



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2021 | № 17

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



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



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

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

Редакция:

Ответственный за выпуск: Юлия Чередниченко

Ведущие редакторы: Людмила Головина,
Ксения Кириллова, Ирина Филиппова,
Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Мария Балицкая,
Сергей Палилов, Янина Шаповалова,
Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева
podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, Москва,
ул. Бакунинская, д.71, стр. 10
remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25
(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:

<https://remedium.ru>

Сайт журнала: <https://www.med-sovet.pro>

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

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редак-
ции. Воспроизведение материалов допускается
в соответствии с лицензией Creative Commons
BY-NC-ND.

Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Печать: ООО «Графика»

Адрес: Москва, ул. Новолесная, 5.

Дата выхода в свет 21 октября 2021 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного
аудита ABC

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 21 выпуск в год

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

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

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

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



Founder and publisher:
REMEDIIUM GROUP LLC

Editor in Chief:

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

Editorial office:

Responsible to sign-off: Yulia Cherednichenko

Editorial team: Lyudmila Golovina,
Ksenia Kirillova, Irina Filippova,
Natalya Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Mariya Balitskaya, Sergey Palitov,
Yanina Shapovalova, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva,
podpiska@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler©

Address of the founder and editorial office:

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

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

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:

<https://remedium.ru>

Website of the journal:

<https://www.med-sovet.pro>

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

Certificate of Registration of Print Media

No.ФЦ77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia – subscription
index 88144.

Russian Post Catalog – subscription
index П5802

Included in the List of the Leading Peer-
Reviewed Journals of the Higher Attestation
Commission of the Russian Federation. Author's
materials are those of the author(s) and do not
necessarily reflect the opinion of the editorial
office. Reproduction of materials is allowed
under Creative Commons license (BY-NC-ND).
The editorial board is not responsible for the
content of advertisements.

Printing house "Graphica" Ltd.: 5, Novolesnaya St.,
Moscow.

The Issue was sent to the printer on October 21, 2021.

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

The circulation is certified by the Bureau of
Circulation Audit ABC

Year of journal foundation: 2007

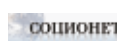
Publication frequency: 21 issues per year

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

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

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

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

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

Главный редактор журнала:

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

Главный редактор номера:

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

Редакционный совет:

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

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

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

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

Белоусова Е.А., д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (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*)

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

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

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

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

Демидова Т.Ю., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

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*)

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

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*)

Мизерничий 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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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*)

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*)

Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Corr. Member RAS, Dr. 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. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Editorial review board:

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

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

G.G. Amaryan, Dr. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University named after Mkhit'ar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

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

E.A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

T.Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

I.Yu. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

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

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. 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. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

F. Savino, Dr. Sci. (Med.), Prof., University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

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

V.F. Semiglazov, Corr. Member RAS, Dr. 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. RAS, Dr. 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*)

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

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

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

G.T. Sukhikh, Acad. RAS, Dr. 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 Sci. (Med.), Assistant, Prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Belarus) (*Surgery*)

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

D.I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

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

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

E.G. Khilkevich, Dr. 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*)

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

Содержание

Новости. Открытия и события 8

Неонатология

- Сафина А.И.
Профилактика и лечение лактозаза и (или) мастита
на педиатрическом участке: практические аспекты 18
- Дружинина Н.А., Мерзлякова Д.Р., Ахметшин Р.З.,
Хафизова Н.Р., Ширяева Г.П., Шагара С.В.
Особенности неврологического и психомоторного
развития недоношенных детей, рожденных методом ЭКО
и естественным путем 24

Здоровый ребёнок

- Павловская Е.В.
Нарушения пищевого поведения у детей раннего возраста:
современные подходы к диагностике и коррекции 32
- Жданова С.И., Мустафина-Бредихина Д.М.,
Левандия А.В., Садыкова Д.И., Бабинцева А.А.
Немедикаментозная терапия младенческих колик 40
- Старостина Л.С.
Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты
и витамины А, D, Е при повышенных умственных
и физических нагрузках у школьников 48
- Сафина А.И.
Как помочь ребенку при болезненном прорезывании зубов? 57

Бронхопульмонология и отоларингология

- Карпова Е.П., Тулунов Д.А., Грабовская В.А.
Возможности ингаляционной терапии в лечении острого
и обострения хронического риносинусита у детей 64
- Карпищенко С.А., Верещагина О.Е., Теплова Е.О.
Аспекты дифференциальной диагностики и лечения
ринитов у детей до 2 лет 72
- Денисова А.Р., Колосова Н.Г., Гребенева И.В.,
Денисова В.Д., Глухова М.В., Лурье Е.В.
Применение гипертонического раствора
у детей с острым бронхитом 78
- Турдиева Ш.Т., Насирова Г.Р., Ганиева Д.К.
Возможности ингаляционной бактериофаготерапии
при лечении детей с острым тонзиллитом 86
- Овсянкина Е.С., Панова Л.В.
Инвазивные технологии в комплексном лечении
туберкулеза у детей и подростков: от прошлого
к настоящему (обзор литературы) 94
- Холодова И.Н.
Особенности терапии кашля у детей 102
- Гирин А.А., Заплатников А.Л., Бурцева Е.И., Свиницкая В.И.,
Майкова И.Д., Дубовец Н.Ф., Короид Н.В., Леписева И.В.,
Восканян А.Э., Ткачева Д.Н., Панова А.Д., Моторный С.А.
Иммунопрофилактика гриппа, острых и рекуррентных
респираторных инфекций в период пандемии COVID-19 111
- Мизерницкий Ю.Л., Доровская Н.Л., Мельникова И.М.
Перспективы использования препаратов на основе
плюща обыкновенного при бронхолегочной патологии
в детском возрасте 122
- Борисова О.В., Бочкарева Н.М., Полежаева Н.С.,
Франк А.А., Яшкина О.Н.
Применение растительного препарата в терапии острых
тонзиллофарингитов у детей 128
- Кокорева С.П., Котлова В.Б., Разуваев О.А.
Хроническая Эпштейна – Барр вирусная инфекция у детей:
клинический случай 136

Гастроэнтерология

- Маланичева Т.Г., Зиятдинова Н.В., Гатауллина Н.С.
Опыт применения синбиотиков в составе
комплексной терапии atopического дерматита у детей 145
- Вашура А.Ю.
Потеря веса у ребенка с ожирением –
положительная динамика или нет? 152

- Мескина Е.Р., Ушакова А.Ю., Хадисова М.К., Сташко Т.В., Антоненко А.Н.
Эффективность и безопасность цитомукопротектора желатина
танната в лечении острой инфекционной диареи у детей 163
- Захарова И.Н., Сугян Н.Г.
Использование козьего молока в питании
детей раннего возраста (клинические примеры) 175

Нефрология/урология

- Миринова А.К., Османов И.М., Захарова И.Н., Пыков М.И.,
Туманова Е.Л., Морозов С.Л., Вокуева Т.И.
Клинико-эхографические признаки острого повреждения
почек у детей, родившихся с очень низкой
и экстремально низкой массой тела 182

Дерматология

- Ковалева Ю.С., Оробей М.В., Зяблицкая Н.К., Бишевская Н.К.
Топическая терапия дерматозов сложных локализаций у детей 192
- Ковалевская-Кучерявенко Т.В.
Использование местных кремов-репарантов
при чувствительной и atopичной коже у детей 205

Аллергология и иммунология

- Колтунцева И.В., Гайдук И.М., Сахно Л.В., Баирова С.В.
Ведение детей с аллергическим ринитом
в практике участкового педиатра 212
- Вахитов Х.М., Маланичева Т.Г., Сердинская И.Н.,
Вахитова Л.Ф., Шайхутдинова Р.Р.
Эффективность антигистаминных препаратов в терапии
atopического дерматита у детей 220

Клинический случай/практика

- Климов Л.Я., Вдовина Т.М., Печёнкина В.А., Железнякова Т.В.,
Захарова И.Н., Долбня С.В., Курьянинова В.А., Кастарнов А.В.,
Шмалко Д.А., Цуцаев Р.О., Быков Ю.В.
Несовершенный остеогенез: обзор литературы и клинический
случай перинатально-летального типа заболевания 226
- Кириченко И.М., Попадюк В.И., Козлова Н.С.
Острый наружный отит у детей: причины, диагностика,
лечение. Клинический случай 236
- Шидаков И.Х., Шавтикова А.Т., Джабабова Ф.А.
Клинический случай синдрома Поттера у новорожденного 242
- Панова Л.Д.
Младенческие колики: где грань между нормой и патологией?
Роль нарушения микробиома кишечника 246

Школа педиатра

- Захарова И.Н., Соловьева Е.А., Творогова Т.М., Сугян Н.Г.
Дифференцированный подход к коррекции низкого
статуса витамина D у девочек-подростков г. Москвы 256
- Тармаева И.Ю., Пырьева Е.А., Гмошинская М.В., Богданова О.Г.,
Ткачук Е.А., Нетунаева Е.А., Сафронова А.И., Алешина И.В.
Особенности питания детей школьного возраста
в Сибирском федеральном округе 264
- Никитина И.Л., Тодиева А.М., Лискина А.С., Плаксина А.О.,
Петрова Н.А., Леонова И.А., Кудряшова Е.К.,
Костарева А.А., Васильева Ю.И.
Врожденная резистентность к инсулину в практике
педиатра и детского эндокринолога – путь к диагнозу 272
- Пахомовская Н.Л., Татьяна О.Ф., Лазарева Т.Ю.
Подходы к профилактике антибиотик-ассоциированной
диареи у детей 283

Трудный диагноз

- Захарова И.Н., Османов И.М., Пшеничникова И.И.,
Творогова Т.М., Холодова И.Н., Бережная И.В.,
Скоробогатова Е.В., Холодов Д.И., Бочарова Т.А., Коба Ю.В.
Гиперхолестеринемия у детей и подростков: фокус
на семейный вариант 294
- Шудуева А.Р., Мизерницкий Ю.Л., Грознова О.С., Агапатов Л.И.
Легочная гипертензия при хронической бронхолегочной патологии
у детей: взгляд на проблему с точки зрения пульмонолога 300

Content

News, discoveries and events 8

Neonatology

- Safina A.I.
Prevention and treatment of lactostasis and (or) mastitis
in the pediatric area: practical aspects 18
- Druzhinina N.A., Merzlyakova D.R., Akhmetshin R.Z.,
Khafizova N.R., Shiryayeva G.P., Shagarova S.V.
Features of neurological and psychomotor development
of premature children born by IVF and naturally 24

Healthy child

- Pavlovskaya E.V.
Feeding disorders in children: modern approaches
to diagnosis and management 32
- Zhdanova S.I., Mustafina-Bredikhina D.M., Levadnaya A.V.,
Sadykova D.I., Babintseva A.A.
Non-pharmacological therapy for infantile colic 40
- Starostina L.S.
Omega-3 polyunsaturated fatty acids and vitamins A, D, E
with increased mental and physical stress in schoolchildren ... 48
- Safina A.I.
How to relieve a baby's teething pain? 57

Bronchopulmonology, otorhinolaryngology

- Karpova E.P., Tulupov D.A., Grabovskaya V.A.
Topical antibiotics for acute rhinosinusitis in children 64
- Karpishchenko S.A., Vereshchagina O.E., Teplova E.O.
Aspects of differential diagnosis and treatment of rhinitis
in children under 2 years of age 72
- Denisova A.R., Kolosova N.G., Grebeneva I.V., Denisova V.D.,
Glukhova M.V., Lure E.V.
Application of hypertonic saline in children with acute bronchitis ... 78
- Turdieva Sh.T., Nasirova G.R., Ganiyeva D.K.
Possibilities of inhalation bacteriophage therapy
in treatment of children with acute tonsillitis 86
- Ovsyankina E.S., Panova L.V.
Invasive technologies in the complex treatment
of tuberculosis in children and adolescents:
from the past to the present (literature review) 94
- Kholodova I.N.
Features of cough therapy in children 102
- Girina A.A., Zaplatnikov A.L., Burtseva E.I., Svintsitskaya V.I.,
Maykova I.D., Dubovets N.F., Koroid N.V., Lepiseva I.V.,
Voskanyan A.E., Tkacheva D.N., Panova A.D., Motorny S.A.
Immunoprophylaxis of influenza, acute and recurrent
respiratory infections during the COVID-19 pandemic 111
- Mizernitskiy Yu.L., Dorovskaya N.L., Melnikova I.M.
Prospects for the drug use based on common ivy for
bronchopulmonary pathology in childhood 122
- Borisova O.V., Bochkareva N.M., Polezhaeva N.S., Frank A.A.,
Yashkina O.N.
Application of a herbal preparation in the therapy of acute
tonsillopharyngitis in children 128
- Kokoreva S.P., Kotlova V.B., Razuvaev O.A.
Chronic Epstein-Barr viral infection in children: a clinical case 136

Gastroenterology

- Malanicheva T.G., Ziatdinova N.V., Gataullina G.S.
Experience of using synbiotics in the treatment of atopic
dermatitis in children 145
- Vashura A.Yu.
Weight loss in an obese child: positive changes or not? 152
- Meskina E.R., Ushakova A.Y., Khadisova M.K., Stashko T.V.,
Antonenko A.N.
The efficacy and safety of the cytomucoprotector gelatin
tannate in the treatment of acute gastroenteritis in children 163

- Zakharova I.N., Sugian N.G.
Use of goat's milk in infant nutrition (clinical cases) 155

Nephrology/urology

- Mironova A.K., Osmanov I.M., Zakharova I.N., Pykov M.I.,
Tumanova E.L., Morozov S.L., Vokuyeva T.I.
Clinical and echographic signs of acute kidney injury
in premature babies born with very low and extremely
low body weight 182

Dermatology

- Kovaleva J.S., Orobei M.V., Zyablitskaya N.K., Bishevskaya N.K.
Topical therapy of dermatoses in children with complex
localizations 192
- Kovalevskaya-Kucheryavenko T.V.
Use of topical reparative creams for sensitive
and atopic skin in children 205

Allergy and immunology

- Koltuntseva I.V., Gaiduk I.M., Sakhno L.V., Bairova S.V.
Management of children with allergic rhinitis
in the practice of a local pediatrician 212
- Vakhitov Kh.M., Malanicheva T.G., Serdinskaya I.N.,
Vakhitova L.F., Shaikhutdinova R.R.
The effectiveness of antihistamines in the treatment
of atopic dermatitis in children 220

Clinical case/practice

- Klimov L.Ya., Vdovina T.M., Pechenkin V.A., Zhelezniakova T.V.,
Zakharova I.N., Dolbnya S.V., Kuryanina V.A., Kastarnov A.V.,
Shmalko D.A., Tsutsaev R.O., Bykov Yu.V.
Osteogenesis imperfecta: a literature review and a clinical
case of a perinatal-lethal type of disease 226
- Kirichenko I.M., Popadyuk V.I., Kozlova N.S.
Acute otitis externa in children: causes, diagnosis,
treatment. Clinical report 236
- Shidakov I.H., Shavtikova A.T., Dzhibabova F.A.
A case report of Potter's syndrome in a newborn 242
- Panova L.D.
Infant colic: where is the line between norm and pathology,
the role of disruption of the intestinal microbiome 246

Pediatrician school

- Zakharova I.N., Soloveva E.A., Tvorogova T.M., Sugian N.G.
Differentiated approach to correcting low vitamin D
status in adolescent girls in Moscow 256
- Tarmaeva I.Yu., Pyrieva E.A., Gmshinskaya M.V., Bogdanova O.G.,
Tkachuk E.A., Netunaeva E.A., Safronova A.I., Aleshina I.V.
Nutritional features of schoolchildren
in the Siberian federal district 264
- Nikitina I.L., Todieva A.M., Liskina A.S., Plaksina A.O., Petrova N.A.,
Leonova I.A., Kudryashova E.K., Kostareva A.A., Vasilyeva Ju.I.
Congenital insulin resistance in the practice of the pediatrician
and pediatric endocrinologist – path to diagnosis 272
- Pakhomovskaia N.L., Tatyana O.F., Lazareva T.Yu.
Approaches to prevention of antibiotic-associated
diarrhea in children 283

Difficult diagnosis

- Zakharova I.N., Osmanov I.M., Pshenichnikova I.I., Tvorogova T.M.,
Kholodova I.N., Berezhnaya I.V., Skorobogatova E.V.,
Kholodov D.I., Bocharova T.I., Koba Yu.V.
Hypercholesterolemia in children and adolescents:
focus on the familial variant 294
- Shudueva A.R., Mizernitskiy Yu.L., Groznova O.S., Agapitov L.I.
Pulmonary hypertension in children with chronic
bronchopulmonary pathology: a pulmonologist's
perspective to the problem 300

Профилактика и лечение лактостаза и (или) мастита на педиатрическом участке: практические аспекты

А.И. Сафина, <https://orcid.org/0000-0002-3261-1143>, safina_asia@mail.ru

Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Резюме

Введение. Основной причиной лактостаза является неполное опорожнение молочной железы, которое может способствовать развитию мастита. В статье рассматриваются вопросы профилактики и лечения лактостаза у кормящих матерей на педиатрическом участке: организация кормления с первых дней, сцеживание, режимные моменты, а также современные данные по дисбиозу микрофлоры грудного молока и возможности пробиотической терапии. Представлены клинические случаи.

Клинический случай 1. Кормящая мама через 2 нед. после родов отметила появление уплотнений в груди с одной стороны. Установлен лактостаз, причина – нарушение техники грудного вскармливания. Даны рекомендации по ее налаживанию, и назначена медикаментозная терапия: при лихорадке $\geq 38,5$ °C ибупрофен 400 мг однократно и *Lactobacillus fermentum CECT5716* по 1 капсуле 1 раз в день. На 3-й день существенно улучшилось самочувствие, уменьшилась боль, нормализовалась температура, практически ушло уплотнение молочной железы, на 5-й день боль и уплотнение полностью исчезли.

Клинический случай 2. Кормящая мама, первые роды, после родов прошло 2 мес., исключительно грудное вскармливание по требованию, жалобы на боль в левой груди, появление локальной гиперемии 3 x 3 см, уплотнения нет, локальная боль при пальпации, температура 37,2 °C. Установлен диагноз «лактостаз», даны рекомендации по организации вскармливания и сцеживания; антибактериальная терапия не была показана, назначена терапия *Lactobacillus fermentum CECT5716* по 1 капсуле 1 раз в день 1 мес. Через сутки было установлено улучшение самочувствия: уменьшилась боль, гиперемия исчезла, температура нормализовалась. Рекомендованы немедикаментозные мероприятия по профилактике лактостаза и продолжение приема *Lactobacillus fermentum CECT5716* по 1 капсуле 1 раз в день в течение 1 мес.

Клинический случай 3. Кормящая мама через 3 мес. после родов отметила ежедневный лактостаз в правой груди. Возможной причиной был ушиб груди перед возникновением 1-го эпизода лактостаза. Выявлены кальцинаты в протоке молочной железы. На фоне немедикаментозной терапии начат прием *Lactobacillus fermentum CECT5716* по 1 капсуле 1 раз в день, через неделю получен положительный результат. При наблюдении в катамнезе лактостаз через 1,5 мес. полностью разрешился без повторов.

Заключение. Правильная организация грудного вскармливания является основой профилактики лактостаза и мастита, а использование пробиотической терапии *Lactobacillus fermentum CECT5716* – эффективным и безопасным медикаментозным лечением.

Ключевые слова: микрофлора грудного молока, дисбиоз, лактостаз, мастит, профилактика, *Lactobacillus fermentum CECT5716*

Для цитирования: Сафина А.И. Профилактика и лечение лактостаза и (или) мастита на педиатрическом участке: практические аспекты. *Медицинский совет*. 2021;(17):18–23. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-18-23>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Prevention and treatment of lactostasis and (or) mastitis in the pediatric area: practical aspects

Asiya I. Safina, <https://orcid.org/0000-0002-3261-1143>, safina_asia@mail.ru

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

Abstract

Introduction. Incomplete breast emptying is the main cause of lactostasis, which can contribute to the development of mastitis. The article discusses the issues of prevention and treatment of lactostasis in breastfeeding mothers in the district covered by childhealth care: how to arrange breastfeeding, expression of breast milk, regime issues from the baby's first days, as well as present-day knowledge on breast milk microbiota dysbiosis and an option of probiotic therapy. Clinical cases are presented.

Clinical case 1. A breastfeeding mother found breast lumps on the one side 2 weeks after her labour. Lactostasis was diagnosed, it was caused by inappropriate breastfeeding technique. The breastfeeding mother was provided with the recommendations for proper performance of breastfeeding technique and prescribed the drug therapy: ibuprofen 400 mg once at fever ≥ 38.5 °C and *Lactobacillus fermentum CECT5716* – 1 capsule once daily. On the 3rd day, her health state significantly improved, the pain reduced, the temperature returned to normal, the breast lumps practically disappeared, on the 5th day the pain and breast lumps completely disappeared.

Clinical case 2. A breastfeeding mother, first labour, 2 months have passed since her labour, exclusively breastfeeding on demand, complaints of pain in the left breast, local hyperemia 3 x 3 cm occurred, no breast lumps, local pain elicited by palpation, fever of 37.2 °C. The breastfeeding mother was diagnosed with lactostasis, she was provided with recommendations for the

arrangement of breastfeeding and expression of breast milk; not proscribed with antibacterial therapy, but the therapy with *Lactobacillus fermentum* CEST5716, 1 capsule once daily for 1 month. A day later, her health state improved: the pain reduced, the hyperemia disappeared, her body temperature returned to normal. The patient was recommended non-drug measures for preventing lactostasis and continuous administration of *Lactobacillus fermentum* CEST5716 – 1 capsule daily for 1 month.

Clinical case 3. A breastfeeding mother detected daily lactostasis in her right breast 3 months after her labour. It might have been caused by chest contusion before the onset of the 1st episode of lactostasis. Medical examination revealed calcifications in her breast duct. Against the background of non-drug therapy, the patient administered *Lactobacillus fermentum* CEST5716 – 1 capsule daily, which resulted in a positive effect in a week's time. The follow-up observation showed that lactostasis completely resolved without relapses in a 1.5-months' time.

Conclusion. The correct breastfeeding technique is key to the prevention of lactostasis and mastitis, and the use of probiotic therapy *Lactobacillus fermentum* CEST5716 is an effective and safe drug treatment.

Keywords: breast milk microbiota, dysbiosis, lactostasis, mastitis, prevention, *Lactobacillus fermentum* CEST5716

For citation: Safina A.I. Prevention and treatment of lactostasis and (or) mastitis in the pediatric area: practical aspects. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):18–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-18-23>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Лактостаз (застой молока в протоках молочных желез) является самой частой проблемой, с которой сталкиваются 80–90% женщин во время кормления грудью [1]. Основная причина лактостаза – неполное опорожнение молочной железы кормящей женщины, вследствие чего нарушается отток молока, возникает отек окружающих тканей, появляются уплотнение и боль в груди. Если не предпринять никаких мер, то через 2–3 дня лактостаз может привести к развитию лактационного мастита. Границу между маститом и лактостазом определить довольно сложно или почти невозможно из-за отсутствия четких дифференциально-диагностических критериев. Лактостаз может развиваться в любой период кормления грудью. Приход молока после рождения ребенка может вызвать переполнение груди и неприятные ощущения, но это состояние не является лактостазом и проходит самостоятельно. Основой профилактики лактостаза являются знание причин его возникновения и их своевременное устранение.

Причинами возникновения лактостаза могут быть:

1. Нарушение техники кормления и (или) сцеживания:
 - плохой захват соска ребенком;
 - неудобная поза мамы и ребенка во время кормления, малыш вертит головой из стороны в сторону и мешает равномерному опорожнению;
 - одна и та же поза во время кормления – необходимо чередовать разные позы, чтобы опорожнялись разные участки молочной железы;
 - не давить рукой на грудь во время кормления и др.;
 - не отнимать малыша от груди преждевременно.
2. Длительные перерывы между кормлениями (редкие, пропущенные).
3. Частое сцеживание.
4. Неудобная поза во время сна (например, сон на животе приводит к сильному сдавлению груди).
5. Травмы, ушибы груди (гематома давит на молочный проток, что может привести к его закупорке).
6. Боли в соске или его трещина.

7. Давление извне (слишком тесное белье; бюстгальтер на «косточках»; ремень безопасности автомобиля; лямка слинга для ношения ребенка и др.).

8. Анатомические особенности строения молочной железы (тонкие, длинные и извитые молочные протоки).

9. Мастопатия, рубцы в ткани молочной железе.

10. Другие: чрезмерная физическая нагрузка, стресс, переутомление.

11. Недостаточное употребление жидкости (кормящая мама должна дополнительно получить 1 000 мл жидкости).

На педиатрическом участке при осуществлении патронажа участковой медсестрой и педиатром необходимо проводить своевременную профилактическую работу по возникновению лактостаза и (или) мастита, консультировать матерей, особенно первородящих, по вопросам правильной техники кормления и сцеживания, что позволит обеспечить лучший отток молока из молочной железы и профилактировать развитие лактостаза и (или) мастита [2]. Обязательно нужно научить матерей проверять свою грудь на наличие уплотнений, боли или покраснения.

Основой профилактики лактостаза/мастит является правильная техника грудного вскармливания:

- В родильном доме и при первом патронаже на участке необходимо обучить маму правильной технике прикладывания ребенка к груди с полным захватом ареолы.
- Чаще прикладывать ребенка к груди (1–2-й месяцы кормить по требованию, у более старших детей увеличить количество кормлений).
- Не пропускать кормления и не допускать длительных перерывов (более 3 ч), даже ночью.
- Менять позы при кормлении, чтобы опорожнялись разные участки.
- Выбирать положение, при котором место уплотнения оказалось бы под подбородком ребенка, так как при сосании малыш активнее работает нижней челюстью, поэтому лучше опорожняется та доля молочной железы, которая находится ближе к ней.
- Перед кормлением можно сделать теплый компресс или принять теплый душ для лучшего опорожнения груди.

■ До начала кормления рекомендовано немного сцедить место ареолы, особенно если грудь плотная и очень наполненная (для лучшего захвата и облегчения сосания).

■ Начинать кормить из больной груди, докармливая из второй.

■ Продолжительность одного кормления не должна превышать 30 мин.

■ После кормления и сцеживания хорошо помогают прохладные (гелевые) компрессы на участок лактостаза или капустный лист (народное средство): они помогают уменьшить воспаление.

В Кокрейновском обзоре по проблеме лактостаза (2016), который включил 13 исследований и 919 женщин, была показана эффективность таких средств, как горячие/холодные компрессы, применяемые в течение 20 мин дважды в день; массаж (особенно гуаша); листья капусты и протеолитические ферменты (серрапептаза); использование молокоотсосов. А такие методы, как иглоукалывание, окситоцин подкожно, ультразвук на молочную железу, не улучшили результаты лечения лактостаза.

Кормящим мамам для профилактики лактостаза также необходимо использовать специальное белье для кормящих матерей, не допускать давления на грудь извне и практиковать достаточный сон и отдых.

Не только правильная техника грудного вскармливания, но и правильное сцеживание очень важны для профилактики лактостаза.

ТЕХНИКА СЦЕЖИВАНИЯ ПРИ ЛАКТОСТАЗЕ

Необходимо соблюдать некоторые правила и последовательность действий. Во-первых, перед началом сцеживания нужно согреть грудь. Для этого могут быть использованы термонакладки или теплая ткань, согретая на батарее или проглаженная горячим утюгом. Можно также использовать для сцеживания теплую ванну или теплый душ. После согревания необходимо помассировать грудь от основания к соску легкими круговыми движениями, уделяя особое внимание тем долям, где есть уплотнение или боль. И только после этого начинать сцеживать именно ту область, которая беспокоит. Сцеживание целесообразно выполнять, пока грудь не станет достаточно мягкой, не следует добиваться полного опорожнения груди, помня про аутокринную регуляцию лактации: чем больше сцеживаем, тем больше молока образуется. После сцеживания можно приложить к ней ребенка, чтобы он отсосал остатки молока. Во время сосания поглаживать или слегка постукивать грудь в области застоя. Пока проблема лактостаза не решена, нужно начинать кормить ребенка с пострадавшей груди, при этом важно следить за тем, чтобы вторая грудь вовремя опорожнялась (можно применять молокоотсос). Иногда бывает достаточно одного такого полного сцеживания и затем только частого прикладывания ребенка к пострадавшей груди, чтобы решить проблему лактостаза. В сложных случаях необходимы 3–4 дня для решения проблемы. После исчезновения лактостаза можно постепенно отказаться от сцеживания груди. В сложных случаях, когда

мама самостоятельно не справляется, можно прибегнуть к услугам консультанта по грудному вскармливанию.

При сильной боли в груди и (или) повышении температуры тела $> 38^{\circ}\text{C}$ в первые сутки от начала симптоматики разрешено применение ибупрофена в дозе 10 мг/кг, не более 400 мг однократно.

При сохранении симптомов или ухудшении состояния более 48–72 ч следует обратиться за медицинской помощью к специалисту, поскольку нельзя исключить развитие мастита.

МАСТИТ

Мастит встречается примерно у 3–33% кормящих матерей¹. Большинство случаев происходит в первые 6 нед., но мастит может возникнуть в любой период лактации. Профилактикой мастита является немедленное внимание к малейшим признакам лактостаза. Мастит чаще всего вызывается золотистым или эпидермальным стафилококком² [3, 4], реже другими возбудителями. Множественная лекарственная устойчивость стафилококков (особенно госпитальных штаммов) объясняет, почему мастит трудно лечить антибиотиками и почему он является одной из основных причин прекращения грудного вскармливания. Поскольку *S. aureus* – распространенный комменсальный микроорганизм, который часто присутствует в акушерских стационарах, очень важна гигиена рук как персонала больниц, так и матерей и членов их семьи. Молокоотсосы также могут быть источником инфекции, поэтому они должны быть или индивидуальными, или одноразовыми (в стационарах), в домашних условиях их нужно также тщательно обрабатывать с мылом и мыть горячей водой после использования. Трещина или повреждение соска могут быть причиной проникновения инфекции.

Лечение мастита предполагает дренирование пораженного участка молочной железы и назначение антибактериальной терапии [5]. Если течение мастита легкое и клиника длится менее 24 ч, консервативного лечения (коррекции лактостаза) может быть достаточно. Если симптомы мастита не улучшаются в течение 12–24 ч или если женщина тяжело больна, следует назначить антибиотики: чаще всего защищенные пенициллины или цефалексин на 10 дней (табл.).

Нет доказательств риска для здорового доношенного ребенка продолжения грудного вскармливания от матери с маститом³.

ДИСБИОЗ МИКРОБИОТЫ ГРУДНОГО МОЛОКА

В настоящее время лактостаз и мастит рассматривают также с позиции дисбиоза микробиоты грудного молока, снижения ее разнообразия и относительной распространенности рода *Staphylococcus* [6, 7]. Лактобактерии – пер-

¹ Всемирная организация здравоохранения. *Мастит: причины и ведение*. 2000. 55 с. Режим доступа: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/92128/WHO_FCH_CAH_00.13_rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

² Там же.

³ Там же.

- **Таблица.** Рекомендации по лечению мастита [5]
 ● **Table.** Guidelines for the treatment of mastitis [5]

Мероприятие	Рекомендации
Дренаж груди	• Обеспечение оптимального дренирования пораженной груди, увеличение частоты эффективного кормления; • Начните кормление пораженной грудью, если только боль не будет чрезмерной; • Если боль очень сильная, начните с контралатеральной груди до тех пор, пока она не опорожнится, затем перейдите к пораженной груди; • Если боль по-прежнему остается сильной или сцеживание неэффективно, используйте молокоотсос
Обезболивание	• При необходимости используйте ибупрофен для обезболивания, так как боль может отрицательно повлиять на опорожнение груди; • Ибупрофен считается препаратом, совместимым с грудным вскармливанием
Антибиотики	• Легкое течение и раннее начало коррекции мастита могут пройти самостоятельно при частом и эффективном опорожнении; • Антибиотики назначаются при неэффективности немедикаментозной терапии в течении 24 ч, обычно направленные на устойчивые к пенициллиназе микроорганизмы (<i>Staphylococcus sp.</i>, <i>Streptococcus sp.</i>, <i>E. coli</i>); • Оптимальная продолжительность терапии – 10–14 дней; • Обычный выбор – ингибитор-защищенные пенициллины, цефалексин
Профилактика рецидива мастита	• Установить предрасполагающие факторы: травма соска, плохой дренаж груди, большая масса молочной железы и пр.; • Если перечисленных выше факторов риска нет, обратить внимание на гигиену, уход за молокоотсосом и т. д. как возможные источники инфекции
Бактериологическое исследование молока	• Обычно не проводится при первом эпизоде заболевания, если отсутствуют другие факторы риска и улучшение наступает через 48 ч от начала антибактериальной терапии; • Посев проводится при повторных эпизодах мастита или при отсутствии улучшения через 48 ч антибиотикотерапии; • Посев молока проводится в случае недоношенных или больных младенцев, находящихся в отделении интенсивной терапии, а также на иммуносупрессивной терапии и др.
Грудное вскармливание	• Обычно не вредно для доношенных здоровых детей; • В случае недоношенных, больных или детей с ослабленным иммунитетом необходим посев молока; • В случае травмы/трещины соска необходимо обратить внимание на полный захват соска и положение при кормлении, а также исключить короткую уздечку языка
Визуальные методы диагностики	• Обычно при мастите не показаны; • УЗИ молочной железы проводится при неэффективности антибактериальной терапии в течение 48 ч или для оценки абсцесса груди; • Маммография во время острой инфекции может ввести в заблуждение из-за изменений, вызванных воспалением. Вылечить инфекцию и проводить маммографию после излечения инфекции, если показано

вые молочнокислые бактерии, идентифицируемые в грудном молоке по материалам, полученным R. Martín et al. в 2003 г. [8]. Поиск наиболее подходящего штамма на роль защитника с учетом свойств безопасности, выживаемости в желудочно-кишечном тракте, тропности к тканям молочной железы, отсутствия генов антибиотикорезистентности и нежелательных лекарственных реакций заняло более 10 лет [9]. В 2008 г. E. Jiménez et al. показали эффективность *L. salivarius* CECT5713 и *L. gasseri* CECT5714 в сравнении с плацебо в борьбе со *Staphylococcus aureus* [10]. В 2010 г. R. Arroyo et al. уже на большей выборке (n = 352) заявили об эффективности пробиотиков *L. fermentum* CECT5716 и *L. salivarius* CECT5713 по сравнению с антибиотиками [11]. В 2017 г. J.A. Hurtado et al. в рандомизированном контролируемом исследовании с участием уже 625 женщин показали снижение частоты мастита на 51% в группе, получавшей пробиотик *Lactobacillus fermentum* CECT5716 [12]. БАД на основе *Lactobacillus fermentum* CECT5716 – единственный наиболее перспективный естественный бактериальный защитник, получивший статус пробиотика в качестве профилактики лактационного мастита. Помимо этого, CECT5716 приводит к повышению противовоспалитель-

ных цитокинов, что наблюдается в экспериментах с отсутствием инфекционного процесса, либо стимулирует фагоцитоз, противовоспалительные цитокины, а также дополнительно снижает провоспалительные цитокины, тем самым останавливая опасный избыточный воспалительный процесс, а вместе с ним и негативную симптоматику. При этом, поддерживая процесс фагоцитоза, CECT5716 предупреждает рецидивирование и резистентность инфекции, поддерживая тем самым местный антимикробный ответ организма [13, 14].

Рассмотрим на клинических примерах возможность комплексного подхода к коррекции лактостаза/мастит у кормящих матерей.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

На втором патронаже, в возрасте 2 нед. жизни ребенка, кормящая мама предъявляет врачу-педиатру жалобы на боль и уплотнение в груди с одной стороны. Мама кормит ребенка с рождения, второй ребенок, с 10-го дня отмечает резкий прилив молока. На 14-й день появились уплотнение и боль, однократный подъем температуры до 38,5 °С. При уточнении причин лактостаза установле-

но, что у мамы есть проблемы с техникой грудного вскармливания – неполный захват соска ребенком при сосании, плотная грудь. Из других причин: очень устает, двое детей (старшему ребенку 2 года 8 мес.). Маме были даны рекомендации:

■ Устранить причины лактостаза: обратить внимание на правильный захват соска, до начала кормления рекомендовано немного сцедить грудь для облегчения сосания; наладить режим сна и отдыха, организовать помощь членов семьи.

■ Вскармливание и сцеживание: теплый компресс перед кормлением, который поможет протокам расшириться и улучшить отток молока; начинать кормить из больной груди, чтобы обеспечить лучший отток; поза ребенка при кормлении – подбородок над зоной уплотнения; после кормления сцедить и положить прохладный компресс, чтобы уменьшить отек.

■ Медикаментозная терапия: при лихорадке $\geq 38,5^\circ\text{C}$ ибупрофен 400 мг однократно и *Lactobacillus fermentum* CECT5716 по 1 капсуле 1 раз в день.

На 3-й день существенно улучшилось самочувствие, уменьшилась боль, нормализовалась температура, практически ушло уплотнение молочной железы, на 5-й день боль и уплотнение полностью исчезли. Рекомендованы немедикаментозные мероприятия по профилактике лактостаза и продолжение приема *Lactobacillus fermentum* CECT5716 по 1 капсуле 1 раз в день в течение 1 мес.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

К педиатру обратилась мама с жалобой на боль в левой груди, на следующий день появилась локальная гиперемия 3 x 3 см, уплотнения нет, но есть локальная боль при пальпации, температура $37,2^\circ\text{C}$. Ребенку 2 мес., 1-е роды, исключительно грудное вскармливание по требованию. Вес ребенка при рождении – 3 200 г, в 1 мес. – 4 600 (+1 400), в 2 мес. – 6 100 (+1 500). Прибавка за 2 мес. – 2 900 г ($> 2\text{SD}$). В анамнезе подобная ситуация была в возрасте ребенка 2 нед., тогда все прошло самостоятельно за 2 дня на фоне массажа и сцеживания. Высокий риск мастита. Нарушений техники вскармливания выявлено не было. Было установлено, что мама спит ночью преимущественно на левом боку и животе, водит машину (ремень безопасности), грудь большая, молока много. Все это предрасполагает к лактостазу и требует коррекции. Были также даны рекомендации по организации вскармливания и сцеживания: не давить на грудь, не разминать ее с силой; не рекомендовано прекраще-

ние грудного вскармливания, ограничение жидкости и нагревающие компрессы (при угрозе мастита это может привести к абсцессу). Антибактериальная терапия не была показана, поскольку имелись легкое течение и первые сутки наблюдения. Назначена терапия *Lactobacillus fermentum* CECT5716 по 1 капсуле 1 раз в день 1 мес. На следующий день (по телефону) было установлено, что самочувствие улучшилось: уменьшилась боль, гиперемия исчезла, температура нормальная. Рекомендованы немедикаментозные мероприятия по профилактике лактостаза и продолжение приема *Lactobacillus fermentum* CECT5716 по 1 капсуле 1 раз в день в течение 1 мес.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

На участке у педиатра кормящая мама, у которой с возраста ребенка 3 мес. отмечается ежедневный лактостаз в правой груди. Были рекомендованы немедикаментозные методы коррекции лактостаза (см. выше). Но ситуация с лактостазом не разрешилась, сохранялась еще в течение 1,5 мес. Ребенок первый, роды первые кесаревым сечением, в роддоме докармливали (поздний прилив грудного молока), с 2 нед. исключительно на грудном вскармливании. Ребенок хорошо прибавляет в весе. Возможной причиной лактостаза был ушиб груди перед возникновением 1-го эпизода лактостаза. Педиатром было рекомендовано обратиться к маммологу, были выявлены кальцинаты в протоке молочной железы. На фоне немедикаментозной терапии начат прием *Lactobacillus fermentum* CECT5716 по 1 капсуле 1 раз в день, через неделю получен положительный результат. При наблюдении в катамнезе лактостаз через 1,5 мес. полностью разрешился и больше не повторялся.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, правильная организация грудного вскармливания, сцеживания, других немедикаментозных методов коррекции является основой профилактики лактостаза и (или) мастита на педиатрическом участке и залогом здоровья ребенка и кормящей мамы. Современной эффективной и безопасной технологией профилактики лактостаза и (или) мастита является использование пробиотической терапии *Lactobacillus fermentum* CECT5716.



Поступила / Received 15.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.03.2021
Принята в печать / Accepted 19.03.2021

Список литературы / References

1. Seyyedeh Hanieh A., Sedigheh A., Alireza Akbarzadeh B., Somayeh E. Effects of Aloe vera Gel on Breast Fissures in Breastfeeding Women. *Pajoohandeh*. 2014;19(1):13–17. Available at: <http://pajoohandeh.sbmu.ac.ir/article-1-1679-en.html>.
2. Jahanfar S., Ng C.J., Teng C.L. Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD005458. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005458.pub2>.
3. Walker M. *Mastitis in lactating women*. Lactation Consultant Series Two. Schaumburg, IL: La Leche League International; 2004.
4. O'Hara M. Bleb History Reveals Inflammatory Infiltrate That Regresses with Topical Steroids: A Case Series. *Breastfeed Med*. 2012;(7):S1–S17.
5. Amir L.H. ABM Clinical Protocol #4: Mastitis, revised March 2014. *Breastfeed Med*. 2014;9(5):239–243. <https://doi.org/10.1089/bfm.2014.9984>.

6. Delgado S., Arroyo R., Jiménez E., Marín M.L., del Campo R., Fernández L., Rodríguez J.M. Staphylococcus Epidermidis Strains Isolated from Breast Milk of women Suffering Infectious Mastitis: Potential Virulence Traits and Resistance to Antibiotics. *BMC Microbiol.* 2009;9:82. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-82>.
7. Murphy K., Curley D., O'Callaghan T.F., O'Shea CA, Dempsey E.M., O'Toole P.W. et al. The Composition of Human Milk and Infant Faecal Microbiota Over the First Three Months of Life: A Pilot Study. *Sci Rep.* 2017;7:40597. <https://doi.org/10.1038/srep40597>.
8. Martín R., Langa S., Reviriego C., Jiménez E., Marín M.L., Xaus J. et al. Human Milk Is a Source of Lactic Acid Bacteria for the Infant Gut. *J Pediatr.* 2003;143(6):754–758. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2003.09.028>.
9. Fernández L., Arroyo R., Espinosa I., Marín M., Jiménez E., Rodríguez J.M. Probiotics for Human Lactational Mastitis. *Benef Microbes.* 2014;5(2):169–183. <https://doi.org/10.3920/BM2013.0036>.
10. Jiménez E., Delgado S., Maldonado A., Arroyo R., Albújar M., García N. et al. Staphylococcus epidermidis: A Differential Trait of the Fecal Microbiota of Breast-Fed Infants. *BMC Microbiol.* 2008;8:143. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-8-143>.
11. Arroyo R., Martín V., Maldonado A., Jiménez E., Fernández L., Rodríguez J.M. Treatment of Infectious Mastitis During Lactation: Antibiotics versus Oral Administration of Lactobacilli Isolated from Breast Milk. *Clin Infect Dis.* 2010;50(12):1551–1558. <https://doi.org/10.1086/652763>.
12. Hurtado J.A., Maldonado-Lobón J.A., Díaz-Ropero M.P., Flores-Rojas K., Uberos J., Leante J.L. et al. Oral Administration to Nursing Women of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 Prevents Lactational Mastitis Development: A Randomized Controlled Trial. *Breastfeed Med.* 2017;12(4):202–209. <https://doi.org/10.1089/bfm.2016.0173>.
13. Díaz-Ropero M.P., Martín R., Sierra S., Lara-Villoslada F., Rodríguez J.M., Xaus J., Olivares M. Two Lactobacillus Strains, Isolated from Breast Milk, Differently Modulate the Immune Response. *J Appl Microbiol.* 2007;102(2):337–343. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2006.03102.x>.
14. Захарова И.Н., Кучина А.Е., Бережная И.В., Санникова Т.Н. Мастит и/или лактостаз? Как отличить? Чем помочь? Как лечить? *Медицинский совет.* 2019;(11):10–15. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-10-15>. Zakharova I.N., Kuchina A.E., Berezhnaya I.V., Sannikova T.N. Mastitis and/or plugged ducts? How to differentiate, help and treat? *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(11):10–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-10-15>.

Информация об авторе:

Сафина Асия Ильдусовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 36; safina_asia@mail.ru

Information about the author:

Asiya I. Safina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics and Neonatology, Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; safina_asia@mail.ru

Особенности неврологического и психомоторного развития недоношенных детей, рожденных методом ЭКО и естественным путем

Н.А. Дружинина✉, druzh51@mail.ru, Д.Р. Мерзлякова, Р.З. Ахметшин, Н.Р. Хафизова, Г.П. Ширяева, С.В. Шагарова

Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3

Резюме

Актуальность. Применение методов экстракорпорального оплодотворения играет важную роль в преодолении бездетности семей, однако необходимо их сочетание с успехами выхаживания недоношенных новорожденных для повышения эффективности вспомогательных репродуктивных технологий. Дети с очень низкой или экстремально низкой массой тела входят в группу риска повышенных показателей младенческой смертности и инвалидизации. Изучение состояния здоровья и оценка психомоторного/неврологического статуса таких детей вследствие изучения возможностей снижения частоты отрицательных исходов крайне актуальны.

Цель. Исследование в течение первых 3 лет неврологического/психомоторного развития у недоношенных детей с диагнозом «экстремально низкая/очень низкая массы тела», рожденных в результате экстракорпорального оплодотворения и естественным путем.

Материалы и методы. Проведены исследования неврологического/психомоторного развития у недоношенных детей. Под наблюдением находилось 189 младенцев с диагнозом недоношенности при рождении. Исследования выполнялись на базе отделения реанимации и интенсивной терапии и отделения недоношенных и патологии новорожденных в Республиканской детской клинической больнице (Уфа). Далее в течение 3 лет проводили регулярное наблюдение в кабинете катамнеза в этом же учреждении. Динамическую оценку неврологического и психомоторного состояния выполняли посредством шкал Clinical Adaptive Test и Clinical linguistic and auditory milestone scale, а также тестирования Gross Motor.

Результаты и обсуждение. Установлено, что частота неврологической заболеваемости, касающейся задержки развития, достоверно выше у детей, рожденных в результате экстракорпорального оплодотворения, чем у таковых, зачатых естественным путем. Так, количество детей, отстающих по речевому развитию в возрасте до 1 года, составляет 59,1/59,6 и 52,1/52,3% при диагностировании очень низкой и экстремально низкой массы тела.

Выводы. Динамика среднего коэффициента речевого развития у детей, зачатых искусственно, не достигала (менее 75) нормальных значений к 3 годам, а в контрольной группе происходила нормализация коэффициента речевого развития. Достоверные отличия между детьми с очень низкой или экстремально низкой массой тела отсутствуют.

Ключевые слова: недоношенные дети, ЭКО, психомоторное развитие, экстремально низкая масса тела, очень низкая масса тела

Для цитирования: Дружинина Н.А., Мерзлякова Д.Р., Ахметшин Р.З., Хафизова Н.Р., Ширяева Г.П., Шагарова С.В.

Особенности неврологического и психомоторного развития недоношенных детей, рожденных методом ЭКО и естественным путем. *Медицинский совет.* 2021;(17):24–31. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-24-31>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of neurological and psychomotor development of premature children born by IVF and naturally

Natalya A. Druzhinina✉, druzh51@mail.ru, Dinara R. Merzlyakova, Rustem Z. Akhmetshin, Nailya R. Khafizova,

Galina P. Shiryayeva, Saniya V. Shagarova

Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Republic of Bashkortostan, Russia

Abstract

Introduction. The use of in vitro fertilization methods plays an important role in overcoming the childlessness of families, but they must be combined with the success of nursing premature newborns to increase the effectiveness of assisted reproductive technologies. Children with very or extremely low body weight are at risk of increased rates of infant mortality and disability. The study of the state of health and the analysis of the psychomotor/neurological status of such children is extremely important due to the study of the possibilities of reducing the frequency of negative outcomes.

Aim. A study during the first 3 years of neurological/psychomotor development in premature infants diagnosed with extremely low/very low body weight, born as a result of in vitro fertilization and naturally.

Materials and methods. Studies of neurological/psychomotor development in premature infants have been carried out. The study included 189 infants diagnosed with prematurity at birth. The studies were carried out on the basis of the intensive care unit and the department of prematurity and neonatal pathology at the Republican Children's Clinical Hospital (Ufa). Then, for 3 years, regular observation was carried out in the follow-up room in the same institution. Dynamic assessment of neurological and psychomotor status was performed using the Clinical Adaptive Test and Clinical linguistic and auditory milestone scales, as well as Gross Motor testing.

Results and discussion. It was found that the incidence of neurological morbidity related to developmental delay is significantly higher in children born as a result of in vitro fertilization than in those conceived naturally. Thus, the number of children lagging behind in speech development at the age of up to 1 year is 59.1/59.6 and 52.1/52.3% when diagnosed with very low and extremely low body weight.

Conclusion. The dynamics of the average coefficient of speech development in children conceived artificially did not reach (less than 75) normal values by the age of 3, and in the control group, the coefficient of speech development was normalized. There is no significant difference between very low and extremely low body weight children.

Keywords: premature babies, IVF, psychomotor development, extremely low body weight, very low body weight

For citation: Druzhinina N.A., Merzlyakova D.R., Akhmetshin R.Z., Khafizova N.R., Shiryayeva G.P., Shagarova S.V. Features of neurological and psychomotor development of premature children born by ivf and naturally. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):24–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-24-31>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Статистика, по данным ВОЗ, касающаяся количества бесплодных брачных союзов, показывает тенденцию ухудшения показателей в течение последних 30 лет¹. Она четко прослеживается и в РФ, при этом уровень ежегодного повышения количества бездетных семей достигает 8–19% относительно всего населения репродуктивного возраста. Попытки изменить ситуацию с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) не отличаются высокой эффективностью в связи с многочисленными возможными нарушениями и сопутствующими факторами бесплодия, а также противопоказаниями проведения процедур [1]. Однако технологии экстракорпорального оплодотворения играют важную роль в преодолении бездетности семей [2]. Сочетание ВРТ с успехами выхаживания недоношенных новорожденных позволило значительно улучшить исходы неонатальной интенсивной терапии/реанимации за последние 10 лет [3]. Изучение состояния здоровья и оценка физического, психомоторного, неврологического статуса детей, у которых диагностирована очень/экстремально низкая масса тела, крайне актуально вследствие оценки возможностей снижения повышенных показателей младенческой смертности/инвалидизации. Задержка когнитивных функций в раннем возрасте не всегда приводит к серьезным последствиям в будущем и часто нормализуется с возрастом [4–6]. Клинические подходы, рекомендуемые ВОЗ при развитии данного состояния, затрагивают всевозможные стадии нормализации здоровья таких младенцев (ведение непосредственно родов, интенсивная терапия, выхаживание новорожденных) [7]. Внедрение в практические рекомендации критериев ВОЗ о живорожденности привело к актуализации проблем недоношенности в РФ [8]. Усовершенствуются перинатальные технологии выхаживания младенцев, имевших при рождении экстремально низкую или очень низкую массу тела (ЭНМТ или ОНМТ соответственно), и увеличивается степень живорождения, а следовательно, возникает увеличение доли детей с выраженными неврологическими/психомоторны-

ми нарушениями [9]. Поэтому усугубилась проблема организации «догоняющего роста» у младенцев и возникла необходимость поиска дальнейших решений с помощью специалистов в области неонатологии, педиатрии, неврологии и психологии в направлении исследования/улучшения отдаленных исходов формирования недоношенных детей. Поиск возможностей, касающихся нормализации физического, неврологического и психомоторного развития младенцев с ЭНМТ/ОНМТ, активно проводится специалистами из разных стран с учетом заболеваемости/частоты появления неблагоприятных последствий в зависимости от гестационного возраста [7, 9, 10]². От последнего зависят механизмы нарушения функции головного мозга ребенка в момент рождения, возникает высокая вероятность появления разнообразного спектра повреждений.

Исследования гестационного развития плода показали, что 3-й триместр (24–40 нед. беременности) сопряжен с интенсивным ростом головного мозга, происходит формирование основного числа синапсов, необходимых для нейронных сетей, обеспечивающих взаимосвязи между зонами коры [8, 9]. Для поиска оптимальных подходов, направленных на нормализацию состояния детей, имевших при рождении диагноз «ЭНМТ/ОНМТ», необходимо исследование неврологического и психомоторного развития. Кроме высоких показателей смертности у глубоко недоношенных детей, высок риск инвалидизации в раннем возрасте [10] в связи с достаточно высокой вероятностью несформированности головного мозга. Причины недоношенности включают гипоксические состояния, ишемию, задержки внутриутробного развития, инфекции. Данные факторы провоцируют развитие перивентрикулярной лейкомаляции, в результате возникает риск повреждения волокон нисходящего пирамидного пути, от нормального функционирования которого зависит двигательная функция нижних конечностей. Исходя из данных международных исследований выявлено, что распространенность проявления задержек в формировании ребенка, находящегося на грудном вскармливании, зависит от сроков его рождения: 24, 25, менее 26 и менее 29 нед. (14–39,

¹ Тюмина О.В. Научное обоснование системы мероприятий по совершенствованию медицинской помощи женщинам позднего репродуктивного возраста с бесплодием: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.02.03. М.; 2016. 50 с. Режим доступа: <http://www.dslib.net/medicina/nauchnoe-obosnovanie-sistemy-meropriyatij-po-sovershenstvovaniyu-medicinskoj-pomowi.html>.

² Сахарова Е.С. Система реабилитации детей, рожденных недоношенными, в том числе с низкой и экстремально низкой массой тела: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.08. М.; 2018. 48 с. Режим доступа: <https://www.disserscat.com/content/sistema-abilitatsii-detei-rozhdennykh-ndonoshennymi-v-tom-chisle-s-nizkoi-i-ekstremalno-niz>.

