



Эрдес Светлана Ильинична, д.м.н., заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», врач высшей категории. Постоянный лектор Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Российской гастроэнтерологической Ассоциации. Награждена грамотой МЗ РФ, нагрудным знаком «Отличник здравоохранения».