10–30, 4–24 и 11–18% соответственно) [11]³. По данным исследований, около половины глубоко недоношенных детей проходят период задержки развития речи, а в школьном возрасте возникают затруднения в освоении чтения и письма⁴. Применение ЭКО повышает риск нарушений нейроразвития, проявляющегося у каждого пятого младенца с нормальной массой тела [12]. Эффективность выявления младенцев с задержкой развития снижена в связи с неполным формированием единого подхода к мониторингу развития [13]. Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) и гестационный возраст при рождении оказывают доминирующее влияние на выживаемость, показатели формирования нервной системы и развития в возрасте 6 мес. – 3 лет [14, 15]. В США распространенность ЗВУР составляет 10–15%, в России – 2,4–17%, а показатель среди недоношенных детей – 5,6% [16]. Частота патологии увеличивается с уменьшением гестационного возраста при рождении и может достигать 60% среди родившихся недоношенными [17]. Посредством оценки параметров роста плода предпринимаются попытки организации особых стандартов развития для недоношенных младенцев до 64-недельного постменструального возраста, далее приемлемы давно присутствующие в неонатальной практике стандарты ВОЗ по росту детей [18]. Новорожденных обычно оценивают по их весу, однако такие патологии, как задержка роста и истощение, несмотря на общие детерминанты, представляют собой различные фенотипы со своими собственными факторами риска и неонатальными прогнозами [19]. Установлено, что окружность груди у недоношенных детей с ЗВУР и массой тела, не превышающей 1000 г, отличается сниженными показателями при сравнении с новорожденными с нормальным развитием (результаты для гестационного возраста 29–31 нед.) [20], а соотношение веса и длины лучше всего предсказывает жировую (FM) и обезжиренную (FFM) массу новорожденных [21]. Механизмы формирования ЗВУР до конца не ясны. Так, обнаружено также, что накопление подкожного жира и быстрое увеличение толщины кожных складок в период гестации происходит еще до увеличения массы тела [22]. Описаны факторы риска формирования и последствия развития ЗВУР [20]. К первым относятся фетоплацентарная недостаточность тяжелой степени, маловодие и острые респираторные инфекции, осложненные бронхитом, к последним – 1) более длительное использование отделений реанимации и интенсивной терапии, а также аппаратов искусственной вентиляции легких; 2) выраженные изменения показателей общего анализа крови/лейкоформулы в динамике; 3) увеличение частоты кистозной формы перивентрикулярной лейкома-

ляции и бронхолегочной дисплазии тяжелой степени; 4) постнатальная гипотрофия. Ограничения роста и воспаления повышают риск появления ряда осложнений, в т. ч. бронхолегочной дисплазии, преждевременный разрыв околоплодных оболочек, низкий балл по шкале Апгар, необходимость реанимации [23]. Различают пери- (внутриутробная гибель, асфиксия, меконияльная аспирация) и неонатальные (гипотермия, гипогликемия, гипокальциемия, полиглобулия, желтуха) осложнения недоношенности [24, с. 153]. Рассматриваются варианты взаимозависимости диеты и состава микробиоты при увеличении веса у детей со ЗВУР [25], а также влияние раннего потребления высокого белка и достаточного питания по калорийности во время гестационного и постнатального периодов для предотвращения ограничения роста [26, 27]. Неблагоприятные прогностические признаки нарушений развития у недоношенных детей включают выраженное угнетение центральной нервной системы, судорожный синдром, мышечную гипер-/гипотонию [28]. Важные процессы межнейронной организации и интенсивной миелинизации происходят не в утробе, а в сложных условиях постнатальной адаптации, поэтому у недоношенных детей проявляются двигательные, познавательные, нейросенсорные и поведенческие нарушения, а также расстройства аутистического спектра [29]. Изучение неврологического и психомоторного развития недоношенных детей представляет научный интерес в области педиатрии, при этом важно провести сравнение процесса развития младенцев, рожденных методом ЭКО и зачатых естественным путем.

ЦЕЛЬ НАСТОЯЩЕЙ РАБОТЫ

Исследование в течение первых 3 лет неврологического/психомоторного развития у недоношенных детей с диагнозом «ЭНМТ/ОНМТ», рожденных в результате ЭКО и естественным путем.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проводили в 2017–2020 гг., а диапазон оценки неврологического/психомоторного развития включал период с 3 мес. и до 3 лет. Под наблюдением находилось 189 детей с диагнозом недоношенности при рождении. Проводили сравнение основной и контрольной групп, включающих детей с диагнозом недоношенности, появившихся на свет после ЭКО ($n = 101$) и естественного зачатия ($n = 88$) соответственно. В процессе динамического исследования в основной и контрольной группах младенцы были разделены с учетом исходной массы тела (табл. 1).

Исследования выполняли в Республиканской детской клинической больнице (РДКБ) г. Уфы. Состояние новорожденных оценивали на базе отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и отделения недоношенных и патологии новорожденных (ОниПН). Далее в течение 3 лет проводили регулярное наблюдение младенцев в кабинете катамнеза РДКБ. Масса тела при рождении составила у всех менее 1 500 г в обеих группах.

³ Сахарова Е.С. Система реабилитации детей, рожденных недоношенными, в том числе с низкой и экстремально низкой массой тела: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.08. М.; 2018. 48 с. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/sistema-abilitatsii-detei-rozhdennykh-nedonoshennymi-v-tom-chisle-s-nizkoi-i-ekstremalno-niz>; Паюк И.И. Интегрированная оценка состояния здоровья детей, рожденных после применения метода экстракорпорального оплодотворения: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08. Минск; 2012. 19 с. Режим доступа: <http://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/1324/%D0%90-5293%20%28%D0%9F%D0%BE%D0%BB%D0%BD%D1%8B%D0%B9%20%D1%82%D0%B5%D0%BA%D1%81%D1%82%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

⁴ Паюк И.И. Интегрированная оценка состояния здоровья детей, рожденных после применения метода экстракорпорального оплодотворения: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08. Минск; 2012. 19 с. Режим доступа: <http://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/1324/%D0%90-5293%20%28%D0%9F%D0%BE%D0%BB%D0%BD%D1%8B%D0%B9%20%D1%82%D0%B5%D0%BA%D1%81%D1%82%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

Динамическую оценку неврологического и психомоторного состояния недоношенных детей выполняли с помощью шкал CAT/CLAMS (Clinical Adaptive Test/Clinical linguistic and auditory milestone scale), а также теста Gross Motor (GM), утвержденных Американской академией педиатрии и широко распространенных в мировой практике [30].

На базе используемых в исследовании шкал CAT, CLAMS и GM проводили решение наглядных задач, речевых задач и макромоторики соответственно. В результате определяли возраст развития ребенка с учетом его навыков, отражающий уровень функциональной зрелости. В итоге проводилось сопоставление с хронологическим возрастом ребенка и принималось решение о соответствии/несоответствии. Количественно данное сравнение выражалось с помощью коэффициента развития (КР), рассчитываемого с использованием уравнения:

$$КР = \text{возраст развития} / \text{возраст по хронологии} \times 100.$$

Интерпретацию полученных показателей проводили по следующим критериям с расчетом коэффициента для трех вышеуказанных тестов по отдельности (табл. 2). Статистический анализ полученных результатов выполняли посредством программы Statistica 6. В процессе обработки данных применяли методы корреляционного анализа, для выявления достоверности отличий между группами использовали коэффициент Стьюдента. Различия в группах/подгруппах считали статистически достоверными в случае $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По нашим данным (рис. 1–4), частота неврологической заболеваемости у недоношенных детей, имевших ОНМТ/ЭНМТ при рождении, выше у группы, появившейся после ЭКО. Очевидно, это связано с более высокой распространенностью патологий в перинатальном периоде и с более выраженными гинекологическими проблемами у матерей. Результаты детей основной группы, выявляемые в течение 3 лет их жизни, показали большую ($p < 0,005$) выражен-

● **Таблица 1.** Разделение исследуемых детей с учетом варианта зачатия и массы тела

● **Table 1.** Distribution of the studied children depending on conception method and body weight

Группы	Подгруппы по массе тела	Диагноз	n
Основная (после ЭКО)	1000–1500 г	ОНМТ	52
	<1000	ЭНМТ	49
Контрольная (после естественных родов)	1000–1500 г	ОНМТ	46
	<1000	ЭНМТ	42

● **Таблица 2.** Критерии оценки уровня развития

● **Table 2.** Criteria for assessing the level of development

Коэффициент развития	Оценка соответствия психомоторного и фактического возраста
≤ 75	Соответствие развитию
> 75	Отставание в развитии
Сравнение коэффициентов по тестам	Совпадение коэффициентов – норма Различные показатели – диссоциация развития

ность и распространенность задержек этапов развития, чем для детей в контрольной группе. Особенно данная тенденция была выражена у детей с ОНМТ, рожденных после ЭКО. Доля детей с задержкой этапов развития, представленная отдельными столбцами в рисунках, определялась с учетом речевого, познавательного и моторного развития, выявленного с помощью трех вышеуказанных шкал. Отдельно рассматривали показатели улучшения разных направлений развития детей к 3 годам.

Расчет достоверности отличий между полученными данными включал сравнение показателей между разными группами (табл. 3). Из данных в табл. 3 видно, что по задержке этапов развития показатели среди детей, рожденных после ЭКО и зачатых естественным путем, достоверно ($p < 0,001$) различаются.

● **Рисунок 1.** Структура неврологических патологий к возрасту 1 год для группы контроля

● **Figure 1.** Structure of neurological pathologies that have been developed by the age of 1 for the control group

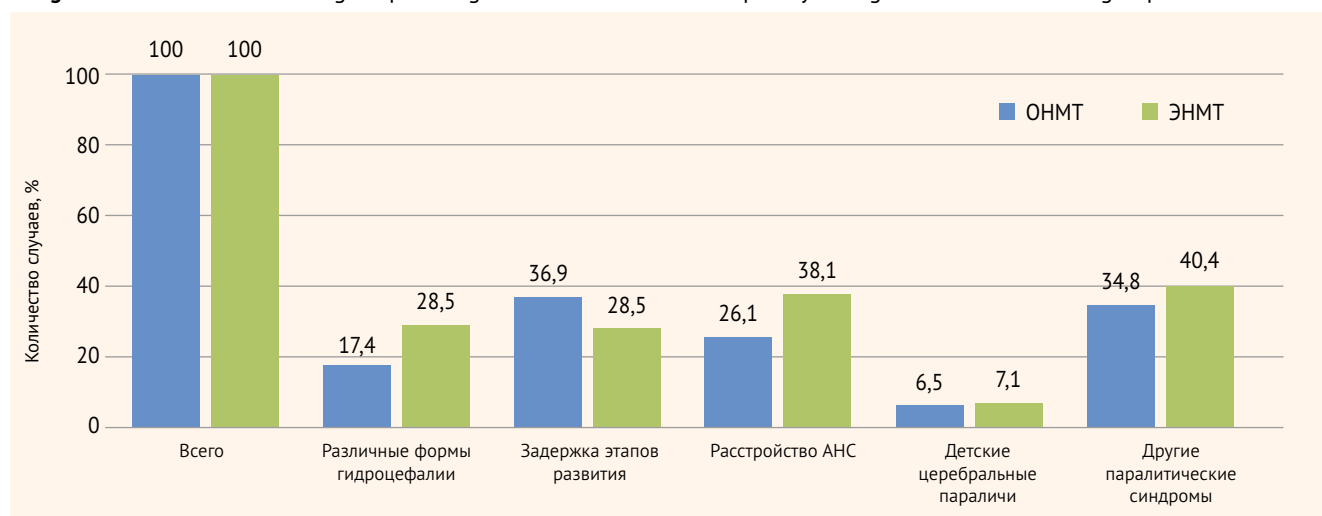


Рисунок 2. Структура неврологических патологий к возрасту 1 год для основной группы

Figure 2. Structure of neurological pathologies that have been developed by the age of 1 for the treatment group

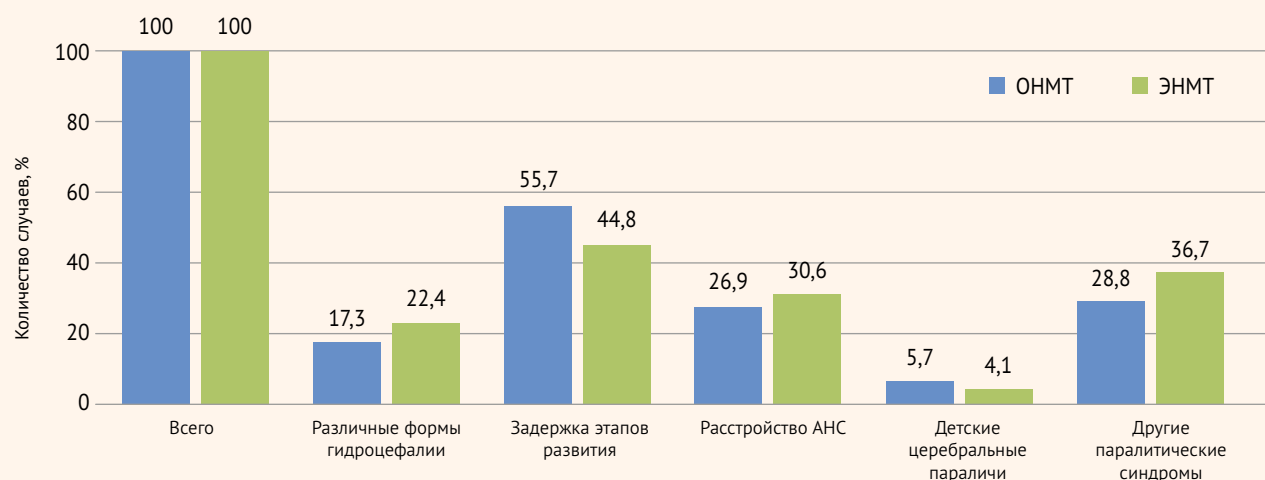


Рисунок 3. Структура неврологических патологий к возрасту 3 года для группы контроля

Figure 3. Structure of neurological pathologies that have been developed by the age of 3 for the control group

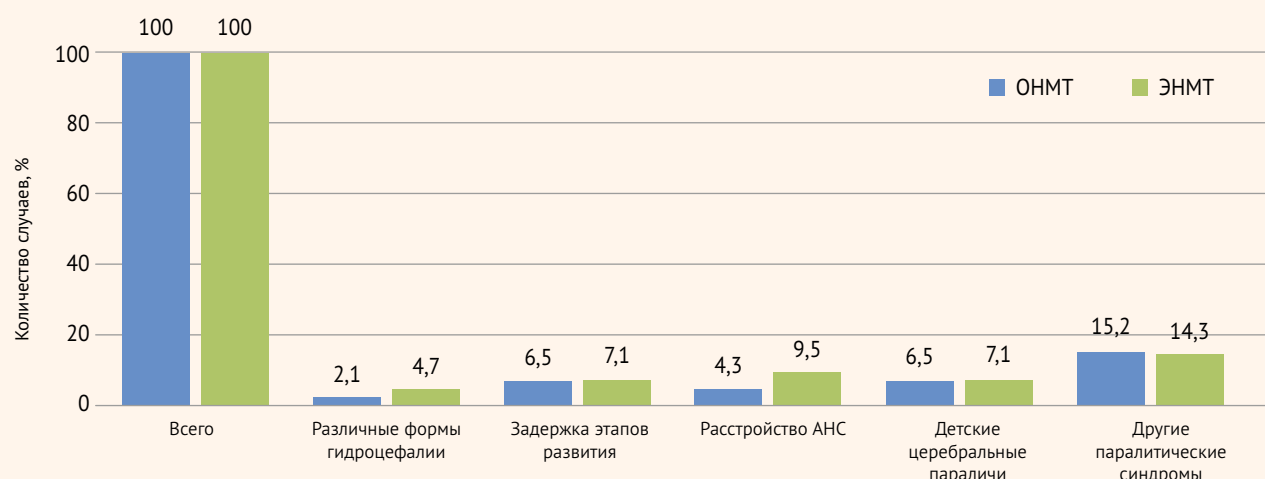
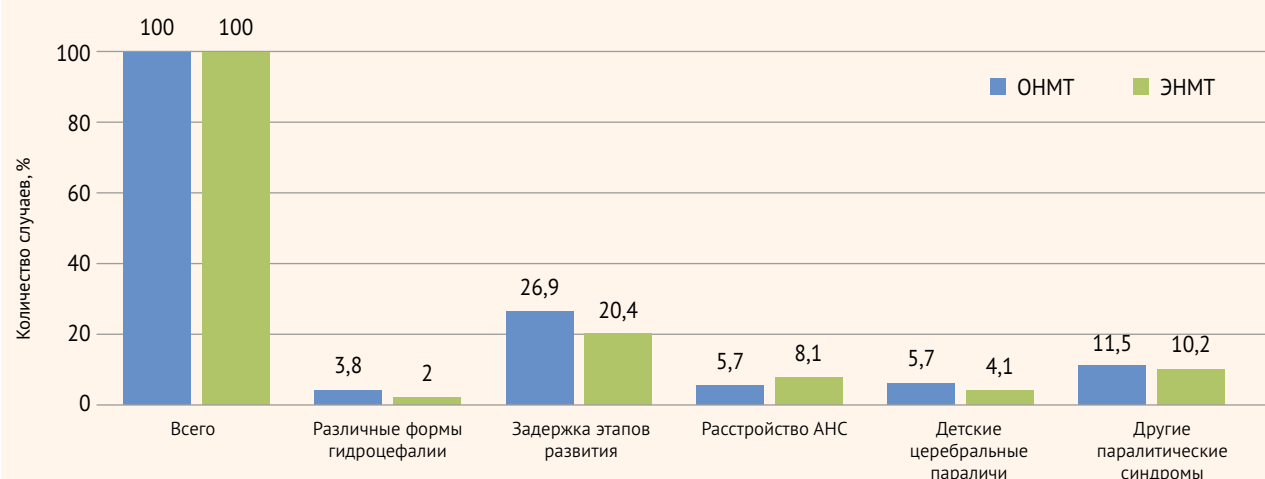


Рисунок 4. Структура неврологических патологий к году у детей основной группы

Figure 4. Structure of neurological pathologies that have been developed by the age of 1 in children of the treatment group



● **Таблица 3.** Оценка достоверности отличий по различным формам патологий между группами детей

● **Table 3.** Assessment of the reliability of differences in various forms of pathologies between groups of children

Патологии	В год	В 3 года	Достоверности различий
Различные формы гидроцефалии	p1 = 0,876 p2 = 0,465 p3 = 0,625	p1 = 0,194 p2 = 0,725 p3 = 0,864	p1 – между показателями детей с ОНМТ и ЭНМТ (ЭКО) p2 – между показателями детей с ОНМТ и ЭНМТ (естественное зачатие) p3 – между показателями детей после ЭКО и рожденных естественным путем
Задержка этапов развития	p1 = 0,537 p2 = 0,284 p3 = 0,009	p1 = 0,447 p2 = 0,847 p3 = 0,001	
Расстройство автономной НС	p1 = 0,986 p2 = 0,454 p3 = 0,644	p1 = 0,800 p2 = 0,894 p3 = 0,975	
Детские церебральные параличи	p1 = 0,681 p2 = 0,929 p3 = 0,539	p1 = 0,681 p2 = 0,929 p3 = 0,539	
Другие параличические синдромы	p1 = 0,673 p2 = 0,577 p3 = 0,490	p1 = 0,442 p2 = 0,516 p3 = 0,426	

Исследования количества детей с низким показателем речевого развития в течение первых 3 лет жизни включены в *табл. 4*. Как видно из окончательных результатов, средний коэффициент развития постепенно увеличивается, при этом к 36 мес. для недоношенных детей после ЭКО. Установлено, что количество детей, отстающих по речевому развитию в возрасте до 1 года, составляет 52,1/52,3 и 59,1/59,6% при диагностировании ОНМТ/ЭНМТ в контрольной и основной группах соответственно.

Таким образом, после ЭКО наблюдается тенденция более высокой частоты развития речевого отставания. К 2–3 годам в контрольной группе происходила нормализация коэффициента речевого развития, а в основной показатель оставался ниже (менее 75) требуемых значений. Оценка коэффициента познавательного развития показала наличие низких результатов к году жизни в каждой из групп примерно для половины с ОНМТ/ЭНМТ (54,7/56,5 и 57,6/59,1% для контрольной и основной групп соответственно). К 2–3 годам показатель познавательного развития нормализуется (более 75). По нашим данным, для половины исследованных детей с ОНМТ/ЭНМТ (47,8/50,0 и 53,8/51,0% для контрольной и основной групп соответственно) характерны низкие средние коэффициенты моторного развития без достоверного различия. К 2 и 3 годам отмечалась нормализация коэффициента моторного развития (более 75%) без выявления достоверных статистических различий.

● **Таблица 4.** Динамика среднего коэффициента речевого развития у недоношенных детей

● **Table 4.** Changes in average speech development coefficient in premature babies

Возраст, мес.	Контрольная группа (естественное зачатие)		Основная группа (после ЭКО)	
	ОНМТ	ЭНМТ	ОНМТ	ЭНМТ
3	67,2	65,5	64,8	63,1
6	70,2	69,3	66,8	65,2
9	70,5	70,0	70,5	68,8
12	71,1	72,0	69,7	71,0
18	70,9	73,0	70,7	70,3
24	71,3	74,5	70,7	71,5
30	74,4	75,1	72,0	72,2
36	74,4	75,1	72,0	72,2

Примечание. Данные получены по шкале КАТ/КЛАМС.

ВЫВОДЫ

При исследовании недоношенных детей с ОНМТ/ЭНМТ, рожденных после ЭКО, обнаружены неврологические нарушения, возникающие в связи с задержкой этапов развития. Признаки последних включали задержку речи и психоэмоциональную нестабильность. Недоношенные дети независимо от способа (естественно/посредством ЭКО) зачатия до года характеризовались сниженными коэффициентами психомоторного развития, к 3 годам показатели познавательного и моторного статуса соответствовали норме. Коэффициент речевого развития у детей, рожденных методом ЭКО, более низкий и определяет тяжесть/длительность неврологической патологии перинатального поражения ЦНС (задержка этапов развития/речи). Данная группа детей нуждается в квалифицированном медицинском наблюдении с разработкой индивидуальной схемы наблюдения/лечения с обязательным проведением комплексной реабилитации согласно возрасту ребенка. В литературе отмечено, что внедрение новых репродуктивных технологий позволяет минимизировать различия от результатов психомоторного формирования детей с ОНМТ/ЭНМТ, зачатых естественным путем [31].

Поступила / Received 29.04.2021
Поступила после рецензирования / Revised 25.05.2021
Принята в печать / Accepted 05.06.2021

Список литературы

- Ерленова С.Е., Аубакир А.Н., Жусупбек М.Б., Куламетова С.Ж., Кожанова А.И., Танабаева Ш.Б., Манучехр А.Т. Современные методы диагностики и лечения бесплодного брака. *Вестник КазНМУ*. 2017;(4):3–6. Режим доступа: <https://kaznmu.kz/press/wp-content/uploads/2018/02/Вестник-КазНМУ-№4-2017.pdf>.
- Doornbos M.E., Mass S.M., McDonnell J., Vermeiden J.P., Hennekam R.C. Infertility, assisted reproduction technologies and imprinting disturbances: a Dutch study. *Hum Reprod*. 2017;22(9):2476–2480. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem172>.
- Авдеева Р.А., Старых Э.Ф., Прокопцева Н.Л., Неймах Е.Г. *Патологии у новорожденных детей*. Ростов н/Д: Феникс; Красноярск: Издательские проекты; 2007. 208 с.
- Мерзлова Н.Б., Курносоев Ю.В., Винокурова Л.Н., Батулин В.И. Катамнез детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Фундаментальные исследования*. 2013;(3):121–125. Режим доступа: <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=31160>.
- Фатыхова Н.Р., Прусаков В.Ф. Неврологические проблемы детей, рожденных с экстремально низкой массой тела. *Практическая медицина*. 2010;7(46):136.

- Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/nevrologicheskie-problemy-u-detey-rozhdennyh-s-ekstremalno-nizkoy-massoy-tela>.
- Артюхов И.П., Цхай В.Б., Капитонов В.Ф. Семейные и медицинские проблемы, связанные с рождением и выхаживанием детей, родившихся с экстремально низкой массой тела. *Сибирское медицинское обозрение*. 2011;(3): 98–103. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16377023>.
 - Хмилевская С.А., Зрячкин Н.И., Щербатюк Е.С., Ермолаева Е.И., Реброва А.А. Современное состояние проблемы выхаживания глубоконедоношенных детей. *Педиатр*. 2017;8(2):81–88. <https://doi.org/10.17816/PED8281-88>.
 - Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А., Зиборова М.И. Недоношенность как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 2. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(4):37–42. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-4-37-42>.
 - Чарипова Б.Т., Чистякова Г.Н., Тарасова М.Н., Ремизова И.И. Клиническая характеристика детей с экстремально низкой массой тела при рождении. *Уральский медицинский журнал*. 2010;(5):147–151. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15256252>.
 - Ахмадеева Э.Н., Валиулина А.Я., Нурлыгаяновна Л.Р. Коэффициент развития по шкале КАТ/КЛАМС у детей, перенесших неонатальную реанимацию. В: Баранов А.А. (ред.). В: *Актуальные проблемы педиатрии: материалы XII конгресса педиатров России*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 18.
 - Glass H.C., Costarino A.T., Stayer S.A., Brett C.M., Cladis F., Davis P.J. Outcomes for Extremely Premature Infants. *Anesth Analg*. 2015;120(6):1337–1351. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000705>.
 - Johnson S., Wolke D., Hennessy E., Marlow N. Educational outcomes in extremely preterm children: neuropsychological correlates and predictors of attainment. *Dev Neuropsychol*. 2011;36(1):74–95. <https://doi.org/10.1080/87565641.2011.540541>.
 - Hirst J., Villar J., Kennedy S., Bhutta Z. Being born stunted and/or wasted need not be inevitable. *International Pediatric Association Newsletter Year*. 2015;12(1):112–114. Available at: https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/466?locale=en_US.
 - Ross M.G., Smith C.V. Fetal Growth Restriction. *Obstetrics and Gynecology*. 2020. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/261226-overview>.
 - Levine T.A., Grunau R.E., McAuliffe F.M., Pinnamaneni R., Foran A., Alderdice F.A. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review. *Pediatrics*. 2015;135(1):126–141. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1143>.
 - Савельева Г.М., Шалина Р.И., Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Курцер М.А. *Акушерство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 656 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970418956.html>.
 - Горбань Т.С., Дегтярева М.В., Бабак О.А., Воронцова Ю.Н. Особенности течения неонатального периода у недоношенных новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития. *Вопросы практической педиатрии*. 2011;6(6):8–13. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17330530>.
 - Villar J., Giuliani F., Bhutta Z.A., Bertino E., Ohuma E.O., Ismail L.C. et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet Glob Health*. 2015;3(11):e681–e691. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(15\)00163-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(15)00163-1).
 - Victora C.G., Villar J., Barros F.C., Bertino E., Noble J.A., Purwar M. et al. Anthropometric characterization of impaired fetal growth: risk factors for and prognosis of newborns with stunting or wasting. *JAMA Pediatr*. 2015;169(7):e151431. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.1431>.
 - Близнецова Е.А., Антонова Л.К., Кулакова Н.И. Особенности течения неонатального периода у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2017;(3):83–88. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29953710>.
 - Villar J., Puglia F., Fenton T., Cheikh I.L., Staines-Urias E., Giuliani F. et al. Body composition at birth and its relationship with neonatal anthropometric ratios: the Newborn Body Composition Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Pediatr Res*. 2017;82(2):305–316. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.52>.
 - Okada T., Takahashi S., Nagano N., Yoshikawa K., Usukura Y., Hosono S. Early postnatal alteration of body composition in preterm and small for gestational-age infants: implications of catch-up fat. *Hosono Pediatr Res*. 2015;77(1–2):136–142. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.164>.
 - Eriksson L., Haglund B., Odling V., Altman M., Ewald U., Kieler H. Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr*. 2015;104(3):259–263. <https://doi.org/10.1111/apa.12888>.
 - Рооз Р., Генцель-Боровичени О., Прокитте Г. *Неонатология. Практические рекомендации*. М.: Медицинская литература; 2011. 592 с.
 - Tidjani A.M., Lagier J.C., Raoult D. Diet influence on the gut microbiota and dysbiosis related to nutritional disorders. *Human Microbiome Journal*. 2016;1:3–11. <https://doi.org/10.1016/j.humic.2016.09.001>.
 - Boubred F., Jamin A., Buffat C., Daniel L., Borel P., Boudry G. et al. Neonatal high protein intake enhances neonatal growth without significant adverse renal effects in spontaneous IUGR piglets. *Physiol Rep*. 2017;5(10):e13296. <https://doi.org/10.14814/phy2.13296>.
 - Халецкая О.В., Суслова М.А., Яцышина Е.Е., Федорина Н.А. Подходы по оптимизации питания и физического развития у недоношенных новорожденных на втором этапе выхаживания. *Медицинский альманах*. 2018;(3):42–44. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/podhody-po-optimizatsii-pitaniya-i-fizicheskogo-razvitiya-u-nedonoshennyh-novorozhdennyh-na-vtorom-etape-vykhazhivaniya>.
 - Кривецкая Л.В. Недоношенные дети: факторы риска, отдаленные последствия. *Проблемы здоровья и экологии*. 2018;(2):15–19. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35292532>.
 - Заваденко Н.Н., Ефимов М.С., Заваденко А.Н., Щедеркина И.О., Давыдова Л.А., Дороничева М.М. Нарушения нервно-психического развития у недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015;94(5):142–148. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/348/2015_5_4435.pdf.
 - Ахмадеева Э.Н., Латыпова Ф.М. Особенности психомоторного развития детей, перенесших оперативное лечение в раннем неонатальном периоде. *Вестник современной клинической медицины*. 2013;6(1):17–19. Режим доступа: http://vskmjournals.org/images/Files/Issues_Archive/2013/Issue_1/VSKM_2013_N_1_p17-19.pdf.
 - Копылова И.В., Витязева И.И. Здоровье и эндокринный статус детей, рожденных с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). *Проблемы эндокринологии*. 2012;58(1):54–60. <https://doi.org/10.14341/probl201258154-60>.

References

- Erkenova S.E., Aubakir A.N., Jusupbek M.B., Kulametova S.Zh., Kozhanova A.I., Tanabayeva Sh.B., Manuchehr A.T. Modern methods of diagnosis and treatment of infertile marriage. *Vestnik KazNMU*. 2017;(4):3–6. (In Russ.) Available at: <https://kaznmu.kz/press/wp-content/uploads/2018/02/Вестник-КазНМУ-№4-2017.pdf>.
- Doornbos M.E., Mass S.M., McDonnell J., Vermeiden J.P., Hennekam R.C. Infertility, assisted reproduction technologies and imprinting disturbances: a Dutch study. *Hum Reprod*. 2017;22(9):2476–2480. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem172>.
- Avdeeva R.A., Starich E.F., Prokoptseva N.L., Neymakh E.G. *Pathologies at newborn children*. Rostov-on-Don: Phoenix; Krasnoyarsk: Publishing projects; 2007. 208 p. (In Russ.)
- Merzlova N.B., Kurnosov Yu.V., Vinokurova L.N., Baturin V.I. Follow-up of children born with very low and extremely low body weight. *Fundamental'nyye issledovaniya = Fundamental Research*. 2013;(3):121–125. (In Russ.) Available at: <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=31160>.
- Fatykhova N.R., Prusakov V.F. Neurological problems of children born with extremely low body weight. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2010;7(46):136. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/nevrologicheskie-problemy-u-detey-rozhdennyh-s-ekstremalno-nizkoy-massoy-tela>.
- Artyukhov I.P., Tskhay V.B., Kapitonov V.F. Family and medical problems associated with the birth and care of children born with extremely low body weight. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*. 2011;(3):98–103. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16377023>.
- Khmilevskaya S.A., Zryachkin N.I., Shcherbatyuk Ye.S., Ermolaeva E.I., Rebrova A.A. The current state of the problem of nursing deeply premature babies. *Pediatr = Pediatrician (St Petersburg)*. 2017;8(2):81–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PED8281-88>.
- Sakharova Ye.S., Keshishyan Ye.S., Alyamovskaya G.A., Ziborova M.I. Prematurity as a medical and social health problem. Part 2. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(4):37–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-4-37-42>.
- Charipova B.T., Chistyakova G.N., Tarasova M.N., Remizova I.I. Clinical characteristics of children with extremely low birth weight. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal*. 2010;(5):147–151. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15256252>.
- Akhmadeyeva E.N., Valiulina A.Ya., Nurylgayanovna L.R. Development coefficient on the CAT/CLAMS scale in children who underwent neonatal resuscitation. In: Baranov A.A. (ed.). In: *Actual problems of pediatrics: Collection of materials of the XII Congress of Russian Pediatricians*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. pp. 18. (In Russ.)
- Glass H.C., Costarino A.T., Stayer S.A., Brett C.M., Cladis F., Davis P.J. Outcomes for Extremely Premature Infants. *Anesth Analg*. 2015;120(6):1337–1351. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000705>.
- Johnson S., Wolke D., Hennessy E., Marlow N. Educational outcomes in extremely preterm children: neuropsychological correlates and predictors of attainment. *Dev Neuropsychol*. 2011;36(1):74–95. <https://doi.org/10.1080/87565641.2011.540541>.

13. Hirst J, Villar J, Kennedy S, Bhutta Z. Being born stunted and/or wasted need not be inevitable. *International Pediatric Association Newsletter Year*. 2015;12(1):112–114. Available at: https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/466?locale=en_US.
14. Ross M.G., Smith C.V. Fetal Growth Restriction. *Obstetrics and Gynecology*. 2020. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/261226-overview>.
15. Levine T.A., Grunau R.E., McAuliffe F.M., Pinnamaneni R., Foran A., Alderdice F.A. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review. *Pediatrics*. 2015;135(1):126–141. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1143>.
16. Savel'yeva G.M., Shalina R.I., Sichinava L.G., Panina O.B., Kurtser M.A. *Obstetrics*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 656 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970418956.html>.
17. Gorban' T.S., Degtyareva M.V., Babak O.A., Vorontsova Yu.N. Features of the course of the neonatal period in premature newborns with intrauterine growth retardation. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2011;6(6):8–13. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17330530>.
18. Villar J., Giuliani F., Bhutta Z.A., Bertino E., Ohuma E.O., Ismail L.C. et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet Glob Health*. 2015;3(11):e681–e691. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(15\)00163-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(15)00163-1).
19. Victora C.G., Villar J., Barros F.C., Bertino E., Noble J.A., Purwar M. et al. Anthropometric characterization of impaired fetal growth: risk factors for and prognosis of newborns with stunting or wasting. *JAMA Pediatr*. 2015;169(7):e151431. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.1431>.
20. Bliznetsova E.A., Antonova L.K., Kulakova N.I. Features of the course of the neonatal period in premature infants with intrauterine growth retardation. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Neonatology: News, Opinions, Training*. 2017;3(3):83–88. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29953710>.
21. Villar J., Puglia F., Fenton T., Cheikh I.L., Staines-Urias E., Giuliani F. et al. Body composition at birth and its relationship with neonatal anthropometric ratios: the Newborn Body Composition Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Pediatr Res*. 2017;82(2):305–316. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.52>.
22. Okada T., Takahashi S., Nagano N., Yoshikawa K., Usukura Y., Hosono S. Early postnatal alteration of body composition in preterm and small for gestational-age infants: implications of catch-up fat. *Hosono Pediatr Res*. 2015;77(1–2):136–142. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.164>.
23. Eriksson L., Haglund B., Odland V., Altman M., Ewald U., Kieler H. Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr*. 2015;104(3):259–263. <https://doi.org/10.1111/apa.12888>.
24. Roosz R., Gentsel'-Borovicheni O., Prokitt G. *Neonatology. Practical advice*. Moscow: Medical literature; 2011. 592 p. (In Russ.).
25. Tidjani A.M., Lagier J.C., Raoult D. Diet influence on the gut microbiota and dysbiosis related to nutritional disorders. *Human Microbiome Journal*. 2016;1:3–11. <https://doi.org/10.1016/j.humic.2016.09.001>.
26. Boubred F., Jamin A., Buffat C., Daniel L., Borel P., Boudry G. et al. Neonatal high protein intake enhances neonatal growth without significant adverse renal effects in spontaneous IUGR piglets. *Physiol Rep*. 2017;5(10):e13296. <https://doi.org/10.14814/phy2.13296>.
27. Khaletskaya O.V., Suslova M.A., Yatsyshina Ye.Ye., Fedorina N.A. Approaches to optimize nutrition and physical development in premature newborns at the second stage of nursing. *Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac*. 2018;3(42–44). (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/podhody-po-optimizatsii-pitaniya-i-fizicheskogo-razvitiya-u-nedonoshennyh-novorozhdennykh-na-vtorom-etape-vykhazhivaniya>.
28. Krivitskaya L.V. Premature babies: risk factors, long-term consequences. *Problemy zdorov'ya i ekologii = Health and Ecology Problems*. 2018;2(15–19). (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35292532>.
29. Zavadenko N.N., Efimov M.S., Zavadenko A.N., Shchederkina I.O., Davydova L.A., Doronicheva M.M. Disorders of neuropsychic development in premature infants with low and extremely low birth weight. *Pediatrics. Zhurnal im G.N. Speranskogo = Pediatrics*. 2015;94(5):142–148. (In Russ.) Available at: <https://pediatricsjournal.ru/archive?show=348§ion=4435>.
30. Akhmadeyeva E.N., Latypova F.M. Psychomotor development of children with esophageal atresia. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = Bulletin of Modern Clinical Medicine*. 2013;6(1):17–19. (In Russ.) Available at: http://vskmjournal.org/images/Files/Issues_Archive/2013/Issue_1/VSKM_2013_N_1_p17-19.pdf.
31. Kopylova I.V., Vityazeva I.I. Health and endocrine status of children born using assisted reproductive technologies (literature review). *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2012;58(1):54–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201258154-60>.

Информация об авторах:

Дружинина Наталья Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии с курсом Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-1890-2470>; druzh51@mail.ru

Мерзлякова Динара Рафкатовна, аспирант кафедры педиатрии с курсом Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; врач-педиатр кабинета катаннеза, Республиканская детская клиническая больницы; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; 450054, Россия, Уфа, ул. Комсомольская, д. 149/2–39; <https://orcid.org/0000-0001-9037-7124>; Dinara-merzlyakova@mail.ru

Ахметшин Рустэм Закиевич, к.м.н., заведующий кафедрой педиатрии с курсом Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-5241-6022>; rzrdb@gmail.com

Хафизова Наиля Римовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-1452-9998>; nailjak@yandex.ru

Ширяева Галина Павловна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии с курсом Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8137-4463>; GPShiryaeva@yandex.ru

Шагарова Саня Валеевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии с курсом Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-6357-0789>; Valeeva-47@mail.ru

Information about the authors:

Natalya A. Druzhinina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics with a course of Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1890-2470>; druzh51@mail.ru

Dinara R. Merzlyakova, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics with a course of Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; Pediatrician of the Follow-Up Room of the Republican Children's Clinical Hospital; 149/2-39, Komsomolskaya St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9037-7124>; Dinara-merzlyakova@mail.ru

Rustem Z. Akhmetshin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatrics with a course of Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5241-6022>; rzrdb@gmail.com

Nailya R. Khafizova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics with a course of Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1452-9998>; nailjak@yandex.ru

Galina P. Shiryaeva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics with a course of Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Republic of Bashkortostan, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8137-4463>; GPShiryaeva@yandex.ru

Saniya V. Shagarova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics with a course of Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Republic of Bashkortostan, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6357-0789>; Valeeva-47@mail.ru

Нарушения пищевого поведения у детей раннего возраста: современные подходы к диагностике и коррекции

Е.В. Павловская, <https://orcid.org/0000-0002-4505-397X>, elena_pavlovsky@rambler.ru

Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 115446, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 21

Резюме

Нарушения пищевого поведения у детей раннего и дошкольного возрастов являются весьма актуальной проблемой в современной педиатрии в связи с высокой распространенностью и негативными последствиями для здоровья и развития детей из-за хронического дефицита нутриентов при отсутствии своевременного выявления и адекватной коррекции. Наиболее частые нарушения, затрудняющие процесс кормления, – избирательность в пище, снижение аппетита и страх перед приемом пищи. Коррекция нарушений пищевого поведения у детей раннего возраста – длительный процесс, в ходе которого целесообразна постановка краткосрочных целей для достижения благоприятного исхода в перспективе. В начальной фазе первоочередной задачей является выявление тревожных признаков (красных флагов), представляющих опасность для детей. Лечение должно быть комплексным и направленным в первую очередь на психологическую сторону проблемы с одновременной коррекцией питания при необходимости. В статье представлен современный подход к ведению пациентов с наиболее распространенными трудностями при кормлении в амбулаторной педиатрической практике. Данный подход предусматривает исключение тревожных признаков соматической и психоневрологической патологии, оценку развития оральной моторики, нутритивного статуса детей и выявление патологических типов кормления. В настоящее время выделяют четыре основных стиля кормления: внимательный (авторитетный), контролирующий (авторитарный), потакающий и невнимательный. Терапевтическая тактика зависит от ведущего нарушения пищевого поведения. Рекомендации по коррекции аппетита зависят от ведущей причины его нарушения. Обеспечение ребенка необходимыми нутриентами путем назначения пищевого страхования при помощи включения в рацион изокалорийных продуктов, содержащих полноценный белок и микронутриенты, позволяет снизить тревожность родителей и избежать использования принудительных тактик кормления.

Ключевые слова: аппетит, дети, трудности при кормлении, избирательный аппетит, снижение аппетита, пищевое поведение

Для цитирования: Павловская Е.В. Нарушения пищевого поведения у детей раннего возраста: современные подходы к диагностике и коррекции. *Медицинский совет*. 2021;(17):32–39. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-2>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Feeding disorders in children: modern approaches to diagnosis and management

Elena V. Pavlovskaya, <https://orcid.org/0000-0002-4505-397X>, elena_pavlovsky@rambler.ru

Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 21, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115446, Russia

Abstract

Feeding disorders in young and preschool-age children are a very important problem in modern pediatrics due to the high prevalence and negative consequences for the health and development of children due to chronic nutritional deficiency. Correction of feeding disorders in young children is a long-term process, during which it makes most sense to set short-term goals to reach a favourable outcome in the perspective.

In the initial phase, the primary goal is to identify warning signs ("red flags") that pose a risk to children. The prevailing disorders that make feeding difficult are food selectivity, decreased appetite and fear of eating. Treatment should be complex and aimed, first of all, at the psychological side of the problem, with simultaneous correction of nutrition if necessary. The article presents a modern approach to the management of patients with the most common difficulties in feeding in outpatient pediatric practice. This approach provides for the exclusion of alarming signs of somatic and psychoneurological pathology, assessment of oral motor skills, the nutritional status of children and the identification of pathological types of feeding.

At present time, there are four main feeding styles: mindful (authoritative), supervising (authoritarian), indulging and uninvolved. Therapeutic tactics depend on the leading disorder of the eating behaviour. Recommendations for appetite correction depend on the underlying cause of its disorder. Providing the child with the necessary nutrients by prescribing "feeding insurance" through the inclusion of isocaloric food products containing native protein and micronutrients into the food ration, which enables the parents to reduce anxiety and avoid the use of forced feeding approaches.

Keywords: appetite, children, feeding difficulties, selective appetite, decreased appetite, eating behavior

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения аппетита и пищевого поведения у детей, затрудняющие процесс кормления, часто встречаются в рутинной педиатрической практике. Трудности при кормлении представляют собой широкий спектр нарушений: от мнимого снижения аппетита вследствие непонимания родителями особенностей развития детей до тяжелых соматических и психических заболеваний, требующих применения зондового питания. Недостаточная информированность педиатров о проблеме нарушений пищевого поведения в раннем и дошкольном возрасте препятствует своевременному выявлению и коррекции этих состояний. При отсутствии своевременного вмешательства трудности при кормлении детей могут приводить к макро- и микронутриентной недостаточности, задержке процессов роста и развития, затруднению формирования когнитивных и социальных навыков.

В последнее десятилетие в результате активного изучения нарушений приема пищи у детей были предложены различные концепции по диагностике и коррекции расстройств кормления [1, 2]. В связи с тем, что процесс кормления зависит от множества факторов, к его нарушению могут приводить разные причины. Несмотря на то что многие дети с нарушениями при кормлении требуют мультидисциплинарного вмешательства, комплексный подход не является необходимым для всех пациентов без исключения [3].

В 2013 г. группой специалистов по изучению психического здоровья был принят консенсус по диагностическим критериям нарушения кормления у детей раннего возраста, которое было предложено назвать избегающим ограничительным расстройством приема пищи (Avoidant Restrictive Food Intake Disorder – ARFID) [1]. ARFID определяют как нарушение приема пищи / кормления, которое проявляется избирательностью в пище, снижением аппетита или страхом/тревогой перед едой, вследствие чего дети не могут достичь нормального уровня потребления пищи. Это нарушение не связано с культурными/религиозными традициями питания, недостатком доступной пищи, нарушениями образа тела или сопутствующими соматическими или психическими заболеваниями [1, 4]. ARFID отличается от менее выраженных расстройств кормления присутствием как минимум одного из четырех критериев: потерей массы тела или задержки роста, явных признаков дефицита нутриентов, зависимости от пероральной нутритивной поддержки и выраженной психосоциальной дисфункции.

В 2019 г. в рамках мультидисциплинарного консенсуса определение расстройств кормления у детей (Pediatric

Feeding Disorders – PFD) было расширено включением проблем, обусловленных соматической патологией или задержкой в развитии. Данный консенсус определяет PFD как нарушение приема пищи через рот, не соответствующее возрасту и ассоциированное с клиническими, нутритивными, психосоциальными расстройствами или задержкой формирования навыков [2]. Авторы интерпретируют трудности при кормлении как патологические, если они сопровождаются нарушениями по меньшей мере в одной из четырех функциональных сфер (клинической, нутритивной, психосоциальной, сфере формирования навыков) и сохраняются более 3 мес. [2].

При разработке критериев ARFID внимание специалистов было акцентировано на пищевом поведении ребенка, в первую очередь на избирательности в пище, снижении аппетита и страхе перед едой, но роль клинических и психосоциальных факторов в возникновении трудностей при кормлении недооценивалась. Критерии PFD, напротив, не учитывают специфические типы пищевого поведения, но включают трудности при кормлении, ассоциированные с клиническими проблемами и задержкой развития.

Несмотря на имеющиеся различия в определении нарушений пищевого поведения у детей раннего возраста, обе группы авторов указывают на необходимость оценки детско-родительских взаимоотношений и использования мультидисциплинарного подхода к лечению [1, 2].

В 2019 г. K. Milano et al. разработали функциональный подход к наблюдению детей с нарушениями пищевого поведения различной степени тяжести в амбулаторных условиях с учетом критериев как ARFID, так и PFD [5]. Авторами предложена пошаговая стратегия, включающая своевременное выявление тревожных признаков, являющихся причиной трудностей при кормлении в конкретных случаях, и систематический подход к коррекции имеющихся нарушений. Вмешательства варьируются от определения краткосрочных целей, связанных с коррекцией кормления и пищевого поведения, при первом визите к педиатру до использования комплексных мультидисциплинарных программ при необходимости. Несмотря на то что трудности при кормлении отмечаются у 25–50% детей раннего возраста [4, 6], лишь 10% из них страдают от расстройств тяжелой степени, требующих интенсивного вмешательства [6, 7]. Использование пошагового подхода позволяет избежать как переоценки проблемы, так и недостаточного вмешательства.

Коррекция нарушений пищевого поведения у детей раннего возраста – длительный процесс, в ходе которого целесообразна постановка краткосрочных целей для

достижения благоприятного исхода в перспективе. В начальной фазе первоочередной задачей является выявление тревожных признаков (красных флагов), представляющих опасность для детей [2]. Кроме того, важное значение имеют скрининг развития оральной моторики ребенка, обеспечение адекватного потребления нутриентов и исключение патологических практик при кормлении ребенка родителями (рис.).

Тревожные признаки, важнейшими из которых являются аспирация, дисфагия, выраженная задержка роста или явный дефицит нутриентов, требуют немедленных действий, в т. ч. дополнительного обследования и междисциплинарных вмешательств [8]. При выявлении симптомов нарушения оральной моторики также необходимо направление ребенка к профильному специалисту [2, 9]. Соответствующие возрасту навыки самостоятельного питания, указанные на рисунке, включают способность есть пюреобразную пищу и снимать еду с ложки губами (4–7 мес.), умение есть пищу мягкими кусочками (8–15 мес.), пить из чашки и пережевывать пищу (8–18 мес.) [10, 11]. Оптимизация фактического питания должна предусматривать обеспече-

ние возрастных норм потребления энергии и нутриентов [12, 13]. Патологические практики кормления в виде различных форм принуждения детей к еде выявляются при расспросе родителей о том, как они реагируют на отказ ребенка от еды, или при наблюдении за процессом кормления [8]. Кроме того, при выборе терапевтической стратегии необходимо определить, какого стиля кормления придерживаются родители [14]. Родители не всегда адекватно воспринимают пищевое поведение детей, и проблемы с кормлением в 17% случаев остаются нераспознанными [15, 16]. Родители могут иметь нереалистичные ожидания в отношении процессов роста ребенка или способности употреблять определенную пищу в определенном возрасте, что приводит к жалобам на плохой аппетит и избирательность в пище. Следствием этого является тревожность родителей, которая приводит к использованию патологических практик кормления, вызывающих проблемы с питанием [8, 16]. Целевые рекомендации для родителей по кормлению детей могут предотвратить развитие подобных ситуаций. Таким образом, нормализация детско-родительских отношений – обя-

● **Рисунок.** Наблюдение детей с нарушениями пищевого поведения в амбулаторных условиях [5]

● **Figure.** Outpatient follow-up of children with feeding disorders [5]

1. Исключение тревожных признаков	• Дисфагия; • Аспирация; • Признаки боли при кормлении; • Рвота или диарея; • Задержка развития; • Хронические кардиореспираторные симптомы; • Отставание в росте; • Признаки дефицита нутриентов; • Насильственное кормление
2. Исключение признаков нарушения развития оральной моторики	• Избыточное слюнотечение; • Нарушение постурального контроля; • Повышенный или сниженный мышечный тонус; • Избыточное срыгивание или поперхивание; • Проблемы введения густой пищи; • Задержка развития навыков приема пищи; • Затруднение перемещения пищи или жидкости во рту
3. Оптимизация потребления нутриентов	• Дотация энергии при задержке роста; • Обогащение рациона нутриентами при однообразном питании; • Дотация конкретных нутриентов при выявлении их дефицита
4. Рекомендации по кормлению детей для исключения патологических типов кормления	• Избегать отвлечения во время еды; • Поддерживать нейтральный эмоциональный фон при кормлении ребенка; • Ограничить время приема пищи; • Предусмотреть 4–6 приемов пищи в сутки, в промежутках давать только воду; • Предлагать пищу, подходящую возрасту; • Систематически предлагать новую пищу (по 8–15 раз); • Поощрять самостоятельность при приеме пищи; • Игнорировать беспорядок во время еды

зательное условие формирования правильного пищевого поведения ребенка.

Если трудности при кормлении не уменьшаются в течение 2–4 нед. после первичного обследования и соблюдения рекомендаций по коррекции пищевого поведения, необходимо дальнейшее обследование пациентов с участием педиатра, психолога, психотерапевта и, по показаниям, профильных специалистов [5].

Большинство проблем с кормлением у детей раннего возраста ассоциированы с тремя преобладающими вариантами нарушений пищевого поведения: избирательным аппетитом, сниженным аппетитом и страхом перед кормлением [1, 17]. Менее распространенные нарушения пищевого поведения – руминация и пикацизм – также могут нарушать процесс кормления [4]. У некоторых детей выявляют более одного вида нарушений пищевого поведения, в таких случаях нужно оценивать клиническое значение каждого из них.

ИЗБИРАТЕЛЬНЫЙ АППЕТИТ

Дети с избирательным аппетитом отвергают определенные виды пищи, как знакомые, так и незнакомые, чаще они отвергают больше видов пищи, чем соглашаются есть [18]. Так, они могут отказываться от фруктов, овощей и мяса, в результате чего рацион становится однообразным и содержит недостаточно пищевых волокон [18, 19]. Для таких детей характерно повышение сенсорной чувствительности к вкусу, текстуре и запаху пищи [20, 21], что может сопровождаться гиперчувствительностью к свету, звукам, прикосновениям [17]. Избирательность в еде и неофобия (отказ от новой пищи) взаимосвязаны, но имеют важные различия. Оба этих вида пищевого поведения часто являются транзиторными и рассматриваются как этап нормального развития, при этом избирательный аппетит представляет собой более выраженную форму ограничения в пище [22, 23]. В зависимости от используемых диагностических критериев распространенность избирательного аппетита варьируется от 5 до 59% в общей детской популяции, данное нарушение выявляется примерно у 2/3 детей, родители которых предъявляют жалобы на трудности при кормлении [15, 18]. Избирательность в пище начинается в возрасте до 2 лет, когда в рацион вводится твердая пища, и достигает максимума в возрасте около 6 лет. У большинства детей избирательный аппетит нивелируется в школьном возрасте, но в 22% случаев он может сохраняться [24, 25]. Частота и степень выраженности избирательности в пище выше у детей с нарушениями нервно-психического развития, в т. ч. с расстройствами аутистического спектра и другими нарушениями, связанными с дисфункцией сенсорных процессов; у таких детей избирательный аппетит может сохраняться длительное время [26, 27].

Целью вмешательства при избирательном аппетите является обеспечение детей необходимыми нутриентами в соответствии с физиологической потребностью, а также увеличение разнообразия рациона. Большинство

детей с избирательным аппетитом имеют нормальные массо-ростовые показатели [28, 29], но могут испытывать дефицит микронутриентов, чаще всего витаминов D и E, кальция, железа и цинка [29–31]. У детей с высокой степенью избирательности рекомендуется определение сыровоточного уровня 25(OH)D, цинка, железа и ферритина [32]. Процессы роста нарушаются примерно у 5% детей с избирательным аппетитом [32]. Показано, что такие дети получают с пищей на 25% меньше энергии по сравнению с возрастной потребностью [5].

У детей с легкой или умеренной избирательностью в пище или с пищевой неохобией методы улучшения восприятия пищи включают более частое предложение новых продуктов, мягкое поощрение со стороны родителей, создание условий для того, чтобы дети могли трогать еду и играть с ней [33–36]. Если избирательность в пище резко выражена, особенно если она сопровождается другими видами сенсорной гиперчувствительности, требуется помощь психолога [37]. Сенсорная интеграция, или десенситизация, заключается в постепенном введении новых текстур и видов пищи [37]. При поведенческой терапии используются различные техники для восстановления приемлемости пищи и нивелирования дезадаптивного отказа от еды [37, 38]. Две наиболее полезные поведенческие техники – постепенная замена любимого продукта нелюбимой пищей со сходными характеристиками и постепенное изменение объема или консистенции предлагаемой пищи [37, 39].

СНИЖЕННЫЙ АППЕТИТ

Дети со сниженным аппетитом редко проявляют интерес к еде, быстро насыщаются [40] и обычно употребляют недостаточное количество пищи для поддержания нормального роста и развития [8, 38]. Низкий аппетит встречается реже, чем избирательность в пище и составляет около 25% от нарушений пищевого поведения, наблюдаемых на амбулаторном приеме [15]. Аппетит у детей может снижаться в результате нескольких основных причин. Во-первых, это нарушение физиологической регуляции аппетита [39] вследствие различных заболеваний, сопровождающихся воспалением, гормональной дисрегуляцией и метаболическими нарушениями. Во-вторых, низкий аппетит может быть ассоциирован с невниманием к ребенку или недостатком пищи, наблюдающийся в отдельных социальных группах и географических регионах. Хроническое недоедание приводит к снижению аппетита, в результате чего дети становятся апатичными, пассивными и замкнутыми [8]. В-третьих, у некоторых детей наблюдается первичное нарушение регуляции аппетита. I. Chatoor et al. [41] определяют такое пищевое поведение как младенческую анорексию, хотя оно может встречаться и в более старшем возрасте. Дети с данным состоянием общительны, часто гиперактивны, не проявляют интереса к еде и находятся в постоянном конфликте с родителями из-за проблем с приемом пищи. Несмотря на то что у таких детей встречается

снижение массо-ростовых показателей, среди них реже выявляют выраженные нарушения физического развития, дефицит потребления энергии и когнитивные нарушения [8, 41]. В-четвертых, снижение аппетита может быть обусловлено ятрогенными причинами – у детей на зондовом питании или при терапии препаратами, снижающими аппетит [42]. Выявление причины снижения аппетита необходимо для назначения его адекватной коррекции.

Целью вмешательства при сниженном аппетите является восстановление физиологического цикла «голод – насыщение», обеспечение потребления нутриентов, необходимых для нормального роста и развития, и купирование причины нарушения аппетита. Большинству детей со снижением аппетита необходима дотация энергии и нутриентов [8, 11, 17]. Потребность в энергии зависит от множества факторов, но на старте терапии рекомендуется повышать энергетическую ценность рациона на 100–300 ккал в сутки. Для этого могут использоваться продукты с высокой энергетической плотностью или гиперкалорийные жидкие смеси (около 150 ккал на 100 мл смеси). Специализированные продукты должны не заменять приемы пищи, а дополнять их [12, 43]. Нужно учитывать, что дети с низким аппетитом более толерантны к небольшим порциям пищи.

Тактика поведенческой терапии зависит от причины снижения аппетита. У здоровых детей с низким аппетитом с целью восстановления физиологического цикла «голод – насыщение» нужно отрегулировать режим питания с минимальным перерывом между приемами пищи 3 часа, в течение которых разрешается только вода [6, 16]. Объяснение ребенку признаков голода и насыщения помогает формированию саморегуляции в питании [44]. Рекомендуется постепенное увеличение размера порций [37]. Нужно с осторожностью относиться к использованию вознаграждений за достаточный объем съеденной пищи, поскольку вначале они могут повышать интерес к еде, но затрудняют формирование естественной регуляции аппетита [45].

СТРАХ ПРИЕМА ПИЩИ

Дети со страхом перед кормлением отказываются есть из-за опасения возникновения боли или неприятных ощущений, а не вследствие отсутствия аппетита. Типичным примером такого состояния является отказ есть определенную пищу вследствие связанного с ней травматичного опыта, например, эпизода аспирации, рвоты, диареи или гастроинтестинального дискомфорта [4, 17]. Важной характеристикой этого состояния является чрезмерная эмоциональная реакция, сопровождающая отказ от пищи, включающая плач и отталкивание тарелки, попытки избежать проглатывания этой пищи: длительное жевание, удерживание пищи за щекой, поиск способа выплюнуть пищу [46]. У детей раннего возраста или с нарушениями речи это расстройство проявляется иначе: они кричат, отказываются от бутылочки, груди или ложки и обычно отвергают жидкую пищу [4, 17]. Клинические ситуации,

которые приводят к боли или дискомфорту при кормлении, а также неприятные медицинские вмешательства (установка назогастрального зонда, медицинские манипуляции в области рта) могут привести к страху приема пищи у детей любого возраста [6]. Страх кормления – наиболее редкое нарушение пищевого поведения, которое встречается менее чем у 1% детей с трудностями при кормлении на амбулаторном приеме.

Основной механизм, позволяющий детям преодолеть страх перед едой, заключается в снижении уровня тревожности. Изменение окружающей обстановки во время кормления, использование другой посуды и столовых приборов, а также назначение анксиолитических препаратов являются основными способами снижения тревожности ребенка [38, 46]. Например, у детей раннего возраста кормление в другой комнате, на другом стульчике и из другой посуды позволяет избежать негативных ассоциаций с предшествующим травмирующим опытом [15]. Также может быть полезна игровая и поведенческая терапия, направленная на постепенное увеличение контакта с пищей путем поощрений и вознаграждений [38, 47, 48]. У старших детей рекомендуется консультация психолога с обсуждением травмирующей проблемы и реального риска, связанного с приемом пищи [8, 17]. Наибольшую опасность страх приема пищи представляет у детей раннего возраста в связи с отказом от груди или бутылочки, которые служат единственным способом кормления. Таких детей рекомендуют кормить в период, предшествующий засыпанию, когда при сохранении защитных рефлексов дети менее активно сопротивляются кормлению. Несмотря на то что кормление при засыпании может казаться эффективной стратегией, оно не должно быть продолжительным и противопоказано детям с нарушениями развития. Другими полезными подходами к кормлению при отказе от груди или бутылочки могут быть кормление из чашки или безотлагательное введение продуктов прикорма при условии готовности ребенка (в возрасте около 4 мес.).

СТИЛЬ КОРМЛЕНИЯ ДЕТЕЙ

Определяющее значение в формировании пищевого поведения имеет стиль кормления ребенка. В настоящее время выделяют четыре основных стиля кормления: внимательный (авторитетный), контролирующий (авторитарный), потакающий и невнимательный [8]. Из них положительное влияние оказывает лишь один – внимательный. Остальные три приводят к неблагоприятным последствиям и во многом обуславливают трудности при кормлении ребенка [49].

Внимательный стиль кормления предусматривает уважение как к отказу, так и к согласию ребенка есть определенную пищу, обучение навыкам самостоятельного питания, установку разумных ограничений, родительскую ролевую модель питания и предложение ребенку здоровой пищи, соответствующей его возрасту [14]. Если у родителей вызывает тревогу вес ребенка или его питание, они обыч-

но придерживаются контролирующего или потакающего стиля кормления, для которых характерны запреты и вознаграждения, связанные с едой, а также использование патологических типов кормления, направленных на принуждение к еде [16, 50–52]. При контролирующем стиле кормления ведущим подходом является психологическое давление на ребенка, а при потакающем стиле – вседозволенность [14]. Данные практики, не учитывающие как потребности, так и желания ребенка, часто оказываются эффективными вначале, но в отдаленной перспективе приводят к усилению избирательности и снижению потребления пищи, что усугубляет имеющиеся проблемы с питанием [53, 54]. Принуждение к кормлению придает приему пищи негативный эмоциональный фон в результате конфликта родителей и ребенка [50]. Конфликты во время еды могут быть ассоциированы с развитием поведенческих и психосоциальных дисфункций, приводящих к формированию расстройств пищевого поведения [55–57]. Показано, что для подростков, имевших избирательный аппетит в первые годы жизни, не характерны нарушения нутритивного статуса, но у них наблюдаются значительные психологические проблемы, выраженность которых зависит от конфликтов, связанных с едой [56].

Если родители проявляют чрезмерную тревожность, педиатру нужно снизить их чувство ответственности за прибавку в весе и фактическое питание ребенка [47]. Для этого проводятся мониторинг состояния здоровья ребенка, обогащение рациона необходимыми нутриентами и смещение фокуса родительской ответственности с количества съеденной пищи на контроль вопросов, связанных с тем, когда и где кормить ребенка и какую пищу ему предлагать [58]. Использование адекватных рекомендаций по детскому питанию также позволяет снизить уровень тревожности. Например, контролирующим родителям следует поощрять увеличивать разнообразие детского рациона, учить ребенка есть самостоятельно и служить ролевой моделью для него, а потакающим родителям нужно рекомендовать придерживаться режима питания, избегать приготовления специальной пищи для ребенка и ограничивать употребление сока и молока между приемами пищи. Наиболее активное вмешательство необходимо при выявлении невнимательного стиля кормления, где требуется не только рекомендовать соблюдение режима питания и использование пищи, соответствующей возрасту ребенка, но и рассмотреть вариант о привлечении другого лица для кормления ребенка до того момента, пока родители не смогут следовать рекомендациям самостоятельно.

С целью снижения тревожности родителей целесообразно использовать тактику пищевого страхования при помощи включения в рацион изокалорийных продуктов, содержащих полноценный белок и микронутриенты.

Примером такого продукта является PediaSure Малоежка (Abbott Nutrition). Этот специализированный продукт с обширной доказательной базой может использоваться в качестве пищевого страхования для снижения стресса в семье. Так, согласно опубликованным данным испанского исследования P.A. Bodas et al. [59], уровень семейного стресса, связанного с приемом пищи, значимо снизился на 15% (с 66 до 51%, $p < 0,0001$) наряду со значимым улучшением антропометрических показателей всего за 12 нед. приема PediaSure Малоежка у детей с избирательным аппетитом. Также в клинических исследованиях были продемонстрированы улучшение показателей веса, роста, физической активности, аппетита, расширение рациона и снижение инфекционной заболеваемости таких детей [60–62].

Клинические исследования убедительно показывают, что применение PediaSure Малоежка эффективно в качестве дополнительного источника нутриентов у детей с избирательным/сниженным аппетитом. Он восполняет повышенную потребность в питательных веществах, устраняет дефицит энергетических ресурсов, улучшает микрофлору кишечника, способствует повышению иммунной защиты, учитывает все необходимые потребности растущего организма. В 200 мл специализированного продукта (жидкая форма) содержится 6 г белка, 7,7 г жиров, 26,3 г углеводов, 14 витаминов и 15 микроэлементов, L-карнитин, пищевые волокна и пребиотик ФОС 1,4 г, а в сухой форме – и пробиотик *L. acidophilus*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нарушения пищевого поведения представляют собой комплексную проблему, развитие которой обусловлено дисфункцией ряда органов и систем, что определяет важность привлечения для терапии мультидисциплинарной команды специалистов с участием педиатра, диетолога и психолога. На первом этапе наблюдения детей с трудностями при кормлении в условиях амбулаторного педиатрического приема необходимо исключить тревожные признаки, свидетельствующие о наличии тяжелой соматической и психоневрологической патологии, определить ведущий тип нарушения пищевого поведения (избирательный аппетит, сниженный аппетит или страх кормления), а также стиль кормления, который практикуют родители ребенка. Рекомендации по коррекции аппетита зависят от ведущей причины его нарушения. Обеспечение ребенка необходимыми нутриентами путем назначения пищевого страхования позволяет снизить тревожность родителей и избежать использования принудительных тактик кормления.



Поступила / Received 15.05.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.06.2021
Принята в печать / Accepted 20.07.2021

Список литературы / References

1. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. 5th ed. Washington, D.C. : American Psychiatric Association; 2013. 947 p. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.
2. Goday P.S., Huh S.Y., Silverman A., Lukens C.T., Dodrill P., Cohen S.S. et al. Pediatric Feeding Disorder: Consensus Definition and Conceptual Framework. *J Pediatr Gast Nutr*. 2019;68(1):124–129. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002188>.
3. Silverman A.H. Interdisciplinary Care for Feeding Problems in Children. *Nutr Clin Pract*. 2010;25(2):160–165. <https://doi.org/10.1177/0884533610361609>.
4. Bryant-Waugh R., Markham L., Kreipe R.E., Walsh B.T. Feeding and Eating Disorders in Childhood. *Int J Eat Disord*. 2010;43(2):98–111. <https://doi.org/10.1002/eat.20795>.
5. Milano K., Chatoor I., Kerzner B. A Functional Approach to Feeding Difficulties in Children. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(10):51. <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0719-0>.
6. Aldridge V.K., Dovey T.M., Martin C.I., Meyer C. Identifying Clinically Relevant Feeding Problems and Disorders. *J Child Health Care*. 2010;14(3):261–270. <https://doi.org/10.1177/1367493510370456>.
7. Kerwin M.E. Pediatric Feeding Problems: A Behavior Analytic Approach to Assessment and Treatment. *Behav Anal Today*. 2003;4(2):162–175. <https://doi.org/10.1037/h0100114>.
8. Kerzner B., Milano K., MacLean W.C., Berall G., Stuart S., Chatoor I. A Practical Approach to Classifying and Managing Feeding Difficulties. *Pediatrics*. 2015;135(2):344–345. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1630>.
9. Kleinert J.O. Pediatric Feeding Disorders and Severe Developmental Disabilities. *Semin Speech Lang*. 2017;38(2):116–125. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1599109>.
10. Carruth B.R., Ziegler P.J., Gordon A., Hendricks K. Developmental Milestones and Self-Feeding Behaviors in Infants and Toddlers. *J Am Diet Assoc*. 2004;104(Suppl. 1):S51–S56. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2003.10.019>.
11. Morris S.E., Klein M.D. *Pre-Feeding Skills: A Comprehensive Resource for Mealtime Development*. 2nd ed. Austin, TX: PRO-ED; 2000. 821 p.
12. Hojsak I., Bronsky J., Campoy C., Domellöf M., Embleton N., Fidler Mis N. et al. Young Child Formula: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gast Nutr*. 2018;66(1):177–185. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001821>.
13. Golden M.H. Evolution of Nutritional Management of Acute Malnutrition. *Indian Pediatr*. 2010;47(8):667–678. <https://doi.org/10.1007/s13312-010-0103-5>.
14. Hughes S.O., Power T.G., Fisher J.O., Mueller S., Nicklas T.A. Revisiting a Neglected Construct: Parenting Styles in a Childfeeding Context. *Appetite*. 2005;44(1):83–92. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2004.08.007>.
15. Benjasuwantep B., Chaitirayanon S., Eiamudomkan M. Feeding Problems in Healthy Young Children: Prevalence, Related Factors and Feeding Practices. *Pediatr Rep*. 2013;5(2):38. <https://doi.org/10.4081/pr.2013.e10>.
16. Byrne R., Jansen E., Daniels L. Perceived Fussy Eating in Australian Children at 14 Months of Age and Subsequent Use of Maternal Feeding Practices at 2 Years. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2017;14(1):123. <https://doi.org/10.1186/s12966-017-0582-z>.
17. Chatoor I. Feeding Disorders in Infants and Toddlers: Diagnosis and Treatment. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2002;11(2):163–183. [https://doi.org/10.1016/s1056-4993\(01\)00002-5](https://doi.org/10.1016/s1056-4993(01)00002-5).
18. Taylor C.M., Wernimont S.M., Northstone K., Emmett P.M. Picky/Fussy Eating in Children: Review of Definitions, Assessment, Prevalence and Dietary Intakes. *Appetite*. 2015;95:349–359. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2015.07.026>.
19. Gibson E.L., Cooke L. Understanding Food Fussiness and Its Implications for Food Choice, Health, Weight and Interventions in Young Children: the Impact of professor Jane Wardle. *Curr Obes Rep*. 2017;6(1):46–56. <https://doi.org/10.1007/s13679-017-0248-9>.
20. Farrow C.V., Coulthard H. Relationships between Sensory Sensitivity, Anxiety and Selective Eating in Children. *Appetite*. 2012;58(3):842–846. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2012.01.017>.
21. Nederkoorn C., Jansen A., Havermans R.C. Feel Your Food. The Influence of Tactile Sensitivity on Picky Eating in Children. *Appetite*. 2015;84:7–10. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2014.09.014>.
22. Dovey T.M., Staples P.A., Gibson E.L., Halford J.C. Food Neophobia and 'Picky/Fussy' Eating in Children: A Review. *Appetite*. 2008;50(2–3):181–193. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2007.09.009>.
23. Elkins A., Zickgraf H.F. Picky Eating and Food Neophobia: Resemblance and Agreement in Parent/Young Adult Dyads. *Appetite*. 2018;126:36–42. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2018.02.021>.
24. Cardona Cano S., Tiemeier H., Van Hoeken D., Tharner A., Jaddoe V.W., Hofman A. et al. Trajectories of Picky Eating during Childhood: A General Population Study. *Int J Eat Disord*. 2015;48(6): 570–579. <https://doi.org/10.1002/eat.22384>.
25. Van Tine M.L., McNicholas F., Safer D.L., Agras W.S. Follow-Up of Selective Eaters from Childhood to Adulthood. *Eat Behav*. 2017;26:61–65. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2017.01.003>.
26. Mari-Bauset S., Zazpe I., Mari-Sanchis A., Llopis-González A., Morales-Suárez-Varela M. Food Selectivity in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review. *J Child Neur*. 2014;29(11):1554–1561. <https://doi.org/10.1177/0883073813498821>.
27. Field D., Garland M., Williams K. Correlates of Specific Childhood Feeding Problems. *J Paediatr Child Health*. 2003;39(4):299–304. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.2003.00151.x>.
28. Brown C.L., Vander Schaaf E.B., Cohen G.M., Irby M.B., Skelton J.A. Association of Picky Eating and Food Neophobia with Weight: A Systematic Review. *Child Obes*. 2016;12(4):247–262. <https://doi.org/10.1089/chi.2015.0189>.
29. Sharp W.G., Postorino V., McCracken C.E., Berry R.C., Criado K.K., Burrell T.L. et al. Dietary Intake, Nutrient Status, and Growth Parameters in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Food Selectivity: An Electronic Medical Record Review. *J Acad Nutr Diet*. 2018;118(10):1943–1950. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2018.05.005>.
30. Taylor C.M., Northstone K., Wernimont S.M., Emmett P.M. Macro and Micronutrient Intakes in Picky Eaters: A Cause for Concern? *Am J Clin Nutr*. 2016;104(6):1647–1656. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.137356>.
31. Xue Y., Zhao A., Cai L., Yang B., Szeto I.M., Ma D. et al. Growth and Development in Chinese Pre-Schoolers with Picky Eating Behaviour: A Cross-Sectional Study. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0123664. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123664>.
32. Tharner A., Jansen P.W., Kieffe-de Jong J.C., Moll H.A., van der Ende J., Jaddoe V.W. et al. Toward an Operative Diagnosis of Fussy/Picky Eating: A Latent Profile Approach in a Population-Based Cohort. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2014;11(1):14–25. <https://doi.org/10.1186/1479-5868-11-14>.
33. Fildes A., van Jaarsveld C.H., Wardle J., Cooke L. Parent-Administered Exposure to Increase Children's Vegetable Acceptance: A Randomized Controlled Trial. *J Acad Nutr Diet*. 2014;114(6):881–888. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2013.07.040>.
34. Coulthard H., Sealy A. Play with Your Food! Sensory Play Is Associated with Tasting of Fruits and Vegetables in Preschool Children. *Appetite*. 2017;113:84–90. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2017.02.003>.
35. Ventura A.K., Birch L.L. Does Parenting Affect Children's Eating and Weight Status? *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2008;5(1):15–27. <https://doi.org/10.1186/1479-5868-5-15>.
36. Edelson L.R., Mokdad C., Martin N. Prompts to Eat Novel and Familiar Fruits and Vegetables in Families with 1–3 Year-Old Children: Relationships with Food Acceptance and Intake. *Appetite*. 2016;99:138–148. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2016.01.015>.
37. Marshall J., Hill R.J., Ware R.S., Ziviani J., Dodrill P. Multidisciplinary Intervention for Childhood Feeding Difficulties. *J Pediatr Gast Nutr*. 2015;60(5):680–687. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000669>.
38. Silverman A.H. Behavioral Management of Feeding Disorders of Childhood. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(Suppl 5):33–42. <https://doi.org/10.1159/000381375>.
39. Druce M., Bloom S.R. The Regulation of Appetite. *Arch Dis Child*. 2006;91(2):183–187. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.073759>.
40. Van Jaarsveld C.H., Boniface D., Llewellyn C.H., Wardle J. Appetite and Growth: A Longitudinal Sibling Analysis. *JAMA Pediatr*. 2014;168(4):345–350. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.4951>.
41. Chatoor I., Surles J., Ganiban J., Beker L., Paez L.M., Kerzner B. Failure to Thrive and Cognitive Development in Toddlers with Infantile Anorexia. *Pediatrics*. 2004;113(5):e440–e447. <https://doi.org/10.1542/peds.113.5.e440>.
42. Wright C.M., Smith K.H., Morrison J. Withdrawing Feeds from Children on Long Term Enteral Feeding: Factors Associated with Success and Failure. *Arch Dis Child*. 2011;96(5):433–439. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.179861>.
43. Wright C.M., Chillingworth A. The Impact of Stopping High-Energy Oral Nutritional Supplements on Eating Behaviour and Weight Gain. *Arch Dis Child*. 2015;100(11):1024–1027. <https://doi.org/10.1136/archdis-child-2014-307564>.
44. Johnson S.L. Improving Preschoolers' Self-Regulation of Energy Intake. *Pediatr*. 2000;106(6):1429–1435. <https://doi.org/10.1542/peds.106.6.1429>.
45. Roberts L., Marx J.M., Musher-Eizenman D.R. Using Food as a Reward: An Examination of Parental Reward Practices. *Appetite*. 2018;120:318–326. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2017.09.024>.
46. Okada A., Tsukamoto C., Hosogi M., Yamana K., Ootyou K. et al. A Study of Psycho-Pathology and Treatment of Children with Phagophobia. *Acta Med Okayama*. 2007;61(5):261–269. <https://doi.org/10.18926/AMO/32896>.
47. Segal I., Tirosh A., Sinai T., Alony S., Levi A., Korenfeld L. et al. Role Reversal Method for Treatment of Food Refusal Associated with Infantile Feeding

- Disorders. *J Pediatr Gast Nutr.* 2014;58(6):739–742. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000309>.
48. Chiatto F., Coletta R., Aversano A., Warburton T., Forsythe L., Morabito A. Messy Play Therapy in the Treatment of Food Aversion in a Patient with Intestinal Failure: Our Experience. *J Parenter Enter Nutr.* 2019;43(3):412–418. <https://doi.org/10.1002/jpen.1433>.
 49. Павловская Е.В. Стиль кормления детей и его влияние на формирование пищевого поведения. *Вопросы диетологии.* 2019;9(4):37–41. <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2019-4-37-41>. Pavlovskaya E.V. Child-Feeding Style and Its Influence on the Formation of Eating Behaviour. *Voprosy diyetologii = Nutrition.* 2019;9(4):37–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2019-4-37-41>.
 50. Harris H.A., Ria-Searle B., Jansen E., Thorpe K. What's the Fuss about? Parent Presentations of Fussy Eating to a Parenting Support Helpline. *Public Health Nutr.* 2018;21(8):1520–1528. <https://doi.org/10.1017/S1368980017004049>.
 51. Powell F.C., Farrow C.V., Meyer C. Food Avoidance in Children. The Influence of Maternal Feeding Practices and Behaviours. *Appetite.* 2011;57(3):683–692. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2011.08.011>.
 52. Johnson S.L., Goodell L.S., Williams K., Power T.G., Hughes S.O. Getting my Child to Eat the Right Amount. Mothers' Considerations when Deciding how Much Food to Offer Their Child at a Meal. *Appetite.* 2015;88:24–32. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2014.12.004>.
 53. Finnane J.M., Jansen E., Mallan K.M., Daniels L.A. Mealtime Structure and Responsive Feeding Practices Are Associated with Less Food Fussiness and More Food Enjoyment in Children. *J Nutr Educ Behav.* 2017;49(1):11–18. <https://doi.org/10.1016/j.jneb.2016.08.007>.
 54. Hendy H.M., Williams K.E., Riegel K., Paul C. Parent Mealtime Actions that Mediate Associations between Children's Fussy-Eating and Their Weight and Diet. *Appetite.* 2010;54(1):191–195. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2009.10.006>.
 55. Micali N., Simonoff E., Elberling H., Rask C.U., Olsen E.M., Skovgaard A.M. Eating Patterns in a Population-Based Sample of Children Aged 5 to 7 Years: Association with Psychopathology and Parentally Perceived Impairment. *J Dev Behav Pediatr.* 2011;32(8):572–580. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e31822bc7b7>.
 56. Jacobi C., Schmitz G., Agras W.S. Is Picky Eating an Eating Disorder? *Int J Eat Disord.* 2008;41(7):626–634. <https://doi.org/10.1002/eat.20545>.
 57. Lucarelli L., Sechi C., Cimino S., Chatoor I. Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder: A Longitudinal Study of Malnutrition and Psychopathological Risk Factors from 2 to 11 Years of Age. *Front Psychol.* 2018;9:1608. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01608>.
 58. Satter E.M. The Feeding Relationship. *J Am Diet Assoc.* 1986;86(3):352–356. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3950279/>.
 59. Williams J.A., Bodas P.A., Rueda V.E., Gonzalez E.M., Vieco G.A., Aguirre K. Growth and Mealtime Stress Levels in Spanish Children Receiving Oral Nutritional Supplementation (ONS). *3rd International Conference on Nutrition & Growth, Vienna, Austria, March 17–19, 2016.* Available at: <http://2017.nutrition-growth.kenes.com/Documents/AbstractBook.pdf>.
 60. Ghosh A.K., Kishore B., Shaikh I., Satyavrat V., Kumar A., Shah T. et al. Effect of Oral Nutritional Supplementation on Growth and Recurrent Upper Respiratory Tract Infections in Picky Eating Children at Nutritional Risk: A Randomized, Controlled Trial. *J Int Med Res.* 2018;46(6):2186–2201. <https://doi.org/10.1177/0300060518757355>.
 61. Huynh D.T.T., Estorninos E., Capeding R.Z., Oliver J.S., Low Y.L., Rosales F.J. Longitudinal Growth and Health Outcomes in Nutritionally At-Risk Children Who Received Long-Term Nutritional Intervention. *J Hum Nutr Diet.* 2015;28(6):623–635. <https://doi.org/10.1111/jhn.12306>.
 62. Huynh D.T.T., Estorninos E., Capeding M.R., Oliver J.S., Low Y.L., Rosales F.J. Impact of Long-Term Use of Oral Nutritional Supplement on Nutritional Adequacy, Dietary Diversity, Food Intake and Growth of Filipino Preschool Children. *J Nut Sci.* 2016;5:e20. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.6>.

Информация об авторе:

Павловская Елена Вячеславовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 115446, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 21; elena_pavlovsky@rambler.ru

Information about the author:

Elena V. Pavlovskaya, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 21, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115446, Russia; elena_pavlovsky@rambler.ru

Немедикаментозная терапия младенческих колик

С.И. Жданова^{1,2,3✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0353-6372>, votinia@mail.ru

Д.М. Мустафина-Бредихина⁴, <https://orcid.org/0000-0003-3023-6631>, mustafina-dm@rudn.ru

А.В. Левадная², <https://orcid.org/0000-0001-5443-3192>, levadnaya.av@gmail.com

Д.И. Садыкова¹, <https://orcid.org/0000-0002-6662-3548>, sadykovadi@mail.ru

А.А. Бабинцева^{1,5}, <https://orcid.org/0000-0002-9527-3284>, amela05@mail.ru

¹ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

² Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

³ Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Республика Татарстан, Казань, Оренбургский тракт, д. 138

⁴ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

⁵ Городская клиническая больница №7, родильный дом №1; 420103, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 56

Резюме

Младенческие колики – безутешный плач неизвестной причины у здоровых младенцев. Наблюдаются примерно у 20% малышей, являются самой частой причиной обращения к врачу в раннем возрасте. Часто колики связаны с материнской депрессией и являются наиболее значимым фактором риска синдрома «встрянутого ребенка», а также могут быть причиной преждевременного прекращения грудного вскармливания. Информирование и поддержка родителей с плачущими младенцами признаются все более важными, а в некоторых руководствах рекомендуются как основополагающий фактор вмешательства в семьях с ребенком, страдающим коликами. Из-за отсутствия крупных высококачественных рандомизированных контролируемых исследований ни одно из поведенческих, диетических, фармакологических или альтернативных вмешательств не может быть рекомендовано как единственное эффективное лечение. К сожалению, многие матери во всем мире связывают беспокойство своего ребенка с «диетическими ошибками» в своем питании, что приводит к дальнейшим ограничениям в диете в качестве профилактической меры. По рекомендациям экспертов IV Римских критериев диетические ограничения при младенческой колике у кормящей грудью мамы оправданны только при подозрении на непереносимость белка коровьего молока. Также возможно при любом виде вскармливания назначение препаратов фенхеля и ромашки, в частности, в виде водных настоев/чая, причем при грудном вскармливании желательно не использовать бутылочку и чрезмерно большие объемы, которые могут уменьшить количество молока у женщины. Желательно избегать необоснованных диетических ограничений у кормящих грудью матерей в виде исключения т. н. газообразующих продуктов и неэффективной медикаментозной терапии, в частности препаратами симетикона.

Ключевые слова: младенческие колики, диета кормящей матери, лечение младенческой колики, фитотерапия, *Matricaria recutita*, ромашка, *Foeniculum vulgare*, фенхель

Для цитирования: Жданова С.И., Мустафина-Бредихина Д.М., Левадная А.В., Садыкова Д.И., Бабинцева А.А. Немедикаментозная терапия младенческих колик. *Медицинский совет*. 2021;(17):40–46. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-40-46>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Non-pharmacological therapy for infantile colic

Svetlana I. Zhdanova^{1,2,3✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0353-6372>, votinia@mail.ru

Diana M. Mustafina-Bredikhina⁴, <https://orcid.org/0000-0003-3023-6631>, mustafina-dm@rudn.ru

Anna V. Levadnaya², <https://orcid.org/0000-0001-5443-3192>, levadnaya.av@gmail.com

Dinara I. Sadykova¹, <https://orcid.org/0000-0002-6662-3548>, sadykovadi@mail.ru

Anna A. Babintseva^{1,5}, <https://orcid.org/0000-0002-9527-3284>, amela05@mail.ru

¹ Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

² Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

³ Republican Clinical Hospital; 138, Orenburg Tract, Kazan, Republic of Tatarstan, 420064, Russia

⁴ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

⁵ Maternity Hospital City Clinical Hospital No. 7; 56, Marshal Chuikov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420103, Russia

Abstract

Infant colic is an inconsolable cry of unknown cause in healthy babies. Observed in about 20% of infants, the most common reason for seeking medical attention at an early age. Colic is associated with maternal stress and the most significant risk factor for shaken baby syndrome, and can also cause premature breastfeeding termination. Informing and supporting parents with crying babies is increasingly important, and some guidelines recommend it as a cornerstone of intervention in families with a baby

with colic. Because of the high quality randomized trials, none of the behavioral, dietary, pharmacological, or alternative interventions can be recommended as the only effective treatment. Unfortunately, many mothers around the world associate their child's anxiety with "dietary mistakes" in their diets, leading to further dietary restrictions as a preventative measure. At the same time, according to the recommendations of the experts of the IV Rome Criteria, dietary restrictions for infant colic in breastfeeding mothers can be recommended only if there is a suspicion of tolerance of cow's milk protein. It is also possible for any type of feeding to prescribe fennel and chamomile preparations, in particular, in the form of aqueous infusions, and when breastfeeding it is desirable to use a bottle and excessively large volumes, which can reduce the amount of milk in a woman. It is desirable to exclude unreasonable dietary restrictions in breastfeeding mothers by excluding the so-called "gas-forming products" and ineffective therapy, in particular simethicone preparations.

Keywords: infant colic, nursing mother's diet, infant colic treatment, phytotherapy legal basis, *Matricaria recutita*, chamomile, *Foeniculum vulgare*, fennel

For citation: Zhdanova S.I., Mustafina-Bredikhina D.M., Levadnaya A.V., Sadykova D.I., Babintseva A.A. Non-pharmacological therapy for infantile colic. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):40–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-40-46>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Младенческие колики – безутешный плач неизвестной причины у здоровых младенцев. Они наблюдаются примерно у 20% грудных детей и являются самой частой причиной обращения к врачу в раннем возрасте [1]. Многие годы диагностические критерии младенческих колик использовались как известное правило «трех троек»: плач здорового младенца, который длится более 3 ч в день более 3 дней в неделю на протяжении более 3 нед. Эти критерии были предложены Моррисом Весселем и его коллегами на основе наблюдений за 98 младенцами в яслях для новорожденных Йельского университета, 25 из которых страдали безутешным плачем [2]. Из классических трех критериев Весселя в современное определение, согласно Римским критериям IV, вошли два: плач или беспокойство более трех часов в день и более трех дней в неделю, причем необходим дневник наблюдений, фиксирующий общее количество плача или беспокойства в течение суток [3]. Диагноз младенческих колик можно поставить до 5 мес. жизни и после исключения органических причин чрезмерного беспокойства, которые составляют около 5% [3, 4]. Информирование и поддержка родителей с плачущими младенцами признаются все более важными, а в некоторых руководствах – основополагающим фактором в семьях с ребенком, страдающим коликами [4–6]. Также колики могут быть связаны с материнской депрессией и являются наиболее значимым фактором риска синдрома «встрянутого ребенка» [7–9]. Кроме того, младенческие колики могут быть причиной преждевременного прекращения грудного вскармливания [10]. Антрополог Шейла Китцингер описывает, что «крик плачущего ребенка – самый тревожный, требовательный, сокрушительный звук» и что американские военные использовали звук плача младенцев как инструмент психологического давления, передавая записи их криков в камеры заключенных в заливе Гуантанамо [6]. Родители плачущих младенцев часто очень болезненно воспринимают приступы колик и, несмотря на заверения врача в том, что ребенок здоров, готовы искать альтернативные методы лечения. Неудовлетворенность традиционным оказанием медицин-

ской помощи, которая может быть связана с отсутствием достаточных современных знаний у врача-педиатра либо недостаточно доверительными отношениями с ним, может побудить родителей обратиться к другим, нетрадиционным методам лечения, или т. н. альтернативной медицине, которая определяется как «...диагностика, лечение и/или профилактика, которые дополняют традиционную медицину, внося свой вклад в общее целое, удовлетворяя потребности, не удовлетворяемые ортодоксальными взглядами, или диверсифицируя концептуальные рамки медицины» [11]. Как правило, информация о таких альтернативных способах лечения поступает не только из рекламы, активно транслируемой на телевидении, но и в большей степени из социальных сетей, родительских форумов, где родители делятся своим личным опытом использования элиминационной диеты, различных добавок, трав и пр. Такие рекомендации не систематизированы и часто не имеют под собой заслуживающей внимания эмпирической основы.

ДИЕТА МАТЕРИ ПРИ КОЛИКАХ

Преднамеренный отказ от определенных продуктов во время грудного вскармливания достаточно распространен в разных культурах и часто мотивируется национальными традициями, непроверенными рекомендациями, передающимися из поколения в поколение и тиражируемыми средствами массовой информации. Добровольный отказ от целых классов продуктов питания (чаще овощей и фруктов), основанный на научно необоснованных или устаревших убеждениях в том, что эти ограничения в питании приносят пользу ребенку, может привести к недостаточному питанию и снижению потребления необходимых микроэлементов кормящей женщины [12]. К сожалению, многие матери во всем мире связывают беспокойство своего ребенка с диетическими ошибками в своем питании, что приводит к дальнейшим ограничениям в диете в качестве профилактической меры, что поддерживается семьей и друзьями. В список наиболее подозреваемых продуктов входят кофе, газированные напитки, бобовые, цитрусовые, молочные продукты, шоколад, капуста, чеснок, лук и острая пища, т. к. молекулы газа поступают в материнское молоко

и раздражают пищеварительный тракт младенца, однако доказательств этому нет [13], что подтверждается Кохрейновским обзором 2018 г. на основе анализа 15 РКИ с участием 1 121 ребенка в возрасте от 2 до 16 нед. [14].

В настоящее время современный взгляд на питание кормящей грудью матери младенца с коликами изложен экспертами, авторами рекомендации IV Римских критериев [15]. Прежде всего младенческая колика не является причиной прекращения грудного вскармливания. У некоторых детей с чрезмерным плачем может быть рекомендовано их матерям временное исключение молочных продуктов на 2–4 нед. Эта мера может быть эффективна только в случае непереносимости белка коровьего молока младенцем – тогда нужно продолжить диету на более длительный период. Причем сбор семейного анамнеза и анкетирование по шкале CoMiSS™ (Cow's Milk-Related Symptom Score) могут помочь отобрать матерей, кому этот метод элиминации может быть полезен в первую очередь [16, 17]. В настоящее время ограничений в питании матери в период кормления грудью или во время беременности с целью профилактики аллергических заболеваний не рекомендуется. Выявление и устранение аллергенов из рациона кормящей мамы можно рекомендовать только тем матерям, у детей которых уже развились атопические заболевания [18]. В то же время исследование показало, что наличие яичного антигена овальбумин в материнском молоке было связано с четырехкратным снижением распространенности аллергии на яйца к 2,5 года [19]. Интересно, что около половины кормящих матерей не выделяют аллерген с грудным молоком даже после приема значительного количества яиц, арахиса, молока или пшеницы [20]. Грудное молоко, особенно в ночные и утренние часы, содержит высокие концентрации мелатонина, у которого отмечается антиоксидантное, противовоспалительное, антиноцицептивное (анальгетическое) и иммунорегуляторное действие. Значит, ночное молоко может защищать младенца от колик [21, 22]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) рекомендуют исключительно грудное вскармливание в течение 4–6 мес., подтверждая, что грудное молоко можно рассматривать как наиболее важную профилактику инфекционных и аллергических заболеваний [18]. Кроме того, в результате стресса, связанного с длительным ограничением в питании, ухудшается качество жизни кормящей грудью матери, что является фактором, влияющим на уменьшение продолжительности грудного вскармливания [10, 23]. В русскоязычной медицинской литературе, к сожалению, часто рекомендуется при младенческих коликах необоснованная диета кормящей матери с ограничением т. н. газообразующих продуктов. Однако это, скорее всего, связано с традициями, и редко даются рекомендации, основанные на существующей доказательной базе [24–27]. Тема диеты кормящей матери по-прежнему остается важной проблемой во всем мире, поскольку традиционные представления о питании кормящих женщин, его влиянии на здоровье младенца и необходимости диетических ограничений влияют на распространенность грудного вскармливания.

ФИТОТЕРАПИЯ ПРИ КОЛИКАХ

Применение фитотерапии имеет под собой юридическую основу. В 2014 г. был принят Общероссийский классификатор занятий, предусматривающий деятельность специалистов, оказывающих профилактическую помощь, уход и лечение физических и психических заболеваний человека, расстройств и травм, путем применения фитотерапии и других методов. Такие специалисты действуют самостоятельно или в рамках планируемой терапевтической помощи со стороны традиционной медицины или других медицинских работников¹. Важно отметить, что в должностные обязанности врача-педиатра входит обязанность знать основы фитотерапии, что позволяет сделать вывод о необходимости обучения специалистов по данному направлению и не исключает возможность применения фитотерапии при комплексном лечении колик².

Также при лечении колик у детей используют БАД и пробиотические микроорганизмы, предназначенные для употребления одновременно с пищей или введения в состав пищевой продукции³, однако с юридической точки зрения их применение представляет собой более сложный процесс в связи с необходимостью использования в медицинской практике только зарегистрированных в установленном порядке БАД, что требует от врачей-педиатров особого внимания⁴.

Большинство европейских этнофармакологических знаний берет свое начало в греческой и римской культурах, на них существенно повлияли работы Диоскорида, Плиния Старшего, Галена, Теофраста и Гипократа. Ученые обнаружили удивительную связь между *Demateria medica* Диоскорида и более поздней европейской фармакопеей. В Западной и Центральной Европе использование растительных средств сыграло важную роль в открытии лекарств начиная с XIX в. [28]. Впервые лечение младенческих колик упоминается в папирусе Эберса, датируемом около 1500 г. до н. э., который в настоящее время находится в музее Лейпцигского университета. Этот рецепт был очень эффективен при колике за счет содержания стручков мака как источника опиума, а в качестве загустителя добавляли навоз мух. Интересно, что в США препарат парегорик, содержащий опиум, широко применялся в терапии младенческих колик до 1970-х гг., затем переведен в разряд рецептурных препаратов, а запрещен полностью только в 2011 г. [6]. В настоящее время наиболее изученным и эффективным препаратом при младен-

¹ 28. ОК 010-2014 (МСК3-08). Общероссийский классификатор занятий (принят и введен в действие Приказом Росстандарта от 12.12.2014 №2020-ст). Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200121893>.

² Приказ Минздрава России от 23.07.2010 №541н «Об утверждении Единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел «Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения». Рос. газ. 2010. 27 сент.

³ Решение Комиссии Таможенного союза от 09.12.2011 №880 «О принятии технического регламента Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции». Официальный сайт Комиссии Таможенного союза. Режим доступа: <https://www.tsouz.ru>.

⁴ Ст. 238.1 Уголовного кодекса РФ «Обращение фальсифицированных, недоброкачественных и незарегистрированных лекарственных средств, медицинских изделий и оборот фальсифицированных биологически активных добавок» («Уголовный кодекс Российской Федерации» от 13.06.1996 №63-ФЗ. «Собрание законодательства РФ», 17.06.1996, №25, ст. 2954); ст. 6.33 «Обращение фальсифицированных, контрафактных, недоброкачественных и незарегистрированных лекарственных средств, медицинских изделий и оборот фальсифицированных биологически активных добавок» («Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях» от 30.12.2001 №195-ФЗ). Российская газета. 2001. 31 дек.

ческой колике является фенхель. Из пяти обзоров, посвященных лечению младенческих колик травами, препараты, содержащие перечную мяту, не были эффективны.

В Кохрейновском обзоре 2016 г. на основании 3 РКИ, включающих 279 младенцев, травяные чаи были предпочтительнее плацебо (MD 1,33, 95% ДИ 0,71–1,96; $\tau^2 = 0,29$, $I^2 = 96\%$), разница в продолжительности плача более 1 ч в день ($p < 0,0001$) [29–32]. Однако качество доказательств низкое или среднее из-за неоднородности групп, в частности, время плача до исследования значительно варьировалось в разных исследованиях. Причем, когда анализ был ограничен исследованиями, в которых родители были ослеплены (209 детей), результаты остались статистически значимыми (MD 1,09, 95% ДИ 0,11–2,08; $\tau^2 = 0,50$, $I = 98\%$). Авторы обзора делают вывод, что по сравнению с плацебо травяные препараты уменьшили время плача. В эти РКИ вошли травяные препараты *Matricaria recutita* (ромашка), *Foeniculum vulgare* (фенхель), которые могут быть эффективными при лечении детских колик из-за их холинолитической и антиадренергической активности. В частности, на животных моделях на транзит через верхний отдел желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) влияло пероральное введение травяного состава, содержащего экстракты цветков и надземных частей *Matricaria recutita*, *Foeniculum vulgare*, *Melissa officinalis* [33]. Частота побочных эффектов, описанных в одном только исследовании, таких как срыгивания, сонливость и запор, была редкой и статистически не различалась с группой плацебо [31]. В остальных исследованиях побочных эффектов не обнаружено. Травяные смеси помогают снизить время плача при коликах, однако не стоит забывать, что потребление чрезмерно большого количества травяных чаев может снизить потребление грудного молока и ежемесячные прибавки массы тела, а допаивание из бутылки может привести к неправильному захвату груди и нарушению техники кормления [34, 35].

Достаточно ярким примером применения фитотерапии при детских коликах стоит считать детский фиточай ФармаЦветик® для животика, который содержит комбинацию из двух компонентов – плодов фенхеля обыкновенного (*Foeniculum vulgare* Mill., сем. *Apiaceae*) и цветков ромашки (*Chamomilla recutita* (L.) *Rauschert* (*Matricaria recutita* L., *M. chamomilla* L.), сем. *Asteraceae*). Плоды фенхеля обыкновенного (*Foeniculi vulgaris fructus*) обладают карминативным (ветрогонным) и спазмолитическим действием⁵, способствуют уменьшению образования в ЖКТ газов и их выведению при метеоризме. Одним из показаний к приему плодов фенхеля обыкновенного является кишечная колика. Вторым важным компонентом фиточая ФармаЦветик® для животика являются цветки ромашки аптечной (*Chamomillae recutitae flores*), это фитопрепарат с противовоспалительным, противомикробным и спазмолитическим действием, который содержит эфирные масла и флавоноиды, оказывает спазмолитическое, противовоспалительное, противомикробное действие

(в отношении *Staphylococcus spp.* и *Candida spp.*), улучшает процессы регенерации тканей⁶. Особенностью детского фиточая ФармаЦветик® для животика является синергичное сочетание действий двух фитопрепаратов, направленное на нормализацию моторики ЖКТ в сочетании с противовоспалительным и антимикробным эффектом для детей старше 1 мес. Повышению комфорта у родителей способствует удобная форма выпуска чая – в форме фильтр-пакетов для порционного заваривания. Важно отметить, что в линейку высококачественных продуктов для детей ФармаЦветик® также включены травяные чаи: ФармаЦветик® для иммунитета (с 4 мес.), ФармаЦветик® для спокойного сна (с 4 мес.), ФармаЦветик® при простуде (с 4 мес.). Детские травяные чаи линейки ФармаЦветик® имеют 100%-ный натуральный растительный состав без добавления сахара, консервантов и красителей. Изготовление фиточаев осуществляется под строгим контролем на фармацевтическом заводе АО «Красногорск-лексредства» – производителя лекарственных трав и сборов марки «ФармаЦвет®».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при диагностике колики следует ориентироваться на определение младенческой колики, данное экспертами Римских критериев IV. Врачам-педиатрам прежде всего необходимо исключить органические причины плача ребенка, составляющие менее 5%, наиболее часто среди которых встречается гастроинтестинальная аллергия к белку коровьего молока. Далее ключевым моментом является объяснение родителям, что младенческие колики как функциональные нарушения спонтанно проходят к 4–5 мес. без лечения, причем они не зависят от типа вскармливания или диеты матери [6]. Из-за отсутствия крупных высококачественных рандомизированных контролируемых исследований ни одно из поведенческих, диетических, фармакологических или альтернативных вмешательств не может быть рекомендовано как единственное эффективное лечение [3]. В то же время могут быть диетические ограничения при младенческой колике у кормящей грудью мамы только при подозрении на непереносимость белка коровьего молока [36], при грудном вскармливании возможно назначение пробиотиков, в частности *Lactobacillus reuteri* DSM 1793 [37]. Также возможно при любом виде вскармливания назначение препаратов фенхеля и ромашки в виде водных настоев, причем желательно не использовать бутылку и чрезмерно большие объемы, которые могут уменьшить количество молока у женщины. Желательно избегать необоснованных диетических ограничений у кормящих грудью матерей в виде исключения т. н. газообразующих продуктов и неэффективной медикаментозной терапии, в частности препаратами симетикона [3, 6, 14, 23, 29, 38].



Поступила / Received 16.06.2021
Поступила после рецензирования / Revised 20.07.2021
Принята в печать / Accepted 27.07.2021

⁵ Инструкция по применению Фенхеля обыкновенного плоды. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/foeniculi_vulgaris_fructus_32351.

⁶ Инструкция по применению Ромашки аптечной цветки. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/chamomillae_flores_39756.

- Lucassen P.L., Assendelft W.J., van Eijk J.T., Gubbels J.W., Douwes A.C., van Geldrop W.J. Systematic review of the occurrence of infantile colic in the community. *Arch Dis Child*. 2001;84(5):398–403. <https://doi.org/10.1136/adc.84.5.398>.
- Wessel M.A., Cobb J.C., Jackson E.B., Harris G.S. Jr., Detwiler A.C. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called colic. *Pediatrics*. 1954;14(5):421–435. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13214956>.
- Zeevenhooven J., Koppen I.J., Benninga M.A. The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2017;20(1):1–13. <https://doi.org/10.5223/pghn.2017.20.1.1>.
- Sung V. Infantile colic. *Aust Prescr*. 2018;41(4):105–110. Available at: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/infantile-colic>.
- Gordon M., Gohil J., Banks S.S. Parent training programmes for managing infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12(12):CD012459. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31794639>.
- Mai T., Fatheree N.Y., Gleason W., Liu Y., Rhoads J.M. Infantile Colic: New Insights into an Old Problem. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47(4):829–844. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.07.008>.
- Sarasu J.M., Narang M., Shah D. Infantile Colic: An Update. *Indian Pediatr*. 2018;55(11):979–987. <https://doi.org/10.1007/s13312-018-1423-0>.
- Vik T., Grote V., Escribano J., Socha J., Verduci E., Fritsch M. et al.; European Childhood Obesity Trial Study Group. Infantile colic, prolonged crying and maternal postnatal depression. *Acta Paediatr*. 2009;98(8):1344–1348. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01317.x>.
- Barr R.G. Preventing abusive head trauma resulting from a failure of normal interaction between infants and their caregivers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(2 Suppl.):17294–17301. <https://doi.org/10.1073/pnas.1121267109>.
- Howard C.R., Lanphear N., Lanphear B.P., Eberly S., Lawrence R.A. Parental responses to infant crying and colic: the effect on breastfeeding duration. *Breastfeed Med*. 2006;1(3):146–155. <https://doi.org/10.1089/bfm.2006.1.146>.
- Ernst E., Resch K.L., Mills S., Hill R., Mitchell A., Willoughby M., White A. Complementary medicine – a definition. *Br J Gen Pract*. 1995;45(398):506. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1239386>.
- Ford E.L., Underwood M.A., German J.B. Helping Mom Help Baby: Nutrition-Based Support for the Mother-Infant Dyad During Lactation. *Front Nutr*. 2020;7:54. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00054>.
- Kidd M., Hnatuk M., Barber J., Woolgar M.J., Mackay M.P. "Something is wrong with your milk": Qualitative study of maternal dietary restriction and beliefs about infant colic. *Can Fam Physician*. 2019;65(3):204–211. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30867180>.
- Gordon M., Biagioli E., Sorrenti M., Lingua C., Moja L., Banks S.S., Ceratto S., Savino F. Dietary modifications for infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):CD011029. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011029.pub2>.
- Vandenplas Y., Benninga M., Broekaert I., Falconer J., Gottrand F., Guarino A. et al. Functional gastro-intestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies. *Acta Paediatr*. 2016;105(3):244–252. <https://doi.org/10.1111/apa.13270>.
- Vandenplas Y., Carvajal E., Peeters S., Balduck N., Jaddiou Y., Ribes-Koninckx C., Huysentruyt K. The Cow's Milk-Related Symptom Score (CoMiSS™): Health Care Professional and Parent and Day-to-Day Variability. *Nutrients*. 2020;12(2):438. <https://doi.org/10.3390/nu12020438>.
- Zeng Y., Zhang J., Dong G., Liu P., Xiao F., Li W., Wang L. et al. Assessment of Cow's milk-related symptom scores in early identification of cow's milk protein allergy in Chinese infants. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):191. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1563-y>.
- Nuzzi G., Di Cicco M.E., Peroni D.G. Breastfeeding and Allergic Diseases: What's New? *Children (Basel)*. 2021;8(5):330. <https://doi.org/10.3390/children8050330>.
- Verhasselt V., Genuneit J., Metcalfe J.R., Tulic M.K., Rekima A., Palmer D.J., Prescott S.L. Ovalbumin in breastmilk is associated with a decreased risk of IgE-mediated egg allergy in children. *Allergy*. 2020;75(6):1463–1466. <https://doi.org/10.1111/all.14142>.
- Rodríguez J.M., Fernández L., Verhasselt V. The Gut – Breast Axis: Programming Health for Life. *Nutrients*. 2021;13(2):606. <https://doi.org/10.3390/nu13020606>.
- Italianer M.F., Naninck E.F.G., Roelants J.A., van der Horst G.T.J., Reiss I.K.M., Goudoever J.B.V. et al. Circadian Variation in Human Milk Composition, a Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(8):2328. <https://doi.org/10.3390/nu12082328>.
- Жданова С.И., Габитова Н.Х., Шагимарданова Ф.В., Ишкина Ф.В., Абдулмянова Г.Ф., Варламова О.В., Валева Г.Ф. Младенческие колики и грудное вскармливание – есть ли связь? *Медицинский совет*. 2019;(11): 23–27. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-23-27>.
- Karcz K., Lehman I., Królak-Olejnik B. Foods to Avoid While Breastfeeding? Experiences and Opinions of Polish Mothers and Healthcare Providers. *Nutrients*. 2020;12(6):1644. <https://doi.org/10.3390/nu12061644>.
- Богданова Н.М. Младенческие колики: основные принципы лечения и возможности диетотерапии (научный обзор). *Профилактическая и клиническая медицина*. 2018;(3):84–90. Режим доступа: https://profclin-med.szgmu.ru/PIK_3-2018.pdf.
- Казюкова Т.В., Котлюков В.К. Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей раннего возраста: современный взгляд на механизмы развития и возможности терапии. *РМЖ*. 2018;(9):33–38. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/gastrointestinalnye_rasstroystva_u_detey_rannego_vozrasta_sovremennyy_vzglyad_na_mehanizmy_razvitiya_i_vozmognosti_terapii/#ixzz72Ncl7fxU.
- Пучкова А.А., Дегтярева А.В., Жданова С.И., Голубцова Ю.М. Младенческие колики: современный взгляд на патогенетические механизмы и лечебные мероприятия (обзор). *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2021;9(1):50–59. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-1-50-59>.
- Загорский С.Э. Проблема младенческих кишечных коликов: современный взгляд. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2018;6(2):297–307. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35325100>.
- Petran M., Dragos D., Gilca M. Historical ethnobotanical review of medicinal plants used to treat children diseases in Romania (1860s-1970s). *J Ethnobiol Ethnomed*. 2020;16(1):15. <https://doi.org/10.1186/s13002-020-00364-6>.
- Biagioli E., Tarasco V., Lingua C., Moja L., Savino F. Pain-relieving agents for infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9(9):CD009999. Available at: https://www.researchgate.net/publication/308173391_Pain-relieving_agents_for_infantile_colic.
- Alexandrovich I., Rakovitskaya O., Kolmo E., Sidorova T., Shushunov S. The effect of fennel (*Foeniculum Vulgare*) seed oil emulsion in infantile colic: a randomized, placebo-controlled study. *Altern Ther Health Med*. 2003;9(4):58–61. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12868253>.
- Savino F., Cresi F., Castagno E., Silvestro L., Oggero R. A randomized double-blind placebo-controlled trial of a standardized extract of *Matricariae recutita*, *Foeniculum vulgare* and *Melissa officinalis* (ColiMil) in the treatment of breastfed colicky infants. *Phytother Res*. 2005;19(4):335–340. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16041731>.
- Weizman Z., Alkrinawi S., Goldfarb D., Bitran C. Efficacy of herbal tea preparation in infantile colic. *J Pediatr*. 1993;122(4):650–652. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)83557-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)83557-7).
- Capasso R., Savino F., Capasso F. Effects of the herbal formulation ColiMil on upper gastrointestinal transit in mice in vivo. *Phytother Res*. 2007;21(10):999–1101. <https://doi.org/10.1002/ptr.2192>.
- Hunt K., Ernst E. The evidence-base for complementary medicine in children: a critical overview of systematic reviews. *Arch Dis Child*. 2011;96(8):769–776. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.179036>.
- Kair L.R., Colaizy T.T. Association Between In-Hospital Pacifier Use and Breastfeeding Continuation and Exclusivity: Neonatal Intensive Care Unit Admission as a Possible Effect Modifier. *Breastfeed Med*. 2017;12(1):12–19. <https://doi.org/10.1089/bfm.2016.0137>.
- Ванденплас И. Дискуссии в медицине: аллергия или пищевая непереносимость? *Медицинский совет*. 2017;(19):134–138. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-134-138>.
- Захарова И.Н., Бережная И.В., Кучина А.Е., Дедикова О.В. Пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSM 17938: что известно о нем сегодня? *Медицинский совет*. 2019;(17):236–242. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-236-242>.
- Гурова М.М. Младенческая колика с позиций доказательной медицины: распространенность, принципы дифференциальной диагностики, алгоритм выбора диетотерапии. *Медицинский совет*. 2019;(17):147–155. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-147-155>.

References

- Lucassen P.L., Assendelft W.J., van Eijk J.T., Gubbels J.W., Douwes A.C., van Geldrop W.J. Systematic review of the occurrence of infantile colic in the community. *Arch Dis Child*. 2001;84(5):398–403. <https://doi.org/10.1136/adc.84.5.398>.
- Wessel M.A., Cobb J.C., Jackson E.B., Harris G.S.Jr., Detwiler A.C. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called colic. *Pediatrics*. 1954;14(5):421–435. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13214956>.
- Zeevenhooven J., Koppen I.J., Benninga M.A. The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2017;20(1):1–13. <https://doi.org/10.5223/pghn.2017.20.1.1>.
- Sung V. Infantile colic. *Aust Prescr*. 2018;41(4):105–110. Available at: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/infantile-colic>.
- Gordon M., Gohil J., Banks S.S. Parent training programmes for managing infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12(12):CD012459. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31794639>.
- Mai T., Fatheree N.Y., Gleason W., Liu Y., Rhoads J.M. Infantile Colic: New Insights into an Old Problem. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47(4):829–844. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.07.008>.
- Sarasu J.M., Narang M., Shah D. Infantile Colic: An Update. *Indian Pediatr*. 2018;55(11):979–987. <https://doi.org/10.1007/s13312-018-1423-0>.
- Vik T., Grote V., Escribano J., Socha J., Verduci E., Fritsch M. et al.; European Childhood Obesity Trial Study Group. Infantile colic, prolonged crying and maternal postnatal depression. *Acta Paediatr*. 2009;98(8):1344–1348. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01317.x>.
- Barr R.G. Preventing abusive head trauma resulting from a failure of normal interaction between infants and their caregivers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(2 Suppl.):17294–17301. <https://doi.org/10.1073/pnas.1121267109>.
- Howard C.R., Lanphear N., Lanphear B.P., Eberly S., Lawrence R.A. Parental responses to infant crying and colic: the effect on breastfeeding duration. *Breastfeed Med*. 2006;1(3):146–155. <https://doi.org/10.1089/bfm.2006.1.146>.
- Ernst E., Resch K.L., Mills S., Hill R., Mitchell A., Willoughby M., White A. Complementary medicine – a definition. *Br J Gen Pract*. 1995;45(398):506. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1239386>.
- Ford E.L., Underwood M.A., German J.B. Helping Mom Help Baby: Nutrition-Based Support for the Mother-Infant Dyad During Lactation. *Front Nutr*. 2020;7:54. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00054>.
- Kidd M., Hnatuk M., Barber J., Woolgar M.J., Mackay M.P. "Something is wrong with your milk": Qualitative study of maternal dietary restriction and beliefs about infant colic. *Can Fam Physician*. 2019;65(3):204–211. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30867180>.
- Gordon M., Biagioli E., Sorrenti M., Lingua C., Moja L., Banks S.S., Ceratto S., Savino F. Dietary modifications for infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):CD011029. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011029.pub2>.
- Vandenplas Y., Benninga M., Broekaert I., Falconer J., Gottrand F., Guarino A. et al. Functional gastro-intestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies. *Acta Paediatr*. 2016;105(3):244–252. <https://doi.org/10.1111/apa.13270>.
- Vandenplas Y., Carvajal E., Peeters S., Balduck N., Jaddioui Y., Ribes-Koninckx C., Huysentruyt K. The Cow's Milk-Related Symptom Score (CoMiSS™): Health Care Professional and Parent and Day-to-Day Variability. *Nutrients*. 2020;12(2):438. <https://doi.org/10.3390/nu12020438>.
- Zeng Y., Zhang J., Dong G., Liu P., Xiao F., Li W., Wang L. et al. Assessment of Cow's milk-related symptom scores in early identification of cow's milk protein allergy in Chinese infants. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):191. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1563-y>.
- Nuzzi G., Di Cicco M.E., Peroni D.G. Breastfeeding and Allergic Diseases: What's New? *Children (Basel)*. 2021;8(5):330. <https://doi.org/10.3390/children8050330>.
- Verhasselt V., Genuneit J., Metcalfe J.R., Tulic M.K., Rekima A., Palmer D.J., Prescott S.L. Ovalbumin in breastmilk is associated with a decreased risk of IgE-mediated egg allergy in children. *Allergy*. 2020;75(6):1463–1466. <https://doi.org/10.1111/all.14142>.
- Rodríguez J.M., Fernández L., Verhasselt V. The Gut – Breast Axis: Programming Health for Life. *Nutrients*. 2021;13(2):606. <https://doi.org/10.3390/nu13020606>.
- Italianer M.F., Naninck E.F.G., Roelants J.A., van der Horst G.T.J., Reiss I.K.M., Goudoever J.B.V. et al. Circadian Variation in Human Milk Composition, a Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(8):2328. <https://doi.org/10.3390/nu12082328>.
- Zhdanova S.I., Gabitova N.Kh., Shagimardanova F.V., Ishkina F.A., Abdulmyanova G.F., Varlamova O.V., Valeeva G.F. Infant colic and breastfeeding – is there a connection? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;11(1):23–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-23-27>.
- Karcz K., Lehman I., Królak-Olejnik B. Foods to Avoid While Breastfeeding? Experiences and Opinions of Polish Mothers and Healthcare Providers. *Nutrients*. 2020;12(6):1644. <https://doi.org/10.3390/nu12061644>.
- Bogdanova N.M. Infantile colic: the basic principles of treatment and possibility of diet therapy. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina = Preventive and Clinical Medicine*. 2018;3(3):84–90. (In Russ.) Available at: https://profclinmed.szgm.ru/PIK_3-2018.pdf.
- Kazyukova T.V., Kotlukov V.K. Functional gastrointestinal disorders in young children: a modern view of the mechanisms of development and the possibility of therapy. *RMZh = RMJ*. 2018;9(3):33–38. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrici/Funkcionalnyye_gastrointestinalnyye_rasstroystva_u_detey_rannego_vozrasta_sovremennyy_vzglyad_na_mehanizmy_razvitiya_i_vozmoghnosti_terapii/#ixzz72NcJ7fxU.
- Puchkova A.A., Degtyareva A.V., Zhdanova S.I., Golubtsova Yu.M. Infant colic: a new look at pathogenetic mechanisms and therapeutic measures (literature review). *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Neonatology: News, Opinions, Training*. 2021;9(1):50–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-1-50-59>.
- Zagorski S. The problem of infant intestinal colic: modern view. *Pediatrya. Vostochnaya Yevropa = Paediatrics. Eastern Europe*. 2018;6(2):297–307. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35325100>.
- Petrin M., Dragos D., Gilca M. Historical ethnobotanical review of medicinal plants used to treat children diseases in Romania (1860s-1970s). *J Ethnobiol Ethnomed*. 2020;16(1):15. <https://doi.org/10.1186/s13002-020-00364-6>.
- Biagioli E., Tarasco V., Lingua C., Moja L., Savino F. Pain-relieving agents for infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9(9):CD009999. Available at: https://www.researchgate.net/publication/308173391_Pain-relieving_agents_for_infantile_colic.
- Alexandrovich I., Rakovitskaya O., Kolmo E., Sidorova T., Shushunov S. The effect of fennel (Foeniculum Vulgare) seed oil emulsion in infantile colic: a randomized, placebo-controlled study. *Altern Ther Health Med*. 2003;9(4):58–61. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12868253>.
- Savino F., Cresi F., Castagno E., Silvestro L., Oggero R. A randomized double-blind placebo-controlled trial of a standardized extract of Matricariae recutita, Foeniculum vulgare and Melissa officinalis (ColiMil) in the treatment of breastfed colicky infants. *Phytother Res*. 2005;19(4):335–340. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16041731>.
- Weizman Z., Alkrinawi S., Goldfarb D., Bitran C. Efficacy of herbal tea preparation in infantile colic. *J Pediatr*. 1993;122(4):650–652. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)83557-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)83557-7).
- Capasso R., Savino F., Capasso F. Effects of the herbal formulation ColiMil on upper gastrointestinal transit in mice in vivo. *Phytother Res*. 2007;21(10):999–1101. <https://doi.org/10.1002/ptr.2192>.
- Hunt K., Ernst E. The evidence-base for complementary medicine in children: a critical overview of systematic reviews. *Arch Dis Child*. 2011;96(8):769–776. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.179036>.
- Kair L.R., Colaizy T.T. Association Between In-Hospital Pacifier Use and Breastfeeding Continuation and Exclusivity: Neonatal Intensive Care Unit Admission as a Possible Effect Modifier. *Breastfeed Med*. 2017;12(1):12–19. <https://doi.org/10.1089/bfm.2016.0137>.
- Vandenplas I. Discussions in medicine: allergy or food intolerance. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;19(1):134–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-134-138>.
- Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Kuchina A.E., Dedikova O.V. Probiotic Lactobacillus reuteri DSM 17938: what is known about it today? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;17(2):236–242. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-236-242>.
- Gurova M.M. Infantile colic from the perspective of evidence-based medicine: prevalence, principles of differential diagnosis and diet therapy algorithm. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;17(1):147–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-147-155>.

Информация об авторах:

Жданова Светлана Игоревна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; специалист отдела нутритивных технологий Института неонатологии и педиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; врач-неонатолог отделения новорожденных детей, Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Республика Татарстан, Казань, Оренбургский тракт, д. 138; votinia@mail.ru

Мустафина-Бредихина Диана Мяхатовна, к.м.н., юрист Российского общества неонатологов, старший преподаватель кафедры административного и финансового права юридического института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 66; mustafina-dm@rudn.ru

Левадная Анна Викторовна, к.м.н., заведующая отделом нутритивных технологий Института неонатологии и педиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; levadnaya.av@gmail.com

Садыкова Динара Ильгизаровна, д.м.н., заведующая кафедрой госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; sadykovadi@mail.ru

Бабинцева Анна Анатольевна, главный внештатный специалист по неонатологии Министерства здравоохранения Республики Татарстан; главный специалист по неонатологии, Городская клиническая больница №7, родильный дом №1; 420103, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 56; ассистент кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; amela05@mail.ru

Information about the authors:

Svetlana I. Zhdanova, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Specialist, Nutritional Technologies Department, Institute of Neonatology and Pediatrics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Neonatologist, Department of Newborn Infants, Republican Clinical Hospital; 138, Orenburg Tract, Kazan, Republic of Tatarstan, 420064, Russia; votinia@mail.ru

Diana M. Mustafina-Bredikhina, Cand. Sci. (Med.), Lawyer of the Russian Neonatal Society, Senior Professor of Department of Administrative and Financial Law, Law Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; mustafina-dm@rudn.ru

Anna V. Levadnaya, Cand. Sci. (Med.), Head of Nutritional Technologies Department, Institute of Neonatology and Pediatrics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; levadnaya.av@gmail.com

Dinara I. Sadykova, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; sadykovadi@mail.ru

Anna A. Babintseva, Chief External Expert in Neonatology, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; Chief Expert in Neonatology, Maternity Hospital City Clinical Hospital No. 7, Maternity Hospital No. 1; 56, Marshal Chuikov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420103, Russia; Teaching Assistant of Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; amela05@mail.ru

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и витамины А, D, Е при повышенных умственных и физических нагрузках у школьников

Л.С. Старостина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4320-0454>, starostina-ls@yandex.ru

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

² Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова; 119435, Россия, Москва, Большая Пироговская ул., д. 19, стр. 1

Резюме

В современных условиях жизни с ее стремительным ритмом, развитием новых технологий, дефицитом времени возрастают нагрузки на человека, как физические, так и умственные. В последнее время все чаще отмечаются жалобы пациентов на повышенную утомляемость: даже после отпуска и (или) сна человек не чувствует себя отдохнувшим. И все чаще такие проявления встречаются не только у взрослых. Дети также становятся менее стрессоустойчивыми, более раздражительными вследствие переизбытка информации, подверженными частым инфекциям. Как помочь растущему поколению справиться с возрастающими нагрузками? Безусловно, все знают о необходимости приема витаминов, но не всегда можно сделать правильный выбор. В настоящее время существует много как однокомпонентных витаминных препаратов, так и витаминно-минеральных комплексов. Некоторые предпочитают употреблять витамины не промышленного производства, а в виде натуральных продуктов – фруктов, овощей, ягод. Но, к сожалению, такой рацион не включает в себя группу жирорастворимых витаминов – А, D, Е, К. Кроме того, далеко не все понимают значимость употребления в пищу жирных кислот. Данная статья посвящена вопросам целесообразности дополнительного приема жирорастворимых витаминов, полиненасыщенных жирных кислот (омега-3), их роли в организме и симптомам дефицита. Установлено, что при дефиците полиненасыщенных жирных кислот в раннем периоде жизни у детей к старшему возрасту могут развиваться сердечно-сосудистые нарушения, появиться проблемы, связанные с высоким содержанием холестерина, ухудшением зрения, падением иммунитета, трудностями в обучении, нарушениями нервной системы. Особое внимание уделено биологически активной добавке омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в комбинации с витаминами (А, Е, D₃), усиливающими положительные эффекты. Кроме этого, добавка не вызывает негативных эмоций, поскольку обладает фруктовым вкусом.

Ключевые слова: дети, профилактика, витамины, когнитивные функции, питание, гармоничное развитие

Для цитирования: Старостина Л.С. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и витамины А, D, Е при повышенных умственных и физических нагрузках у школьников. *Медицинский совет.* 2021;(17):48–54. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-48-54>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Omega-3 polyunsaturated fatty acids and vitamins A, D, E with increased mental and physical stress in schoolchildren

Lada S. Starostina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4320-0454>, starostina-ls@yandex.ru

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

² Filatov Clinical Institute of Children's Health; 19, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

Abstract

Under current conditions of life with its intense rhythm, launch of new technologies, lack of time, both physical and mental workloads on a person increase. In these days, doctors more often report patients' complaints of undue tiredness: they don't feel rested even after a holiday and/or sleep. Today we tend to detect such manifestations not only in adults. Children also become less stress-resistant, more irritable due to an overabundance of information, and are prone to frequent infections. How can we help the growing generation cope with the increasing workloads? There's no question, everyone knows about the need to use vitamins, but the right choice is not always possible. There are currently many single-component vitamin supplements and vitamin-mineral complexes. Some people prefer not to use industrially produced vitamins, but those contained in the natural products – fruits, vegetables, berries. But unfortunately, such a diet does not include the group of fat-soluble vitamins – А, D, Е, К. In addition, far from everyone understands the importance of eating fatty acids. This article is devoted to the feasibility of additional intake of fat-soluble vitamins, polyunsaturated fatty acids (omega-3), their role in the body and deficiency symptoms. It has been established that the polyunsaturated fatty acid deficiency in the early period of life may trigger the development of cardiovascular disorders, problems associated with high cholesterol content, visual impairment, a drop of immunity, learning difficulties,

and nervous system disorders in children in later years. Particular attention is paid to the omega-3 polyunsaturated fatty acid supplement combined with vitamins (A, E, D₃), which enhance the positive effects. In addition, it does not cause negative emotions since it has a fruity taste.

Keywords: children, prevention, vitamins, cognitive functions, nutrition, harmonious development

For citation: Starostina L.S. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and vitamins A, D, E with increased mental and physical stress in schoolchildren. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):48–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-48-54>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Детский возраст – это период наиболее интенсивного роста, активных обменных процессов, время познания и развития. Именно в этот период детский организм нуждается в сбалансированном питании, необходимом количестве как витаминов, так и минеральных веществ. Казалось бы, в настоящее время ребенок полностью обеспечен свежими овощами, фруктами, ягодами, есть в изобилии не только отечественные, но и экзотические продукты. Тем не менее установлено, что более чем у 80% населения России обнаруживается дефицит витамина С, примерно у половины снижены уровни витаминов А, В₁, В₂, у трети детей выявлен дефицит железа и кальция, у 70–80% – йода. По данным многочисленных исследований, которые были проведены совместно с Институтом питания, за последние годы обеспеченность населения России витаминами существенно ухудшилась. В этих же исследованиях отмечается, что у детей дефицит витаминов круглогодичный, т. е. без улучшения в летние месяцы, а также имеет характер полигиповитаминоза [1–8].

ПРОБЛЕМА ДЕФИЦИТА ВИТАМИНОВ

В разные годы проводились исследования обеспеченности витаминами населения дошкольного и школьного возрастов в различных регионах России (Екатеринбурге, Казани, Уфе, Норильске, а также Брянской, Тульской областях и других регионах), и все они свидетельствуют о широком распространении гиповитаминозных состояний, обусловленных недостаточным потреблением одновременно нескольких витаминов [9–11].

Такие известные изолированные и клинически выраженные гиповитаминозы, как цинга, бери-бери, пеллагра и др., в настоящее время встречаются достаточно редко. Однако и сегодня распространены такие гиповитаминозы, как макроцитарная (пернициозная) гиперхромная анемия (дефицит витамина В₁₂), геморрагическая болезнь новорожденных (дефицит витамина К), рахит (дефицит витамина D) [10, 12–14].

К сожалению, даже в современных условиях в практике многих врачей разных специальностей встречаются гиповитаминозные состояния, когда в организме снижены запасы не одного, а нескольких витаминов, что

приводит к развитию микросимптомов витаминной недостаточности. Но еще чаще встречается доклиническая стадия дефицита, когда обеспеченность витаминами находится на нижнем уровне нормы – субнормальная (биохимическая форма витаминной недостаточности), что проявляется нарушениями метаболических реакций, в которых тот или иной витамин принимает участие. Например, довольно распространены жалобы родителей на повышенную утомляемость или возбудимость ребенка, плаксивость, снижение аппетита, нарушения сна и т. д. Не каждый врач, а тем более родитель, в первую очередь подумает о дефиците витаминов. Ребенок будет направлен на стандартные (в соответствии с жалобами) инструментальные и лабораторные обследования. В ряде случаев при обследовании уже как проявление дефицита нескольких витаминов выявляется снижение в крови уровня гемоглобина и эритроцитов, также при физикальном осмотре – изменения кожных покровов и слизистых оболочек, снижение остроты зрения, нарушения функционирования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [15].

В последние годы все чаще появляются данные о том, что поли- и олигогиповитаминозы могут вызывать снижение умственных способностей, задержку нервно-психического и интеллектуального развития детей. В опубликованных исследованиях отмечено влияние регулярного приема витаминов на когнитивные функции и настроение [10, 12, 13, 15]. В исследованиях, проведенных в течение последних лет, была установлена связь между дефицитом витамина D и снижением способности к обучению, запоминанию и алекситимией (затруднением в описании собственных эмоций и эмоций других людей) [13, 15–18].

РОЛЬ ВИТАМИНОВ В ОРГАНИЗМЕ

Витамины относятся к незаменимым пищевым веществам. Они необходимы для нормального обмена веществ, роста и развития организма, защиты от вредных факторов внешней среды, надежного обеспечения всех жизненных функций. Организм человека не синтезирует витамины и должен получать их в готовом виде в тех количествах, которые соответствуют физиологической потребности. Не являясь строительной и энергетической основой, витамины служат катализатором био-

химических реакций. Они выступают как коферменты различных энзимов, участвующих в регуляции углеводного, белкового, жирового и минерального обменов. Даже в очень малых дозах витамины проявляют высокую биологическую активность, поддерживают рост и регенерацию тканей, репродуктивную функцию, нормальную работоспособность всех органов и тканей, обеспечивают иммунную реактивность организма. Отсутствие или недостаток витаминов обуславливает нарушение этих процессов и приводит к развитию различных патологий [19].

Часть витаминов, жирорастворимые (группы A, D, E, K) и некоторые водорастворимые (группы B и C), поступают в организм человека извне. Другая часть (например, витамин K, некоторые витамины группы B) синтезируются собственной нормальной микрофлорой толстой кишки, а затем всасываются в кровь. В организме человека из родственных по химическому составу органических веществ синтезируются некоторые витамины: A – из каротина, D – из стероидов в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей. Но количество синтезированных витаминов не может обеспечить все наши потребности.

Кроме того, многие из водорастворимых витаминов (за исключением витамина B₁₂) не имеют депо в организме, поэтому при отсутствии должного восполнения возникает их недостаток, а затем и дефицит. В отличие от водорастворимых, жирорастворимые витамины (в частности A и D) способны накапливаться в тканях организма [5, 12, 20].

Основные функции витаминов хорошо известны. Стоит обратить внимание, что витамины взаимодействуют с другими микроэлементами.

Функции основных жирорастворимых витаминов:

- Витамин A (ретинол) регулирует нормальный рост организма, участвует в образовании зрительных пигментов и обеспечивает адаптацию глаз к свету различной интенсивности. При недостаточности ретинола развиваются гемералопия («куриная слепота») – снижение остроты зрения в сумерках) и ксерофтальмия (сухость глаз). Участвуя в обмене фосфора, образовании холестерина, ретинол противодействует токсичности витамина D.

- Витамин D (кальциферол) регулирует обмен кальция и фосфора, обеспечивая процессы костеобразования. Синтезируется в коже при участии ультрафиолета солнечных лучей.

- Витамин E (токоферол) – важнейший антиоксидант, защищает липиды клеточных мембран от окисления (повреждения свободными радикалами) [12, 16–18, 21–23].

Из витаминоподобных веществ наиболее изучена роль омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК).

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ВИТАМИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ЕЕ ДИАГНОСТИКА

Причины столь массовой поливитаминовой недостаточности можно условно разделить на внешние и внутренние.

Внешние причины гиповитаминозов: недостаточное содержание витаминов в пище – несбалансированный рацион питания, неучтенная потребность в том или ином витамине, а также социальные причины: урбанизация, религиозные запреты, употребление рафинированной пищи.

Внутренние причины гиповитаминозов: физиологическая повышенная потребность в витаминах при активном росте, физическом и (или) умственном труде и т. д., тяжелые и (или) инфекционные заболевания, нарушения всасывания витаминов по разным причинам, в т. ч. вследствие генетических дефектов некоторых ферментативных систем и др. [5, 15, 22, 24].

Как уже упоминалось, обычно наблюдается дефицит сразу нескольких витаминов и микроэлементов, что усложняет клиническую картину и затрудняет диагностику. Предполагается, что субклинический дефицит витаминов лежит в основе многих хронических недомоганий, дисфункций, склонностей к инфекциям, так как витамины играют значительную роль в обеспечении адекватного иммунного ответа, функционировании систем метаболизма, а также формировании антиоксидантного потенциала организма, что имеет большое значение для поддержания устойчивости к вредным факторам внешней среды [24].

АСТЕНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ

Ранее уже было отмечено, что дефицит витаминов может приводить к снижению обучаемости, повышенной утомляемости, раздражительности, что впоследствии может стать одним из факторов неуспеваемости школьника. Повышенная утомляемость и истощаемость у детей нередко выступают как основной признак астенических состояний.

Терапия астенических состояний является непростой задачей и требует совместного наблюдения таких специалистов, как педиатр, невролог, психиатр, психолог. Лечение астении должно быть направлено в первую очередь на выявление и устранение основных причин и провоцирующих факторов и носить комплексный характер. Огромное значение имеют нормализация режима дня, полноценный сон, достаточные физические нагрузки (прогулки, гимнастика), нормализация питания, отказ от вредных привычек [1].

Конечно, любой врач будет рекомендовать детям с астеническим синдромом щадящий режим (т. е. избегать переутомления), в то же время желательно развивать их стрессоустойчивость и умение обеспечивать себе психологический комфорт. Для скорейшей нормализации состояния пациентам с астенией, помимо нормализации образа жизни, назначается медикаментозная терапия. Лечение астенического синдрома должно быть комплексным и включать, кроме лечения основного заболевания и устранения причины, приведшей к астении, назначение препаратов различных фармакотерапевтических групп: витаминов, минеральных комплексов, растительных адаптогенов, метаболических, ноотропных препаратов, средств, улучшающих микроциркуляцию [1].

ЧТО ТАКОЕ ОМЕГА-3 ПОЛИЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Омега-3 ПНЖК получили свое название вследствие значительного количества ненасыщенных С=С связей в химическом строении этой разновидности жирных кислот. Так как ненасыщенные связи начинают встречаться с позиции 3, отсчитывая от конца молекулы (т. е. от последнего атома – омеги), то весь класс химических соединений и называется «омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты» [25]. Они делятся на мононенасыщенные, содержащие одну двойную связь (олеиновая кислота, эруковая кислота и др.), и полиненасыщенные, содержащие в своей молекуле две и более двойные связи (линолевая кислота, α-линоленовая кислота (АЛК), арахидоновая кислота, эйкозапентаеновая кислота (ЭПК), докозагексаеновая кислота (ДГК) и др.) [26, 27]. Кислоты различаются не только по своим физико-химическим свойствам, физиологическим эффектам, но и по пищевым источникам и значению в питании. Всего существует 11 видов омега-3 ПНЖК, самые распространенные из них – ЭПК, ДГК и АЛК. Главные источники ЭПК и ДГК – рыба жирных сортов, а АЛК присутствует в основном в продуктах растительного происхождения (лен, кунжут, семена чиа). Важно отметить, что АЛК не может заменить ЭПК и особенно ДГК в рационе [28], доля конвертации в человеческом организме АЛК в ЭПК и ДГК весьма низкая. Абсолютно незаменимыми для нормального функционирования организма являются ЭПК и ДГК.

Незаменимые жирные кислоты были открыты в 1929 г. биохимиками Н.М. Evans и G.O. Burr. Уже почти столетие известно, что омега-3 ПНЖК необходимы для нормального роста, однако их важность для здоровья человека в целом была осознана сравнительно недавно.

Установлено, что омега-3 ПНЖК:

- это важнейшие элементы для структурного и функционального развития нервной системы и зрения ребенка, так как являются ключевыми компонентами всех клеточных мембран, составляя основу их фосфолипидного слоя. Содержащаяся в омега-3 ПНЖК ДГК является преобладающей в составе серого вещества коры головного мозга человека, а также содержится в большом количестве в сетчатке глаз [24];
- поддерживают полноценное развитие головного мозга, когнитивных функций (памяти, логического мышления, концентрации внимания), сенсорных, моторных, поведенческих функций благодаря тому, что участвуют в процессах нейро-, синаптогенеза, миграции нейронов, миелинизации нервных волокон;
- влияют на укрепление иммунных функций организма;
- способствуют нормальному функционированию сердечно-сосудистой системы [29, 30];
- поддерживают здоровье суставов, зубов, кожи, волос и улучшают настроение, уменьшая чувство тревоги [31].

При дефиците ПНЖК в раннем периоде жизни у детей к старшему возрасту могут развиваться сердечно-сосудистые нарушения, появиться проблемы, связанные с высоким содержанием холестерина, ухудшением зрения, падением иммунитета, трудностями в обучении, нарушениями нервной системы [32].

СИНДРОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ И ГИПЕРАКТИВНОСТИ

Повышенная утомляемость может быть также следствием синдрома гиперактивности (синдром дефицита внимания и гиперактивности – СДВГ). СДВГ – это неврологическое поведенческое расстройство развития, которое характеризуется невнимательностью, гиперактивностью и импульсивностью у детей. Проведенные исследования показали, что СДВГ у детей связан с более низким уровнем омега-3 ПНЖК в крови по сравнению с их здоровыми сверстниками, а добавка к рациону омега-3 ПНЖК может значительно уменьшить симптомы СДВГ – снизить проявления гиперактивности, импульсивности, беспокойства и агрессии. Одним из наиболее эффективных натуральных средств для лечения СДВГ является рыбий жир [33–37].

В проведенных исследованиях, включавших детей с СДВГ, было показано, что прием омега-3 ПНЖК может улучшать поведение, что особенно важно, так как количество детей с такими поведенческими расстройствами постоянно увеличивается. И несмотря на то что данная патология не является инвалидизирующей, она существенно снижает способность ребенка к обучению в коллективе [38]. Дополнение рациона омега-3 ПНЖК способствует компенсации поведенческих проблем и трудностей обучения [28, 38–40]. Существование взаимосвязи дефицита омега-3 ПНЖК и риска СДВГ на сегодняшний день подтверждено клиническими и экспериментальными данными [41].

ВСЕ НОВОЕ – ЭТО ХОРОШО ЗАБЫТОЕ СТАРОЕ

Низкий уровень омега-3 ПНЖК связан с проблемами сна у детей, обструктивным апноэ сна у взрослых, снижением уровня гормона мелатонина, который помогает заснуть. Исследования, проведенные с участием детей и взрослых, показали, что прием добавок омега-3 ПНЖК увеличивает продолжительность и качество сна [40, 42].

Рекомендации НИИ питания РФ предусматривают ежедневное употребление в пищу 0,8–1,6 г омега-3 жирных кислот. В большом количестве они содержатся в жирной рыбе (лосось, тунец и макрель). Однако их основным источником является печень трески.

Другими источниками омега-3 служат рапсовое масло, брокколи, мускусная дыня, фасоль, шпинат, листья винограда, китайская капуста, цветная капуста и грецкие орехи. Льняное масло содержит α-линоленовую кислоту – это самый мощный растительный источник α-линоленовой кислоты, которую организм может использовать для выработки ЭПК и ДГК. Эти кислоты входят в состав рыбьего жира, они жизненно важны для функционирования мозга и могут не только замедлить снижение познавательной способности, но и помочь предотвратить атрофию головного мозга у пожилых людей.

Хорошо известный в советском детстве рыбий жир востребован и сегодня. Но на современном фармацевтическом рынке представлен рыбий жир, прием которо-

го не вызывает негативных эмоций, поскольку он обладает фруктовым вкусом. Разработанная биологически активная добавка к пище, рыбий жир Меллер (Норвегия), представляет собой комбинацию омега-3 ПНЖК и витаминов (А, Е, D₃), усиливающих положительные эффекты. Витамин D₃ необходим для укрепления иммунитета и здорового развития костной и мышечной систем, витамины А и Е повышают сопротивляемость инфекциям, улучшают состояние кожи, зрения. В рекомендованной для разового приема дозе рыбьего жира Меллер (5 мл) содержатся: омега-3 ПНЖК (ДКГ – 600 мг и ЭПК – 400 мг), витамин D – 10 мкг (400 МЕ), витамин А – 250 мкг, витамин Е – 3 мг. Принимать его рекомендовано детям в возрасте 4 лет и старше в качестве дополнительного источника омега-3 ПНЖК и витаминов, необходимых для растущего организма как в дошкольном, так и в школьном возрастах при активных умственных и физических нагрузках. Для производства рыбьего жира Меллер используется только печень дикой арктической трески из Норвегии. Этот регион известен своими чистыми холодными водами с содержанием большо-

го количества планктона. Современные технологии производства и очистки обеспечивают высокое качество продукта¹.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, усилия педиатра должны быть направлены на профилактику витаминodefицитных состояний у детей, своевременно начатая витаминотерапия помогает предотвратить их развитие и последствия. Нужно помнить, что прием омега-3 жирных кислот в сочетании с жирорастворимыми витаминами А, D, Е необходим детям не только с уже имеющимися отклонениями в здоровье, но и здоровым, особенно в период интенсивных нагрузок. Оптимальным вариантом будет прием жидкой формы рыбьего жира Меллер в качестве биологически активной добавки к пище.



Поступила / Received 06.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 27.09.2021
Принята в печать / Accepted 28.09.2021

¹ Рыбий жир Меллер: официальный сайт. Режим доступа: <http://molleromega-3.ru>.

Список литературы

1. Пивоварова А.М. Астенические состояния у детей и подростков. Профилактика и лечение. *Практика педиатра*. 2012;(6):56–61. Режим доступа: <https://medi.ru/info/8641>.
2. Прахин Е.И., Одинцова М.В., Акимова Н.С. Сравнительная характеристика использования поливитаминно-микроэлементных комплексов в профилактической педиатрии. *Вопросы детской диетологии*. 2005;3(5):27–32. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9509535&>.
3. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Переверзева О.Г., Леоненко С.Н. Обеспеченность витаминами детей, посещающих дошкольные образовательные учреждения в разных регионах (Московская область, г. Екатеринбург). *Педиатр*. 2017;8(5):49–53. <https://doi.org/10.17816/PED8549-53>.
4. Лундина Г.В., Репецкая М.Н., Торопова Е.А., Головина В.В. Современные аспекты питания детей раннего возраста. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(8):41–44. Режим доступа: <http://www.gastrossr.org/index.php/en/2018/e08-156/423-08-156-2018-cg>.
5. Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Дмитриева Ю.А. Дефицит микронутриентов у детей дошкольного возраста. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(4):63–69. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i4.1086>.
6. Шарманов Т.Ш., Салханова А.Б., Датхабаева Г.К. Сравнительная характеристика фактического питания детей в возрасте 9–10 лет. *Вопросы питания*. 2018;87(6):28–41. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10064>.
7. Мартинчик А.Н., Батурин А.К., Кешабянц Э.Э., Фатьянова Л.Н., Семенова Я.А., Базарова Л.Б., Устинова Ю.В. Анализ фактического питания детей и подростков в России в возрасте от 3 до 19 лет. *Вопросы питания*. 2017;86(4):50–60. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00059>.
8. Поляшова А.С. Влияние отдельных нутриентов на развитие умственных способностей и сохранение остроты зрения у детей дошкольного и школьного возраста. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(4):153–157. <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i4.376>.
9. Студеникин В.М. (ред.). *Витамины в нейрорепедиатрии как антистрессорные факторы*. М.: 2006. 32 с.
10. Студеникин В.М., Спиричев В.Б., Самсонова Т.В., Маркеева В.Д., Анисимова Т.Г., Щукин С.А., Карпунина Т.Г. Влияние дополнительной витаминизации на заболеваемость и когнитивные функции у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2009;7(3):32–37. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12907949>.
11. Алексеева А.А. Применение витаминов в педиатрической практике. *Педиатрическая фармакология*. 2009;6(1):75–80. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1049>.
12. Benton D. Micronutrient status, cognition and behavioral problems in childhood. *Eur J Nutr*. 2008;47(3 Suppl):38–50. <https://doi.org/10.1007/s00394-008-3004-9>.
13. Яценко А.А. Роль макро- и микронутриентов в профилактике и коррекции когнитивных расстройств у детей. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2020;19(1):216–226. Режим доступа: <https://sgma.info/ru/issues-archive/2020.html?download=758:2020-1>.
14. Новиков П.В. Нутригенетика и нутригеномика – новые направления в нутрициологии в постгеномный период. *Вопросы детской диетологии*. 2012;10(1):44–52. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17753670>.
15. Старостина Л.С. Роль обеспеченности детей витаминами и минеральными веществами с позиции педиатра. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020;3(4):319–324. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-4-319-325>.
16. Баранов А.А., Тутельян В.А., Мошетова Л.К. *Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции»*. М.: ПедиатрЪ; 2018. 96 с.
17. Батышева Т.Т., Квасова О.В., Климов Ю.А., Платонова А.Н., Быкова О.В., Саржина М.Н. и др. *Коррекция когнитивных нарушений у детей и подростков: методические рекомендации № 31*. М.: 2016. 24 с. Режим доступа: <http://www.npcdp.ru/files/science/korrekcija-kognitivnyh-narusheniy-u-detey-i-podrostkov.pdf>.
18. Баранов А.А., Захарова И.Н., Громова О.А., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Шабалов Н.П. и др. *Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России (и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике)*. М.: ПедиатрЪ; 2017. 152 с.
19. Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Дмитриева Ю.А. Дефицит микронутриентов у детей дошкольного возраста. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(4):63–69. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i4.1086>.
20. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Сокольников А.А. Витаминизация пищевых продуктов массового потребления: история и перспективы. *Вопросы питания*. 2012;10(5):31–44. Режим доступа: https://www.voprosy-pitaniya.ru/ru/articles_diet/147.html?SSR=40013352a51455ce88f627c_55ce4871.
21. Ебров В.Г., Громова О.А. *Витамины, макро- и микроэлементы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 960 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970408148.html>.
22. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников И.Л., Обычная Е.Г. Витамины и микроэлементы в практике врача-педиатра. *РМЖ*. 2004;12(1):48–55. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Vitaminy_i_mikroelementy_v_praktike_vracha-pediatra/.
23. Косенко И.М. Микронутриенты и здоровье детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(6):179–185. Режим доступа: https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/798?locale=ru_RU.
24. Макарова С.Г., Вишнева Е.А. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты классов ω-3 и ω-6 как эссенциальный нутриент в разные периоды детства. *Педиатрическая фармакология*. 2013;10(4):80–88. <https://doi.org/10.15690/pf.v10i4.758>.
25. Громова О.А., Торшин И.Ю., Егорова Е.Ю. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и когнитивное развитие детей. *Вопросы современной*

- педиатрии. 2011;10(1):66–72. Режим доступа: https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/541?locale=ru_RU.
26. Тютельян В.А., Конь И.Я. (ред.). *Детское питание*. 3-е изд. М.: Медицинское информационное агентство; 2013. 744 с.
 27. Николаева С.В., Усенко Д.В., Шушакова Е.К., Савватеева О.А., Горелов А.В. Значение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для детей. *ПМЖ*. 2020;(2):28–32. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Znachenie_omega-3_polinenasyshennyh_girnyh_kislot_dlya_detey/.
 28. Arterburn L.M., Hall E.B., Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(6):1467S–1476S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.6.1467S>.
 29. Koletzko B., Agostoni C., Carlson S.E., Clandinin T., Hornstra G., Neuringer M. et al. Long chain polyunsaturated fatty acids (lc-pufa) and perinatal development. *Acta Paediatr*. 2001;90(4):460–464. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2001.tb00452.x>.
 30. McCann J.C., Ames B.N. Is Docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(2):281–295. <https://doi.org/10.1093/ajcn.82.2.281>.
 31. Swanson D., Block R., Mousa S.A. Omega-3 fatty acids epa and dha: health benefits throughout life. *Adv Nutr*. 2012;3(1):1–7. <https://doi.org/10.3945/an.111.000893>.
 32. Kirby A., Woodward A., Jackson S., Wang Y., Crawford M.A. A double-blind, placebo-controlled study investigating the effects of omega-3 supplementation in children aged 8–10 years from a mainstream school population. *Res Dev Disabil*. 2010;31(3):718–730. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2010.01.014>.
 33. Bloch M.H., Qawasmi A. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(10):991–1000. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.06.008>.
 34. McNamara R.K., Able J., Jandacek R., Rider T., Tso P., Eliassen J.C. et al. Docosahexaenoic acid supplementation increases prefrontal cortex activation during sustained attention in healthy boys: a placebo-controlled, dose-ranging, functional magnetic resonance imaging study. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(4):1060–1067. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28549>.
 35. Colter A.L., Cutler C., Meckling K.A. Fatty acid status and behavioural symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in adolescents: a case-control study. *Nutr J*. 2008;7(1):8–10. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-7-8>.
 36. Young G.S., Maharaj N.J., Conquer J.A. Blood phospholipid fatty acid analysis of adults with and without attention deficit/hyperactivity disorder. *Lipids*. 2004;39(2):117–123. <https://doi.org/10.1007/s11745-004-1209-3>.
 37. Spahis S., Vanasse M., Bélanger S.A., Ghadirian P., Grenier E., Levy E. Lipid profile, fatty acid composition and pro- and anti-oxidant status in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2008;79(1–2):47–53. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2008.07.005>.
 38. Innis S.M. Dietary (n-3) Fatty acids and brain development. *J Nutr*. 2007;137(4):855–859. <https://doi.org/10.1093/jn/137.4.855>.
 39. Rader R., McCauley L., Callen E.C. Current strategies in the diagnosis and treatment of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am Fam Physician*. 2009;79(8):657–665. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2009/0415/p657.html>.
 40. Быкова О.В., Климов Ю.А., Тихонов С.В., Дарына С.В. Дефицит полиненасыщенных жирных кислот и детская психоневрологическая заболеваемость. *Медицинский совет*. 2020;(18):173–178. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-173-178>.
 41. Montgomery P., Burton J.R., Sewell R.P., Spreckelsen T.F., Richardson A.J. Fatty acids and sleep in UK children: subjective and pilot objective sleep results from the DOLAB study – a randomized controlled trial. *J Sleep Res*. 2014;23(4):364–388. <https://doi.org/10.1111/jsr.12135>.
 42. Ladesch J.B., Pottala J.V., Romaker A., Harris W.S. Membrane level of omega-3 docosahexaenoic acid is associated with severity of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(4):391–396. <https://doi.org/10.5664/JCSM.1198>.

References

1. Pivovarova A.M. Asthenic conditions in children and adolescents. Prevention and treatment. *Praktika pediatria = Pediatrician Practice*. 2012;(6):56–61. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/8641>.
2. Prakhin E.I., Odintsovo M.V., Akimov N.S. Comparative characteristics of the use of multivitamins of trace element complexes in preventive pediatrics. *Voprosy detskoy dietologii = Pediatric Nutrition*. 2005;3(5):27–32. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9509535&>.
3. Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., Pereverzeva O.G., Leonenko S.N. Providing vitamins to children attending preschool educational institutions in various regions (Moscow region, Ekaterinburg). *Pediatr = Pediatrician (St Petersburg)*. 2017;8(5):49–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PED8549-53>.
4. Lundina G.V., Repetskaya M.N., Toropova E.A., Golovina V.V. Modern aspects of early childhood nutrition. *Ekspertimetal'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(8):41–44. (In Russ.) Available at: <http://www.gastrossr.org/index.php/en/2018/e08-156/423-08-156-2018-cg>.
5. Zakharova I.N., Sugyan N.G., Dmitrieva Yu.A. Micronutrient deficiency in preschool children. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2014;13(4):63–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i4.1086>.
6. Sharmanov T.Sh., Salkhanova A.B., Dathabaeva G.K. Comparative characteristics of the actual nutrition of children aged 9–10 years. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition*. 2018;87(6):28–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10064>.
7. Martinchik A.N., Baturin A.K., Keshabyants E.E., Fatyanova L.N., Semenova Ya.A., Bazarova L.B., Ustinova Yu.V. Analysis of the actual nutrition of children and adolescents in Russia aged 3 to 19 years. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition*. 2017;86(4):50–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00059>.
8. Polyashova A.S. The influence of individual nutrients on the development of mental abilities and the preservation of visual acuity in children of preschool and school age. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2012;11(4):153–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i4.376>.
9. Studenikin V.M. (ed.). *Vitamins in neuropsychiatry as antistress factors*. Moscow; 2006. 32 p. (In Russ.).
10. Studenikin V.M., Spirichev V.B., Samsonova T.V., Markeeva V.D., Anisimova T.G., Shchukin S.A., Karpunina T.G. Influence of supplementary vitamins donation on morbidity and cognitive functions in children. *Voprosy detskoy dietologii = Pediatric Nutrition*. 2009;7(3):32–37. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12907949>.
11. Alekseeva A.A. Application of vitamins in pediatric practice. *Pediatrikheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2009;6(1):75–80. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1049>.
12. Benton D. Micronutrient status, cognition and behavioral problems in childhood. *Eur J Nutr*. 2008;47(3 Suppl):38–50. <https://doi.org/10.1007/s00394-008-3004-9>.
13. Yaylenko A.A. Role of macro- and micronutrients in the prevention and correction of cognitive disorders in children. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoy meditsinskoj akademii = Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2020;19(1):216–226. (In Russ.) Available at: <https://sgma.info/ru/issues-archive/2020.html?download=758:2020-1>.
14. Novikov P.V. Nutrigenetics and nutrigenomics – new directions in nutrigenetics in the postgenomic period. *Voprosy detskoy dietologii = Pediatric Nutrition*. 2012;10(1):44–52. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17753670>.
15. Starostina L.S. Vitamin and mineral supply in children: a pediatrician's view. *RMZh. Mat' i ditya = RMJ. Mother and Child*. 2020;3(4):319–324. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-4-319-325>.
16. Baranov A.A., Tutelyan V.A., Moshetova L.K. *National program "vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction"*. Moscow: Pediatr; 2018. 96 p. (In Russ.).
17. Batysheva T.T., Kvasova O.V., Klimov Yu.A., Platonova A.N., Bykova O.V., Sarzhina M.N. et al. *Correction of cognitive impairments in children and adolescents: guidelines No. 31*. Moscow; 2016. 24 p. (In Russ.) Available at: <http://www.npcdp.ru/files/science/korrekcija-kognitivnyh-narusheniy-u-detey-i-podrostkov.pdf>.
18. Baranov A.A., Zakharova I.N., Gromova O.A., Borovik T.E., Ladodo K.S., Shabalov N.P. et al. *National program to optimize the supply of vitamins and minerals for children in Russia (and the use of vitamin and vitamin-mineral complexes and fortified foods in pediatric practice)*. Moscow: Pediatr; 2017. 152 p. (In Russ.).
19. Zakharova I.N., Sugyan N.G., Dmitrieva Yu.A. Micronutrient deficiency in preschool children. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2014;13(4):63–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i4.1086>.
20. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Sokolnikov A.A. Food fortification: the history and perspectives. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition*. 2012;10(5):31–44. (In Russ.) Available at: https://www.voprosy-pitaniya.ru/jarticles_diet/147.html?SSr=40013352a51455ce88f627c_55ce4871.
21. Rebrov V.G., Gromova O.A. *Vitamins, macro- and microelements*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 960 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970408148.html>.
22. Korovina N.A., Zakharova I.N., Zaplatnikov I.L., Obnochnova E.G. Vitamins and microelements in the practice of a pediatrician. *RMZh = RMJ*. 2004;12(1):48–55. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Vitamins_i_mikroelementy_v_praktike_vracha-pediatra/.

23. Kosenko I.M. Micronutrients and children's health. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2011;10(6):179–185. (In Russ.) Available at: https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/798?locale=ru_RU.
24. Makarova S.G., Vishneva E.A. Long-chain polyunsaturated ω -3 and ω -6 fatty acids as essential nutrients in different periods of childhood. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2013;10(4):80–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v10i4.758>.
25. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Egorova E.Yu. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cognitive development of children. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2011;10(1):66–72. (In Russ.) Available at: https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/541?locale=ru_RU.
26. Tutelyan V.A., Kon' I.Ya. (eds.). *Baby food*. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2013. 744 p. (In Russ.).
27. Nikolaieva S.V., Usenko D.V., Shushakova E.K., Savvateeva O.A., Gorelov A.V. Omega-3 polyunsaturated fatty acids value for children. *RMZh = RML*. 2020;2(2):28–32. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Znachenie_omega-3_polinenasyschennyh_ghirnyh_kislot_dlya_detey/.
28. Arterburn L.M., Hall E.B., Oken H. distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(6):1467S–1476S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.6.1467S>.
29. Koletzko B., Agostoni C., Carlson S.E., Clandinin T., Hornstra G., Neuringer M. et al. Long chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) and perinatal development. *Acta Paediatr*. 2001;90(4):460–464. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2001.tb00452.x>.
30. McCann J.C., Ames B.N. Is docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(2):281–295. <https://doi.org/10.1093/ajcn.82.2.281>.
31. Swanson D., Block R., Mousa S.A. Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life. *Adv Nutr*. 2012;3(1):1–7. <https://doi.org/10.3945/an.111.000893>.
32. Kirby A., Woodward A., Jackson S., Wang Y., Crawford M.A. A double-blind, placebo-controlled study investigating the effects of omega-3 supplementation in children aged 8–10 years from a mainstream school population. *Res Dev Disabil*. 2010;31(3):718–730. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2010.01.014>.
33. Bloch M. H., Qawasmi A. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(10):991–1000. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.06.008>.
34. McNamara R.K., Able J., Jandacek R., Rider T., Tso P., Eliassen J.C. et al. Docosahexaenoic acid supplementation increases prefrontal cortex activation during sustained attention in healthy boys: a placebo-controlled, dose-ranging, functional magnetic resonance imaging study. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(4):1060–1067. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28549>.
35. Colter A.L., Cutler C., Meckling K.A. Fatty acid status and behavioural symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in adolescents: a case-control study. *Nutr J*. 2008;7(1):8–10. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-7-8>.
36. Young G.S., Maharaj N.J., Conquer J.A. Blood phospholipid fatty acid analysis of adults with and without attention deficit/hyperactivity disorder. *Lipids*. 2004;39(2):117–123. <https://doi.org/10.1007/s11745-004-1209-3>.
37. Spahis S., Vanasse M., Bélanger S.A., Ghadirian P., Grenier E., Levy E. Lipid profile, fatty acid composition and pro- and anti-oxidant status in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2008;79(1–2):47–53. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2008.07.005>.
38. Innis S.M. Dietary (n-3) Fatty Acids and Brain Development. *J Nutr*. 2007;137(4):855–859. <https://doi.org/10.1093/jn/137.4.855>.
39. Rader R., McCauley L., Callen E.C. Current strategies in the diagnosis and treatment of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am Fam Physician*. 2009;79(8):657–665. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2009/0415/p657.html>.
40. Bykova O.V., Klimov Yu.A., Tikhonov S.V., Darina S.V. Polyunsaturated fatty acid deficiency and pediatric neuropsychiatric morbidity. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;18(173):173–178. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-173-178>.
41. Montgomery P., Burton J.R., Sewell R.P., Spreckelsen T.F., Richardson A.J. Fatty acids and sleep in UK children: subjective and pilot objective sleep results from the DOLAB study – a randomized controlled trial. *J Sleep Res*. 2014;23(4):364–388. <https://doi.org/10.1111/jsr.12135>.
42. Ladesich J.B., Pottala J.V., Romaker A., Harris W.S. Membrane level of omega-3 docosahexaenoic acid is associated with severity of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(4):391–396. <https://doi.org/10.5664/JCSM.1198>.

Информация об авторе:

Старостина Лада Сергеевна, к.м.н., педиатр, пульмонолог, неонатолог Университетской детской клинической больницы, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; доцент кафедры детских болезней, Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова; 119435, Россия, Москва, Большая Пироговская ул., д. 19, стр. 1; starostina-ls@yandex.ru

Information about the author:

Lada S. Starostina, Cand. Sci. (Med.), Pediatrician, Pulmonologist, Neonatologist, University Children's Clinical Hospital, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Associate Professor, Department of Children's Diseases, Filatov Clinical Institute of Children's Health; 19, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; starostina-ls@yandex.ru

Как помочь ребенку при болезненном прорезывании зубов?

А.И. Сафина, <https://orcid.org/0000-0002-3261-1143>, safina_asia@mail.ru

Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Резюме

Прорезывание временных зубов у детей является процессом закономерным и физиологическим. Однако в ряде случаев оно может сопровождаться многочисленными неприятными симптомами, такими как подъем температуры, снижение аппетита, беспокойство ребенка, нарушение сна и расстройство пищеварения. Знание физиологии прорезывания, анатомо-физиологических особенностей и факторов, влияющих на процесс прорезывания временных зубов у детей, важно для своевременного оказания помощи таким детям. В статье подробно описаны сроки прорезывания зубов, механизмы, возрастные и конституционные особенности при прорезывании, причины патологического прорезывания зубов (*dentitio difficilis*). Приведены симптомы и дифференциальная диагностика затрудненного прорезывания – синдрома прорезывания зубов, предложены способы и методы, снижающие интенсивность боли. Также приведены преимущества и недостатки основных лекарственных препаратов, которые используются при синдроме прорезывания зубов: противовоспалительных препаратов (ацетаминофен, ибупрофен), местных средств (гели, мази), гомеопатических средств. Особое внимание уделено преимуществам комплексных гомеопатических средств, которые обладают высокой эффективностью, безопасностью и минимальной фармакологической нагрузкой на организм ребенка. Приведены клинические случаи детей 6,5 и 8 мес. с симптомами прорезывания зубов и применения комплексного растительного средства. Отмечена положительная динамика: улучшение самочувствия, снижение беспокойства, снижение температуры, улучшение аппетита. Данные клинические случаи продемонстрировали как немедикаментозные меры, поддержка мамы и гомеопатические средства могут эффективно помочь при прорезывании зубов у детей, не прибегая к назначению нестероидных противовоспалительных препаратов и местных лекарственных средств.

Ключевые слова: дети, лечение, немедикаментозные методы, лекарственные препараты, гомеопатические средства

Для цитирования: Сафина А.И. Как помочь ребенку при болезненном прорезывании зубов? *Медицинский совет*. 2021;(17):57–63. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-57-63>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

How to relieve a baby's teething pain?

Asiya I. Safina, <https://orcid.org/0000-0002-3261-1143>, safina_asia@mail.ru

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

Abstract

Teething of temporary teeth in children is a natural and physiological process. However, in some cases, it can be accompanied by numerous unpleasant symptoms, such as fever, decreased appetite, anxiety in the child, sleep disturbance and indigestion. Knowledge of the physiology of teething, anatomical and physiological characteristics and factors affecting the process of teething of temporary teeth in children is important for the timely provision of assistance to such children. The article describes in detail the duration of teething, mechanisms, age and constitutional peculiarities during teething, the causes of pathological teething (*dentitio difficilis*). The authors provided symptoms and differential diagnosis of delayed eruption of the teeth – the teething syndrome and presented methods and techniques for reducing pain intensity. The advantages and disadvantages of the main drugs that are used to treat the teething syndrome are also outlined: anti-inflammatory drugs (acetaminophen, ibuprofen), topical drugs (gels, ointments), homeopathic preparations. Particular attention is paid to the advantages of homeopathic combination preparations, which are highly effective, safe and provide a minimal pharmacological load on the child's body. Clinical cases of children aged 6.5 months and 8 months with teething symptoms and the use of a homeopathic combination preparation are presented. Positive changes were observed: health improvement, anxiety relief, fever relief, appetite improvement. This case has demonstrated how non-drug measures, mother support and homeopathic preparations can effectively help treat the baby's teething syndrome without using non-steroidal anti-inflammatory drugs and topical preparations.

Keywords: children, treatment, non-drug methods, drugs, homeopathic preparations

For citation: Safina A.I. How to relieve a baby's teething pain? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):57–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-57-63>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Прорезывание временных зубов у детей является процессом закономерным и физиологическим. Однако в ряде случаев оно может сопровождаться многочисленными неприятными симптомами, такими как подъем температуры, снижение аппетита, беспокойство ребенка, нарушение сна и расстройство пищеварения. Знание физиологии прорезывания, анатомо-физиологических особенностей и факторов, влияющих на процесс прорезывания временных зубов у детей, важно для своевременного оказания помощи таким детям.

ЧТО ТАКОЕ ПРОРЕЗЫВАНИЕ ЗУБОВ?

Прорезывание зубов — это появление коронок зубов над поверхностью десны. Но начало симптомов прорезывания зубов на несколько дней (1–3) предшествует появлению зуба (рис. 1, 2).

СКОЛЬКО ВРЕМЕНИ ДЛИТСЯ ПРОРЕЗЫВАНИЕ ЗУБА?

В 2000 г. было опубликовано самое большое исследование, в которое вошли 19 422 ребенка, у которых в течение 475 дней наблюдали процесс прорезывания зубов [1]. Результаты исследования показали, что симптомы прорезывания были значительно чаще за 4 дня

- **Рисунок 1.** Начало прорезывания (нижний резец почти прорезался)
- **Figure 1.** The onset of eruption (a lower incisor has almost erupted)



- **Рисунок 2.** Спустя 5 дней резец уже виден
- **Figure 2.** The incisor is already visible 5 days later



до появления зубов, в день прорезывания и 3 дня после него, т. е. период прорезывания зуба длится в среднем 8 дней.

КАКОВЫ СРОКИ И ПОРЯДОК ПРОРЕЗЫВАНИЯ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ?

Прорезывание зубов — естественный процесс. Появление зубов у ребенка варьирует в зависимости от особенностей организма, наследственности, климатических факторов, характера питания, качества питьевой воды и др. В большинстве случаев время появления первых зубов — 4–7 мес., но в редких случаях могут быть и у новорожденных или отсутствовать у детей старше 15–16-месячного возраста.

Средние сроки и определенный порядок прорезывания молочных зубов:

- 6–8 мес. — прорезаются сначала два нижних, а затем два верхних резца,
- 8–12 мес. — прорезаются два боковых резца, также сначала нижние, затем верхние,
- 12–16 мес. — первые молочные моляры (в боковых отделах челюстей),
- 16–22 мес. — все четыре клыка.

Таким образом, к концу первого года жизни у здорового ребенка должно быть 6–8 зубов. В возрасте 2 лет у ребенка 16–18 зубов, к 3 годам — примерно 20 зубов (полный зубной ряд).

Для примерного подсчета соответствия количества зубов возрасту ребенка можно использовать зубную формулу: количество зубов = возраст (мес.) – 4. Например, возраст ребенка 8 мес. — количество зубов около 4 штук.

МЕХАНИЗМ ПРОРЕЗЫВАНИЯ ЗУБОВ

Механизм прорезывания зуба изучен крайне мало. Существует много теорий, объясняющих процесс прорезывания (выталкивание зуба растущим корнем, развивающейся лункой, пульпарная, сифонная, гормональная и др.). Однако ни одна из них не может объяснить все стороны механизма прорезывания, т. к. он является сложным физиологическим актом, в котором участвуют отдельные системы и организм в целом. Прорезывание зубов, являясь важным этапом развития зубочелюстной системы, не может быть сведено к действию только местных факторов. Как и все биологические процессы, в основе которых лежат формообразование и рост тканей (в данном случае зубных и околозубных), прорезывание зубов протекает под воздействием нейрогуморальных влияний со стороны всего организма и условий внешней среды.

Прорезывание временных зубов у детей бывает:

- физиологическое,
 - патологическое.
- Физиологическое прорезывание — не причиняет сильного беспокойства здоровым крепким малышам и характеризуется тремя основными признаками:
- определенными сроками прорезывания,
 - парностью прорезывания зубов,
 - последовательностью прорезывания.

Как и другие показатели развития, сроки прорезывания зубов имеют индивидуальные особенности, поэтому даже у здоровых детей возможно более позднее или (реже) раннее их прорезывание.

На прорезывание молочных зубов оказывают влияние различные факторы:

- генотип (как у родителей),
- конституция,
- другие факторы.

Ряд исследователей считают, что основное значение в процессе прорезывания зубов имеет генотип человека, его конституция, хотя при этом нельзя исключить роль различных внешнесредовых факторов. Некоторые стоматологи полагают, что у детей пожилых родителей зубы прорезываются несколько раньше, чем у детей молодых родителей. У первенцев зубы начинают прорезываться раньше, чем у вторых и третьих детей, у девочек немного раньше, чем у мальчиков [2]. Многие специалисты отмечают, что существует прямая зависимость между степенью недоношенности ребенка и сроками прорезывания молочных зубов. Так, у здоровых недоношенных детей сроки прорезывания молочных зубов в основном соответствуют таковым у здоровых доношенных детей. У недоношенных младенцев, имеющих в анамнезе осложненное течение неонатального периода (внутричерепная родовая травма, инфекционно-воспалительные заболевания), данный процесс начинается в более поздние сроки (в 11–12 мес. и после года) и зависит от тяжести перенесенной патологии. Особенности течения беременности у матери также оказывают влияние на физиологию прорезывания зубов. Имеются данные, что у детей, матери которых страдали токсикозом во время беременности, сроки прорезывания молочных зубов задерживаются. Некоторые авторы полагают, что прорезывание молочных зубов отмечается в более поздние сроки у детей, рожденных от матерей, имеющих врожденные пороки сердца. Большое значение в формировании зубочелюстной системы ребенка имеют заболевания, перенесенные им на первом году жизни. Многие исследователи отмечают, что при рахите появление молочных зубов происходит с запозданием и с нарушением правильного порядка¹.

КОНСТИТУЦИЯ РЕБЕНКА И ОСОБЕННОСТИ ПРОРЕЗЫВАНИЯ ЗУБОВ

У детей с различными конституциональными типами прорезывание зубов имеет свои отличительные особенности. Так, например, у младенцев с лимфатико-гипопластическим типом конституции, для которого характерны лимфоаденопатия, избыточная масса тела, задержка статико-моторного развития, чаще, чем у детей с другими типами конституции, отмечаются: позднее прорезывание временных зубов, выраженное беспокойство, плач, нарушение характера стула, более выражены припухлость и болезненность десен, обильное слюнотечение. У детей с нервно-артритическим типом конституции,

в основе которого лежит повышение синтеза мочевой кислоты, сопровождающегося проявлениями симпатикотонии, прорезывание зубов было своевременным, но протекало с выраженной болезненностью в области десен, высокой температурой, запахом ацетона изо рта, усилением срыгивания, вплоть до рвоты фонтаном, повышенной возбудимостью. У младенцев с экссудативно-катаральным (аллергическим) типом конституции прорезывание зубов также происходило в установленные сроки, но чаще с запозданием и в неправильном порядке [3].

ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ ПРОРЕЗЫВАНИЕ ЗУБОВ

Патологическое прорезывание зубов (*dentitio difficilis*) – это:

- нарушение сроков прорезывания: раннее, позднее,
- нарушение парности и последовательности прорезывания,
- затрудненное прорезывание.

Более раннее прорезывание зубов. При прорезывании зубов у ребенка в возрасте 3 мес. после рождения из-за несовершенства структуры и недостаточной минерализации твердых тканей, отсутствия гигиенического ухода возможно более раннее поражение временных зубов кариесом.

Внутриутробно прорезавшиеся зубы:

- чаще это нижние центральные резцы, очень редко – верхние,
- структура внутриутробно прорезавшихся зубов неполноценна, корни у них еще не закончили формироваться,
- при сосании зубы травмируют сосок матери, что нередко становится причиной мастита,
- такие зубы следует удалять вскоре после прорезывания.

Значительная задержка начала прорезывания. У практически здоровых детей может отмечаться позднее прорезывание временных зубов в 3–5% случаев, когда нижние центральные резцы появляются после 1 года. Данные анамнеза у таких детей свидетельствуют, что поздние сроки прорезывания временных зубов характерны для одного из родителей ребенка. Полученная информация подтверждает влияние генетического фактора на процесс прорезывания временных зубов у ребенка [4].

Нарушение сроков, парности и последовательности прорезывания временных зубов может служить маркером различных заболеваний, таких как рахит, эндокринные нарушения (гипотиреоз) и др. Исследования показали, что прорезывание временных зубов в группе детей, перенесших рахит, в среднем начинается на 3,5 мес. позже, чем у здоровых детей, нарушение последовательности прорезывания временных зубов отмечается у 52,31% детей с рахитом, нарушение парности прорезывания – у 35,38%.

ЗАТРУДНЕННОЕ ПРОРЕЗЫВАНИЕ В МКБ10 – K00.7 «СИНДРОМ ПРОРЕЗЫВАНИЯ ЗУБОВ»

Общие симптомы [5, 6]:

- беспокойство, капризы, сниженный аппетит или даже отказ от еды, обильное слюнотечение, субфебрильная температура,

¹ Зуева Т.Е. Особенности прорезывания временных зубов и организация стоматологической помощи детям раннего возраста: дис. ... канд. мед. наук. М.: МГМСУ; 2004. 119 с. Режим доступа: <http://medical-diss.com/medicina/osobennosti-prorezyvaniya-vremennyh-zubov-i-organizatsiya-stomatologicheskoy-pomoschi-detyam-rannego-vozrasta>.

- возможно присоединение ринита и боли в ухе,
- появление кашля на фоне прорезывания зубов обусловлено гиперсаливацией и попаданием слюны в верхние дыхательные пути,
- неустойчивый стул также связан с повышенным слюноотделением и усилением моторики кишечника.

Местные симптомы:

- отек и покраснение десны на месте будущего зуба, болезненность при пальпации места прорезывания.

В случае затрудненного (болезненного) прорезывания зубов необходима дифференциальная диагностика с:

- функциональными нарушениями ЖКТ,
- острыми респираторными инфекциями,
- кишечными инфекциями,
- инфекциями мочевой системы и др.

Таким образом, синдром прорезывания зубов является скорее диагнозом исключения и ставится только после того, как другие патологические состояния исключены [7, 8].

ЧАСТОТА СИМПТОМОВ ЗАТРУДНЕННОГО ПРОРЕЗЫВАНИЯ ЗУБОВ

В 2002 г. американскими исследователями были опубликованы результаты анкетирования, целью которого являлось установление отношения педиатров, детских стоматологов и родителей к различным симптомам, наиболее часто ассоциируемым с прорезыванием зубов. Большинство опрошенных были склонны связывать процесс прорезывания зубов у младенцев с такими симптомами, как повышение температуры тела, беспокойство, набухание десен, усиленное слюнотечение и нарушение сна. Наиболее существенные различия в отношении опрошенных были получены к изменению характера стула как симптому прорезывания зубов [6, 9]. Чаще всего у 35–60% детей отмечаются слюнотечение, повышение температуры, желание кусаться, дерматит на подбородке, щеках, шее, связанный с раздражением слюной; ринит, влажный кашель и кашицеобразный стул. Повышение температуры не бывает выше 38 °С и продолжается не более 1–2 дней: лихорадка обусловлена выделением биологически активных веществ в зоне роста зуба, купируется самостоятельно вскоре после его прорезывания.

В другом проспективном исследовании, где наблюдали 125 младенцев в возрасте с 4 мес. до 1 года, также с прорезыванием зубов были ассоциированы такие симптомы, как повышенное слюнотечение, набухание десен, беспокойство, нарушение сна, гиперемия лица, снижение аппетита по отношению к твердой пище и небольшое повышение температуры тела. При этом достоверные различия были зафиксированы лишь в течение 8 дней (4 дня до, в день прорезывания и 3 дня после прорезывания зуба), что позволило авторам назвать этот период «восьмидневное окно прорезывания зубов» [10].

Аналогичное проспективное исследование было проведено бразильскими авторами, где наблюдали 47 детей в возрасте от 5 до 15 мес. [11]. По результатам анализа полученных данных было установлено, что процесс прорезывания зубов достоверно ассоциировался с ($p < 0,001$):

- повышением температуры в день появления зуба,
- раздражительностью,
- повышенным слюнотечением,
- ринореей,
- снижением аппетита.

Симптомы, не связанные с прорезыванием зубов [1]:

- лихорадка (особенно выше 38,5 °С) более 3 дней,
- диарея, рвота,
- кашель,
- длительное беспокойство,
- сыпь на теле,
- отказ от питья.

КАК ОБЛЕГЧИТЬ ПРОЦЕСС ПРОРЕЗЫВАНИЯ ЗУБОВ У МАЛЫША?

- Ребенку нужно больше внимания со стороны родителей в этот период (взять на ручки, поиграть и др.).
- Более частое прикладывание к груди – успокаивает и повышает сопротивляемость к инфекциям.
- Прохладные гелевые или силиконовые прорезыватели – уменьшают отек, также снижая болевые ощущения.

К нефармакологическим методам терапии симптомов прорезывания временных зубов относят также простой и доступный метод – массаж десневых валиков:

- при надавливании на них уменьшается болевой синдром,
- для массажа можно использовать специальные силиконовые щетки.

Необходимо также обеспечить бережный уход за кожей вокруг рта, используя барьерные средства.

ОСНОВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, КОТОРЫЕ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ ПРИ СИНДРОМЕ ПРОРЕЗЫВАНИЯ ЗУБОВ:

- Противовоспалительные препараты (ацетаминофен, ибупрофен).
- Местные средства (гели, мази).
- Гомеопатические средства.

Нестероидные противовоспалительные средства – должны назначаться только при выраженном болевом синдроме и повышении температуры > 38 °С (табл. 1). К большому сожалению, родители часто назначают эти средства (по нашим наблюдениям, примерно каждая вторая мама) в свечах и/или сиропе для облегчения состояния ребенка при прорезывании зубов, без показаний к назначению и без согласования с врачом, забывая при этом, что это серьезные лекарственные препараты, которые имеют побочные эффекты. Они должны использоваться в тех редких случаях, когда другие методы не помогают!

Местные средства. Основная цель использования: снижение интенсивности болевых ощущений и предотвращение воспалительного процесса на слизистой десен. Они обладают местным действием и не могут обеспечить длительного купирования болевых ощущений.

Местные средства включают три группы препаратов: содержащие лидокаин, холина салицилат или фитотерапевтическое средство (табл. 2).

● **Таблица 1.** Сравнение основных жаропонижающих препаратов по механизму действия

● **Table 1.** Comparison of the main antipyretic drugs by the mechanism of action

Симптомы	Ацетаминофен	Ибупрофен
Снижение температуры, °С	1–2	1–2
Время до начала ↓, ч	<1	<1
Время до пикового эффекта, ч	3–4	3–4
Продолжительность эффекта, ч	4–6	6–8
Разовая доза, мг/кг	10–15 1 раз в 4 ч	10 1 раз в 6 ч
Максимальная суточная доза, мг/кг	90	40
С какого возраста можно использовать	3 мес.	6 мес.

● **Таблица 2.** Местные средства, используемые при синдроме прорезывания зубов

● **Table 2.** Topical preparations used to treat the teething syndrome

Гель	Состав
Действующее вещество: лидокаина гидрохлорид	
Калгель (с 5 мес.)	• лидокаина гидрохлорид 3,3 мг • цетилпиридиния хлорид (антисептик) 1 мг
Дентинокс	• лидокаина гидрохлорид 3,4 мг • экстракт цветков ромашки аптечной
Камистад	• лидокаина гидрохлорид 20 мг • настойка цветков ромашки
Лидокаин беби	• лидокаина гидрохлорид 3,3 мг • цетилпиридиния хлорид 1 мг
Действующее вещество: холина салицилат	
Холисал (старше 1 года)	• холина салицилат 87,1 мг • цеталкония хлорид (антисептик) 100 мкг
Мундизал	• холина салицилат 87,1 мг
Фитопрепараты	
Доктор Бейби «Первые зубки» (с 3 мес.)	• календула, эхинацея, ромашка, подорожник, корень алтея
Пансорал «Первые зубки»	• экстракт цветков ромашки 49,75 мг • экстракт корня алтея 49,75 мг • экстракт цветков шафрана 1 мг
Дентинале натура	• сок алоэ вера, экстракты босвеллии и ромашки
Камистад беби	• экстракт цветков ромашки аптечной

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕЛЕЙ

Средства с лидокаином и салицилатами рекомендуется применять не более 3 дней, чтобы избежать развития нежелательных реакций. Однако фитотерапевтические гели также необходимо применять с осторожностью, т. к. возможно развитие аллергических реакций. Успокаивающие гели нельзя применять по определенному режиму, как, например, антибиотики. Используют по факту: болит – мажем,

не болит – не мажем. Нельзя использовать больше 3–4 раз в день и лучше не применять больше 3 дней подряд.

Недостатки использования гелей [7]:

■ Краткосрочность действия геля – быстро смывается слюной и проглатывается.

■ Компоненты гелей:

• лидокаин, салицилаты, травы – могут способствовать развитию аллергических реакций (крапивница, зуд, анафилактический шок) и других токсических эффектов (брадикардия, нарушение ритма сердца, угнетение дыхательного центра – апноэ и др.);

• подсластители (ацетосульфам калия и сахарината натрия), в косметических средствах не прописаны дозировки подсластителей и высок риск их передозировки;

■ снимает не все симптомы болезненной дентации, а в основном боль, и то на время;

■ обладают краткосрочностью действия и используются не более 3–4 раз в день.

Самыми часто используемыми средствами для лечения синдрома прорезывания зубов у детей являются *комплексные гомеопатические средства*. Они обладают высокой эффективностью, безопасностью и минимальной фармакологической нагрузкой на организм ребенка. Преимущества гомеопатических препаратов:

■ отсутствие побочных эффектов и возрастных ограничений,
■ возможность назначения в комплексе с другими лекарственными средствами.

Стоит обратить внимание на комплексный гомеопатический препарат Дентокинд, в состав которого входит прострел луговой D6, белладонна D6 и ромашка D6, а также минеральный комплекс: фосфат железа, сложные соли кальция и серы (*табл. 3*).

Используют препарат при патологическом прорезывании зубов, он разрешен к использованию с периода новорожденности. Способ применения: растворить таблетку в небольшом количестве воды и давать по 1 одной таблетке каждый час при острых симптомах; после их ослабле-

● **Таблица 3.** Состав и терапевтическое действие препарата Дентокинд

● **Table 3.** Composition and therapeutic effect of Dentokind

Компоненты	Действие
Прострел луговой	• Обезболивающее • Успокаивающее • Нормализует функции ЖКТ
Ромашка аптечная	• Спазмолитическое • Уменьшает повышенную болевую чувствительность • Снижает беспокойство и раздражительность
Белладонна европейская	• Обезболивающее и успокаивающее действие • Уменьшает слюноотделение • Снимает воспаление, лихорадку, спазм
Железа фосфат (III), железо	• Тормозит развитие воспаления на начальных этапах
Сложные соли серы и кальция	• Противовоспалительное • Болеутоляющее • Уменьшает раздражение и чувствительность

ния – по 1 таблетке 3 раза в день. В исследованиях многих авторов показана высокая эффективность и безопасность препарата Дентокинд при патологическом прорезывании зубов. Основные симптомы болезненного прорезывания зубов уменьшаются в 2 раза на 3-й день использования препарата Дентокинд; на 7-й день 99% родителей детей, принимавших препарат Дентокинд, определило состояние детей как «исчезновение симптомов» или «значительное улучшение» [12].

Кроме этого, назначение препарата Дентокинд позволяет провести дифференциальный диагноз между прорезыванием зубов и начинающейся острой респираторной инфекцией:

- если патологические симптомы связаны с прорезыванием зубов, то они, как правило, купируются или уменьшаются ко 2-м суткам от начала лечения гомеопатическими препаратами;

- если на фоне терапии через 1–2 дня младенцу не стало лучше, необходимо пересмотреть свою лечебную тактику в сторону лечения острой респираторной инфекции или др.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Мальчик, 6,5 мес., 3-й день заболевания: беспокоен, снижен аппетит, плохой сон, повышение температуры тела до 37,5 °С. При осмотре – умеренно нарушено носовое дыхание, набухшие десны, но видимой коронки зуба нет, обильное слюнотечение. По органам – без особенностей. Из других факторов: ребенок страдает атопическим дерматитом с 3,5-месячного возраста, лимфатико-гипопластический тип конституции, тревожная мама (первый ребенок). Был назначен препарат Дентокинд по 1 таб. 5–6 раз в день. Цель назначения: дифференциальная диагностика ОРВИ и затрудненного прорезывания зубов, занять маму и улучшить самочувствие ребенка. На следующий день отмечается положительная динамика: уменьшилось время плача, ребенок стал более спокойный, температура не поднималась выше 37 °С; на 2-й день улучшился аппетит; еще через сутки появилась коронка над поверхностью десны.

Прием Дентокинда был продолжен, все рекомендации по немедикаментозной помощи мама выполняла, использовала также барьерные средства для обработки кожи вокруг рта.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Девочка, 8 мес. Одновременное прорезывание сразу двух верхних резцов. Отказывается от еды (прикорм и грудь), нарушен сон, беспокойная (постоянно на руках у мамы). Тербит ухо и плачет, сопит носом, температура 37,2 °С. Мама расценила симптомы как респираторную инфекцию (+ отит). Без осмотра врача начато лечение: противовирусные, симптоматическая терапия (капли в нос и ухо). Эффекта от лечения не было, симптоматика сохранялась. После консультации с врачом назначен Дентокинд (растворяется в воде) по 1 таб. 5–6 раз в день. На следующий день отмечается положительная динамика: ребенок стал более спокойный, температура нормальная; на 2–3-й день лечения ухо больше не беспокоит, улучшился аппетит; еще через сутки мама отмечает нормализацию сна. До окончательного прорезывания зубов прошло еще 3 дня. Прием Дентокинда был продолжен еще в течение 5–7 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные клинические примеры и наш многолетний опыт наблюдения за пациентами демонстрируют, как немедикаментозные меры, поддержка мамы и гомеопатические средства, например препарат Дентокинд, могут эффективно помочь при прорезывании зубов у детей, не прибегая к назначению нестероидных противовоспалительных препаратов и местных лекарственных средств. Кроме этого, стоит отметить, что назначение Дентокинда позволяет провести дифференциальную диагностику между синдромом прорезывания зубов и начинающейся острой респираторной инфекцией.



Поступила / Received 14.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 30.09.2021
Принята в печать / Accepted 02.10.2021

Список литературы

- Macknin M.L., Piedmonte M., Jacobs J., Skibinski C. Symptoms Associated With Infant Teething: A Prospective Study. *Pediatrics*. 2000;105(4):747–752. <https://doi.org/10.1542/peds.105.4.747>.
- Белоусова Н.А., Белоусова Е.Г. Уход за здоровым ребенком: развитие и прорезывание молочных зубов. *Участковый педиатр*. 2009;(1):7.
- Захарова И.Н., Холодова И.Н., Дмитриева Ю.А., Морозова Н.В., Можухина М.В., Холодов Д.И. Может ли физиологический процесс прорезывания зубов у младенцев быть патологическим? *Медицинский совет*. 2016;(1):30–35. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-1-30-35>.
- Богданова Н.А., Зуева Т. Е. Как помочь ребенку при прорезывании зубов? Новый взгляд на старую проблему. *Медицинский совет*. 2019;(11):50–55. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-50-55>.
- Tsong A.R.L. Teething, teething pain and teething remedies. *Int DentmAns Ed*. 2010;5(4):14–28. Available at: http://www.moderndentistrymedia.com/sept_oct2010/tsang.pdf.
- Peretz B., Ram D., Hermida L., Otero M. Systemic manifestations during eruption of primary teeth in infants. *J Dent Child*. 2003;70(2):170–173. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14528780>.
- Tighe M., Roe M. Does a teething child need serious illness excluding? *Arch Dis Child*. 2007;92(3):266–273. <http://doi.org/10.1136/adc.2006.110114>.
- Wake M., Hesketh K., Lucas J. Teething and tooth eruption in infants: a cohort study. *Pediatrics*. 2000;106(6):1374–1378. <https://doi.org/10.1542/peds.106.6.1374>.
- Cunha R.F., Pugliesi D.M., Garcia L.D., Murata S.S. Systemic and local teething disturbances: prevalence in a clinic for infants. *J Dent Child*. 2004;71(1):24–26. Available at: <http://hdl.handle.net/11449/67616>.
- Macknin M.L., Piedmonte M., Jacobs J., Skibinski C. Symptoms associated with infant teething: a prospective study. *Pediatrics*. 2000;105(4):747–752. <https://doi.org/10.1542/peds.105.4.747>.
- Ramos-Jorge J., Pordeus I.A., Ramos-Jorge M.L., Paiva S.M. Prospective longitudinal study of signs and symptoms associated with primary tooth eruption. *Pediatrics*. 2011;128(3):471–476. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2697>.
- Ильенко Л.И., Холодова И.Н., Сырцева Т.Н., Ильина И.Д., Холодов Д.И. Новые возможности улучшения качества жизни детей при болезненном прорезывании зубов. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2010;89(4):106–111. Режим доступа: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=306§ion=2711>.

References

1. Macknin M.L., Piedmonte M., Jacobs J., Skibinski C. Symptoms Associated With Infant Teething: A Prospective Study. *Pediatrics*. 2000;105(4):747–752. <https://doi.org/10.1542/peds.105.4.747>.
2. Belousova N.A., Belousova E.G. Caring for a healthy child: development and eruption of temporary teeth. *Uchastkovyy pediatr = District Pediatrician*. 2009;(1):7. (In Russ.)
3. Zakharova I.N., Kholodova I.N., Dmitrieva Yu.A., Morozova N.V., Mozzhukhina M.V., Kholodov D.I. Can the physiological process of teething in babies be abnormal? *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(1):30–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-1-30-35>.
4. Bogdanova N.A., Zueva T.E. How to help a child with teething? A new look at an old problem. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(11):50–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-50-55>.
5. Tsong A.R.L. Teething, teething pain and teething remedies. *Int DentmAns Ed*. 2010;5(4):14–28. Available at: http://www.moderndentistrymedia.com/sept_oct2010/tsang.pdf.
6. Peretz B., Ram D., Hermida L., Otero M. Systemic manifestations during eruption of primary teeth in infants. *J Dent Child*. 2003;70(2):170–173. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14528780>.
7. Tighe M., Roe M. Does a teething child need serious illness excluding? *Arch Dis Child*. 2007;92(3):266–273. <http://doi.org/10.1136/adc.2006.110114>.
8. Wake M., Hesketh K., Lucas J. Teething and tooth eruption in infants: a cohort study. *Pediatrics*. 2000;106(6):1374–1378. <https://doi.org/10.1542/peds.106.6.1374>.
9. Cunha R.F., Pugliesi D.M., Garcia L.D., Murata S.S. Systemic and local teething disturbances: prevalence in a clinic for infants. *J Dent Child*. 2004;71(1):24–26. Available at: <http://hdl.handle.net/11449/67616>.
10. Macknin M.L., Piedmonte M., Jacobs J., Skibinski C. Symptoms associated with infant teething: a prospective study. *Pediatrics*. 2000;105(4):747–752. <https://doi.org/10.1542/peds.105.4.747>.
11. Ramos-Jorge J., Pordeus I.A., Ramos-Jorge M.L., Paiva S.M. Prospective longitudinal study of signs and symptoms associated with primary tooth eruption. *Pediatrics*. 2011;128(3):471–476. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2697>.
12. Ilyenko L.I., Kholodova I. N., Sirieva T.H., Ilyina I.D., Kholodov D.I. New opportunities to improve the quality of life of children with painful teething. *Pediatrya. Zhurnal im G.N. Speranskogo = Peditria. Journal named after G.N. Speransky*. 2010;89(4):106–111. (In Russ.) Available at: <https://pediatryajournal.ru/archive?show=306§ion=2711>.

Информация об авторе:

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; safina_asia@mail.ru

Information about the author:

Asiya I. Safina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Republic of Tatarstan, 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; safina_asia@mail.ru

Возможности ингаляционной терапии в лечении острого и обострения хронического риносинусита у детей

Е.П. Карпова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8292-9635>, edoctor@mail.ru

Д.А. Тулупов¹✉, <https://orcid.org/0000-0001-6096-2082>, tulupov-rmapo@yandex.ru

В.А. Грабовская², <https://orcid.org/0000-0002-8239-9734>, vera.grabovskaya.61@mail.ru

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

² Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова; 123001, Россия, Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15

Резюме

Авторами представлен обзор существующих данных по ингаляционной терапии антибактериальными препаратами при остром риносинусите и обострении хронического риносинусита у детей. Дана общая информация об этиологии и особенностях течения острого риносинусита. Отмечены показания к системной и топической антибактериальной терапии при остром риносинусите, указанные в российских клинических рекомендациях. Отдельно рассмотрены преимущества использования комбинированного препарата тиамфеникола и N-ацетилцистеина методом ингаляционной терапии при остром риносинусите у детей и взрослых. Приведен клинический пример пациентки, 15 лет, с жалобами на постоянный насморк в течение последних 4–5 лет. Из анамнеза: насморк имеет перманентный характер в течение последних 4–5 лет: постоянные вязкие слизистые выделения из носа с умеренной заложенностью носа. Назальные симптомы усиливаются на фоне эпизодов острых респираторных заболеваний, а выделения из носа приобретают слизисто-гнойный характер. В качестве предварительного ребенку установлен диагноз «хронический риносинусит (неполная ремиссия), среднетяжелое течение». С целью уменьшения выраженности имеющихся на момент осмотра симптомов заболевания были рекомендованы: ежедневное одно-двукратное орошение полости носа слабощелочными (1,5–3%) растворами морской воды с последующим туалетом полости носа; ближайшие 10 дней и далее при эпизодах простудных заболеваний при появлении слизисто-гнойного секрета проведение ингаляционной терапии на пульсирующем режиме ингалятора раствором тиамфеникола и N-ацетилцистеина в дозе 500 мг 1 раз в сутки (в первой половине дня); использование назального спрея мометазона фуората по 200 мкг в сутки на время проведения ингаляционной терапии с последующим применением еще в течение 3 нед. При контрольном осмотре через 10 дней лечения пациентка отмечала значительное уменьшение выраженности назальных симптомов, что совпадает с улучшением риноскопической картины. Можно сделать вывод, что использование топических антибактериальных препаратов методом ингаляционной терапии острого риносинусита, несмотря на все свои преимущества, не является равноценной заменой системной антибактериальной терапии в лечении тяжелых и особенно осложненных форм заболевания. При наличии показаний к системной антибактериальной терапии рекомендована ингаляционная терапия, так как она является вспомогательным методом лечения, действие которого направлено на усиление эффекта системных антибиотиков.

Ключевые слова: дети, риносинусит, ингаляционная терапия, тиамфеникол, N-ацетилцистеин

Для цитирования: Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Грабовская В.А. Возможности ингаляционной терапии в лечении острого и обострения хронического риносинусита у детей. *Медицинский совет*. 2021;(17):64–71. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-64-71>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Topical antibiotics for acute rhinosinusitis in children

Elena P. Karpova¹, <https://orcid.org/0000-0002-8292-9635>, edoctor@mail.ru

Denis A. Tulupov¹✉, <https://orcid.org/0000-0001-6096-2082>, tulupov-rmapo@yandex.ru

Vera A. Grabovskaya², <https://orcid.org/0000-0002-8239-9734>, vera.grabovskaya.61@mail.ru

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

² Filatov Children's City Clinical Hospital; 15, Sadovaya-Kudrinskaya St., Moscow, 123001, Russia

Abstract

The authors presented an overview of the existing data on inhalation therapy with antibacterial drugs in acute rhinosinusitis and exacerbation of chronic rhinosinusitis in children. The overview includes general information about the etiology and features of the course of acute rhinosinusitis. It also contains indications for systemic and topical antibiotic therapy in acute rhinosinusitis specified in the Russian clinical guidelines. The advantages of using a combination preparation of thiamphenicol and N-acetylcysteine by inhalation therapy for acute rhinosinusitis in children and adults are considered separately. A clinical case of a 15-year-old female patient with complaints of persistent rhinitis over the past 4–5 years is discussed. Historical information: a patient had a runny nose over the last 4–5 years: persistent, viscous nasal discharge with moderate

nasal congestion. Nasal symptoms worsened with episodes of acute respiratory illness, and nasal discharge became mucopurulent. The child was preliminarily diagnosed with chronic rhinosinusitis (incomplete remission), moderate course. To reduce the severity of the symptoms of the disease, which were present at the time of examination, the following were recommended: daily one-to-two irrigation of the nasal cavity with slightly hypertonic (1.5–3%) solutions of sea water, followed by a toilet of the nasal cavity; in case of episodes of colds with the appearance of mucopurulent secretions, inhalation therapy in a pulsating mode of the inhaler with a solution of thiamphenicol and N-acetylcysteine at a dose of 500 mg once a day (in the first half of the day) for the next 10 days and further; the use of a nasal spray of mometasone furoate, 200 mcg per day during inhalation therapy for another 3 weeks. At the follow-up examination after 10 days of treatment, the patient reported a significant decrease in the severity of nasal symptoms, which coincided with an improvement in the rhinoscopic status. It can be concluded that the use of topical antibacterial drugs by inhalation therapy for acute rhinosinusitis, despite all its advantages, is not an equivalent substitute for systemic antibiotic therapy in the treatment of severe and especially complicated forms of the disease. The inhalation therapy is recommended in the presence of indications for systemic antibiotic therapy, since it is an auxiliary method of treatment, the action of which is aimed at enhancing the effect of systemic antibiotics.

Keywords: children, acute rhinosinusitis, inhalation therapy, thiamphenicol, N-acetylcysteine

For citation: Karpova E.P., Tulupov D.A., Grabovskaya V.A. Topical antibiotics for acute rhinosinusitis in children. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):64–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-64-71>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Жалобы на насморк отмечают подавляющее большинство пациентов с патологией верхнего отдела дыхательных путей. При этом сам термин «насморк», или «ринит», не является нозологической формой или заболеванием, а представляет собой симптомокомплекс из таких назальных симптомов, как: заложенность носа (назальная обструкция), выделения из носа (ринорея), чихание/зуд в полости носа и нарушение обоняния (дизосмия). Каждый из перечисленных назальных симптомов не является патогномичным для какого-то одного заболевания, а отмечается при множестве состояний [1–3]. Экспертами Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)) было предложено поделить заболевания, сопровождающиеся симптомами ринита, на 3 фенотипа: инфекционные риниты, аллергический ринит и неинфекционный неаллергический ринит [1]. Случаи, когда у пациента одновременно проявляются разные фенотипы ринита, были отнесены к смешанной форме.

Основу инфекционных ринитов составляют острые инфекционные заболевания верхнего отдела дыхательных путей (острый назофарингит, острый риносинусит) преимущественно вирусной, значительно реже – бактериальной этиологии [1–6]. К этому же фенотипу были отнесены эпизоды обострения хронического риносинусита, имеющие клинические проявления, схожие с острым риносинуситом (ОРС). Эпизоды обострения хронического риносинусита провоцируются острой респираторной вирусной инфекцией с последующей активацией условно-патогенной бактериальной микрофлоры полости носа и околоносовых пазух [4].

В повседневной практике врачи-педиатры и детские оториноларингологи чаще всего сталкиваются

с острыми инфекционными заболеваниями полости носа и околоносовых пазух, возникающими как проявление острых респираторных заболеваний (ОРЗ). В этиологической структуре ОРЗ основная роль принадлежит респираторным вирусам, значительно реже – бактериальной инфекции. Это определяет основные особенности течения ОРЗ у детей: подъем заболеваемости в холодное время года, частая повторяемость эпизодов заболевания, склонность к спонтанному саморазрешению и относительно низкая вероятность развития серьезных осложнений [2–6].

Доминирующая роль вирусов в этиологии острого риносинусита и, как следствие, склонность к саморазрешению при относительно невысоком риске развития осложнений определяют подходы к терапии данного заболевания. Системные антибактериальные препараты рекомендовано назначать пациентам с острым риносинуситом лишь при наличии убедительных данных о вовлечении в процесс бактериальной микрофлоры [2–4, 6].

С учетом высокой склонности ОРС к спонтанному саморазрешению и возможностей современной фармакотерапии большинство случаев ОРС возможно эффективно лечить в амбулаторных условиях под контролем врачей общей практики (при легком течении заболевания) и (или) врача-оториноларинголога. Лечение в условиях оториноларингологического отделения стационара показано всем пациентам с тяжелым течением ОРС (в т. ч. с признаками орбитальных и внутричерепных осложнений), а также пациентам при отсутствии положительной динамики на фоне системной антибактериальной терапии в течение 3–5 дней или при прогрессивном ухудшении в любые сроки [6].

Согласно последней версии российских клинических рекомендаций, показаниями к назначению систем-

ной антибактериальной терапии при ОРС у детей является наличие [6]:

■ симптомов орбитальных и внутричерепных осложнений ОРС;

■ трех и более признаков острого бактериального синусита, к которым относят:

- гнойные выделения из носа или выделения в течение 3 и более дней только из одной половины носа любого характера;
- головная боль или ощущение давления в области лица в месте проекции верхнечелюстных или лобных пазух;
- подъем температуры тела до 38,0 °C и выше;
- вторая волна заболевания (усиление выраженности симптомов ОРС после временного улучшения);
- лейкоцитоз в клиническом анализе крови (более $15 \times 10^9 / \text{л}$);

■ в качестве сопутствующей патологии клинически подтвержденного иммунодефицита, генетических заболеваний, обуславливающих несостоятельность работы системы мукоцилиарного транспорта (муковисцидоз, первичная цилиарная дисфункция/недостаточность), и некомпенсированного сахарного диабета 1-го типа;

■ анамнестических данных о рецидивирующем течении заболевания (4 и более диагностированных эпизода ОРС за последний год).

Несмотря на убедительные аргументы, приводимые в многочисленных клинических рекомендациях, системную антибиотикотерапию используют при остром риносинусите необоснованно часто. Например, в США антибиотики получают более 80% пациентов с острым риносинуситом, а в качестве препарата выбора наиболее часто используют макролиды [7]. По данным российских исследований, 95,5% детей в возрасте от 1 года до 17 лет с диагнозом «острый риносинусит» назначается антибиотик [8]. Данная ситуация определяет не только глобальную проблему роста числа резистентных к антибактериальным препаратам штаммов бактерий, но и может иметь последствия для отдельно взятого пациента в виде развития нежелательных явлений, связанных с применением антибиотика. Например, согласно данным национального мониторинга в США, системные антибактериальные препараты имеют один из самых высоких рисков развития нежелательных явлений, ассоциированных с применением лекарственных средств, и составляют около 20% от всех регистрируемых эпизодов медикаментозной непереносимости [9].

ИНГАЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОМ СИНУСИТЕ

В российской оториноларингологической практике, согласно клиническим рекомендациям Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России, с целью минимизации рисков, связанных с применением системных антибактериальных препаратов, в некоторых случаях рассматривается возможность использования антибактериальных препаратов местного действия (на слизистые оболочки), которые могут назна-

чаться в комплексе с системным применением антибиотиков, а также в качестве монотерапии или в комбинации с противовоспалительными и отхаркивающими муколитическими препаратами в лечении пациентов с легким течением ОРС, имеющих отдельные признаки бактериального воспаления, в частности выделения из носа гнойного характера. Клинический эффект применения антибактериальных препаратов для местного применения должен оцениваться врачом через 3–4 дня от начала терапии, при отсутствии положительного эффекта рассматривается вопрос о необходимости использования антибактериальных препаратов системного действия [6].

Особый интерес вызывает возможность доставки топических антибактериальных препаратов в полость носа и околоносовые пазухи при помощи средств ингаляционной терапии. Специально для лечения риносинуситов разработан ингаляционный прибор PARI SINUS («Пари Синус») (производство PARI GmbH, Германия). Конструктивной особенностью прибора является наличие постоянной и пульсирующей подачи аэрозоля. От обычного небулайзера данный прибор отличается наличием режима для пульсирующей подачи аэрозоля, что позволяет доставлять лекарственный препарат в околоносовые пазухи [10]. Прибор PARI SINUS обеспечивает общий выход до 170 мг аэрозоля в минуту при среднем диаметре частиц около 3,6 мкм. Помимо раствора антибиотика, с помощью прибора PARI SINUS могут быть доставлены такие лекарственные вещества, как солевые растворы, растворы муколитиков и ингаляционных глюкокортикостероидов [11].

В качестве лекарственного препарата для проведения ингаляционной терапии острых и обострений хронических риносинуситов с помощью ингалятора PARI SINUS чаще всего используют комбинированный препарат тиамфеникола и N-ацетилцистеина. Данный препарат, как и остальные лекарственные средства для местного применения в полости носа, имеет низкий риск развития нежелательных явлений и возможность применения у детей раннего возраста. Важно, что пневмококк, являющийся одним из основных возбудителей бактериального риносинусита, в России сохраняет хорошую чувствительность к амфениколам (в частности тиамфениколу) [12]. Также амфениколы имеют высокую активность в отношении гемофильной палочки [13]. Есть данные и о прямом антибактериальном действии N-ацетилцистеина. Использование данного комбинированного препарата в виде ингаляций через компрессорные ингаляторы позволяет оптимизировать проникновение действующего вещества в задние отделы полости носа и носоглотку, а использование пульсирующих режимов работы (поддерживаются только ингалятором PARI SINUS) обеспечивает проникновение действующего вещества и в околоносовые пазухи [11]. Комбинированный препарат тиамфеникола и N-ацетилцистеина является единственным топическим антибиотиком, который, согласно инструкции,

можно официально использовать для проведения ингаляционной терапии респираторной патологии.

Эффективность и безопасность ингаляционной терапии острых и обострений хронических риносинуситов комбинированным препаратом тиамфеникола и N-ацетилцистеина через ингалятор PARI SINUS были доказаны в ряде клинических исследований. В 2007 г. был опубликован первый клинический опыт ингаляционной терапии 292 взрослых пациентов с острым риносинуситом. Пациенты с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания в первые сутки использовали внутримышечное введение препарата тиамфеникола и N-ацетилцистеина, а в последующие дни проводили ингаляции данным препаратом через ингалятор PARI SINUS. Пациенты с легким течением заболевания с первого дня лечения получали только ингаляционную терапию. В обеих группах разрешение симптомов происходило быстрее, чем у пациентов контрольной группы, получавших терапию цефазолином [14].

В 2010 г. российскими педиатрами были опубликованы результаты сравнительного клинического наблюдения за 46 детьми подросткового возраста с острым риносинуситом и обострением хронического риносинусита. Пациентам основной группы (30 чел.) в качестве терапии проводили ингаляции комбинированным препаратом тиамфеникола и N-ацетилцистеина через ингалятор PARI SINUS в режиме пульсирующего аэрозоля. Согласно полученным результатам, разрешение симптомов заболевания было достоверно более быстрым в основной группе по сравнению с контролем. В основной группе в большинстве случаев (60%) удалось воздержаться от назначения системной антибактериальной терапии или сократить длительность ее проведения до 5 дней. Ни у одного пациента в ходе лечения не было зафиксировано каких-либо нежелательных явлений в процессе лечения [11].

Эффективность и безопасность данного метода терапии были подтверждены в последующих исследованиях и у взрослых пациентов. По результатам сравнительного клинического исследования, включившего 60 пациентов (30 пациентов – группа контроля) в возрасте от 18 до 60 лет с острым риносинуситом и сопутствующими катаральными явлениями со стороны других отделов верхних дыхательных путей, была отмечена достоверно более выраженная положительная динамика по всем симптомам риносинусита и сопутствующей оториноларингологической патологии у пациентов, получавших ингаляции комбинированного препарата тиамфеникола и N-ацетилцистеина через ингалятор PARI SINUS по сравнению с пациентами контрольной группы. Все пациенты основной группы отметили хорошую переносимость ингаляционной терапии [15].

В еще одном открытом рандомизированном сравнительном исследовании под наблюдением находились 60 пациентов в возрасте от 19 до 62 лет с острым бактериальным риносинуситом средней степени тяжести. 30 пациентов, составивших основную группу, получали ингаляции комбинированным препаратом тиамфенико-

ла и N-ацетилцистеина в дозе 500 мг 1 раз в сутки через компрессорный ингалятор, работающий в режиме пульсирующего аэрозоля. Пациенты контрольной группы в течение 7 дней получали терапию препаратом амоксициллина клавуланата в стандартной дозировке. По результатам исследования отмечалось достоверное уменьшение выраженности симптомов заболевания по сравнению с исходным состоянием пациентов при отсутствии достоверной разницы между пациентами групп исследования [16].

Значительно меньше данных по исследованиям эффективности ингаляционной терапии обострений хронических риносинуситов у детей. Согласно данным отдельных исследований, проведение ингаляционной терапии препаратами ферментных муколитиков (дорназа альфа) в пульсирующем режиме подачи аэрозоля у детей с полипозным риносинуситом на фоне муковисцидоза значительно уменьшает выраженность назальных симптомов, позволяя реже прибегать к хирургическому лечению [17, 18].

Еще меньше информации по использованию ингаляционной терапии в лечении пациентов с хроническим риносинуситом без назальных полипов. Несмотря на то что общий подход к терапии обострения хронического риносинусита схож с терапией острого риносинусита, сложность этиологии и патогенеза хронического риносинусита, определяющих непредсказуемость течения конкретного эпизода заболевания, обуславливает необходимость более детального изучения этого вопроса.

В качестве примера особенности лечения детей с хроническим риносинуситом рассмотрим клинический случай из практики.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

На консультативный прием оториноларинголога пришла мама с девочкой 15 лет с жалобами на постоянный насморк у ребенка в течение последних 4–5 лет. Из анамнеза заболевания известно, что насморк у ребенка имеет перманентный характер (независимо от времени года и места пребывания) в течение последних 4–5 лет: постоянные вязкие слизистые выделения из носа с умеренной заложенностью носа. Назальные симптомы усиливаются на фоне эпизодов острых респираторных заболеваний, а выделения из носа приобретают слизисто-гнойный характер. Усиление симптомов на фоне простудных заболеваний обычно имеет затяжной характер и плохо поддается амбулаторному лечению с применением пероральных форм антибактериальных препаратов и средств симптоматической терапии (ирригационно-элиминационная терапия, назальные деконгестанты, промывание полости носа растворами антисептиков), что обуславливает частые (до 4–5 раз в год) случаи госпитализации ребенка в стационар с диагнозом «риносинусит». За три дня до приема ребенок был выписан из оториноларингологического отделения многопрофильного стационара,

- **Рисунок 1.** Рентгенограмма околоносовых пазух
- **Figure 1.** Paranasal sinuses X-ray



где находился на лечении с диагнозом «обострение хронического риносинусита». В ходе последней госпитализации пациентке была выполнена двусторонняя пункция верхнечелюстных пазух с последующим дренированием и ежедневным промыванием верхнечелюстных пазух раствором антисептика (бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония хлорида моногидрат) в течение последующих 10 дней. Помимо пункционного лечения, с целью дренирования всех групп околоносовых пазух пациентке выполнено наложение синус-катетера (по 5 процедур с каждой стороны) с последующим введением в околоносовые пазухи раствора антисептика. В качестве медикаментозной терапии ребенку был назначен цефтриаксон (амбулаторно до госпитализации по назначению врача поликлиники применяли внутрь амоксициллин клавуланат), который по причине отсутствия эффекта был сменен на препарат цефперазон с сульбактамом. В качестве диагностики при поступлении ребенку выполнены рентгенограмма полости носа и околоносовых пазух в носоподбородочной проекции (рис. 1), клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой (без патологических изменений) и общий анализ мочи (без патологических изменений). При первой пункции верхнечелюстных пазух взят аспират для проведения культурального микробиологического исследования, результат через 6 дней – отсутствие роста патогенной бактериальной микрофлоры. По причине слабого ответа пациентки на проводимую терапию через 10 дней от начала лечения лечащим врачом принято решение о проведении компьютерной томографии полости носа и околоносовых пазух (рис. 2). На момент выписки из стационара при последней госпитализации констатируется улучшение состояния пациентки. При уточнении данных удалось установить, что обоняние у пациентки сохранено; только за последний год пациентка перенесла 2 эпизода пневмонии, по поводу которых также находилась на стационарном

- **Рисунок 2.** Компьютерная томография полости носа и околоносовых пазух (срез в коронарной проекции)
- **Figure 2.** Computed tomography of the nasal cavity and paranasal sinuses (section in the coronary projection)

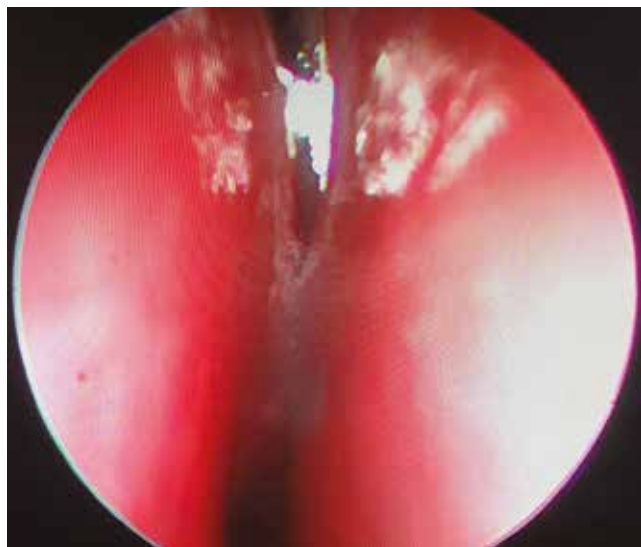


лечении. Около 2 лет назад консультирована врачом – аллергологом-иммунологом (патологии не выявлено), гастроэнтерологом (патологии не выявлено). Ребенок не посещает бассейн в последние годы; первые проблемы с эпизодами респираторной патологии отмечали еще на первом году жизни. Из данных анамнеза жизни (со слов матери пациентки) установлено, что девочка не состоит на диспансерном учете у врачей-специалистов, кроме врача-оториноларинголога, по поводу какой-либо врожденной или хронической патологии. Ребенок вакцинируется по индивидуальному календарю, от пневмококка 2 года назад по рекомендации врача – аллерголога-иммунолога. Около 5 лет назад в условиях общего обезболивания ребенку была выполнена визуально контролируемая аденотомия с эндоскопической ревизией естественных соустьев верхнечелюстных пазух, что несколько улучшило носовое дыхание ребенка, но не повлияло на количество и характер выделений из носа.

При осмотре: общее состояние ребенка удовлетворительное. Жалобы пациентки на периодические выделения из носа, заложенность носа по утрам. Наличие кашля и головных болей отрицает. Пациентка в сознании, реакция на осмотр по возрасту, температура тела не повышена, периорбитальных изменений и менингеальных симптомов нет. При передней риноскопии и последующем риноэндоскопическом исследовании визуализируется скопление вязкого слизистого секрета в общих, нижних и немного в средних носовых ходах с двух сторон, слизистая розовая, умеренно отечная, перегородка носа незначительно искривлена влево в средних отделах, носовые раковины без особенностей (рис. 3). При осмотре носоглотки: в просвете хоан визуализируется небольшое скопление вязкой слизи, свод носоглотки свободен от ткани глоточной миндалины, область носоглоточного устья слуховой трубы без особенностей. Носовое дыхание на момент осмотра

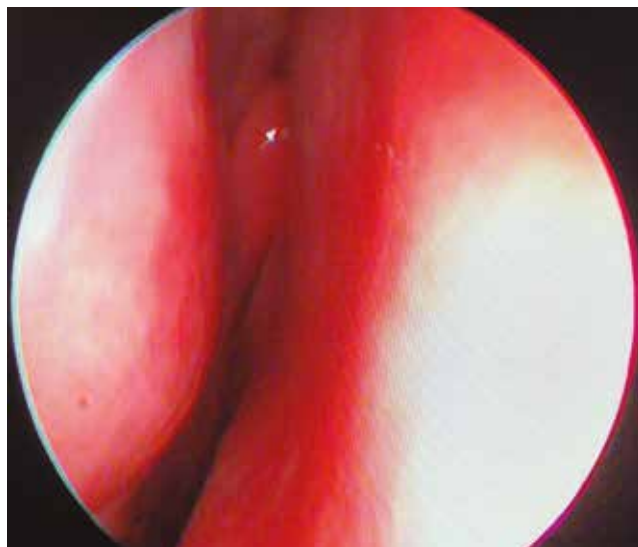
● **Рисунок 3.** Риноэндоскопическая картина при первичном осмотре

● **Figure 3.** Rhinoendoscopic status at the initial examination



● **Рисунок 4.** Риноэндоскопическая картина через 10 дней лечения

● **Figure 4.** Rhinoendoscopic status after 10 days of treatment



умеренно затруднено. По данным фарингоскопии: ротоглотка симметричная, слизистая розовая, по задней стенке из носоглотки небольшое количество слизистого отделяемого, небные миндалины I степени, без наложений. При осмотре и отоскопии с двух сторон: околоушная область и структуры наружного уха не изменены, в наружном слуховом проходе отделяемого нет. Барабанная перепонка бледно-серая, с четкой визуализацией рукоятки и короткого отростка молоточка, световой конус четкий.

На основании жалоб пациентки, данных анамнеза заболевания, клинического осмотра и лучевой диагностики в качестве предварительного ребенку установлен диагноз «хронический риносинусит (неполная ремиссия), среднетяжелое течение». Пациентке было рекомендовано динамическое наблюдение врача-педиатра и врача-оториноларинголога в условиях амбулаторно-поликлинического отделения; повторная консультация врача – аллерголога-иммунолога в плановом порядке, консультация медицинского генетика с целью исключения первичной цилиарной недостаточности. С целью уменьшения выраженности имеющихся на момент осмотра симптомов заболевания были рекомендованы: ежедневное одно-двукратное орошение полости носа слабогипертоническими (1,5–3%) растворами морской воды с последующим туалетом полости носа; ближайшие 10 дней и в последующем при эпизодах простудных заболеваний при появлении слизисто-гнойного секрета проведение ингаляционной терапии на пульсирующем режиме ингалятора PARI SINUS раствором тиаμφеникола и N-ацетилцистеина в дозе 500 мг 1 раз в сутки (в первой половине дня); использование назального спрея мометазона фуората по 200 мкг в сутки на время проведения ингаляционной терапии с последующим продолжением еще в течение 3 нед.

При контрольном осмотре через 10 дней лечения пациентка отмечает значительное уменьшение выра-

женности назальных симптомов, что совпадает с улучшением риноскопической картины (рис. 4).

По результатам динамического наблюдения за пациенткой в течение последующих месяцев родители ребенка отмечают улучшение контроля за течением заболевания: пациентке ни разу не потребовалось стационарное лечение при обострении на фоне простудных заболеваний. Полученная консультация медицинского генетика является незаконченной по причине временного отказа родителей пациентки от проведения генетических исследований по финансовым соображениям. При этом родители ребенка категорически отказались от рассмотрения вопроса о проведения эндоскопической полисинусотомии, аргументировав свое решение удовлетворенностью промежуточными результатами консервативного лечения.

Мы считаем, что представленный клинический пример, конечно, не может служить лекалом для ведения всех пациентов с хроническим риносинуситом ввиду сложного этиопатогенеза данной патологии. Однако использование современной ингаляционной терапии в перспективе может расширить возможности консервативного лечения и предоперационной подготовки пациентов с хроническим риносинуситом, что требует дальнейшего тщательного изучения.

ВЫВОДЫ

Исходя из вышеизложенного, необходимо отметить, что использование топических антибактериальных препаратов методом ингаляционной терапии острого риносинусита, несмотря на все свои преимущества, не является равноценной заменой системной антибактериальной терапии в лечении тяжелых и особенно осложненных форм заболевания. Практикующему врачу следует руководствоваться принятыми в российских согласительных документах показаниями к системной и топиче-

ской антибактериальной терапии. При наличии показаний к системной антибактериальной терапии ингаляционная терапия является вспомогательным методом лечения, действие которого направлено на усиление эффекта системных антибиотиков. При ингаляционной терапии легких форм острого риносинусита и эпизодов обострения хронического риносинусита препаратами, содержащими антибактериальные компоненты, на 2–3-й день

лечения лечащий врач обязательно должен повторно оценить состояние пациента и динамику симптомов заболевания, при отсутствии положительных изменений – пересмотреть вопрос о необходимости системной антибактериальной терапии.



Поступила / Received 11.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 25.09.2021
Принята в печать / Accepted 27.09.2021

Список литературы

- Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P., Dykewicz M., Fokkens W., Hellings P.W. et al. Phenotypes and Endotypes of Rhinitis and Their Impact on Management: A PRACTALL Report. *Allergy*. 2015;70(5):474–494. <https://doi.org/10.1111/all.12573>.
- Dykewicz M.S., Wallace D.V., Amrol DJ., Baroody F.M., Bernstein J.A., Craig T.J. et al. Rhinitis 2020: A Practice Parameter Update. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):721–767. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.007>.
- Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Алгоритм ведения детей с острыми ринологическими симптомами. *Медицинский совет*. 2021;(11):43–51. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-43-51>.
- Fokkens W., Lund V., Hopkins C., Hellings P.V., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(29):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
- 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 (проект). М.; 2020. 35 с. Режим доступа: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/OPV1%20дети%20СПрV1_2019%20-%20финал.pdf.
- Карнеева О.В., Гуров А.В., Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Рязанцев С.В., Гарашенко Т.И. и др. Острый синусит: клинические рекомендации. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/313_2.
- Benninger M.S., Holy C.E., Trask D.K. Acute Rhinosinusitis: Prescription Patterns in a Real-World Setting. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154(5):957–962. <https://doi.org/10.1177/0194599816630310>.
- Рачина С.А., Козлов Р.С., Таточенко В.К., Жаркова Л.П., Дудникова Э.В., Сакулина И.Б. и др. Практика лечения острых респираторных инфекций у детей в амбулаторно-поликлинических учреждениях РФ: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;(2):20–27. Режим доступа: https://clinpharm-journal.ru/files/issues/Clinical-Pharmacology-and-Therapy_2016.2.pdf.
- Shehab N., Patel P.R., Srinivasan A., Budnitz D.S. Emergency Department Visits for Antibiotic-Associated Adverse Events. *Clin Infect Dis*. 2008;47(6):735–743. <https://doi.org/10.1086/591126>.
- Möller W., Schuschnig U., Meyer G., Mentzel H., Keller M. Ventilation and drug delivery to the paranasal sinuses: studies in a nasal cast using pulsating airflow. *Rhinology*. 2008;46(3):213–220. Available at: <https://www.rhinologyjournal.com/Abstract.php?id=708>.
- Geppel N.A., Малавина У.С., Дронов И.А., Титова Е.Л. Новая технология в лечении риносинуситов у детей. *Доктор.Ру*. 2010;52(1):7–10. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14981930>.
- Иванчик Н.В., Чагарян А.Н., Сухорукова М.В., Козлов Р.С., Дехнич А.В., Кречикова О.И. и др. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПЕГАС 2014–2017». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(3):230–238. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.3.230-237>.
- Сивая О.В., Козлов Р.С., Кречикова О.И., Иванчик Н.В., Катосова Л.К., Гудкова Л.В. и др. Антибиотикорезистентность *Haemophilus influenzae* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПЕГАС. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2014;16(1):57–69. Режим доступа: <https://cmasc-journal.ru/publication/2014/1/cmasc-2014-t16-n1-p057/cmasc-2014-t16-n1-p057.pdf>.
- Serra A., Schito G.C., Nicoletti G., Fadda G. A Therapeutic Approach in the Treatment of Infections of the Upper Airways: Thiamphenicol Glycinate Acetylcysteinate in Sequential Treatment (Systemic-Inhalatory Route). *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2007;20(3):607–617. <https://doi.org/10.1177/039463200702000319>.
- Кунельская Н.Л., Туровский А.Б., Изотова Г.Н., Талалайко Ю.В., Киселева О.А. Возможности ингаляционного применения комбинированных препаратов в лечении острого синусита. *Медицинский совет*. 2014;(3):28–31. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-3-28-31>.
- Анготоева И.Б., Пшенников Д.С. Ингаляционная терапия нетяжелых форм острого бактериального риносинусита. *Медицинский совет*. 2018;(6):84–88. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-6-84-88>.
- Мартынова И.В., Карпова Е.П., Капранов Н.И. Лечение риносинуситов у детей с муковисцидозом. *Российская оториноларингология*. 2011;(3):90–94. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16945094>.
- Ушакова С.Г., Белафина П.И., Симонова О.И., Карнеева О.В. Новый метод консервативной терапии хронического риносинусита у детей с муковисцидозом. *Вопросы современной педиатрии*. 2010;9(5):72–79. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/952>.

References

- Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P., Dykewicz M., Fokkens W., Hellings P.W. et al. Phenotypes and Endotypes of Rhinitis and Their Impact on Management: A PRACTALL Report. *Allergy*. 2015;70(5):474–494. <https://doi.org/10.1111/all.12573>.
- Dykewicz M.S., Wallace D.V., Amrol DJ., Baroody F.M., Bernstein J.A., Craig T.J. et al. Rhinitis 2020: A Practice Parameter Update. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):721–767. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.007>.
- Karpova E.P., Tulupov D.A. Care Pathways of Children with Acute Rhinological Symptoms. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):43–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-43-51>.
- Fokkens W., Lund V., Hopkins C., Hellings P.V., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(29):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
- Baranov A.A., Lobzin J.V., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., Uskov A.N., Kulichenko T.V. et al. Acute Respiratory Viral Infection (ARVI): Clinical Guidelines (Draft). Moscow; 2020. 35 p. (In Russ.) Available at: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/OPV1%20дети%20СПрV1_2019%20-%20финал.pdf.
- Karneeva O.V., Gurov A.V., Karpova E.P., Tulupov D.A., Ryzantsev S.V., Garashenko T.I. et al. Acute sinusitis: Practice Guideline. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/313_2.
- Benninger M.S., Holy C.E., Trask D.K. Acute Rhinosinusitis: Prescription Patterns in a Real-World Setting. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154(5):957–962. <https://doi.org/10.1177/0194599816630310>.
- Rachina S.A., Kozlov R.S., Tatochenko V.K., Zharova L.P., Dudnikova E.V., Sakulina I.B. et al. Paediatricians Approach to Prescribing of Systemic Antimicrobials in Outpatient Children with Upper Respiratory Tract and ENT Infections: Data from Multicenter Survey. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2016;(2):20–27. (In Russ.) Available at: https://clinpharm-journal.ru/files/issues/Clinical-Pharmacology-and-Therapy_2016.2.pdf.
- Shehab N., Patel P.R., Srinivasan A., Budnitz D.S. Emergency Department Visits for Antibiotic-Associated Adverse Events. *Clin Infect Dis*. 2008;47(6):735–743. <https://doi.org/10.1086/591126>.
- Möller W., Schuschnig U., Meyer G., Mentzel H., Keller M. Ventilation and drug delivery to the paranasal sinuses: studies in a nasal cast using pulsating airflow. *Rhinology*. 2008;46(3):213–220. Available at: <https://www.rhinologyjournal.com/Abstract.php?id=708>.
- Geppel N.A., Malyavina U.S., Dronov I.A., Titova E.L. A New Technology in the Treatment of Rhinosinusitis in Children. *Doktor.Ru*. 2010;1(52):7–10. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14981930>.
- Ivanchik N.V., Chagaryan A.N., Sukhorukova M.V., Kozlov R.S., Dekhnich A.V., Krechikova O.I. et al. Antimicrobial Resistance of Clinical *Streptococcus pneu-*

- moniae* Isolates in Russia: the Results of Multicenter Epidemiological Study «PeGASus 2014–2017». *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(3): 230–238. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmhc.2019.3.230-237>.
13. Sivaya O.V., Kozlov R.S., Krechikova O.I., Ivanchik N.V., Katosova L.K., Gudkova L.V. et al. Antimicrobial Resistance of *Haemophilus influenzae* in Russia: Results of Multicenter Study «PeGASus». *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;16(1):57–69. (In Russ.) Available at: <https://cmhc-journal.ru/publication/2014/1/cmhc-2014-t16-n1-p057/cmhc-2014-t16-n1-p057.pdf>.
 14. Serra A., Schito G.C., Nicoletti G., Fadda G. A Therapeutic Approach in the Treatment of Infections of the Upper Airways: Thiamphenicol Glycinate Acetylcysteinate in Sequential Treatment (Systemic-Inhalatory Route). *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2007;20(3):607–617. <https://doi.org/10.1177/039463200702000319>.
 15. Kunelskaya N.L., Turovskiy A.B., Izotova G.N., Talalayko Yu.V., Kiselyova O.A. Options for the Use of Combination Inhalers in the Treatment of Acute Sinusitis. *Meditsinskiy sovet* = *Medical Council*. 2014;(3):28–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-3-28-31>.
 16. Angotoeva I.B., Pshennikov D.S. The Inhalation Therapy of Moderate Forms of Acute Bacterial Rhinosinusitis. *Meditsinskiy sovet* = *Medical Council*. 2018;(6):84–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-6-84-88>.
 17. Martynova I.V., Karpova E.P., Kapranov N.I. Treatment of Rhinosinusitis in Children with Cystic Fibrosis (CF). *Rossiyskaya otorinolaringologiya* = *Russian Otorhinolaryngology*. 2011;3 (52):90–94. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16945094>.
 18. Ushakova S.G., Belavina P.I., Simonova O.I., Karneyeva O.V. New Method of Conservative Treatment of Chronic Rhinosinusitis in Children with Cystic Fibrosis. *Voprosy sovremennoy pediatrii* = *Current Pediatrics*. 2010;9(5):72–79. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/952>.

Информация об авторах:

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, стр. 1; edocto@mail.ru

Тулупов Денис Андреевич, к.м.н., доцент кафедры детской оториноларингологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; tulupov-rmapo@yandex.ru

Грабовская Вера Александровна, врач-оториноларинголог, заведующая отделением оториноларингологии, Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова; 123001, Россия, Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15; vera.grabovskaya.61@mail.ru

Information about the authors:

Elena P. Karpova, Dr. 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; edocto@mail.ru

Denis A. Tulupov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; tulupov-rmapo@yandex.ru

Vera A. Grabovskaya, Otorhinolaryngologist, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Filatov Children's City Clinical Hospital; 15, Sadovaya-Kudrinskaya St., Moscow, 123001, Russia; vera.grabovskaya.61@mail.ru

Аспекты дифференциальной диагностики и лечения ринитов у детей до 2 лет

С.А. Карпищенко¹, <https://orcid.org/0000-0003-1124-1937>, karpishchenkos@mail.ru

О.Е. Верещагина¹, <https://orcid.org/0000-0001-9480-6547>, vereschagina@yandex.ru

Е.О. Теплова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7768-0823>, teplova@lahtaclinic.ru

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

² Лахта Клиника; 187340, Россия, Санкт-Петербург, ул. Савушкина, д. 73/50

Резюме

Введение. Клинические проявления ринита отрицательно влияют не только на физическое, социальное и психологическое здоровье детей, но также и на их родителей, особенно в семьях с первым ребенком. Заложенности носа, затруднения носового дыхания вызывают проблемы со сном и кормлением.

Цель исследования. Оценить встречаемость ринита у детей до 2 лет в амбулаторной практике оториноларинголога, рассмотреть особенности течения и дифференциальной диагностики различных видов ринитов, оценить эффективность применения назальной ирригационно-элиминационной терапии в лечении симптомов острого ринита.

Материалы и методы. В период с сентября 2020 г. по июль 2021 г. проводилось лечение 220 пациентов в возрасте от 0 до 18 лет: пациенты дошкольного возраста составили 120 человек (54,5%), из которых у 27 пациентов до 2 лет были выявлены симптомы ринита, в т. ч. с продолжительностью симптомов более 2 нед.

Результаты и обсуждение. Среди обратившихся к нам пациентов инфекционный ринит был диагностирован в большинстве случаев – у 18 человек (66,7%), что объясняется не только временем проведения исследования, но и наибольшей распространенностью данной патологии среди заболеваний полости носа. Аллергический и неаллергический ринит встречался лишь у 4 (14,8%) и 5 (18,5%) человек соответственно. Для детей раннего возраста симптоматическая ирригационная терапия солевыми растворами также необходима, как и для более старших детей и взрослых. Определенные трудности в уходе за полостью носа во время проявлений ринита составляют анатомическая узость носовых ходов и отсутствие навыков сморкания у маленьких детей. В таких ситуациях предпочтение необходимо отдавать мягкой, нетравмирующей, бережной аспирации с предварительным орошением полости носа солевым изотоническим раствором. При использовании назального аспиратора отмечено уменьшение продолжительности назальных выделений за время болезни и сокращение сроков продолжительности заболевания.

Выводы. Ринит среди детей раннего возраста – распространенная, но недооцененная проблема. Клинические проявления чаще связаны с типичными симптомами: заложенность носа, выделения, затруднение носового дыхания и чихание. Использование ирригационно-элиминационной терапии с применением аспиратора для полости носа позволяет сократить сроки проявления клинических симптомов ринита и уменьшить общую продолжительность болезни.

Ключевые слова: ринит, дети, IgE сенсibilизация, ирригационно-элиминационная назальная терапия, назальный аспиратор

Для цитирования: Карпищенко С.А., Верещагина О.Е., Теплова Е.О. Аспекты дифференциальной диагностики и лечения ринитов у детей до 2 лет. *Медицинский совет*. 2021;(17):72–77. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-72-77>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Aspects of differential diagnosis and treatment of rhinitis in children under 2 years of age

Sergey A. Karpishchenko¹, <https://orcid.org/0000-0003-1124-1937>

Olga E. Vereschagina¹, <https://orcid.org/0000-0001-9480-6547>

Elizaveta O. Teplova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7768-0823>, teplova@lahtaclinic.ru

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

² Lahta Clinic; 73/50, Savushkin St., St Petersburg, 187340, Russia

Abstract

Introduction. Clinical manifestations of rhinitis have a negative impact not only on the physical, social, and psychological health of children, but also on their parents, especially in families with a first child. Nasal congestion, nasal breathing difficulty cause problems with sleep and feeding.

Aim of the study. To estimate the occurrence of rhinitis in children under two years old in the outpatient practice of otorhinolaryngologists, to consider features of the course and differential diagnostics of various rhinitis types, to evaluate the effectiveness of nasal irrigation-elimination therapy in the treatment of acute rhinitis symptoms.

Materials and Methods. Between September 2020 and July 2021, 220 patients between 0 to 18 years were managed: preschool-aged patients comprised 120 patients (54.5%), of whom 27 patients under two years old had symptoms of rhinitis, including those with symptoms lasting more than two weeks.

Results. Among the patients referred to us, infectious rhinitis was diagnosed in the majority of cases - in 18 patients (66,7%), which can be explained not only by the timing of the study but also by the highest prevalence of this pathology among the diseases of the nasal cavity. Allergic and non-allergic rhinitis occurred in only 4 (14.8%) and 5 (18.5%) persons, respectively. Symptomatic irrigation therapy with saline solutions is just as necessary for young children as it is for older children and adults. Some difficulties in nasal cavity care during rhinitis are the anatomical narrowness of the nasal passages and lack of blowing skills in young children. In these situations, preference should be given to gentle, non-traumatic, gentle aspiration with prior irrigation of the nasal cavity with an isotonic saline solution. When a nasal aspirator was used, there was a decrease in the duration of nasal discharge during the illness and a reduction in the duration of the disease.

Conclusion. Rhinitis in young children is a common but underestimated problem. Clinical manifestations are more often associated with typical symptoms: nasal congestion, discharge, nasal breathing difficulty, and sneezing. The use of irrigation-elimination intranasal therapy with the use of a nasal cavity aspirator can reduce the timing of clinical symptoms of rhinitis and reduce the overall duration of the disease.

Keywords: Rhinitis, children, IgE-sensitization, irrigation-elimination intranasal therapy, nasal aspirator

For citation: Karpishchenko S.A., Vereshchagina O.E., Teplova E.O. Aspects of differential diagnosis and treatment of rhinitis in children under 2 years of age. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):72–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-72-77>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Влияние симптомов ринита на качество жизни часто недооценивают, связывая их с обычным состоянием, не требующим врачебного вмешательства. Клинические проявления одного из самых распространенных заболеваний верхних дыхательных путей отрицательно влияют не только на физическое, социальное и психологическое здоровье детей, но также и на их родителей, особенно в семьях с первым ребенком [1]. Для каждого врача-педиатра и оториноларинголога одним из наиболее частых диагностических поисков, проводимых на амбулаторном приеме, при обращении маленьких пациентов с симптомами заболеваний верхних дыхательных путей является дифференциальная диагностика ринита. Ринит определяется как воспаление назального эпителия и характеризуется как минимум двумя носовыми симптомами: ринорея, назальная обструкция, чихание или зуд. Ринит у детей, согласно Position paper of Paediatric of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, принято классифицировать на аллергический, инфекционный и неаллергический (неинфекционный). В детской возрастной группе от 0 до 2 лет наиболее распространенным является инфекционный ринит, обычно вторичный, на фоне острой респираторной вирусной инфекции [2]. Для практикующих врачей возникают сложности на этапе дифференциальной диагностики аллергического и инфекционного ринита у детей, имеющих в анамнезе atopические проявления. Также определенные трудности при проведении диагностического поиска причины возникновения ринита в детском возрасте, в сравнении со взрослыми пациентами, вызывает наличие у детей аденоидных вегетаций, имеющих схожие клинические проявления, в т. ч. в виде постназального затека, прояв-

ляющегося кашлем, чаще в горизонтальном положении, и длительной носовой обструкцией [3].

В отношении пользы ирригационной терапии для купирования симптомов ринита проведено большое количество исследований, что не вызывает сомнений в необходимости применения солевых растворов на период лечения и с точки зрения профилактики острых респираторных вирусных заболеваний [4, 5]. Для детей раннего возраста в виду отсутствия навыков промывания носа важным аспектом в лечении является обеспечение безопасного и эффективного способа удаления из носовой полости патологического секрета, в т. ч. удобного для использования родителями в домашних условиях.

Цель исследования. Оценить встречаемость ринита у детей до 2 лет в амбулаторной практике оториноларинголога, рассмотреть особенности течения и дифференциальной диагностики различных видов ринитов, оценить эффективность применения назальной ирригационно-элиминационной терапии в лечении симптомов острого ринита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с сентября 2020 г. по июль 2021 г. в оториноларингологическом отделении амбулаторного центра Лахта Клиника проходили лечение 220 пациентов в возрасте от 0 до 18 лет. Из них пациенты дошкольного возраста составили 120 человек (54,5%), из которых у 27 пациентов до 2 лет были выявлены симптомы ринита, в т. ч. с продолжительностью симптомов более 2 нед., что, по данным согласительного документа ARIA, определяется как ринит, обусловленный неинфекционными причинами [6].

Важным критерием отбора пациентов для исследования было обращение к врачу-оториноларингологу

в первые 3 дня от начала клинических проявлений болезни. Проводился стандартный оториноларингологический осмотр, опрос по клиническим проявлениям с уточнением жалоб со слов родителей. Заложенность носа и затруднение носового дыхания оценивались по наличию шумного носового дыхания, нарушению дыхания во сне (сопение, храп), проблемам с кормлением. Наличие постназального затека в виде кашля и симптомов чихания также учитывались. При уточнении аллергологического анамнеза родителей важно было наличие атопии, сенсибилизации к респираторным аллергенам. После получения информированного согласия законного представителя пациента всем детям выполнялся забор венозной крови для дифференциальной диагностики аллергического ринита. Респираторная панель включала бытовые (клещи *D. farinae* и *D. pteronyssinus*), эпидермальные (эпител и шерсть кошки, собаки, лошади, морской свинки, кролика, хомяка), пыльцевые (ольха, береза, лещина, дуб, смесь луговых трав, рожь, полынь, подорожник) и грибковые (*Alternaria alternate*, *Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*) аллергены. Для объективной оценки состояния слизистой оболочки повторные визиты осуществлялись до полного купирования симптомов ринита. Выздоровлением считалось отсутствие клинических проявлений ринита.

Пациентам с симптомами инфекционного ринита во время острых респираторных симптомов (не более 14 дней) был выполнен забор материала из носоглотки с целью выявления респираторных вирусов методом ПЦР.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность ринита среди детей раннего возраста мало изучена. По данным перекрестного наблюдательного исследования, проведенного в 2005 г., ринит имеет кумулятивную распространенность и достигает 42,7% среди детей первых 2 лет жизни. Процент встречаемости довольно высок, т. к. включает в себя и аллергические и неаллергические формы, и т. н. идиопатический ринит, встречающийся чаще у детей с атопией, но с отрицательными данными по аллергической сенсибилизации (прик-тестирование по стандартной методике) [7]. В распределении по нозологиям среди обратившихся к нам пациентов инфекционный ринит был диагностирован в большинстве случаев у 18 человек (66,7%), что объясняется не только временем проведения исследования, но и наибольшей распространенностью данной патологии среди заболеваний полости носа. Аллергический и неаллергический ринит встречался лишь у 4 (14,8%) и 5 (18,5%) человек соответственно.

При наличии продолжительных симптомов ринита (более 4 нед.) необходимо уточнение предрасполагающих факторов развития неинфекционного ринита: атопических заболеваний в анамнезе (обнаружена значительная связь с отцовской историей атопических симптомов и сопутствующих заболеваний) [8]. Из респираторных

аллергенов клещи домашней пыли являются самым значимым, часто выявляемым аэроаллергеном [9]. В наших результатах только у 2 пациентов с симптомами аллергического ринита была получена положительная IgE-сенсибилизация к респираторным аллергенам. При оценке особенностей аллергического ринита в соответствии с наличием атопии в анамнезе у родителей были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,007$) (используемый метод: Точный критерий Фишера) (табл. 1).

По данным европейского популяционного когортного исследования MeDALL (исследование механизмов развития аллергии), согласно которому атопический дерматит, бронхиальная астма и ринит могут существовать даже при отсутствии IgE-сенсибилизации к респираторным аллергенам, которая не всегда может быть причинным доминирующим механизмом вовлеченности в клинические проявления данных расстройств, для диагностики аллергической формы ринита не следует ориентироваться на изолированные результаты лабораторных исследований (ImmunoCAP) без наличия клинических проявлений [10]. Также отсутствие сенсибилизации к респираторным аллергенам может наблюдаться при локальных формах аллергического ринита или требовать определенного количества времени для лабораторного метода подтверждения в соответствии с патогенезом данного фенотипа ринита, в связи с чем такая когорта пациентов требует более длительного динамического наблюдения, выходящего за рамки нашего исследования [11].

Классическими симптомами и признаками аллергического ринита являются периодическая или стойкая заложенность носа, выделения из носа вперед или назад, зуд и чихание (табл. 2) [12]. Симптомы возникают, как

● Таблица 1. Анализ показателя «АР» в зависимости от показателя «АА»

● Table 1. Analysis of the "AR" indicator depending on the "AA" indicator

Показатель	Категории	АА		p
		Не выявлена	Выявлена	
АР	отсутствие	18 (100,0)	5 (55,6)	0,007*
	наличие	0 (0,0)	4 (44,4)	

Примечание. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); АР – аллергический ринит; АА – атопические заболевания у родителей в анамнезе.

● Таблица 2. Встречаемость симптомов ринита

● Table 2. Frequency of rhinitis symptoms

Показатель	Абс.	%
Заложенность носа	26	96,3
Выделения из носа	25	92,6
Затруднение носового дыхания	20	74,1
Чихание	7	25,9
Кашель	11	40,7

● **Рисунок 1.** Классификация ринитов в зависимости от причинного фактора, возрастная распространенность
 ● **Figure 1.** Classification of rhinitis according to causative factor, age-specific prevalence

	Ранний дошкольный	Школьный	Подростковый
Аллергический	Симптомы ринита ассоциированы с воздействием аллергена, необходима сенсibilизация		
Инфекционный	Вторично, в ответ на воздействие инфекционного агента на слизистую оболочку		
Неинфекционный, неаллергический	Воздействие раздражителей (вдыхание табачного дыма, гастроэзофагеальный рефлюкс, гормональный, медикаментозный, нейрогенный или вазомоторный, идиопатический)		

правило, через несколько минут после воздействия аллергена на слизистую оболочку полости носа и могут длиться часами после изолированного воздействия. У таких пациентов часто обнаруживаются allergic shiners (темные круги) под глазами, что говорит о длительно существующей хронической назальной обструкции [13]. Также часто назальная сенсibilизация проявляется конъюнктивитом разной степени выраженности (от сильного зуда в глазах и слезотечения, гиперемии конъюнктивы до периорбитального отека), хроническим кашлем, ротовым дыханием, гнусавостью, храпом с или без обструктивного апноэ сна.

Инфекционный ринит может быть острым и чаще спровоцирован вирусной инфекцией или хроническим, чаще вызываемый бактериальной или грибковой флорой. Дети до 2 лет могут переносить до 11 эпизодов инфекций верхних дыхательных путей в год и только от 0,2–2% могут перерасти в клинически значимую бактериальную инфекцию полости носа или околоносовых пазух [14]. Хронический риносинусит может быть вторичным по отношению к таким патологиям, как аденоидная гипертрофия, анатомические аномалии, первичный иммунодефицит, первичная цилиарная дискинезия или муковисцидоз [15].

Неаллергический, неинфекционный ринит обычно характеризуется хроническим течением и, как правило, является диагнозом исключения для пациентов грудного возраста (рис. 1).

При наличии таких нетипичных признаков ринита, как односторонняя локализация симптомов, затруднение носового дыхания без других проявлений, непрозрачные выделения, боль или рецидивирующие носовые кровотечения, требуется проведение дифференциальной диагностики с такими заболеваниями, как атрезия хоан, первичный иммунодефицит, энцефалоцеле, гипертрофия аденоидов, инородное тело полости носа, риносинусит, муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, коагулопа-

тия, септальная девиация. Эндоскопический осмотр полости носа в данных вопросах необходим, т. к. позволяет сразу исключить альтернативные диагнозы, особенно полипы полости носа [16]. Измерение скорости мукоцилиарного клиренса может служить добавочным инструментом в дифференциальной диагностике хронического ринита и первичной цилиарной дискинезии, акустическая ринометрия может выявить уменьшение в поперечном сечении диаметра носовой полости на уровне носоглотки, боковая рентгенография черепа позволяет оценить назофарингеальную проходимость, а компьютерная томография околоносовых пазух исключить хронический риносинусит [17].

Учитывая спектр проблем, которые вызывают длительные проявления ринита у детей столь раннего возраста, а именно: слизистые выделения из полости носа как вперед, так и назад с проявлениями в виде продуктивного кашля в горизонтальном положении, различной степени выраженности затруднения носового дыхания, частые чихания, заложенность носа, ведущая к нарушениям сна и кормления, необходимо отметить, что данная проблема в значительной степени снижает качество жизни ребенка и его родителей, что требует эффективного, безопасного и снижающего продолжительность симптомов болезни лечения. Большинство эпизодов острого вирусного ринита способны к самоограничению и саморазрешению. По данным проспективного рандомизированного исследования A. Ragab et al., при сравнении клинического излечения групп детей с легкой формой острого ринита, получающих стандартный курс антибактериальной терапии (амоксиклав) в сочетании с носовым душем, с группой детей, получающих носовую душ в сочетании с плацебо, к 14-му дню статистически достоверных различий среди данных групп не было получено [18]. Для детей раннего возраста симптоматическая ирригационная терапия солевыми растворами также необходима, как и для более старших детей и взрослых [19]. Определенные трудности в уходе за полостью носа во время проявлений ринита составляет анатомическая узость носовых ходов и отсутствие навыков сморкания у маленьких детей. В таких ситуациях предпочтение необходимо отдавать мягкой, нетравмирующей, бережной аспирации с предварительным орошением полости носа солевым изотоническим раствором. Такими возможностями обладает комплекс Отривин Бэби: капли (физиологический раствор) для орошения полости носа и назальный аспиратор со сменными насадками. Аспиратор Отривин Бэби позволяет быстро и, что самое главное, бережно очистить полость носа у детей с рождения, анатомическая форма насадки снижает риск травматизации слизистой оболочки полости носа и перегородки носа. Перед аспирацией рекомендуется промывание носа изотоническим солевым раствором, использование одноразовых насадок¹.

В нашем наблюдении при использовании назального аспиратора у детей раннего возраста с проявлениями

¹ Инструкция к использованию комплекса Отривин-Бэби. Режим доступа: <https://www.otrivin-baby.ru>.

● **Таблица 3.** Анализ показателя длительности выделений в зависимости от показателя «с/без А»

● **Table 3.** Analysis of duration of the discharge as a function of c/without A

Показатель	Категории	Длительность выделений			P
		Me	Q ₁ – Q ₃	N	
с/без А	без А	14	11–18	11	< 0,001*
	с А	4	3–5	16	

Примечание. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); ДВ – длительность выделений; с/без А – с/без использования назального аспиратора.

ринита было отмечено уменьшение продолжительности назальных выделений за время болезни и сокращение сроков продолжительности заболевания (табл. 3, рис. 2).

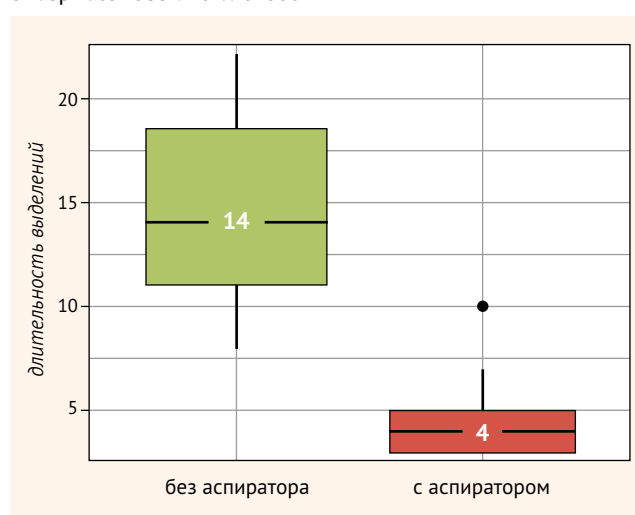
Таким образом, длительность выделений без использования назального аспиратора существенно больше, чем при применении комплекса Отривин Бэби (используемый метод: U-критерий Манна – Уитни, установлены существенные различия ($p < 0,001$)).

ВЫВОДЫ

Ринит среди детей раннего возраста – распространенная, но недооцененная проблема. Клинические проявления чаще связаны с типичными симптомами: заложенность носа, выделения, затруднение носового дыхания и чихание. Нетипичные проявления могут быть связаны с сопутствующей назальной патологией, для диагностики которой необходимо применение дополнительных

● **Рисунок 2.** Анализ показателя длительности выделений в зависимости от использования аспиратора и без него

● **Figure 2.** Analysis of discharge duration index as a function of aspirator use and without



методов обследования. Использование ирригационно-элиминационной терапии с применением аспиратора для полости носа позволяет сократить сроки проявления клинических симптомов ринита и уменьшить общую продолжительность болезни с возможностью улучшения качества жизни маленьких пациентов.

Поступила / Received 18.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 05.09.2021
Принята в печать / Accepted 07.09.2021

Список литературы

- Silva C.H., Silva T.E., Morales N.M., Fernandes K.P., Pinto R.M. Quality of life in children and adolescents with allergic rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75(5):642–649. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19893929>.
- 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. <https://doi.org/10.1111/all.12235>.
- Карпищенко С.А., Верещагина О.Е., Теплова Е.О. Клинический подход к выбору топических деконгестантов в детской оториноларингологической практике. *Медицинский совет.* 2019;(2):168–172. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-168-172>.
- Friedman M., Vidyasagar R., Joseph N. A Randomized, Prospective, Double-Blind Study on the Efficacy of Dead Sea Salt Nasal Irrigations. *The Laryngoscope.* 2006;116(6):878–882. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000216798.10007.76>.
- Tomooka L.T., Murphy C., Davidson T.M. Clinical study and literature review of nasal irrigation. *Laryngoscope.* 2000;110(7):1189–1193. <https://doi.org/10.1097/00005537-200007000-00023>.
- Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. *Allergy.* 2008;63(s86):8–160. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>.
- Tan T.N., Lim D.L., Lee B.W., Van Bever B.H. Prevalence of allergy-related symptoms in Singaporean children in the second year of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(2):151–156. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2005.00242.x>.
- Wright A.L., Holberg C.J., Halonen M., Martinez F.D., Morgan W., Taussig L.M. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics.* 1994;94(6 Pt 1):895–901. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7971008/>.
- Andiappan A.K., Puan K.J., Lee B., Nardin A., Poidinger M., Connolly J. et al. Allergic airway diseases in a tropical urban environment are driven by dominant monospecific sensitization against house dust mites. *Allergy.* 2014;69(4):501–509. <https://doi.org/10.1111/all.12364>.
- Pinart M., Benet M., Annesi-Maesano I., von Berg A., Berdel D., Carlsen K.C. et al. Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitized and non-IgE-sensitized children in MeDALL: a population-based cohort study. *Lancet Respir Med.* 2014;2(2):131–140. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70277-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70277-7).
- Rondon C., Canto G., Blanca M. Local allergic rhinitis: a new entity, characterization and further studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10(1):1–7. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e328334f5fb>.
- Scadding G.K., Durham S.R., Mirakian R., Jones N.S., Leech S.C., Farooque S. et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(1):19–42. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02888.x>.
- Chen C., Lin Y., Wen C., Wang L., Lin K., Chiu S. et al. Quantitative assessment of allergic shiners in children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(3):665–671. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.12.1108>.
- Greber C., Keil T., Kulig M., Roll S., Wahn U., Wahn V. et al. History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19(6):505–512. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00688.x>.
- Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58(Suppl. S29):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
- Алексеев С.И., Карпищенко С.А., Станчев О.А., Корнеев А.А. Эффективность эндоскопической риносинусирургии при изолированных сфеноидитах у детей. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2019;25(1):4–14. Режим доступа: <https://foliaopr.spb.ru/wp-content/uploads/2019/01/1-1-25-2019.pdf>.
- Scadding G., Hellings P., Albid I., Bachert C., Fokkens W., van Wijk R. et al. Diagnostic tools in Rhinology, EAACI position paper. *Clin Transl Allergy.* 2011;1(1):2. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-1-2>.
- Ragab A., Farahat T., Al-Hendawiy G., Samakac R., Ragab S., El-Ghobashy A. Nasal saline irrigation with or without systemic antibiotics in treatment of children with acute rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(12):2178–2186. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.09.045>.
- Захарова И.Н. (ред.). *Карманные рекомендации по педиатрии*. М.: ГРУППА РЕМЕДИУМ; 2019. 456 с. Режим доступа: <https://remedium.ru/doctor/pediatrics/pediatrya-kr>.

References

- Silva C.H., Silva T.E., Morales N.M., Fernandes K.P., Pinto R.M. Quality of life in children and adolescents with allergic rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75(5):642–649. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19893929>.
- 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. <https://doi.org/10.1111/all.12235>.
- Karpishchenko S.A., Vereshchagina O.E., Teplova E.O. Clinical approach to the selection of topical decongestants in paediatric otolaryngology practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;2(2):168–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-168-172>.
- Friedman M., Vidyasagar R., Joseph N. A Randomized, Prospective, Double-Blind Study on the Efficacy of Dead Sea Salt Nasal Irrigations. *The Laryngoscope.* 2006;116(6):878–882. <https://doi.org/10.1097/01.mtg.0000216798.10007.76>.
- Tomooka L.T., Murphy C., Davidson T.M. Clinical study and literature review of nasal irrigation. *Laryngoscope.* 2000;110(7):1189–1193. <https://doi.org/10.1097/00005537-200007000-00023>.
- Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. *Allergy.* 2008;63(s86):8–160. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>.
- Tan T.N., Lim D.L., Lee B.W., Van Bever B.H. Prevalence of allergy-related symptoms in Singaporean children in the second year of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(2):151–156. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2005.00242.x>.
- Wright A.L., Holberg C.J., Halonen M., Martinez F.D., Morgan W., Taussig L.M. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics.* 1994;94(6 Pt 1):895–901. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7971008>.
- Andiappan A.K., Puan K.J., Lee B., Nardin A., Poidinger M., Connolly J. et al. Allergic airway diseases in a tropical urban environment are driven by dominant monospecific sensitization against house dust mites. *Allergy.* 2014;69(4):501–509. <https://doi.org/10.1111/all.12364>.
- Pinart M., Benet M., Annesi-Maesano I., von Berg A., Berdel D., Carlsen K.C. et al. Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitized and non-IgE-sensitized children in MeDALL: a population-based cohort study. *Lancet Respir Med.* 2014;2(2):131–140. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70277-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70277-7).
- Rondon C., Canto G., Blanca M. Local allergic rhinitis: a new entity, characterization and further studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10(1):1–7. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e328334f5fb>.
- Scadding G.K., Durham S.R., Mirakian R., Jones N.S., Leech S.C., Farooque S. et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(1):19–42. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02888.x>.
- Chen C., Lin Y., Wen C., Wang L., Lin K., Chiu S. et al. Quantitative assessment of allergic shiners in children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(3):665–671. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.12.1108>.
- Greber C., Keil T., Kulig M., Roll S., Wahn U., Wahn V. et al. History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19(6):505–512. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00688.x>.
- Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58(Suppl. S29):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
- Alekseenko S.I., Karpishchenko S.A., Stancheva O.A., Korneenkov A.A. The effectiveness of endoscopic sinus surgery in case of isolated sphenoid sinusitis in children. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2019;25(1):4–14. (In Russ.) Available at: <https://foliaopr.spb.ru/wp-content/uploads/2019/01/1-1-25-2019.pdf>.
- Scadding G., Hellings P., Alobid I., Bachert C., Fokkens W., van Wijk R. et al. Diagnostic tools in Rhinology, EAACI position paper. *Clin Transl Allergy.* 2011;1(1):2. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-1-2>.
- Ragab A., Farahat T., Al-Hendawy G., Samakac R., Ragabe S., El-Ghobashy A. Nasal saline irrigation with or without systemic antibiotics in treatment of children with acute rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(12):2178–2186. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.09.045>.
- Zakharova I.N. (ed.). *Pocket recommendations for pediatrics.* Moscow: GRUPPA REMEDIUM; 2019. 456 p. (In Russ.) Available at: <https://remedium.ru/doctor/pediatrics/pediatrya-kr>.

Информация об авторах:

Карпищенко Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Верещагина Ольга Евгеньевна, к.м.н., заведующая оториноларингологическим отделением, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Теплова Елизавета Олеговна, аспирант кафедры оториноларингологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; врач-оториноларинголог, Лахта Клиника; 187340, Россия, Санкт-Петербург, ул. Савушкина, д. 73/50; teplova@lahtaclinic.ru

Information about the authors:

Sergey A. Karpishchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

Olga E. Vereshchagina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Otorhinolaryngology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

Elizaveta O. Teplova, Postgraduate Student of the Department of Otorhinolaryngology with a clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Otorhinolaryngologist, Lahta Clinic; 73/50, Savushkin St., St Petersburg, 187340, Russia; teplova@lahtaclinic.ru

Применение гипертонического раствора у детей с острым бронхитом

А.Р. Денисова^{1✉}, anita_d@mail.ru, Н.Г. Колосова¹, И.В. Гребенева¹, В.Д. Денисова¹, М.В. Глухова¹, Е.В. Лурье²

¹ Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 2

² Детская городская поликлиника №32; 125047, Россия, Москва, ул. Фадеева, д. 8

Резюме

Введение. Кашель является наиболее частым проявлением респираторных инфекций верхних и нижних дыхательных путей и указывает на нарушение мукоцилиарного клиренса. Для выбора тактики ведения детей с кашлем необходимо определить его причину. Наиболее часто используемые мукоактивные препараты разжижают мокроту в результате прямого действия компонентов на трахеобронхиальный секрет и/или слизистую респираторного тракта. Учитывая мукоактивное действие гипертонических растворов, нами проведено открытое клиническое исследование эффективности 3%-ного гипертонического раствора с гиалуроновой кислотой при остром бронхите у детей.

Цель. Оценить клинический эффект применения 3%-ного гипертонического раствора с гиалуроновой кислотой при остром бронхите у детей.

Материалы и методы. Проведена оценка клинической эффективности и безопасности 3%-ного гипертонического раствора с гиалуроновой кислотой у 50 пациентов от 3 до 12 лет с острым бронхитом в динамике на 1, 3, 7-й день лечения с балльной оценкой симптомов (кашель, заложенность носа, данные аускультации) и указанием нежелательных явлений (при возникновении).

Результаты. Улучшение состояния отмечались у большинства пациентов к 3-му дню терапии (средний балл $1,88 \pm 0,3$), также нормализовалась температура у всех пациентов, уменьшились проявления ринита. К 5-му дню лечения интенсивность кашля у всех пациентов не превышала 1 балл ($0,7 \pm 0,14$ балла). По данным дневника пациента, к 7-му дню лечения кашля не было у 74% детей. На 7-й день лечения у части детей сохранялся редкий остаточный кашель ($0,36 \pm 0,06$ балла), незначительный ринит ($0,16 \pm 0,1$ балла). У всех пациентов хрипы в легких не выслушивались, жесткое дыхание выслушивалось у 11 пациентов (средний балл $0,22 \pm 0,05$).

Выводы. Проведенное исследование продемонстрировало, что 3%-ный гипертонический раствор с гиалуроновой кислотой является эффективным препаратом в лечении кашля при остром бронхите у детей.

Ключевые слова: кашель, острый бронхит, дети, терапия, гипертонический раствор

Для цитирования: Денисова А.Р., Колосова Н.Г., Гребенева И.В., Денисова В.Д., Глухова М.В., Лурье Е.В. Применение гипертонического раствора у детей с острым бронхитом. *Медицинский совет.* 2021;(17):78–84. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-78-84>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Application of hypertonic saline in children with acute bronchitis

Anita R. Denisova^{1✉}, anita_d@mail.ru, Natalia G. Kolosova¹, Irina V. Grebeneva¹, Veronika D. Denisova¹, Maria V. Glukhova¹, Elena V. Lurie²

¹ Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 2, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Children's City Polyclinic No. 32; 8, Fadeev St., Moscow, 125047, Russia

Abstract

Introduction. Cough is the most common manifestation of respiratory infections of the upper and lower respiratory tract and indicates impaired mucociliary clearance. The cause of cough must be determined to choose the management tactics for children with cough. The most commonly used mucoactive drugs liquefy sputum as a result of a direct action of the components on the tracheobronchial secretion and/or mucosa of the respiratory tract. Given the mucoactive effect of hypertonic salines, we conducted an open clinical study of the effectiveness of 3% hypertonic saline with hyaluronic acid in acute bronchitis in children.

Aim of the study. To evaluate the clinical effect of 3% hypertonic saline with hyaluronic acid in acute bronchitis in children.

Materials and methods. Clinical efficacy and safety of 3% hypertonic saline with hyaluronic acid in 50 patients aged 3 to 12 years old with acute bronchitis were evaluated in the dynamics on the 1st, 3rd, 7th days of treatment with the score assessment of symptoms (cough, stuffy nose, auscultation data) and an indication of adverse events (if any).

Results. Improvement of condition was noted in most patients by the 3rd day of therapy (mean score 1.88 ± 0.3), temperature normalized in all patients, manifestations of rhinitis decreased. By the 5th day of treatment, the intensity of cough did not exceed 1 point in all patients (0.7 ± 0.14 points). According to the patient's diary data, by the 7th day of treatment 74% of the children

had no cough. On the 7th day of treatment, some children had a rare residual cough (0.36 ± 0.06 points), minor rhinitis (0.16 ± 0.1 points). No rales were heard in the lungs in all patients, rigid breathing was heard in 11 patients (mean score 0.22 ± 0.05). **Conclusions.** The conducted study demonstrated that 3% hypertonic saline with hyaluronic acid is an effective drug in the treatment of cough in acute bronchitis in children.

Keywords: cough, acute bronchitis, children, therapy, hypertonic saline

For citation: Denisova A.R., Kolosova N.G., Grebeneva I.V., Denisova V.D., Glukhova M.V., Lurie E.V. Application of hypertonic saline in children with acute bronchitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):78–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-78-84>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Самым частым проявлением инфекционных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей в педиатрии является кашель [1]. Основными функциями кашля являются удаление секрета из дыхательных путей для улучшения их проходимости и восстановление мукоцилиарного транспорта бронхиального секрета (мукоцилиарного клиренса). Кашель подразделяется на физиологический и патологический. Физиологический кашель обеспечивает эвакуацию скопления слизи из гортани и бронхов. Патологический кашель, исходя из его длительности, подразделяется на острый, затяжной и хронический. Если кашель сопровождается выделением секрета, то он считается продуктивным, если секрет не выделяется, то кашель является сухим. Причиной влажного кашля могут быть заболевания верхних и/или нижних дыхательных путей: например, при риносинусите, аденоидите, сопровождающихся стеканием слизи по задней стенке глотки (postnasal drip syndrome) [2].

Для выбора тактики ведения детей с кашлем необходимо определить его причину на основании анамнеза, осмотра и лабораторных методов исследования. Если кашель хронический, целесообразно, кроме рутинных лабораторных методов, проведение углубленного обследования. У детей старше 6 лет с отягощенным аллерго-анамнезом проводят спирографию с тестом на обратимость (учитывают увеличение ОФВ1 в ответ на применение бета2-агонистов), вне зависимости от возраста для дифференциальной диагностики целесообразно проведение КТ органов грудной клетки, определение аллергологического статуса, обследование пищеварительной системы, консультации специалистов (лора, аллерголога, пульмонолога, гастроэнтеролога) [3, 4].

Основными функциями мукоцилиарного транспорта являются санация верхних и нижних дыхательных путей, обеспечение барьерной и осуществление местной защиты респираторного тракта [5]. Вне зависимости от исходных причин – гиперсекреция и/или изменение реологических свойств бронхиального секрета – нарушается мукоцилиарный транспорт. При повышении вязкости бронхиального секрета отмечается снижение содержания в нем секреторного IgA, ИФН, лактоферрина и лизо-

цима, которые обеспечивают напряженность местного иммунитета исходя из их противовирусной и противомикробной активности. За счет нарушения эвакуации бронхиального секрета происходит снижение вентиляционно-респираторной функции легких, что приводит к усилению эндобронхиального или бронхолегочного воспаления [5, 6].

Исходя из того, что появление кашля указывает на нарушение мукоцилиарного клиренса (МКЦ) (защитного механизма, посредством которого осуществляется естественная санация дыхательных путей), необходимо понимание состава бронхиального секрета для определения наиболее оптимальных точек приложения при выборе препаратов.

Бронхиальный секрет состоит из двух слоев – жидкого (золь) и нерастворимого (гель). Золь покрывает апикальные поверхности мукоцилиарных клеток, расположенных непосредственно в слизистой оболочке трахеобронхиального дерева. Толщина его составляет 2–4 мкм. В золе реснички мерцательного эпителия передают свою кинетическую энергию наружному слою – гелю за счет совершения колебательных движений. Толщина геля составляет 2 мкм. Он более плотный, эластичный, формируется в основном за счет муцинов – группы высокогликозилированных протеинов. Кроме того, 5–10% бронхиальной слизи составляют нейтральные и кислые гликопротеины, которые обуславливают вязкость бронхиального секрета. Реологические свойства бронхиального секрета в значительной степени зависят от внутри- и межмолекулярных дисульфидных и водородных связей, при разрушении которых происходит уменьшение его вязкости.

При возникновении воспалительных процессов в дыхательных путях и нарушении МЦК кашель остается единственным эффективным механизмом санации трахеобронхиального дерева, и при этом мокрота представляет собой патологический секрет дыхательных путей, выделяемый при кашле или отхаркивании [4, 6].

При патологическом кашле обоснованными являются мероприятия по улучшению дренажной функции бронхов за счет нормализации реологических свойств бронхиального секрета и восстановления мукоцилиарного клиренса. Назначается фармакотерапия, которая направлена на облегчение эвакуации мокроты из дыхательных

путей. В педиатрии, преимущественно у детей раннего возраста, чаще всего кашель обусловлен повышенной вязкостью бронхиального секрета и недостаточной активностью мерцательного эпителия. Поэтому основной задачей педиатра является разжижение мокроты и снижение ее адгезивности. Быстрое начало лечения не только облегчит отделение вязкого секрета, но и устранил один из ключевых факторов обратимой бронхиальной обструкции, уменьшит вероятность присоединения вторичной инфекции дыхательных путей и развития осложнений [7, 8].

Острый бронхит

Наиболее частым проявлением инфекций нижних дыхательных путей у детей является острый бронхит. Острый бронхит – это острое воспаление слизистой оболочки бронхов, обычно инфекционной природы (в редких случаях вызывается физическими или химическими факторами). Заболевание с синдромом диффузной бронхиальной обструкции, согласно рабочей классификации бронхолегочных заболеваний у детей, определяется как острый обструктивный бронхит. Повторные эпизоды острых бронхитов 2–3 раза и более в течение года на фоне респираторных вирусных инфекций классифицируются как рецидивирующий бронхит [4, 9].

В большинстве случаев (около 90%) острый бронхит является проявлением ОРВИ. Возбудителями бронхита могут быть аденовирус, вирусы гриппа и парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, бокавирус человека, вирус Коксаки, вирус простого герпеса и другие вирусы.

Бактерии вызывают острый бронхит менее чем в 10% случаев. Основным бактериальным возбудителем является *M. pneumoniae*, реже бронхит вызывают *C. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и др. Острый бронхит бактериальной этиологии обычно возникает как осложнение ОРВИ или на фоне неблагоприятного воздействия на респираторную систему: табакокурение, в т. ч. пассивное, вдыхание аэрополлютантов, привычная аспирация пищи, гастроэзофагеальный рефлюкс, аллергические заболевания [4, 7].

Патогенез бронхитов обусловлен тропностью основных возбудителей данной патологии к эпителию дыхательных путей. Возникает повреждение, затем слущивание эпителия, отек, лейкоцитарная инфильтрация подслизистого слоя и образование слизистого или слизисто-гнойного экссудата. Нарастающая обструкция может быть связана с отеком стенок бронхов, гиперсекрецией, спазмом гладкой мускулатуры – чаще наблюдается у детей первых 5 лет жизни.

Для острого бронхита характерны субфебрильная температура, кашель, тахипноэ, диффузные сухие, крупно- и среднепузырчатые влажные хрипы в легких. Кашель в первые дни заболевания обычно сухой, непродуктивный, частый, через несколько дней кашель становится влажным, начинает отделяться слизистая или слизисто-гнойная мокрота. При приступообразном кашле, особенно с трудноотделяемой мокротой или заглатыванием секрета, могут

возникать эпизоды рвоты [8]. Кроме того, появляются жалобы на неприятные ощущения (боль, жжение) за грудной. В течение 5–10 дней симптомы обычно ослабевают, кашель исчезает, хотя может оставаться длительно.

Для острого обструктивного бронхита, кроме указанных симптомов, характерны свистящий выдох, экспираторная одышка с участием вспомогательных мышц, при аускультации выслушиваются распространенные сухие свистящие хрипы [8].

Диагностика острого бронхита осуществляется на основании жалоб и клинической картины.

Изменения в общем анализе крови при бронхите зависят от этиологии заболевания:

- вирусной – лейкопения с лимфоцитозом;
- микоплазменной – изменения нехарактерны;
- хламидийной – эозинофилия;
- бактериальной – лейкоцитоз с нейтрофилезом, ускорение СОЭ.

Верификация возбудителя показана только в тяжелых случаях или у пациентов с неблагоприятным преморбидным фоном (ПЦР-диагностика – выявление ДНК- или РНК-вирусов, микоплазм, хламидий; иммунологическое исследование крови – выявление антигенов вирусов, микоплазм, хламидий и повышенного титра антител к ним; бактериологическое исследование мокроты – выделение бактериальных возбудителей).

Рентгенография грудной клетки показана только при подозрении на пневмонию. Для острого бронхита характерны двустороннее усиление легочного рисунка и отсутствие инфильтративных изменений в легких, при обструктивном бронхите также наблюдается повышение прозрачности легочной ткани [9].

Терапия острого бронхита

Лечение острого бронхита обычно проводят на дому. Госпитализации подлежат дети раннего возраста с обструктивным бронхитом среднетяжелого и тяжелого течения. Немедикаментозное лечение включает рациональный режим дня, обильное питье, постуральный (позиционный) дренаж.

Этиотропная терапия включает назначение при вирусном бронхите противовирусных препаратов, а при бактериальном бронхите – антибиотиков.

Назначение антибиотиков при вирусной этиологии бронхита неоправданно.

Симптоматическая терапия включает:

- жаропонижающие препараты (ибупрофен и/или ацетаминофен) при высокой лихорадке;
- муколитические средства при наличии вязкой мокроты;
- бронхолитические средства при обструктивном бронхите.

Основные группы препаратов, которые применяются в терапии кашля, в т. ч. и при бронхите, условно подразделяются на противокашлевые, отхаркивающие, муколитические (табл.).

Наиболее часто используемые мукоактивные препараты разжижают мокроту в результате прямого действия компонентов на трахеобронхиальный секрет и/или слизистую респираторного тракта. Действие ацетилцистеина

● **Таблица.** Классификация мукоактивных лекарственных средств [10]

● **Table.** Classification of mucoactive drugs [10]

Муколитики	Мукорегуляторы	Мукокинетики	Отхаркивающие
Классические: Ацетилцистеин, Эрдостеин	Карбоцистеин, Карбоцистеина лизин	Бромгексин Амброксол	Секретомоторные средства, Гвайфенезин, Фитопрепараты Гипертонические растворы
Пептидные: Дорназа альфа, другие ферменты		Комбинированные препараты Гвайфенезин + сальбутамол + бромгексин	

обусловлено сульфгидрильной группой в составе молекулы, которая, расщепляя дисульфидные связи гликопротеидов, снижает вязкость мокроты. Карбоцистеин обладает муколитическими и мукорегуляторными эффектами за счет стимуляции активности сиаловой трансферазы, регенерации слизистой дыхательных путей и продукции нормальной физиологической слизи. Амброксол обладает секретолитическим и секретомоторным действием за счет стимуляции выработки альвеолярного и бронхиального сурфактанта, нейтральных мукополисахаридов, деполимерализации кислых мукополисахаридов [10].

В настоящее время в числе препаратов, применяемых в т. ч. и при бронхитах, есть гипертонический раствор натрия хлорида с гиалуроновой кислотой (HS). Высокая концентрация соли притягивает воду и способствует регидратации бронхиальной слизи. Гиалуроновая кислота (натрия гиалуронат) – компонент в составе Ингасалина, обладает способностью связывать большое количество молекул воды и удерживать их в межфибрилярном пространстве, участвует в защитных механизмах, стимулируя движения ресничек, защищает ткань легких от пагубного воздействия ферментов [11].

После ингаляции средством Ингасалин® улучшается мукоцилиарный клиренс за счет механизмов, которые в настоящее время исходят из опыта лечения пациентов с муковисцидозом. HS увеличивает осмотический градиент воды на поверхности бронхов, регидратацию и увеличение объема жидкости эпителиальной выстилки и уменьшает объем бронхиальных эпителиальных клеток.

Помимо улучшения мукоцилиарного клиренса, некоторые исследования показали, что HS снижает вязкость слизи, стимулирует кашель, ускоряет мукоцилиарный клиренс за счет электростатического взаимодействия с муцинами и воздействия на эпителиальные натриевые каналы. При использовании эпителиальных клеток бронхов человека J. Goralski et al. предположили, что транспорт натрия может изменить величину вызванного HS увеличения объема жидкости на поверхности дыхательных путей сразу после начала введения HS. Таким образом, HS будет способствовать нормализации реологических свойств бронхиального секрета, нормализовать мукоцилиарный клиренс, тем самым улучшая транспорт и эвакуацию слизи [11–15]. Также важно отметить натуральный состав комбинации гипертонического раствора и гиалуроновой кислоты и отсутствие консервантов, что особенно важно для пациентов педиатрической практики.

Учитывая мукоактивное действие гипертонических растворов, нами проведено открытое клиническое исследование

эффективности 3%-ного гипертонического раствора с гиалуроновой кислотой (Ингасалин®) при остром бронхите у детей, наблюдающихся амбулаторно в детских поликлиниках г. Москвы.

Цель исследования: оценить клинический эффект применения 3%-ного гипертонического раствора с гиалуроновой кислотой (Ингасалин 3%) при остром бронхите у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия в соответствии с критериями включения/исключения.

Критерии включения:

- 1) возраст пациентов обоего пола от 3 до 12 лет (11 лет 11 мес. 29 дней) на момент включения;
- 2) установленный диагноз «острый бронхит» на основании симптомов (сильный приступообразный кашель; дискомфорт и болезненность в грудной клетке, особенно при дыхании; хрипы в легких при аускультации; повышение температуры тела, обычно не более 38–38,5 °C);
- 3) продолжительность кашля не более 2 дней, но не позднее 5 дней с начала заболевания;
- 4) наличие личного небулайзера у пациента на дому;
- 5) готовность семьи пациента соблюдать график визитов, выполнять процедуры и регистрировать на дому симптомы по дневнику наблюдения.

Критерии исключения:

- 1) необходимость в госпитализации, обусловленная тяжестью состояния либо социальными причинами;
- 2) наличие противопоказаний к терапии с использованием гипертонического раствора с гиалуроновой кислотой;
- 3) гиперчувствительность гипертонического раствора с гиалуроновой кислотой.

Дети наблюдались в динамике в 1, 3, 7-й день лечения с заполнением индивидуальной регистрационной карты (ИКР) с балльной оценкой симптомов и указанием нежелательных явлений (при возникновении).

Эффективность средства Ингасалин® оценивалась по динамике клинических симптомов в баллах:

■ кашель сухой, влажный, продуктивный, непродуктивный (0 – отсутствует; 1 – слабо выражен, кратковременный, не нарушает самочувствие ребенка; 2 – умеренно выражен в течение дня, а также ночью; 3 – сильно выражен в течение дня и ночи, существенно нарушает самочувствие ребенка);

■ аускультативные изменения в легких (0 – хрипов нет, 1 – жесткое дыхание, 2 – жесткое дыхание, умеренное количество хрипов, 3 – хрипы по всем легочным полям);
■ затруднение носового дыхания (0 – нормальное; 1 – слабая заложенность; 2 – умеренная заложенность; 3 – сильная заложенность).

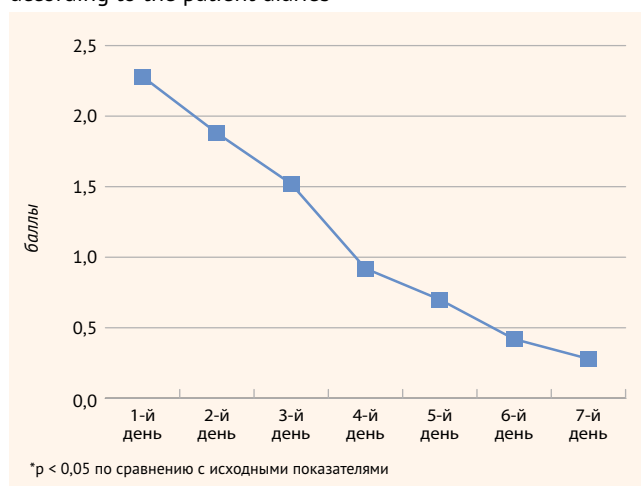
Пациенты заполняли дневник, где отмечали наличие температуры и выраженность кашля.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Под наблюдением находилось 50 детей в возрасте от 3 лет до 12 лет (средний возраст детей составлял $7,3 \pm 1,2$ года) с клинической картиной острого простого бронхита. Раствор Ингасалин® 3% назначался по одной ампуле (5 мл в зависимости от возраста) два раза в день через струйный небулайзер. Продолжительность терапии составляла 7 дней. Досрочное прекращение лечения

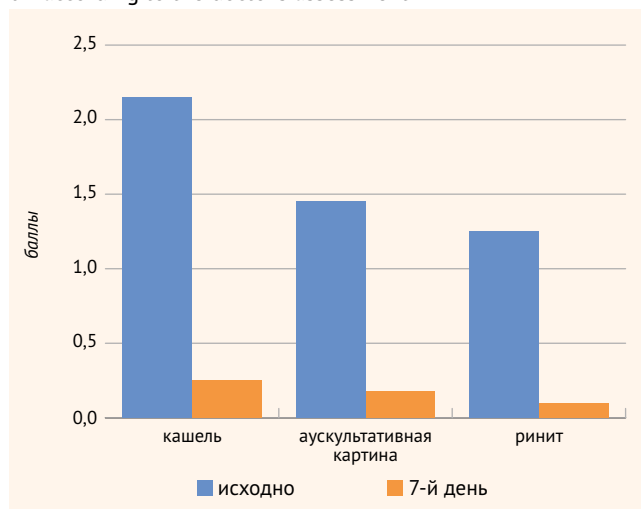
● **Рисунок 1.** Динамика кашля на фоне терапии Ингасалином по данным дневников пациентов

● **Figure 1.** Dynamics of cough during therapy with Ingasalin according to the patient diaries



● **Рисунок 2.** Динамика симптомов на фоне терапии Ингасалином по оценке врача

● **Figure 2.** Dynamics of symptoms during therapy with Ingasalin according to the doctor's assessment



зарегистрировано у одного пациента в связи с ухудшением состояния (усиление кашля, расценено как НЯ).

Все дети взяты под наблюдение и лечение в среднем на 2–3-й день болезни. Исходно температура выше $38,0^{\circ}\text{C}$ отмечалась у 12 пациентов, $37,0–37,9^{\circ}\text{C}$ – у 12 пациентов, у остальных детей была нормальная. Основной жалобой у детей был кашель, при этом сухой кашель наблюдался у 38 пациентов, влажный непродуктивный – у 12. Балльная оценка кашля исходно составила $2,24 \pm 0,6$ балла (3 балла у 30% пациентов, 2 – у 60%, у остальных 1 балл). В легких выслушивалось жесткое дыхание, влажные хрипы в небольшом (у 42%) или умеренном (у 52%) количестве, по всем легочным полям – у 6% пациентов (средний балл $1,56 \pm 0,43$). У 16 пациентов выслушивались также сухие хрипы, свидетельствующие о наличии бронхиальной обструкции, у 6 из них с затруднением дыхания. Умеренная заложенность носа отмечалась у большинства пациентов, средний балл $1,36 \pm 0,78$.

Кроме раствора Ингасалин® 3%, часть детей получала дополнительную терапию: 8 детей – бронхолитики короткого действия через небулайзер (фенотерол + ипратропиум бромид), один ребенок – дополнительно будесонид через небулайзер, одному ребенку была назначена антибактериальная терапия.

В ходе наблюдения, по данным дневников пациентов, значимое улучшение состояния отмечалось у большинства пациентов к 3-му дню терапии (средний балл $1,88 \pm 0,3$), также нормализовалась температура у всех пациентов, уменьшились проявления ринита. К 5-му дню лечения интенсивность кашля у всех пациентов не превышала 1 балл ($0,7 \pm 0,14$ балла). По данным дневника пациента, к 7-му дню лечения кашля не было у 74% детей (рис. 1).

Оценка состояния врачом проводилась на 7-й день лечения: у части детей сохранялся редкий остаточный кашель ($0,36 \pm 0,06$ балла), незначительный ринит ($0,16 \pm 0,1$ балла). У всех пациентов хрипы в легких не выслушивались, жесткое дыхание выслушивалось у 11 пациентов (средний балл $0,22 \pm 0,05$) (рис. 2). На 7-й день терапии у пациентов наблюдалась следующая динамика симптомов:

- на 84% уменьшился кашель,
- на 86% улучшилась аускультативная картина,
- на 89% сократились проявления ринита.

Эффективность терапии раствором Ингасалин® 3% (оценивалась врачом в баллах от 0 до 4, где 0 – неэффективна, 4 – высокоэффективна) составила $3,82 \pm 0,13$.

В ходе исследования нежелательное явление было зарегистрировано только у одного пациента в виде усиления кашля, нарушающего дневную активность и сон ребенка, в связи с чем препарат был отменен на 2-й день.

ВЫВОДЫ

В настоящее время накоплен большой клинический опыт применения средства Ингасалин® в терапии различных заболеваний органов дыхания. На основании проведенного исследования можно сделать заключение, что 3%-ный гипертонический раствор с гиалуроновой

кислотой (Ингасалин®) является эффективным средством для лечения кашля при остром бронхите у детей. На фоне использования средства Ингасалин® выраженность кашля снижается к 3-му дню, а к 7-му купируется полностью у большинства пациентов. Респираторные заболевания, вызывающие кашель с мокротой, могут сопровождаться латентными явлениями бронхиальной обструк-

ции. На фоне ингаляций со средством Ингасалин® у пациентов с бронхиальной обструкцией отмечено прогрессивное улучшение бронхиальной проходимости и хорошая переносимость.



Поступила / Received 08.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 25.09.2021

Принята в печать / Accepted 27.09.2021

Список литературы

- Jurca M., Ramette A., Dogaru C.M., Goutaki M., Spycher B.D., Latzin P. et al. Prevalence of cough throughout childhood: A cohort study. *PLoS ONE*. 2017;12(5):e0177485. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177485>.
- Begic E., Begic Z., Dobraca A., Hasanbegovic E. Productive Cough in Children and Adolescents – View from Primary Health Care System. *Med Arch*. 2017;71(1):66–68. <https://doi.org/10.5455/medarch.2017.71.66-68>.
- Weinberger M., Fischer A. Differential diagnosis of chronic cough in children. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(2):95–103. <https://doi.org/10.2500/aap.2014.35.3711>.
- Geppe N.A., Козлова Л.В., Горелов А.В., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Абдрахманова С.Т. и др. *Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство*. 2-е изд. М.: МедКом-Про; 2020. 254 с. Режим доступа: <https://ph.medcompro.ru/wp-content/uploads/2021/05/OIDP-verstka-05.11-1-15-1.pdf>.
- Worrall G. Acute cough in children. *Can Fam Physician*. 2011;57(3):315–318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3056681>.
- Денисова А.Р., Дронов И.А. Муколитический препарат ацетилцистеин в педиатрической практике: мифы и реальность. *Практика педиатра*. 2014;6(2):20–25. Режим доступа: <https://medi.ru/docplus/j01141220.htm.pdf>.
- O'Grady K.F., Grimwood K., Sloots T.P., Whitley D.M., Acworth J.P. et al. Upper airway viruses and bacteria and clinical outcomes in children with cough. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(3):373–381. <https://doi.org/10.1002/ppul.23527>.
- Chang A.B., Oppenheimer J.J., Weinberger M.M., Rubin B.K., Grant C.C., Weir K., Irwin R.S. Management of Children With Chronic Wet Cough and Protracted Bacterial Bronchitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2017;151(4):884–890. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.01.025>.
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Полякова А.С., Куличенко Т.В. и др. *Острый бронхит у детей: клинические рекомендации (КР381)*. 2018. Режим доступа: https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_239.
- Geppe N.A., 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 (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2017;4(4):40–45. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/spornye-i-nereshennye-voprosy-v-terapii-kashlya-u-detey-v-ambulatornoy-praktike>.
- Goralski J.L., Wu D., Thelin W.R., Boucher R., Button B. The in vitro effect of nebulised hypertonic saline on human bronchial epithelium. *Eur Respir J*. 2018;51:1702652. <https://doi.org/10.1183/13993003.02652-2017>.
- Laube B.L., Sharpless G., Carson K.A., Kelly A., Mogayzel Jr. P.J. et al. Acute inhalation of hypertonic saline does not improve mucociliary clearance in all children with cystic fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2011;11:45. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-11-45>.
- Wills P.J., Hall R.L., Chan W., Cole P.J. Sodium chloride increases the ciliary transportability of cystic fibrosis and bronchiectasis sputum on the mucus-depleted bovine trachea. *J Clin Invest*. 1997;99(1):9–13. <https://doi.org/10.1172/JCI119138>.
- King M., Dasgupta B., Tomkiewicz R.P., Brown N.E. Rheology of cystic fibrosis sputum after in vitro treatment with hypertonic saline alone and in combination with recombinant human deoxyribonuclease I. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(1):173–177. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.1.9512074>.
- Carro L.M., Martínez-García M.A. Nebulized hypertonic saline in noncystic fibrosis bronchiectasis: a comprehensive review. *Ther Adv Respir Dis*. 2019;13:1–15. <https://doi.org/10.1177/1753466619866102>.
- Jurca M., Ramette A., Dogaru C.M., Goutaki M., Spycher B.D., Latzin P. et al. Prevalence of cough throughout childhood: A cohort study. *PLoS ONE*. 2017;12(5):e0177485. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177485>.
- Begic E., Begic Z., Dobraca A., Hasanbegovic E. Productive Cough in Children and Adolescents – View from Primary Health Care System. *Med Arch*. 2017;71(1):66–68. <https://doi.org/10.5455/medarch.2017.71.66-68>.
- Weinberger M., Fischer A. Differential diagnosis of chronic cough in children. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(2):95–103. <https://doi.org/10.2500/aap.2014.35.3711>.
- Geppe N.A., Козлова Л.В., Горелов А.В., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Абдрахманова С.Т. и др. *Острые респираторные инфекции у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство*. 2-е изд. М.: МедКом-Про; 2020. 254 с. (In Russ.) Available at: <https://ph.medcompro.ru/wp-content/uploads/2021/05/OIDP-verstka-05.11-1-15-1.pdf>.
- Worrall G. Acute cough in children. *Can Fam Physician*. 2011;57(3):315–318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3056681>.
- Денисова А.Р., Дронов И.А. Муколитический препарат ацетилцистеин в педиатрической практике: мифы и реальность. *Практика педиатра = Pediatrician Practice*. 2014;6(2):20–25. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/docplus/j01141220.htm.pdf>.
- O'Grady K.F., Grimwood K., Sloots T.P., Whitley D.M., Acworth J.P. et al. Upper airway viruses and bacteria and clinical outcomes in children with cough. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(3):373–381. <https://doi.org/10.1002/ppul.23527>.
- Chang A.B., Oppenheimer J.J., Weinberger M.M., Rubin B.K., Grant C.C., Weir K., Irwin R.S. Management of Children With Chronic Wet Cough and Protracted Bacterial Bronchitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2017;151(4):884–890. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.01.025>.
- Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., Bakradze M.D., Polyakova A.S., Kulichenko T.V. et al. *Acute bronchitis in children: clinical guidelines*. 2018. (In Russ.) Available at: https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_239.
- 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. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2017;4(4):40–45. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/spornye-i-nereshennye-voprosy-v-terapii-kashlya-u-detey-v-ambulatornoy-praktike>.
- Goralski J.L., Wu D., Thelin W.R., Boucher R., Button B. The in vitro effect of nebulised hypertonic saline on human bronchial epithelium. *Eur Respir J*. 2018;51:1702652. <https://doi.org/10.1183/13993003.02652-2017>.
- Laube B.L., Sharpless G., Carson K.A., Kelly A., Mogayzel Jr. P.J. et al. Acute inhalation of hypertonic saline does not improve mucociliary clearance in all children with cystic fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2011;11:45. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-11-45>.
- Wills P.J., Hall R.L., Chan W., Cole P.J. Sodium chloride increases the ciliary transportability of cystic fibrosis and bronchiectasis sputum on the mucus-depleted bovine trachea. *J Clin Invest*. 1997;99(1):9–13. <https://doi.org/10.1172/JCI119138>.
- King M., Dasgupta B., Tomkiewicz R.P., Brown N.E. Rheology of cystic fibrosis sputum after in vitro treatment with hypertonic saline alone and in combination with recombinant human deoxyribonuclease I. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(1):173–177. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.1.9512074>.
- Carro L.M., Martínez-García M.A. Nebulized hypertonic saline in noncystic fibrosis bronchiectasis: a comprehensive review. *Ther Adv Respir Dis*. 2019;13:1–15. <https://doi.org/10.1177/1753466619866102>.

References

Информация об авторах:

Денисова Анита Робертовна, к.м.н., ассистент кафедры детских болезней, Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-0917-6048>; anita_d@mail.ru

Колосова Наталья Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней, Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5071-9302>; kolosovan@mail.ru

Гребенева Ирина Владимировна, к.м.н., заведующая отделением пульмонологии Университетской детской клинической больницы, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5523-5323>; honestnk@gmail.com

Денисова Вероника Дмитриевна, к.м.н., врач-пульмонолог отделения пульмонологии Университетской детской клинической больницы, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-4033-6380>; veronikad_91@list.ru

Глухова Мария Вячеславовна, врач-пульмонолог отделения пульмонологии, Университетская детская клиническая больница, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9136-5248>; glukhova.88@gmail.com

Лурье Елена Викторовна, врач-аллерголог-иммунолог, педиатр, Детская городская поликлиника №32 Департамента здравоохранения г. Москвы; 125047, Россия, Москва, ул. Фадеева, д. 8; <https://orcid.org/0000-0001-8526-6753>; elena.lourie@gmail.com

Information about the authors:

Anita R. Denisova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Childhood Illnesses, Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 2, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0917-6048>; anita_d@mail.ru

Natalia G. Kolosova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatric Medicine, Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 2, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5071-9302>; kolosovan@mail.ru

Irina V. Grebeneva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Pulmonology Department, University Children's Clinical Hospital, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 2, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5523-5323>; honestnk@gmail.com

Veronika D. Denisova, Cand. Sci. (Med.), Pulmonologist, Department of Pulmonology, University Children's Clinical Hospital, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 2, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4033-6380>; veronikad_91@list.ru

Maria V. Glukhova, Pulmonologist, Department of Pulmonology, University Children's Clinical Hospital, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 2, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9136-5248>; glukhova.88@gmail.com

Elena V. Lurie, Allergist-Immunologist, Pediatrician, Children's City Polyclinic No. 32; 8, Fadeev St., Moscow, 125047, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8526-6753>; elena.lourie@gmail.com

Возможности ингаляционной бактериофаготерапии при лечении детей с острым тонзиллитом

Ш.Т. Турдиева[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7042-5387>, shohidahon69@mail.ru

Г.Р. Насирова, <https://orcid.org/0000-0001-5638-8305>, gulmira_nasirova79@mail.ru

Д.К. Ганиева, <https://orcid.org/0000-0001-5262-4091>, durdona.ganieva.63@mail.ru

Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223

Резюме

Введение. В последнее десятилетие у педиатров высок интерес к изучению терапевтического эффекта бактериофагов при инфекционных заболеваниях риноларингологических органов.

Цель. Проанализировать результаты применения ингаляционной бактериофаготерапии в составе консервативного лечения у детей с острым тонзиллитом (ОТ) в амбулаторных условиях.

Материалы и методы. Были обследованы 212 детей от 4 до 15 лет с ОТ. Проводились общеклинические исследования, фарингоскопия, бактериологическое исследование мазка из миндалин. Бактериофаготерапия проводилась с использованием жидкого комплексного пиобактериофага (Pyobacteriophage Complex Liquid – PCL) путем небулайзерной ингаляции.

Результаты. В ходе объективного клинического анализа в день обращения за амбулаторной помощью у пациентов отмечали: астеновегетативные нарушения (100%) в виде общей слабости (96,8%), снижения аппетита (94,8%), головной боли (92,5%). Во время осмотра отмечали шейную лимфаденопатию (98,6%), гиперемию миндалин и гиперплазию (98,1%), возникновение экссудатов (48,1%). Основными возбудителями ОТ у детей являлись *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* в различном пропорциональном соотношении (от 24,2 до 59%). Проводилась ингаляционная бактериофаготерапия с первых дней заболевания. На фоне терапии отмечали снижение отечности в миндалинах ко 2–3-м суткам со снижением общих интоксикационных признаков. У принимавших бактериофаготерапию астеновегетативные нарушения купировались в 2,2 раза быстрее, чем у не получавших ее пациентов, на фоне снижения объективных клинических признаков заболевания на 6-е сутки лечения.

Заключение. Применение ингаляционной бактериофаготерапии в составе консервативного лечения ОТ у детей на ранних этапах лечения способствует более быстрому (в 1,4 раза) купированию острого состояния и достижению положительной субъективной оценки самочувствия (на 25%) относительно группы сравнения.

Ключевые слова: острый тонзиллит, дети, зев, бактерия, бактериофаг

Для цитирования: Турдиева Ш.Т., Насирова Г.Р., Ганиева Д.К. Возможности ингаляционной бактериофаготерапии при лечении детей с острым тонзиллитом. *Медицинский совет*. 2021;(17):86–93. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-86-93>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of inhalation bacteriophage therapy in treatment of children with acute tonsillitis

Shokhida T. Turdieva[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7042-5387>, shohidahon69@mail.ru

Gulmira R. Nasirova, <https://orcid.org/0000-0001-5638-8305>, gulmira_nasirova79@mail.ru

Durdona K. Ganiyeva, <https://orcid.org/0000-0001-5262-4091>, durdona.ganieva.63@mail.ru

Tashkent Pediatric Medical Institute; 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Uzbekistan

Resume

Introduction. At the same time, in the last decade, pediatricians have increased interest in the study of the therapeutic effect of bacteriophages in infectious diseases of rhinolaryngological organs.

Objective. The analysis of results of the use of inhalation bacteriophage therapy in children with acute tonsillitis, on an outpatient basis.

Materials and methods. Examined 212 children from 4 to 15 years old with acute tonsillitis. Conducted general clinical research, pharyngoscopy, bacteriological examination of a smear of tonsils. Bacteriophage therapy carried out using the Pyobacteriophage complex liquid (PCL).

Results. In the course of an objective clinical analysis, on the day of seeking outpatient care, patients noted asthenovegetative disorders in all patients (100%), in the form of general weakness (96.8%), loss of appetite (94.8%), and headache (92.5%). During the examination, cervical lymphadenopathy (98.6%), tonsil hyperemia and hyperplasia (98.1%), and exudates (48.1%) noted. It revealed that the main causative agents of acute tonsillitis in children were the bacteria *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*, with different relative proportions (from 24.2% to 59%). Inhalation bacteriophage therapy carried out from the first days of the disease. Against the background of therapy, it was noted - a decrease

in swelling in the tonsils by 2–3 days with a decrease in general intoxication signs. On the 6th day from the beginning of bacteriophage therapy, asthenovegetative disorders stopped 2.2 times faster in relation to patients who did not receive bacteriophage therapy, against the background of a decrease in the manifestation of objective clinical signs of the disease.

Conclusion. The use of inhalation bacteriophage therapy as part of the conservative treatment of acute tonsillitis in children contributes 1.4 times to the fastest relief of the acute period and an improvement in the subjective assessment of well-being is 25% higher concerning the comparison group.

Keywords: acute tonsillitis, children, tonsils, bacterium, bacteriophage

For citation: Turdieva Sh.T., Nasirova G.R., Ganiyeva D.K. Possibilities of inhalation bacteriophage therapy in treatment of children with acute tonsillitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):86–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-86-93>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на бурное развитие детской отоларингологии в последние годы, во всем мире сохраняются актуальные проблемы, требующие своего решения. Так, разработка тактики лечения острых респираторных заболеваний у детей различных возрастных групп на фоне присоединения или осложнения вторичной бактериальной инфекции остается одним из широко изучаемых вопросов современной педиатрии и вызывает много дискуссий [1]. Одним из таких заболеваний является острый тонзиллит (ОТ). На больных с данной патологией приходится примерно 5% неотложных медицинских консультаций [2] и до 36,7% всех обращений за медицинской помощью при заболеваниях верхних дыхательных путей [3]. Традиционно считается, что основными возбудителями ОТ являются вирусы, а в последующем к ним присоединяются патогенные бактерии [4] или усиливается воздействие условно патогенной бактерии, входящей в состав микробиоты полости рта.

По мнению А.Д. Ветровой (2014), у детей до 4 лет в патогенезе заболевания преобладает вирусная этиология, а начиная с 4-летнего возраста – *Streptococcus pyogenes*, который становится ведущей причиной ОТ вплоть до 18 лет [5]. Среди бактерий наиболее значимым этиологическим агентом ОТ остается β -гемолитический стрептококк группы А [6, 7], другие бактерии также играют значимую роль в клинике заболевания [8]. Актуальным вопросом остается разработка новых подходов к лечению и оздоровлению таких детей. При этом бактериальная флора является одним из основных преморбидных фонов и причиной хронизации многих детских заболеваний [2].

В последнее десятилетие среди педиатров и инфекционистов высок интерес к изучению терапевтического эффекта бактериофагов. Но на сегодняшний день влияние бактериофаготерапии на клиническое течение ОТ у пациентов детского возраста остается не до конца изученным.

Цель исследования – проанализировать эффективность применения ингаляционной бактериофаготерапии в амбулаторных условиях в составе консервативного лечения у детей с ОТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено простое открытое рандомизированное исследование, включающее 212 пациентов с ОТ в возрасте от 4 до 15 лет (средний возраст – $9,8 \pm 2,37$ лет). В зависимости от тактики лечения все обследуемые дети были разделены на две идентичные по возрасту и полу группы. В первую были включены пациенты с ОТ, получавшие стандартное лечение в зависимости от клинического варианта патологии без бактериофаготерапии ($n = 107$, 50,5% из 212). Во вторую группу были включены пациенты с ОТ, в лечении которых вместе со стандартной использовали бактериофаготерапию (Pyobacteriophage Complex Liquid – PCL) ($n = 105$, 49,5% из 212).

Методы исследования

Исследование проводилось в поликлинических условиях в сотрудничестве с клиникой Ташкентского педиатрического медицинского института (Республика Узбекистан). Всем обследуемым детям проводили общеклинические исследования (общий анализ крови, мочи), фарингоскопию. Одновременно всем пациентам было проведено бактериологическое исследование мазка из миндалин (бактериологический посев) по стандартной методике. Экземпляры полученных результатов клинических и лабораторных исследований были прикреплены к поликлинической документации детей (формы 112/у и 026/у-2000).

Методы лечения

Комплексное амбулаторное лечение основывалось на стандартных клинических рекомендациях и носило симптоматический характер. В ходе консервативного лечения детей с ОТ учитывались рекомендации Союза педиатров России [9].

Стандартное лечение включало в себя ликвидацию острых воспалительных процессов в небных миндалинах и предотвращение общих и местных осложнений. Условно лечение разделяли на немедикаментозные и медикаментозные методы. Немедикаментозная терапия включала в себя постельный режим с изоляцией пациента, щадя-

щую диету (молочно-растительную, витаминизированную пищу) и обильное питье. Медикаментозная терапия включала в себя общую и местную терапию.

Общая терапия заключалась в назначении пациентам жаропонижающих, антигистаминных и противогрибковых средств, витаминотерапии. Одновременно больным была назначена комплексная антибактериальная терапия с учетом возможного возбудителя. Антибиотиком первого выбора являлся амоксициллин в дозировке 50 мг/кг/сут в 2 приема. После 5-дневного проведения антибиотикотерапии на 6-е сутки лечения брали повторно мазок из зева на бактериологическое исследование. В последующем антибактериальная терапия корректировалась с учетом результатов бактериологического исследования. Иммуномодуляторы назначали в период реабилитации.

Местная терапия проводилась с использованием ингалятора (Inhalpt) в виде аэрозоля, оказывающего противовоспалительное и антисептическое действия, дозировка подбиралась с учетом возраста пациента.

Бактериофаготерапию проводили с использованием жидкого комплексного пиобактериофага (PCL, производство АО «НПО Микроген», Россия) путем орошения слизистых небных миндалин с помощью небулайзерной ингаляции. Ингаляция по 5 мл PCL однократно длительностью до 10 мин проводилась с первых дней заболевания в течение 5 дней. Ее проводила обученная патронажная медсестра поликлиники (с последующим обучением родителей/опекунов) в домашних условиях в первую половину суток. После каждой манипуляции проводилась обработка лицевой маски 70%-м спиртом.

Выбор препарата PCL основывался на широком диапазоне воздействия бактериофага. В частности, препарат способен вызывать специфический лизис бактерий *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, энтеропатогенных *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*. Его рекомендуется использовать при воспалительных заболеваниях отоларингологических органов, верхних и нижних дыхательных путей, плеврите и других воспалительных заболеваниях [10]. Особенностью препарата является то, что пиобактериофаг лизирует патогенные бактерии, прикрепляясь к их мембране, с последующим проникновением внутрь клеток. Во внутриклеточном составе фаги размножаются за счет энергетических ресурсов микроорганизмов и приводят к их гибели. При этом пиобактериофаг не влияет на другие виды бактерий и не нарушает естественную микрофлору.

Оценка результативности терапии

Эффективность проводимой терапии оценивалась на основании субъективных и объективных критериев. К субъективным критериям отнесены результаты опроса пациентов по разработанной нами в ходе клинического наблюдения и бесед с больными детьми 5-балльной шкалы самочувствия (Well-Being of Children with Acute Diseases of the Nasopharynx – WADN). Оценка проводилась по общим критериям, таким как качество

сна, аппетит, настроение, головные боли, и связанным с патологией: глотание, боли в горле, першение, сухость. Балльная оценка самочувствия проводилась по следующим критериям:

- очень плохое / неудовлетворительное/отрицательное – 1 балл;
- относительно плохое / больше плохое, чем удовлетворительное – 2 балла;
- относительно удовлетворительное с сохранением единичных отрицательных параметров – 3 балла;
- удовлетворительное – 4 балла;
- хорошее/отличное / полностью восстановленное – 5 баллов.

Оценка состояния пациентов проводилась ежедневно в определенное время суток самими пациентами или их родителями (опекунами). К объективным критериям эффективности бактериофаготерапии отнесены результаты клинического обследования пациентов в день обращения, на 3-и и 6-е сутки лечения, лабораторно-инструментального исследования (общий анализ крови, бакпосев мазка из миндалин). Общий анализ крови проводили непосредственно в день обращения в поликлинику, на 3-и и 6-е сутки терапии, бактериологическое исследование – в день обращения и на 6-е сутки терапии.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов клинико-лабораторного исследования проводилась с использованием разработанной нами статистической программы на основе MS Excel 2013 (MS Office 2013). Результаты считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Этическая экспертиза

Для проведения клинического исследования в амбулаторных условиях с участием детей получено разрешение этического комитета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан (протокол № 1/10–1484 от 27 февраля 2021 г.). Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov¹ (идентификатор NCT04682964). Перед клиническим исследованием от родителей (опекунов) были получены письменные разрешения на обследование детей и подростков, которые были прикреплены к амбулаторной карте ребенка (формы 112/у).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты изучения клинического проявления заболевания до лечения

В ходе сбора анамнестических данных была отмечена высокая сезонность возникновения ОТ – в основном это зимне-весенний период. Возникновение ОТ зимой было отмечено у 42% ($n = 89$) пациентов, весной – у 34% ($n = 72$), осенью – у 20,2% ($n = 43$) пациентов. Несмотря на жаркую погоду в Центральной Азии, в летний период ОТ перенесли 3,8% ($n = 8$) детей.

¹ U.S. National Library of Medicine. Bacteriophage Therapy in Tonsillitis. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04682964?cntry=UZ&draw=2>.

В ходе исследования совместно с детским отоларингологом в зависимости от стадии патологии и внешнего вида воспаленных миндалин были определены следующие формы ОТ: катаральная – у 65,57% (n = 139), фолликулярная – у 22,64% (n = 48), лакунарная – у 11,79% (n = 25) детей. При язвенно-пленчатой форме патологии дети были направлены на стационарное лечение в специализированные отделения детских лечебных учреждений.

В ходе объективной клинической оценки состояния пациентов в день обращения за амбулаторной помощью отмечали астеновегетативные нарушения у всех пациентов (n = 212, 100%): в виде общей слабости (n = 209, 96,8%), снижения аппетита (n = 201, 94,8%), головной боли (n = 196, 92,5%). Одновременно все пациенты жаловались на повышение температуры тела (n = 212, 100%): на фоне шейной лимфаденопатии (n = 208, 98,6%), гиперемии миндалин (n = 212, 100%), их гиперплазии (n = 208, 98,1%) и возникновения экссудатов (n = 102, 48,1%), которые были определены в ходе осмотра пациентов.

При клинико-лабораторном исследовании отмечали выраженный лейкоцитоз с нейтрофилезом на фоне ускорения скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

Результаты лечения

Исходя из цели научного исследования все больные дети были разделены на 2 сопоставимые группы.

Лечение детей с ОТ основывалось на общепринятых клинических рекомендациях и носило выраженный симптоматический характер с включением антибактериальной терапии на основании результатов бактериологиче-

ского исследования. Согласно клиническим рекомендациям Союза педиатров России (2020), препаратом выбора для антибактериальной терапии являлся амоксициллин в возрастных дозировках. Необходимость антибактериальной терапии при ОТ указывается также в Clinical Practice Guideline: Tonsillitis I. Diagnostics and Nonsurgical Management [2].

Все пациенты были одновременно проконсультированы детским оториноларингологом. С учетом цели нашего исследования у пациентов из 2-й группы (n = 105, 49,5% из 212) на фоне стандартного лечения применяли PCL с первых дней заболевания по 5 мл ингаляционным путем.

Как показало исследование, на фоне лечения уже ко 2–3-м суткам отмечалось снижение отечности в миндалинах, общих интоксикационных признаков. При этом на 6-е сутки консервативного лечения у детей из 1-й группы астеновегетативные нарушения сохранялись в 38,3% случаев, в то время как у детей из 2-й данный показатель составил 17,1%, в основном это были общая слабость (34,6 и 15,2%), снижение аппетита (26,2 и 14,3%), сохранение периодических головных болей (29 и 11,4% соответственно) (табл.).

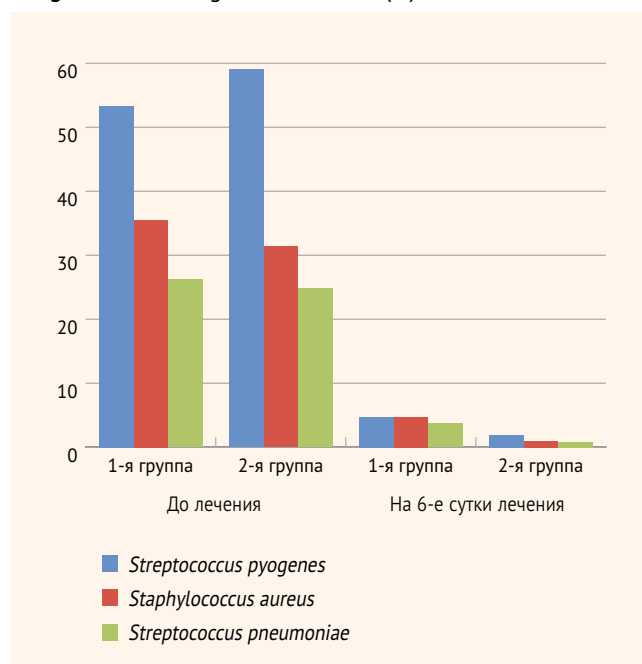
Полученные данные указывают на то, что, несмотря на комплексное консервативное лечение в амбулаторных условиях, общие признаки интоксикации сохраняются на 6-е сутки терапии. Одновременно с этим определение в анализе периферической крови картины анемии как следствия интоксикации и нарушения питания при ОТ показывает, что малокровие усугубляет астеновегетативные нарушения у пациентов.

● **Таблица.** Клинические проявления острого тонзиллита у детей на фоне консервативного лечения

● **Table.** Clinical presentations of acute tonsillitis in the course of conservative treatment in children

Клиническое проявление	До лечения (первичный осмотр)		На 3-и сутки лечения				На 6-е сутки лечения			
			1-я группа (n = 107)		2-я группа (n = 105)		1-я группа (n = 107)		2-я группа (n = 105)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Общеклинические признаки острого тонзиллита										
Астеновегетативные нарушения, из них:	212	100,0	86	80,37	61	58,10	41	38,32	18	17,14
Общая слабость	209	98,6	81	75,70	69	65,71	37	34,58	16	15,24
Головная боль	196	92,5	77	71,96	53	50,48	31	28,97	12	11,43
Снижение аппетита	201	94,8	79	73,83	61	58,10	28	26,17	15	14,29
Периодическая гипертермия	212	100,0	78	72,90	58	55,24	19	17,76	8	7,62
Местное проявление острого тонзиллита										
Одинофагия	209	98,58	82	76,64	72	68,57	38	35,51	26	24,76
Отечность миндалин	189	89,15	69	64,49	59	56,19	31	28,97	24	22,86
Гиперемия миндалин	212	100,00	80	74,77	71	67,62	37	34,58	27	25,71
Возникновение экссудатов	102	48,11	31	28,97	19	18,10	11	10,28	7	6,67
Шейная лимфаденопатия	208	98,1	76	71,03	67	63,81	44	41,12	38	36,19

● **Рисунок.** Результаты бактериологического исследования (%)
 ● **Figure.** Bacteriological test results (%)



Однако у пациентов, получавших ингаляционную бактериофаготерапию, астеновегетативные нарушения проявлялись в 2,2 раза меньше по отношению к пациентам 1-й группы. Это можно связать с более быстрым снятием интоксикации организма за счет иммуностимулирующего и местного антибактериального воздействий бактериофагов.

При анализе местных изменений на 6-е сутки отмечалось сохранение шейной лимфаденопатии у 41,1 и 36,2% пациентов соответственно, указывающее на длительность восстановительного периода в лимфоидной ткани, но при этом местные патологические изменения у пациентов из 2-й группы проходили в среднем в 1,4 раза быстрее, чем у пациентов из 1-й группы.

Одновременно у 77,1% (n = 81) пациентов из 2-й группы уровень лейкоцитов в крови нормализовался на 6-е сутки заболевания на фоне консервативной терапии. Данный показатель у пациентов из 1-й группы составил 63,6% (n = 68).

После курса лечения на 6-е сутки проведено повторное бактериологическое исследование мазка из слизистых миндалин. Как показали результаты, обсемененность зависела от проводимой терапии. Так, у пациентов из 1-й группы частота бактериальной обсемененности патогенной флорой слизистых миндалин составила 80,4% (n = 86 из 107), что свидетельствует о необходимости продолжения курса лечения бактериостатическими препаратами местного действия, так как длительный прием антибиотиков не рекомендуется пациентам детского возраста. В то же время данный показатель у пациентов из 2-й группы составил 18,1% (n = 19 из 105), что свидетельствует о высокой эффективности ингаляционной бактериофаготерапии.

Для субъективной оценки эффективности лечения была использована шкала оценки самочувствия детей WADN. Если при поступлении показатель WADN составлял $1,88 \pm 0,375$ балла, то на 3-и сутки лечения для 1-й группы он составил $2,54 \pm 0,453$, а для 2-й – $3,53 \pm 0,394$ балла, на 6-е сутки – $3,93 \pm 0,106$ и $4,44 \pm 0,172$ балла соответственно ($p \leq 0,05$). Анализ личной оценки пациентами своего самочувствия на 3-и сутки лечения показал, что во 2-й группе положительных оценок было на 25,1% больше, чем в 1-й. Полученные данные показывают, что в связи со снижением интоксикационных явлений на 3-и сутки лечения в показателях самочувствия (по шкале WADN) у пациентов 2-й группы отмечается более выраженная положительная динамика. При этом на 6-е сутки фиксируется положительная динамика у пациентов и 1-й группы, но результаты ниже (разница в 14,9%).

Следовательно, применение с первых дней заболевания ингаляционной бактериофаготерапии у детей и подростков с ОТ способствует более быстрому достижению терапевтического эффекта на фоне улучшения качества жизни в медицинском аспекте.

Результаты бактериологического исследования до и после лечения

Исходя из цели исследования всем пациентам был проведен бактериологический анализ мазка из слизистого слоя миндалин. Была выявлена следующая группа основных условно патогенных и патогенных бактерий: *Streptococcus pyogenes* (56,1% из 212 анализов), *Staphylococcus aureus* (33,5%), *Streptococcus pneumoniae* (25,5%), *Haemophilus influenzae* (18,8%), *Haemophilus parainfluenzae* (10,9%), *Streptococcus anginosus* (9,4%), *Streptococcus dysgalactiae ssp. equisimilis* (8,6%), *Streptococcus agalactiae* (3,1%), *Moraxella catarrhalis* (3,1%) (рис.). Одновременно в ходе анализа полученных результатов было констатировано, что данные возбудители чаще всего сосуществуют, образуя колонии (в 87% случаев). При этом *Streptococcus pyogenes* совместно с *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae* являлись преобладающими видами, высевными у пациентов с ОТ, и бактериальная флора стрептококкового ряда являлась доминирующим звеном – 81,7%.

Учитывая высокую патогенность для детского организма, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae* были определены как индикаторы эффективности бактериофаготерапии.

Как показали исследования, после курса антибактериальной терапии на 6-е сутки консервативного лечения встречаемость *Streptococcus pyogenes* снизилась с 53,3 до 4,7%, *Staphylococcus aureus* – с 35,5 до 4,7% и *Streptococcus pneumoniae* – с 26,2 до 3,7%, что составляет в среднем снижение частоты выявляемости данных бактерий в 8,7 раза. В то же время использование комбинации антибиотикотерапии с бактериофаготерапией на 6-е сутки лечения приводит в среднем к более чем 30-кратному снижению выявляемости данных бактерий. Следовательно, начиная с первых дней комбинации

рованного применения антибиотиков и бактериофагов можно в 4 раза увеличить эффективность медикаментозного лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности клинического проявления острого тонзиллита у детей

ОТ (МКБ-10 J03.0–J03.9) является одной из наиболее распространенных оториноларингологических патологий в детском и подростковом возрасте. Из-за множества классификаций и подходов к лечению данное заболевание требует всесторонней оценки [4]. В связи с этим в настоящее время уделяется много внимания его терапии с учетом доказательных подходов [11].

Миндалины, выполняя защитную функцию, участвуют в формировании приобретенного иммунитета – Т-лимфоцитов, макрофагов и зародышевых центров В-лимфоцитов [12]. Одновременно они представляют собой первое звено системы лимфоидной ткани – MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue System) [6, 11]. При этом, как утверждают некоторые авторы, основная фаза становления приобретенного иммунитета продолжается до 6 лет, и в этот период небные миндалины физиологически гиперпластичны, в дальнейшем до 12 лет происходит инволюция, проявляющаяся регрессией ткани [7, 13]. Следовательно, именно для этого возраста характерны катаральные проявления ОТ. Как показали наши исследования, в поликлинических условиях катаральная форма ОТ диагностирована у 65,63% (n = 84) детей, в то время как фолликулярная – у 22,66% (n = 29), лакунарная – у 11,72% (n = 15).

В ходе клинического исследования у 98,6% (n = 209) больных констатировали одинофагию. Некоторые авторы считают, что одинофагия в течение 24–48 ч является проявлением продромального периода при вирусных инфекциях верхних дыхательных путей [8]. При клиническом осмотре таких больных отмечали одновременно увеличение глоточных миндалин (аденоидов). Гиперплазия глоточной миндалины развивалась из увеличивавшихся реакционных центров лимфатической ткани.

Как показало исследование, основными возбудителями ОТ у детей являлись бактерии *Streptococcus pyogenes* (Group A Beta-Hemolytic Streptococcus – GABHS), *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* (от 24,2 до 42,2%). Их совместная колонизация с *Moraxella catarrhalis*, по-видимому, увеличивает риск развития ОТ. Следует отметить, что на инвазию *Staphylococcus aureus* влияют самые разные факторы вирулентности, особенно адгезины, или так называемые микробные поверхностные компоненты, распознающие молекулы адгезивного матрикса. Стафилококковая адгезия к клеткам-хозяевам часто опосредуется связыванием с мостиковыми молекулами матрикса, которые также связаны с клетками-хозяевами через специфические рецепторы, такие как β 1-интегрины. Одновременно с бактериальной группой определили наличие *Candida spp.* – 16,5% (n = 35), указывающее на роль

микст-инфекции в развитии ОТ у детей. По результатам исследования Б.С. Белова (2018) основным возбудителем ОТ у детей является GABHS, и при лечении это должно учитываться [14]. Также Y.K. Yeoh et al. (2019) указывают, что при ОТ чаще всего преобладают стрептококки группы А (GABHS), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и представители групп *Prevotella*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, семейства *Porphyromonas* и *Veillonella*, которые в комбинации вызывают острые заболевания верхних дыхательных путей [15]. Исследователи рекомендуют направлять антибактериальное лечение именно против данных возбудителей.

В то же время, по данным J.P. Windfuhr et al., использование антибактериальной терапии при ОТ способствует уменьшению продолжительности заразности пациента (примерно через 24 ч пациенты, получающие антибактериальную терапию, больше не заразны), купированию за короткий срок симптомов тонзиллофарингита и лихорадки, снижению гнойных осложнений, профилактике вторичных иммуногенных заболеваний, таких как острая ревматическая лихорадка или острый постстрептококковый гломерулонефрит. Но данные аргументы остаются дискуссионными [2].

Использование бактериофаготерапии

В последние годы наблюдается рост интереса к использованию бактериофагов в педиатрической практике. Имеется множество литературных данных, указывающих на эффективность бактериофагов при лечении заболеваний дыхательных путей у детей [8, 16]. А.А. Айзенштадт и И.В. Садовникова (2018) отмечают, что механизм действия фагов основывается на их способности проникать в клетку болезнетворной бактерии с последующим взаимодействием с ее геномом, что вызывает лизогенный или литический эффекты [1].

По итогам нашего наблюдения многофакторное развитие происходит при застое секрета из-за воспалительных процессов и гиперплазии ткани, что способствует дальнейшему воспалению. Таким образом, у таких больных вирусы вызывали иммунную и воспалительную реакции в верхних дыхательных путях, а бактериальная суперинфекция приводила к развитию ОТ.

Аналогичного мнения придерживаются Г.Н. Никифорова и Д.М. Пшонкина, указывая, что преимуществом лечебных бактериофагов являются их высокая специфичность к определенным микроорганизмам, хорошая совместимость с другими лекарственными средствами, минимальный риск развития нежелательных явлений и отсутствие аллергических реакций [17]. Сейчас T. Rivera-Hernandez et al. ведется разработка вакцины против GABHS, которая в последующем сможет предотвращать развитие острых инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей возбудителями GABHS, но данное исследование еще находится на экспериментальном этапе [16]. Следовательно, применение бактериофаготерапии в современной педиатрии остается более предпочтительным.

В ходе лечения нами было отмечено более быстрое улучшение состояния больных детей из 2-й группы исследуемых. В частности, клиническое улучшение состояния происходило в 1,4 раза быстрее у детей, получавших бактериофаготерапию.

В отличие от перорального использования, применение небулайзерной ингаляционной методики способствует более глубокому проникновению бактериофагов в ткани не только верхних, но и нижних дыхательных путей. Следовательно, одновременно происходит и профилактика возникновения острых воспалительных заболеваний, вызываемых патогенной бактериальной микрофлорой.

На основании полученных результатов можно заключить, что использование бактериофагов при лечении в амбулаторных условиях детей с ОТ дает хороший терапевтический эффект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В патогенезе ОТ у детей ведущее место занимают *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*. Применение ингаляционной бактериофаготерапии в составе консервативного лечения ОТ у детей на ранних этапах позволяет в 1,4 раза быстрее купировать острое состояние, на 25% быстрее достичь улучшения субъективной оценки самочувствия. Следовательно, использование ингаляционной бактериофаготерапии в амбулаторных условиях способствует более быстрому достижению терапевтического эффекта и содействует профилактике бактериальных осложнений в нижних дыхательных путях. 

Поступила / Received 21.06.2021

Поступила после рецензирования / Revised 24.08.2021

Принята в печать / Accepted 02.09.2021

Список литературы

1. Айзенштадт А.А., Садовникова И.В. Использование бактериофагов в терапии заболеваний ЛОР-органов у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2018;13(2):49–53. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-2-49-53>.
2. Windfuhr J.P., Toepfner N., Steffen G., Waldfahrer F., Berner R. Clinical Practice Guideline: Tonsillitis I. Diagnostics and Nonsurgical Management. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(4):973–987. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3872-6>.
3. Полякова А.С., Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Чашина И.Л. Острый тонзиллит у детей: принцип «Раз – и готово!»? *Медицинский совет*. 2018;(2):122–128. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-122-128>.
4. Поляков Д.П. Современные аспекты диагностики острого стрептококкового тонзиллофарингита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(3):46–51. <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i3.680>.
5. Ветрова А.Д. Острый тонзиллит у детей: точка зрения педиатра. *Педиатрическая фармакология*. 2014;11(2):61–64. <https://doi.org/10.15690/pf.v11i2.959>.
6. Cag Y., Özdemir A.A., Yükselmiş U., Akdeniz E., Özçetin M. Association between Rapid Antigen Testing and Antibiotic Use and Accuracy of Peripheral Blood Parameters in Detecting Group A Streptococcus in Children With Tonsillopharyngitis. *Front Pediatr*. 2019;7:322. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00322>.
7. Palkola N.V., Blomgren K., Pakkanen S.H., Puohiniemi R., Kantele J.M., Kantele A. Immune Defense in Upper Airways: A Single-Cell Study of Pathogen-Specific Plasmablasts and Their Migratory Potentials in Acute Sinusitis and Tonsillitis. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0154594. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154594>.
8. Артемьева Е.С., Будкова М.А., Рязанцев С.В. Возможности применения бактериофагов в оториноларингологии. *Медицинский совет*. 2018;(20):24–28. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-20-24-28>.
9. Андреева И.В., Артемова И.В., Бакрадзе М.Д., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Козлов Р.С. и др. *Острый тонзиллит и фарингит у детей: клинические рекомендации (проект)*. М., 2020. 32 с. Режим доступа: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Tonзиллит%20у%20детей%20СПР_2020_4.08.2020.pdf.
10. Турдиева Ш.Т. Влияние энтеральной оксигенотерапии на хеликобактериоз при реабилитации детей с хронической гастродуоденальной патологией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(4):69–72. <http://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-4-69-72>.
11. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W., Gerber M.A., Kaplan E.L., Lee G. et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):e86–e102. <https://doi.org/10.1093/cid/cis629>.
12. Feleszko W., Marengo R., Vieira A.S., Ratajczak K., Mayorga Butrón J.L. Immunity-Targeted Approaches to the Management of Chronic and Recurrent Upper Respiratory Tract Disorders in Children. *Clin Otolaryngol*. 2019;44(4):502–510. <https://doi.org/10.1111/coa.13335>.
13. Stelter K. Tonsillitis and Sore Throat in Children. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2014;13:Doc07. <https://doi.org/10.3205/cto000110>.
14. Белов Б.С. А-стрептококковые инфекции глотки: диагностика и рациональная антибактериальная терапия. *Антибиотики и химиотерапия*. 2018;63(5–6):68–75. <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2018-00026>.
15. Yeoh Y.K., Chan M.H., Chen Z., Lam E.W.H., Wong P.Y., Ngai C.M. et al. The Human Oral Cavity Microbiota Composition during Acute Tonsillitis: A Cross-Sectional Survey. *BMC Oral Health*. 2019;19(1):275. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0956-5>.
16. Rivera-Hernandez T., Carnathan D.G., Jones S., Cork A.J., Davies M.R., Moyle P.M. et al. An Experimental Group A Streptococcus Vaccine That Reduces Pharyngitis and Tonsillitis in a Nonhuman Primate Model. *mBio*. 2019;10(2):e00693–e00619. <https://doi.org/10.1128/mBio.00693-19>.
17. Никифорова Г.Н., Пшонкина Д.М. Возможности использования бактериофагов в лечении инфекционных заболеваний лор-органов у детей. *Медицинский совет*. 2015;(6):34–37. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/189>.

References

1. Aizenshtadt A.A., Sadovnikova I.V. The Use of Bacteriophages in Therapy of ENT Organs in Children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2018;13(2):49–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-2-49-53>.
2. Windfuhr J.P., Toepfner N., Steffen G., Waldfahrer F., Berner R. Clinical Practice Guideline: Tonsillitis I. Diagnostics and Nonsurgical Management. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(4):973–987. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3872-6>.
3. Polyakova A.S., Bakradze M.D., Tatochenko V.K., Chaschina I.L. Acute Tonsillitis in Children: the Principle "Zap and It's Done!"? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(2):122–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-122-128>.
4. Polyakov D.P. Current Aspects of Acute Streptococcal Tonsillopharyngitis Diagnostics in Children. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2013;12(3):46–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i3.680>.
5. Vetrova A.D. Acute Tonsillitis in Children: A Pediatrician's Perspective. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2014;11(2):61–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v11i2.959>.
6. Cag Y., Özdemir A.A., Yükselmiş U., Akdeniz E., Özçetin M. Association between Rapid Antigen Testing and Antibiotic Use and Accuracy of Peripheral Blood Parameters in Detecting Group A Streptococcus in Children With Tonsillopharyngitis. *Front Pediatr*. 2019;7:322. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00322>.
7. Palkola N.V., Blomgren K., Pakkanen S.H., Puohiniemi R., Kantele J.M., Kantele A. Immune Defense in Upper Airways: A Single-Cell Study

- of Pathogen-Specific Plasmablasts and Their Migratory Potentials in Acute Sinusitis and Tonsillitis. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0154594. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154594>.
8. Artemyeva E.S., Budkovaya M.A., Ryazantsev S.V. The possibility of using bacteriophages in otolaryngology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(20):24–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-20-24-28>.
 9. Andreeva I.V., Artemova I.V., Bakradze M.D., Baranov A.A., Vishneva E.A., Kozlov R.S. et al. *Acute Tonsillitis and Pharyngitis in Children: Clinical Guidelines (Draft)*. Moscow; 2020. 32 p. Available at: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystviyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Tonзиллит%20у%20детей%20СПР_2020_4.08.2020.pdf.
 10. Turdieva S.T. Effect of Enteric Oxygen Therapy on Helicobacteriosis in the Rehabilitation of Children with Chronic Gastrointestinal Pathology. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(4):69–72. (In Russ.) <http://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-4-69-72>.
 11. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W., Gerber M.A., Kaplan E.L., Lee G. et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):e86–e102. <https://doi.org/10.1093/cid/cis629>.
 12. Feleszko W., Marengo R., Vieira A.S., Ratajczak K., Mayorga Butrón J.L. Immunity-Targeted Approaches to the Management of Chronic and Recurrent Upper Respiratory Tract Disorders in Children. *Clin Otolaryngol*. 2019;44(4):502–510. <https://doi.org/10.1111/coa.13335>.
 13. Stelter K. Tonsillitis and Sore Throat in Children. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2014;13:Doc07. <https://doi.org/10.3205/cto000110>.
 14. Belov B.S. Group A Streptococcal Pharyngeal Infections: Diagnosis and Rational Antibacterial Therapy. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2018;63(5–6):68–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2018-00026>.
 15. Yeoh Y.K., Chan M.H., Chen Z., Lam E.W.H., Wong P.Y., Ngai C.M. et al. The Human Oral Cavity Microbiota Composition during Acute Tonsillitis: A Cross-Sectional Survey. *BMC Oral Health*. 2019;19(1):275. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0956-5>.
 16. Rivera-Hernandez T., Carnathan D.G., Jones S., Cork A.J., Davies M.R., Moyle P.M. et al. An Experimental Group A Streptococcus Vaccine That Reduces Pharyngitis and Tonsillitis in a Nonhuman Primate Model. *mBio*. 2019;10(2):e00693–e00619. <https://doi.org/10.1128/mBio.00693-19>.
 17. Nikiforova G.N., Pshonkina D.M. The Potential of Bacteriophages in the Treatment of ENT Infections in Children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(6):34–37. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/189>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Турдиева Ш.Т.
 Написание текста – Насирова Г.Р., Ганиева Д.К.
 Обзор литературы – Насирова Г.Р.
 Перевод на английский язык – Турдиева Ш.Т., Насирова Ш.Т.
 Редактирование – Ганиева Д.К.

Contribution of the authors:

Concept of the article – Shokhida T. Turdieva
 Text development – Gulmira R. Nasirova, Durdona K. Ganiyeva
 Literature review – Gulmira R. Nasirova
 Translation into English – Shokhida T. Turdieva, Gulmira R. Nasirova
 Editing – Durdona K. Ganiyeva

Информация об авторах:

Турдиева Шохидат Толкуновна, д.м.н., доцент кафедры амбулаторной медицины, Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223; SPIN-код: 5520-6507; Author ID: 57189496193; Researcher ID: L-6078-2018; shohidahon69@mail.ru

Насирова Гульмира Рамзитдиновна, ассистент кафедры амбулаторной медицины, Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223; gulmira_nasirova79@mail.ru

Ганиева Дурдона Камаловна, к.м.н., доцент кафедры амбулаторной медицины, Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223; SPIN-код: 1544-1550; durdona.ganiyeva.63@mail.ru

Information about the authors:

Shokhida T. Turdieva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Outpatient Medicine, Tashkent Pediatric Medical Institute; 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Uzbekistan; Author ID: 57189496193; Researcher ID: L-6078-2018; shohidahon69@mail.ru

Gulmira R. Nasirova, Assistant at the Department of Outpatient Medicine, Tashkent Pediatric Medical Institute; 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Uzbekistan; gulmira_nasirova79@mail.ru

Durdona K. Ganiyeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Outpatient Medicine, Tashkent Pediatric Medical Institute; 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Uzbekistan; durdona.ganiyeva.63@mail.ru

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-94-100>

Обзорная статья / Review article

Инвазивные технологии в комплексном лечении туберкулеза у детей и подростков: от прошлого к настоящему (обзор литературы)

Е.С. Овсянкина✉, <https://orcid.org/0000-0002-0460-7585>, detstvocniit@mail.ruЛ.В. Панова, <https://orcid.org/0000-0003-2417-8295>, detstvocniit@mail.ru

Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2

Резюме

Инвазивные технологии в комплексном лечении туберкулеза у детей и подростков имеют большую историю, которая началась в доантибактериальный период. Это путь их совершенствования с учетом развития фтизиатрической науки – от самостоятельного использования искусственного пневмоторакса и пневмоперитонеума до применения этих методик в комплексном лечении туберкулеза органов дыхания в период развития химиотерапии заболевания. Используется новая технология – клапанная бронхоблокация – создание лечебной гиповентиляции и ателектаза в пораженном участке легкого с сохранением дренажной функции заблокированного бронха и полости деструкции, что позволяет уменьшить показания для хирургического лечения как метода с высоким уровнем травматичности. Изменились подходы и к хирургическому вмешательству у детей и подростков при туберкулезе органов дыхания – это тоже часть комплексного подхода при лечении заболевания. Применяются малоинвазивные доступы под контролем видеоторакоскопии, которые существенно снизили риск операции и повысили непосредственную эффективность хирургического лечения. Широко разрабатываются новые технологии, сочетающиеся со всеми видами операций: электро- и аргонно-плазменная коагуляция и плевродез, испарение туберкулезных очагов и осумкованной плевры высокоэнергетическим CO₂-лазером, используются новые материалы (пропиленовые импланты). Дальнейшее развитие инвазивных технологий с учетом смещения проблем в лечении туберкулеза, прежде всего с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза, на детский и подростковый возраст компенсирует недостаточную эффективность консервативной химиотерапии и является актуальной проблемой на современном этапе фтизиатрии детского возраста.

Ключевые слова: туберкулез у детей, туберкулез у подростков, лечение, инвазивные технологии, исторический опыт, инновации

Благодарности: Статья подготовлена в рамках выполнения НИР по теме №0515-2019-0016 «Персонализированные подходы к лечению туберкулеза органов дыхания у детей и подростков».

Для цитирования: Овсянкина Е.С., Панова Л.В. Инвазивные технологии в комплексном лечении туберкулеза у детей и подростков: от прошлого к настоящему (обзор литературы). *Медицинский совет.* 2021;(17):94–100. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-94-100>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Invasive technologies in the complex treatment of tuberculosis in children and adolescents: from the past to the present (literature review).

Elena S. Ovsyankina✉, <https://orcid.org/0000-0002-0460-7585>, detstvocniit@mail.ruLyudmila V. Panova, <https://orcid.org/0000-0003-2417-8295>, detstvocniit@mail.ru

Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauzskaya Alley, Moscow, 107564, Russia

Abstract

Invasive technologies in the complex treatment of tuberculosis in children and adolescents have a long history, which began in the pre-antibiotic period. This is the way of their improvement from independent use of artificial pneumothorax and pneumoperitoneum to the use of these techniques in the complex treatment of respiratory tuberculosis during the development of chemotherapy for the disease. New technology uses valvular bronchial blocking. That procedure creates hypoventilation and atelectasis in the affected region of the lung with preservation of drainage function of the blocked bronchus and destruction cavity, which allow reducing indications for surgical treatment as a method with a high level of injury rate. The approaches to surgical intervention in children and adolescents with respiratory tuberculosis have also changed. It is also part of the comprehensive treatment of the disease. Minimally invasive accesses under the control of video-assisted thoracoscopy are used, which significantly reduced the risk of surgery and increased the immediate efficiency of surgical treatment. New technologies combined with all types of surgeries are being widely developed: electro- and argon plasma coagulation and pleurodesis, vaporization of the tuberculous lesion, and encapsulated pleura by high-energy CO₂ laser, new materials (polypropylene implants) are used.

Further development of invasive technologies with multiple and extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*, to children and adolescents compensates for the lack of efficiency of conservative chemotherapy and is an urgent problem at the present stage of pediatric phthisiology.

Keywords: tuberculosis in children and adolescents, treatment, invasive technologies, historical experience, innovations

Acknowledgements: This article was prepared as part of the research work on the topic No. 0515-2019-0016 "Personalized Approaches to the Treatment of Respiratory Tuberculosis in Children and Adolescents".

For citation: Ovsyankina E.S., Panova L.V. Invasive technologies in the complex treatment of tuberculosis in children and adolescents: from the past to the present (literature review). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):94–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-94-100>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Обращение к этой теме обусловлено тем, что в настоящее время инвазивные технологии становятся все более востребованными в комплексном лечении туберкулеза у детей и подростков из-за увеличения доли пациентов с устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам, что снижает эффективность консервативной терапии. В то же время в российской и зарубежной литературе этой проблеме уделяется мало внимания. С нашей точки зрения, дополнительная информация по истории и настоящим возможностям решения этой проблемы будет ориентировать врачей и пациентов на повышение эффективности лечения и качества жизни детей и подростков, прежде всего с тяжелыми случаями туберкулеза.

Инвазивные технологии в комплексном лечении туберкулеза у детей и подростков имеют большую историю, которая началась в доантибактериальный период. Это путь их совершенствования с учетом развития фтизиатрической науки – от самостоятельного использования искусственного пневмоторакса и пневмоперитонеума до применения этих методик в комплексном лечении туберкулеза органов дыхания в период развития химиотерапии заболевания. Изменились подходы к хирургическому вмешательству у детей и подростков при туберкулезе органов дыхания – это теперь тоже является частью комплексного подхода при лечении заболевания. Дальнейшее развитие технологий для решения этой проблемы актуально, т. к. расширяются возможности повышения эффективности лечения туберкулеза у детей и подростков.

КОЛЛАПСОТЕРАПИЯ – ПЕРВАЯ ИНВАЗИВНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ В ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Первое указание на то, что спадение легкого может благоприятно влиять на течение туберкулезного процесса, относится еще к XVII в. Джорджо Бальиви (врач из Хорватии) сообщил о случаях излечения чахотки после проникающих ранений грудной стенки. В 1822 г. ливерпульский физиолог Карсон указал, что заживлению легочных гнояников (к которым он причислял и каверны) препятствует растянутое

состояние легких и что вскрытие плевральной полости и связанное с ним спадение легкого должно благоприятно отразиться на больном легком. Идея Карсона не вызвала интереса у клиницистов и была забыта [1].

Через 60 лет после работ Карсона, в 1882 г., итальянский врач Карло Форланини впервые ввел в практику лечения легочного туберкулеза искусственный пневмоторакс (ИП). Он опубликовал ряд работ, в которых предлагал лечить односторонний легочный туберкулез образованием ИП [2]. Однако длительное время эта операция не имела широкого распространения и использовалась только узким кругом учеников Форланини. В 1898 г. американский хирург Морфи наложил ИП несколькими больным путем плевротомии. Л. Брауэр в 1906 г. предложил методику разреза для наложения ИП. Saugmann в 1904 г. предложил пункционный метод наложения ИП и ввел в аппарат для ИП наиболее важную часть – манометр, который дал возможность более совершенно проводить операцию. Метод прокола иглой грудной стенки стал единственным для введения газа с лечебной целью в плевральную полость [1, 3, 4].

В России впервые ИП применил А.Я. Штернберг в Петербурге в 1907 г., им же написано руководство по ИП, изданное в 1921 г. [1]. ИП прочно занял ведущее место в терапии туберкулеза. Была отмечена высокая эффективность этого метода в лечении деструктивных процессов [5, 6].

В России начало введения ИП в практику лечения детского туберкулеза относится к 1912 г. У старших детей операция проводилась без особого труда и переносилась ими хорошо. Результаты лечения были неоднозначными – от полного выздоровления до прогрессирования со смертельным исходом. Для лечения ИП были взяты тяжелые деструктивные формы (отчет детского санатория «Белая ромашка» за 1912–1913 гг.). Тогда же возник вопрос о более правильном отборе случаев и раннем лечении. В 1920 г. Хармс подробно разобрал показания к ИП у детей и определенно высказывался за показания к операции при ранних, начальных формах туберкулеза. В 1924 г. Элиасберг и Кан обобщили результаты ИП у 125 детей старше 10 лет (с 1914 по 1924 г.). Даже в случаях неполноценного ИП, ограниченного сращениями, наблюдалось улучшение состояния и задержка прогрессирования [7].

Одним из первых в Советском Союзе в 1924 г. начал применять пневмоторакс у детей В.Д. Маркузон в показательной санатории Наркомздрава (ныне детско-подростковая клиника ФГБНУ «ЦНИИТ»). Дети хорошо переносили лечебный пневмоторакс, у них исчезали МБТ в мокроте, закрывались каверны. В 1935 г. Н.О. Василевичем описаны отдаленные результаты лечения, прослеженные в течение 10 лет, которые доказали несомненную эффективность этого метода и обнаружили возможность и необходимость расширения показаний для применения ИП. В 30-е гг. прошлого века область применения коллапсотерапии у детей расширяется путем введения в практику новой операции – пережигание спаек [7, 8].

Метод торакокаустики был разработан шведским хирургом Христианом Якобеусом, который применил для осмотра плевральной полости оптический прибор торакоскоп. В 1912 г. Якобеус, введя в плевральную полость, кроме торакоскопа, второй инструмент – гальванокантер, произвел пережигание плевральных сращений.

Впервые операция торакокаустики по Якобеусу в СССР была произведена К.Д. Есиповым в 1929 г. В детской клинике Центрального туберкулезного института Н.Г. Стойко и Т.Н. Хрущева проводили операцию пережигания спаек в плевральной полости с 1933 г. Анализ полученных результатов показал, что операция пережигания спаек должна проводиться как можно раньше, после наложения ИП. Раннее распознавание наличия спаек и их устранение повышают эффективность коллапсотерапии [9].

В 1946 г. Л.К. Богуш впервые в мире выполнил операцию – торакокаустическую с гидравлической препаровкой в своей оригинальной методике – у 12-летней девочки с неэффективным пневмотораксом. Однако эффективность указанных операций не превышала 60% [10].

В 1930 г. для лечения легочного туберкулеза был применен пневмоперитонеум (А. Веньяи). Пневмоперитонеум показан также в тех случаях, когда невозможно наложение ИП [9, 11].

В 50-е гг. длительность пневмоперитонеума как самостоятельного вмешательства была сопоставима с длительностью ИП, определяемой обычно не менее чем 2–3-летним сроком. На современном этапе оптимальной продолжительностью поддержания ПП, кроме фиброзно-кавернозной формы туберкулеза, считают 5–8 мес. Педиатры также начинают применять ПП в середине прошлого века, чаще как дополнительное вмешательство, особенно при показаниях к двустороннему коллапсу [12].

Активное применение коллапсотерапии в педиатрической практике закончилось в середине 60-х гг. прошлого века.

КОЛЛАПСОТЕРАПИЯ В СОВРЕМЕННОЙ ПРАКТИКЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Возрождение интереса к коллапсотерапии отмечено с середины 90-х гг. прошлого века, когда ситуация с лекарственно-устойчивым туберкулезом приняла размеры эпидемии и значительно ограничила возможности химиотерапии для эффективного лечения. Методы кол-

лапсотерапии стали вновь активно использоваться в лечении, прежде всего взрослых больных легочным туберкулезом, в т.ч. с устойчивостью МБТ к противотуберкулезным препаратам [12–15].

Исторический опыт по применению коллапсотерапии вернулся в практическую медицину с новыми подходами к его использованию. Потребовалась разработка методов контроля формирования ИП и торакокаустики на новом научно-практическом уровне.

В 2006 г. Р.Б. Амансахедовым предложена методика выявления спаечного процесса в плевральной полости при ИП с помощью полипозиционной компьютерной томографии. В качестве методики для динамического наблюдения за объемом газового пузыря при ИП предложена цифровая рентгенография [16, 17].

Д.Б. Гиллером предложены новые подходы к хирургическому сопровождению ИП. Использование видеоторакоскопии с применением нового устройства для рассечения плевральных сращений позволило значительно повысить эффективность ИП и снизить частоту осложнений торакокаустики [18, 19].

О применении коллапсотерапии во фтизиатрии детского возраста в настоящее время есть единичные работы, касающиеся пациентов подросткового возраста с деструктивным туберкулезом легких. В последние годы коллапсотерапия (пневмоперитонеум) используется чаще у ряда пациентов этой возрастной группы в послеоперационном периоде или при установке бронхоблокатора [20, 21].

Применение эндобронхиального клапана – новый метод создания лечебной гиповентиляции и ателектаза в пораженном участке легкого с сохранением дренажной функции заблокированного бронха и полости деструкции [22]. Во фтизиатрии эта технология открыла новую страницу использования коллапсотерапии при лечении пациентов с деструктивным туберкулезом легких, в т.ч. при устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам. Ее успешное применение позволяет избежать хирургического вмешательства или сделать его более щадящим [21, 23]. Технология проведения клапанной бронхоблокации (КББ) и оценка ее эффективности представлены в Федеральных клинических рекомендациях по использованию метода клапанной бронхоблокации в лечении туберкулеза легких и его осложнений 2015 г. В научных публикациях достаточно широко представлен опыт применения этого метода в комплексном лечении туберкулеза у взрослых пациентов [24, 25].

В детско-подростковой группе населения опыт применения клапанной бронхоблокации насчитывает единичные случаи, научных исследований по этому направлению нет, публикации единичные. В то же время, прежде всего у подростков, возникают ситуации, требующие применения этой методики. Это деструктивные, часто двусторонние процессы, когда исчерпаны терапевтические возможности для закрытия полостей распада. Возможность использования клапанной бронхоблокации как малоинвазивной методики для закрытия полостей распада у подростков может уменьшить показания для хирургического лечения как метода с высоким уровнем травматичности [21].

Если сведения о благотворном влиянии и применении ИП у детей и подростков относятся к самому началу прошлого века, то о хирургическом лечении туберкулеза легких у детей и подростков первые сообщения относятся к 30-м гг. XX в.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ В ПРАКТИКЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

С 1933 г. в Центральном НИИ туберкулеза МЗ СССР начали проводить операции на диафрагмальном нерве, торакоскопии, торакокаустики [7]. С 40-х гг. – дренирование нижнедолевых каверн, нижние торакопластики с резекцией трех ребер. Все операции выполняли под местной анестезией [26].

Резекции легких у детей и подростков начали успешно применяться с начала 50-х гг. прошлого века. В 1955 г. Л.К. Богуш впервые успешно выполнил нижнюю лобэктомию у 12-летней пациентки с ФКТ легких под наркозом. Разработанные им методы хирургического лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков значительно отличались от методов, применяемых у взрослых [26]. От хирургов требовались знания возрастных особенностей топографической анатомии органов грудной клетки, физиологии дыхания и сердечной деятельности детского организма. Основными условиями операций у детей являлись исключительно щадящая техника с минимальной кровопотерей и сокращение длительности наркоза [10]. Дети и подростки хорошо переносили пульмонэктомию и лобэктомию, у них быстрее, чем у взрослых, отмечалось восстановление дыхательной функции [26].

Научные публикации, освещающие вопросы показаний, техники, а также результаты хирургического лечения туберкулеза у детей и подростков малочисленны и относятся в основном к 60–70-м гг. прошлого века. Большой вклад в решение этой проблемы внесли работы выдающихся ученых: М.Л. Шелутко, Л.К. Богуша, М.И. Перельмана, И.В. Огай, И.М. Слепухи, А.А. Эртли, З.Г. Басиева [19].

В методических указаниях 80-х гг. по лечению легочно-го туберкулеза показания к оперативному вмешательству у взрослых больных и больных детско-подростковой группы не имели различий: если к 6 мес. химиотерапии не обнаруживается тенденции к уменьшению каверн, ставился вопрос о хирургическом вмешательстве, обычно резекции пораженных сегментов. Дополнительным показанием к операции служили неустраняемые токсико-аллергические реакции на антибактериальные препараты.

По данным В.А. Фирсовой и др., операции по поводу туберкулеза у детей и подростков показаны в случаях торпидного течения процесса при отсутствии эффекта от антибактериальной терапии. Целью такого подхода к показаниям для хирургического лечения является необходимость удаления длительно не заживающих полостей, а также патологически измененных участков легкого (сегмент, доля) с посттуберкулезным пневмосклерозом на месте бывших ателектатически-пневмонических процессов или специфических изменений. Своевременное

применение оперативных вмешательств у детей на фоне химиотерапии приводит в большинстве случаев к полному клиническому излечению [8].

В работе 2004 г. Л.А. Митинской отражена эффективность лечения детей с деструктивным туберкулезом: закрытие полостей распада легочной ткани в результате химиотерапии достигнуто в 77% случаев. Применение хирургических методов лечения позволило повысить этот показатель до 93% [27].

В зарубежной литературе описаны единичные случаи хирургических вмешательств при туберкулезе органов дыхания у детей [28]. В последнее десятилетие международные эксперты и ВОЗ уделяют пристальное внимание проблеме диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков¹. Однако следует отметить, что в изданных ВОЗ рекомендациях по лечению туберкулеза у детей коллапсотерапия и хирургия не рассматриваются как способы лечения туберкулеза.

В нашей стране в настоящее время хирургическое вмешательство при туберкулезе органов дыхания у детей и подростков по показаниям является частью комплексного подхода при лечении заболевания. Прежде всего это обусловлено тем, что в Российской Федерации остается значительной (45,8% в 2019 г.) доля детей и подростков больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ. У этой группы пациентов к окончанию основного курса химиотерапии полости распада легочной ткани сохраняются у 22,0% впервые выявленных и у 60,6% больных, поступивших на повторное лечение. Помимо деструктивного туберкулеза легких, операции показаны в случаях развития эмпиемы плевры, опухолевой формы туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ), туберкулем [19, 20].

Совершенствование показаний, тактики, техники хирургического лечения, послеоперационного ведения пациентов детского и подросткового возрастов с туберкулезом органов дыхания – актуальная проблема, требующая решения на основе новых технологий и с учетом опыта их применения у взрослых пациентов.

Решение о необходимости проведения операции должно приниматься совместно фтизиатрами, педиатрами и хирургами для определения показаний, сроков оперативного вмешательства, решения вопроса о наблюдении и специфическом лечении в послеоперационном периоде. Адаптированных на детский и подростковый возраст сроков проведения оперативного вмешательства в директивных документах нет. В работах 70-х гг. оперативные вмешательства рекомендовалось проводить после 9–12 мес. химиотерапии [8]. Однако есть мнение, что при деструктивных процессах должно быть как минимум два алгоритма:

¹ Руководство по лечению туберкулеза у детей, для национальных программ борьбы с туберкулезом. ВОЗ. 2006. 51 с. Режим доступа: <http://programma.x-pdf.ru/16yuridicheskie/227316-1-rukovodstvo-lecheniyu-tuberkuleza-detey-dlya-nacionalnih-programm-borbi-tuberkulezom-vsemirnaya-organizatsiya-zdravooohr.php>; Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в Европейском регионе ВОЗ. Экспертное мнение. ВОЗ. 2020. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331888/97892289054966-rus.pdf>; PIPELINE REPORT 2019, Pediatric Tuberculosis Diagnosis, Treatment, and Prevention. Available at: https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2019/09/pipeline_tb_pediatrics_2019.pdf; WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment – Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. 2020. 132 p. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.

для пациентов с впервые выявленным заболеванием и для пациентов, поступивших на повторное лечение [19].

Современные технологии и своевременное хирургическое лечение туберкулеза у детей и подростков позволяют предотвратить развитие осложнений, сократить длительность химиотерапии и пребывания детей в клинике [29, 30].

Так, в 2005 г. в хирургической клинике ЦНИИТ РАМН разработаны и внедрены в практику видеоассистент-торакоскопические (BATS) операции на легких из мини-инвазивных доступов [18]. Применение малоинвазивных доступов под контролем видеоторакоскопии в лечении туберкулеза органов дыхания у детей и подростков существенно снизило риск операции и повысило непосредственную эффективность хирургического лечения. Для выделения легкого из сращений, выполнения гемостаза и плевротомии используется электро- и аргонплазменная коагуляция, для обработки отдельных очагов в легочной ткани – высокоэнергетический CO₂-лазер [19].

На современном этапе развития фтизиохирургии и фундаментальных наук широко разрабатываются новые технологии, сочетающиеся со всеми видами операций: технологии энергетического воздействия на туберкулезный очаг, используются новые материалы [30]. За последние годы накоплен значительный опыт в определении показаний к различным видам хирургических вмешательств с учетом формы, фазы и распространенности туберкулезного процесса. Для каждой из этих операций определены конкретные показания, зачастую методики комбинируют друг с другом, что позволяет добиться полного удаления патологических изменений в легких [20, 30].

У детей и подростков проводятся все виды операций, в т. ч. используются и новые технологии.

Наиболее часто у детей старше 12 лет и подростков используются резекционные вмешательства на легких. Операция выполняется из бокового мини-доступа под контролем видеостойки. Использование малоинвазивной технологии позволяет расширить показания к оперативному лечению, сократить интервал между операциями при этапном хирургическом лечении. Радикальность операции увеличивается при использовании высокоэнергетического CO₂-лазера для испарения очагов, располагающихся вне зоны основной резекции [20, 30].

При проведении пульмонэктомии (плевропульмонэктомии) у детей старшего возраста и подростков успешно, как и у взрослых пациентов, применяется разработанная и запатентованная в отделе хирургии ФГБНУ «ЦНИИТ» оригинальная методика плевризации культи главного бронха с целью профилактики бронхоплевральных осложнений. Для предотвращения резкого смещения сердца и магистральных сосудов после пульмонэктомии в сторону удаленного легкого (синдром смещения) путем ушивания создается дубликатура медиастинальной плевры, препятствующая смещению органов средостения и формированию легочной грыжи. Применение этой методики позволяет снизить риск несостоятельности культи главного бронха и свищей при удалении легкого за счет коагуляции слизистой, стерильной грануляционной репарации линии

шва со стороны слизистой и плевризации культи главного бронха (патент RU 2596724 C1 от 23.07.2015). Представляет интерес способ лечения постпневмонэктомического синдрома, в т. ч. и в подростковом возрасте, с подшиванием к переднему средостению на максимальной площади сетчатого пропиленового имплантата, предложенный хирургами ФГБНУ «ЦНИИТ» (патент RU 2701772 C1 от 09.10.2018). Способ позволяет уменьшить риск инфицирования зоны медиастинопластики, обеспечить стойкое устранение медиастинальной грыжи.

Особенностью плеврэктоми, лечения эмпиемы плевры в настоящее время является также использование видеоассистированной техники, электро- и аргонплазменной коагуляции и плевротомии, испарение туберкулезных очагов и осумкованной плевры высокоэнергетическим CO₂-лазером [19, 30].

Операция удаления внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) выполняется также из бокового мини-доступа под контролем видеостойки. Особенность операции – удаление ВГЛУ вместе с капсулой. Если выделение капсулы сопряжено с высоким риском повреждения жизненно важных структур (крупные сосуды, стенка бронхов), капсула удаляется частично, содержимое лимфатического узла эвакуируется, оставшийся участок капсулы обрабатывается электрокаутером [19, 30].

Применение инвазивных технологий в лечении туберкулеза органов дыхания у детей и подростков – значимая часть комплекса мероприятий, направленных на излечение заболевания. Современные технические возможности и методические подходы позволяют повысить эффективность лечения туберкулеза у детей и подростков с наиболее тяжелыми формами заболевания, качество жизни, а также обеспечить их полноценное участие в жизни общества.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инвазивные технологии в комплексном лечении туберкулеза у детей и подростков не только часть истории, в которой представлена возможность их применения в лечении туберкулеза в доантибактериальном периоде, но и этапы их дальнейшего совершенствования, в т. ч. в сочетании с современной химиотерапией. Обзор литературы свидетельствует о том, что нет старых методик, есть идея и возможности ее реализации на качественно новом техническом и методологическом уровне. Очевидно, что современные инвазивные методики в комплексе с новыми технологиями химиотерапии туберкулеза обеспечивают высокую эффективность лечения заболевания, повышают качество жизни, в ряде случаев дают шанс на жизнь, в т. ч. и в детско-подростковой группе населения. Необходимо дальнейшее развитие, совершенствование и внедрение инвазивных технологий с учетом смещения проблем в лечении туберкулеза, прежде всего с МЛУ/ШЛУ МБТ на детский и подростковый возраст, что позволит компенсировать недостаточную эффективность консервативной химиотерапии.



Поступила / Received 21.06.2021
Поступила после рецензирования / Revised 20.08.2021
Принята в печать / Accepted 21.08.2021

Список литературы

- Штернберг А.Я. Искусственный пневмоторакс при туберкулезе легких. Л.: журнал «Здравоохранение»; 1929. 135 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01009253607>.
- Mazzarello P.A Physical Cure for Tuberculosis: Carlo Forlanini and the Invention of Therapeutic Pneumothorax. *Appl Sci*. 2020;10(9):3138. <https://doi.org/10.3390/app10093138>.
- Мишин В.Ю. Завражнов С.П., Митронин А.В., Григорьев Ю.Г. *Фтизиатрия*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 520 с.
- Михайлов Ф.А. *Теория и практика лечебного пневмоторакса*. М.: Медгиз; 1952. 347 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005842381>.
- Пилипчук Н.С. *Коллапсхирургия туберкулеза легких*. Киев: Госмедиздат; 1960. 162 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01006465051>.
- Равич-Шербо В.А. *Искусственный пневмоторакс при легочном туберкулезе*. М.; 1948. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01006012628>.
- Лебедева З.А., Рабухин А.Е. (ред.). *Проблемы терапии туберкулеза*. М.; 1944. Т. 1, с. 61–78. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_005153081.
- Фирсова В.А. *Туберкулез у подростков*. М.; 2010. 209 с. Режим доступа: <https://bookmix.ru/book.phtml?id=330513>.
- Хоменко А.Г. (ред.). *Туберкулез: руководство по внутренним болезням*. М.: Медицина; 1996. 493 с. Режим доступа: <https://www.booksmed.com/ftiziatrya/315-tuberkulez-xomenko-prakticheskoe-rukovodstvo.html>.
- Огай И.В. Роль Л.К. Богуща в развитии хирургического лечения туберкулеза и другой патологии органов дыхания у детей и подростков. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2006;(2):14–16. Режим доступа: <https://dlib.eastview.com/browse/doc/9346411>.
- Похитонова М.П. *Клиника, лечение и профилактика туберкулеза у детей*. М.; 1965. 302 с.
- Винник Л.А. *Современная газовая коллапсотерапия туберкулеза легких*. Астрахань; 1999. 38 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000616737>.
- Васильева И.А., Кузьмина Н.В., Ерохин В.В. *Коллапсотерапия в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 237 с.
- Чуканов В.И., Мишин В.Ю., Сигаев А.Т., Васильева И.А., Осадчая О.А., Перфильев А.В. и др. Эффективность искусственного пневмоторакса в лечении больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2004;81(8):22–24. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=34402293>.
- Мотус И.Я., Скорняков С.Н., Кильдюшева Е.И., Егоров Е.А., Савельев А.В., Заletaева Г.Е. Искусственный пневмоторакс в лечении деструктивного туберкулеза легких, осложненного лекарственной устойчивостью возбудителя. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2005;82(12):22–26. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41601327>.
- Амансахедов Р.Б., Демихова О.В., Перфильев А.В., Эргешов А.Э., Глазкова Н.А., Карпов С.С., Легеза С.М. Цифровая рентгенография мониторинге коллапсотерапии у больных деструктивным туберкулезом легких. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2008;85(10):25–28. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=33602540>.
- Амансахедов Р.Б., Сигаев А.Т., Демихова О.В., Эргешов А.Э., Перфильев А.А., Глазкова Н.А. Значение компьютерной томографии в выявлении спячного процесса у больных деструктивным туберкулезом легких при искусственном пневмотораксе. *Туберкулез и болезни легких*. 2011;88(4):30. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16494798>.
- Гиллер Д.Б., Огай И.В., Мартель И.И. Первый опыт применения видеоторакоскопии при операциях у детей и подростков по поводу туберкулеза органов дыхания. *РМЖ*. 2007;(3):5–8. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=164934>.
- Гиллер Д.Б. (ред.). *Хирургия туберкулеза у детей*. М.: Альди-Принт; 2016. 456 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01008769641>.
- Гиллер Д.Б., Марель И.И., Елинелис И.И., Короев В.В., Кесаев О.Ш., Гиллер Б.Д., Щербакова Г.В. Хирургическое лечение туберкулезной эмпиемы плевры у детей. *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова*. 2019;(8):22–28. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201908122>.
- Овсянкина Е.С., Ловачева О.В., Панова Л.В., Хитева А.Ю., Полуэктова Ф.А. Клапанная бронхоблокация в комплексном лечении туберкулеза органов дыхания у подростка. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(6):43–46. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-6-43-46>.
- Левин А.В., Цеймах Е.А., Зимонин П.Е. *Применение клапанной бронхоблокации при осложненном туберкулезе легких*. 2-е изд., доп. и перераб. Барнаул; 2008. 24 с. Режим доступа: <http://medlung.ru/downloads/manuals/medlung.pdf>.
- Поркулевич И.И., Сагалбаева Г.Ж. Клапанная бронхоблокация в комплексном лечении больных туберкулезом органов дыхания. *Вестник молодого ученого*. 2015;8(1):16–21. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23823391>.
- Ловачева О.В., Шумская И.Ю., Багдасарян Т.Р., Амансахедов Р.Б., Сивокосов И.В., Туровцева Ю.В. Клапанная бронхоблокация в лечении туберкулеза у больного с резекцией легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(6):89–90. Режим доступа: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/566>.
- Ловачева О.В., Багиров М.А., Багдасарян Т.Р., Красникова Е.В., Шергина Е.А., Грицай И.Ю. Применение эндобронхиальных клапанов и экстраплевральной пломбировки для лечения двусторонних гигантских каверн у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(9):60–67. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-60-67>.
- Богущ Л.К. (ред.). *Хирургическое лечение туберкулеза легких*. М.: Медицина; 1979. 285 с. Режим доступа: <https://mirlib.ru/knigi/zdorovie/192648-hirurgicheskoe-lechenie-tuberkuleza-legkih.html>.
- Митинская Л.А. *Туберкулез у детей*. М.: Кудесники; 2004. 196 с.
- Loizzi M., De Palma A., Pagliarulo V., Loizzi D., Solitto F. Pulmonary infections of surgical interest in childhood. *Thorac Surg Clin*. 2012;22(3):387–401. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2012.04.005>.
- Мартель И.И., Гиллер Д.Б., Токаев К.В., Огай И.В., Глотов А.А., Елинелис И.И. и др. Хирургия туберкулеза органов дыхания у детей и подростков. *Туберкулез и болезни легких*. 2011;88(5):43. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16453227>.
- Эргешов А.Э., Овсянкина Е.С., Губкина М.Ф. *Туберкулез органов дыхания у детей и подростков*. М.: Галлея-Принт; 2019. 524 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01009546205>.

References

- Shternberg A.Ya. *Artificial pneumothorax in pulmonary tuberculosis*. Leningrad: Zhurnal "Zdravookhraneniye"; 1929. 134 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01009253607>.
- Mazzarello P.A Physical Cure for Tuberculosis: Carlo Forlanini and the Invention of Therapeutic Pneumothorax. *Appl Sci*. 2020;10(9):3138. <https://doi.org/10.3390/app10093138>.
- Mishin V.Yu. Zavrazhnov S.P., Mitronin A.V., Grigoryev Yu.G. *Phthisiology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 520 p. (In Russ.)
- Mikhaylov F.A. *Theory and practice of artificial pneumothorax*. Moscow: Medgiz; 1952. 347 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005842381>.
- Pilipchuk N.S. *Collapse therapy of pulmonary tuberculosis*. Kiev: Gosmedizdat; 1960. 162 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01006465051>.
- Ravich-Shherbo V.A. *Artificial pneumothorax in pulmonary tuberculosis*. Moscow; 1948. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01006012628>.
- Lebedeva Z.A., Rabuhin A.E. (eds.). *Problems of Tuberculosis Therapy*. Moscow: 1944. Vol. 1, pp. 61–78. (In Russ.) Available at: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_005153081.
- Firsova V.A. *Tuberculosis in adolescents*. Moscow; 2010. 209 p. (In Russ.) Available at: <https://bookmix.ru/book.phtml?id=330513>.
- Homenko A.G. (ed.). *Tuberculosis: a guide to internal medicine*. Moscow: Meditsina; 1996. 493 p. (In Russ.) Available at: <https://www.booksmed.com/ftiziatrya/315-tuberkulez-xomenko-prakticheskoe-rukovodstvo.html>.
- Ogay I.V. The role of L.K. Bogush in the development of surgical treatment of tuberculosis and other respiratory pathology in children and adolescents. *Problemy tuberkuleza i boleznei legkikh = Problems of Tuberculosis and Lung Disease*. 2006;(2):14–16. (In Russ.) Available at: <https://dlib.eastview.com/browse/doc/9346411>.
- Pohitonova M.P. *Clinical aspects, treatment and prevention of tuberculosis in children*. Moscow; 1965. 302 p. (In Russ.)
- Vinnik L.A. *Modern Collapse Therapy for Pulmonary Tuberculosis*. Astrahan; 1999. 38 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000616737>.
- Vasileva I.A., Kuzmina N.V., Erohin V.V. *Collapse therapy in the complex treatment of patients with destructive pulmonary tuberculosis with drug-resistant pathogen*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 237 p. (In Russ.)
- Chukanov V.I., Mishin V.Yu., Sigayev A.T., Vasileva I.A., Osadchaya O.A., Perfiliev A.V. et al. Efficacy of artificial pneumothorax in the treatment of patients with multidrug-resistant mycobacteria. *Problemy tuberkuleza i boleznei legkikh = Problems of Tuberculosis and Lung Disease*. 2004;81(8):22–24. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=34402293>.
- Motus I.Ya., Skorniyakov S.N., Kildyusheva E.I., Yegorov E.A., Savelyev A.V., Zaletaeva G.E. Artificial pneumothorax in the treatment of destructive pulmonary tuberculosis complicated by drug-resistant pathogen. *Problemy tuberkuleza i boleznei legkikh = Problems of Tuberculosis and Lung Disease*. 2005;82(12):22–26. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41601327>.

16. Amansakhedov R.B., Demikhova O.V., Perfilyev A.V., Ergeshov A.E., Glazkova N.A., Karpov S.S., Legeza S.M. Digital radiography monitoring of collapse therapy in patients with destructive pulmonary tuberculosis. *Problemy tuberkuleza i boleznei legkih = Problems of Tuberculosis and Lung Disease*. 2008;85(10):25–28. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=33602540>.
17. Amansakhedov R.B., Sigayev A.T., Demikhova O.V., Ergeshov A.E., Perfilyev A.A., Glazkova N.A. Value of CT in the detection of adhesions in patients with destructive pulmonary tuberculosis with an artificial pneumothorax. *Tuberkulez i bolezni legkih = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2011;88(4):30. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16494798>.
18. Giller D.B., Ogaj I.V., Martel I.I. First experience with video-assisted thoracoscopy in children and adolescents with respiratory tuberculosis. *RMZh = RMJ*. 2007;(3):5–8. (In Russ.) Available at: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=164934>.
19. Giller D.B. (ed.). *Surgery for tuberculosis in children*. Moscow: Aldi-Print; 2016. 456 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/record/01008769641>.
20. Giller D.B., Martel I.I., Enilenis I.I., Koroev V.V., Kesayev O.Sh., Giller B.D., Shcherbakova G.V. Surgical treatment of tuberculous empyema in children. *Zhurnal imeni N.I. Pirogova = Pirogov Journal of Surgery*. 2019;(8):22–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia201908122>.
21. Ovsyankina E.S., Lovacheva O.V., Panova L.V., Khiteva A.Yu., Poluehktov F.A. Valve bronchial block in the integrated treatment of respiratory tuberculosis in the adolescent. *Tuberkulez i bolezni legkih = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(6):43–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-6-43-46>.
22. Levin A.V., Tseimakh E.A., Zimonin P.E. *Application of valvular bronchial blocking in complicated pulmonary tuberculosis*. Barnaul; 2008. 24 p. (In Russ.) Available at: <http://medlung.ru/downloads/manuals/medlung.pdf>.
23. Porkulevich N.I., Sagalbaeva G.J. The valve bronchial blockage in a complex treatment of pulmonary tuberculosis. *Vestnik molodogo uchjonogo = Journal of Young Scientist*. 2015;8(1):16–21. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23823391>.
24. Lovacheva O.V., Shumskaya I.Yu., Bagdasaryan T.R., Amansakhedov R.B., Sivokozov I.V., Turovtseva Yu.V. Valvular bronchoblocking in the treatment of tuberculosis in a patient with lung resection. *Tuberkulez i bolezni legkih = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(6):89–90. (In Russ.) Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/566>.
25. Lovacheva O.V., Bagirov M.A., Bagdasaryan T.R., Krasnikova E.V., Shergina E.A., Gritsay I.Yu. Use of endobronchial valves and extrapleural sealing for treatment of bilateral massive cavities in a female patient with multiple drug resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkih = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(9):60–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-60-67>.
26. Bogush L.K. (ed.). *Surgical treatment of pulmonary tuberculosis*. Moscow: Meditsina; 1979. 285 p. (In Russ.) Available at: <https://mirlib.ru/knigi/zdorovie/192648-hirurgicheskoe-lechenie-tuberkuleza-legkih.html>.
27. Mitinskaja L.A. *Tuberculosis in Children*. Moscow: Kudesniki; 2004. 196 p. (In Russ.)
28. Loizzi M., De Palma A., Pagliarulo V., Loizzi D., Sollitto F. Pulmonary infections of surgical interest in childhood. *Thorac Surg Clin*. 2012;22(3):387–401. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2012.04.005>.
29. Martel I.I., Giller D.B., Tokaev K.V., Ogaj I.V., Glotov A.A., Enilenis I.I. et al. Respiratory tuberculosis surgery in children and adolescents. *Tuberkulez i bolezni legkih = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2011;88(5):43. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16453227>.
30. Ergeshov A.E., Ovsyankina E.S., Gubkina M.F. *Surgery of respiratory tuberculosis in children and adolescents*. Moscow: Galleya-Print; 2019. 524 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/record/01009546205>.

Информация об авторах:

Овсянкина Елена Сергеевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель детско-подросткового отдела, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2; detstvociit@mail.ru

Панова Людмила Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2; averbakh2013@yandex.ru

Information about the authors:

Elena S. Ovsyankina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Principle Scientist, Chief of the Pediatric Department, Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauzskaya Alley, Moscow, 107564, Russia; detstvociit@mail.ru

Lyudmila V. Panova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Pediatric Department, Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauzskaya Alley, Moscow, 107564, Russia; averbakh2013@yandex.ru

Особенности терапии кашля у детей

И.Н. Холодова, <https://orcid.org/0000-0003-0090-6980> chin5@yandex.ru

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

Резюме

В данной статье обсуждается проблема кашля у детей как одного из симптомов осложненного течения острой респираторной инфекции. Приводятся данные об особенностях течения кашля у детей в зависимости от причины, уровня поражения и возраста. Вирулентность инфекционных агентов, иммунный статус и конституция ребенка могут влиять на развитие местного воспаления, охватывающего миндалины, аденоиды, глотку, гортань. Изучение респираторных проблем у детей остается актуальным в связи с необходимостью совершенствования тактики терапии и реабилитации после перенесенной инфекции. Острыми инфекциями верхних дыхательных путей ежегодно болеют порядка 23 млн детей, что составляет 52% от общей заболеваемости детей и подростков в возрасте 0–17 лет. Обсуждаются различные варианты терапии. Так, лекарственные средства центрального действия оказывают прямое противокашлевое действие и вызывают торможение кашлевого центра: наркотические противокашлевые препараты, например, кодеинсодержащие средства; ненаркотические противокашлевые препараты (глюцина гидрохлорид, бутамират цитрат и др.). Лекарственные препараты периферического действия снижают чувствительность кашлевых афферентных рецепторов, действуют на слизистую дыхательных путей. Существуют препараты комбинированного действия, а также бронхолитики, мукоактивные препараты и грудные сборы от кашля. Особое внимание уделено многокомпонентному препарату, который обладает комплексным противовоспалительным, противокашлевым и противомикробным действиями при кашле. Приведены результаты различных зарубежных и отечественных исследований по эффективности и безопасности данного препарата. Подчеркивается необходимость раннего начала лечения с целью улучшения качества жизни пациентов и профилактики формирования хронического процесса в бронхах. Сделаны выводы о том, что для лечения детей надо выбирать самое лучшее. Это должны быть препараты, которые имеют доказанную эффективность и безопасность, а главное – они должны быть зарегистрированы к применению в РФ.

Ключевые слова: дети, острая респираторная инфекция, кашель, этиология, виды кашля, противокашлевые препараты, многокомпонентный сироп

Для цитирования: Холодова И.Н. Особенности терапии кашля у детей. *Медицинский совет*. 2021;(17):102–109. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-102-109>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Features of cough therapy in children

Irina N. Kholodova, <https://orcid.org/0000-0003-0090-6980>, chin5@yandex.ru

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

Abstract

This article discusses the problem of cough in children as one of the symptoms of a complicated course of acute respiratory infection. The data on the peculiarities of the course of cough in children depending on the cause, the level of damage, and age are presented. Virulence of infectious agents, immune status, and the child's constitution may influence the development of local inflammation covering the tonsils, adenoids, pharynx, larynx. The study of respiratory problems in children remains relevant due to the need to improve therapy tactics and rehabilitation after an infection. Acute upper respiratory tract infections affect about 23 million children annually, which is 52% of the total morbidity of children and adolescents aged 0–17 years. Various therapeutic options are discussed. Thus, central drugs have a direct antitussive effect and cause inhibition of the cough center: narcotic antitussive drugs, such as codeine-containing drugs; non-narcotic antitussive drugs (glaucine hydrochloride, butamirate citrate, etc.). Peripheral medications reduce the sensitivity of cough afferent receptors and act on the mucosa of the airways. There are drugs of combined action, as well as bronchodilators, mucoactive drugs, and chest cough sets. Particular attention is paid to the multi-component drug, which has a complex anti-inflammatory, antitussive and antimicrobial action in cough. The results of various foreign and domestic studies on the efficacy and safety of this drug are given. The necessity of early treatment is emphasized to improve the quality of life of patients and to prevent the formation of chronic bronchial processes. It is concluded that for the treatment of children it is necessary to choose the best drugs. It should be drugs that have proven efficacy and safety, and most importantly – they should be registered for use in the Russian Federation.

Keywords: children, acute respiratory infection, cough, etiology, types of cough, antitussive drugs, multicomponent syrup

For citation: Kholodova I.N. Features of cough therapy in children. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):102–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-102-109>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные заболевания (ОРИ) занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности у детей во всем мире [1–3]. Большинство ОРИ имеют вирусную природу [4–6], причем в возникновении заболевания могут участвовать более 200 типов вирусов. В некоторых случаях причиной становятся другие инфекционные агенты, например, бактерии [6, 7], такие как стрептококки группы А, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и различные виды *Mycoplasma* или *Chlamydia* [7, 8], которые переносятся преимущественно воздушно-капельным путем. В зависимости от их вирулентности, иммунного статуса и конституции ребенка может развиваться местное воспаление, охватывающее миндалины, аденоиды, глотку, гортань. Изучение респираторных проблем у детей остается актуальным в связи с необходимостью совершенствования тактики терапии и реабилитации после перенесенной инфекции. Острыми инфекциями верхних дыхательных путей ежегодно болеют порядка 23 млн детей, что составляет 52% от общей заболеваемости детей и подростков в возрасте 0–17 лет [9].

ЭТИОЛОГИЯ КАШЛЯ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Одним из наиболее частых симптомов ОРИ является кашель. Кашель (лат. *tussis*) – рефлекторный акт, который играет важную роль в очищении бронхолегочного дерева при самых разных причинах (воспаление, инородное тело и т. д.). Основная роль кашля – это восстановление проходимости дыхательных путей [1]. Он может быть *физиологическим*, когда при накоплении избыточного количества трахеобронхиального секрета мукоцилиарный аппарат осуществляет перемещение слизистой пленки со скоростью около 6 мм/мин, вынося из дыхательных путей частицы пыли, микрогранулы, клеточные элементы (мукоцилиарный клиренс). Такой кашель является нечастым, не имеет закономерностей, не сопровождается никакими другими патологическими симптомами. Есть *патологический* кашель, который может быть не только симптомом ОРИ. Существует огромный спектр сопутствующих заболеваний, при которых на фоне купирования проявлений респираторной инфекции кашель сохраняется от нескольких недель до нескольких месяцев, что требует от врача понимания этиотропной причины и патогенетических механизмов его развития для адекватного подбора препарата, так как в результате длительно нелеченого кашля могут возникнуть осложнения.

По литературным данным причин кашля насчитывается более 50, из них наиболее частые – это простудные заболевания, бронхиальная астма, гастроэзофагальный рефлюкс, инородные тела дыхательных путей, неврозоподобный кашель. Остальные причины встречаются значительно реже [10].

Кашлевой рефлекс у ребенка является врожденным, но способность эффективно откашливаться появляется только к 4–6 годам, когда происходит синхронизация всех реф-

лкторных составляющих кашля [11]. К этому возрасту также нормализуются реологические свойства мокроты. У детей в раннем возрасте мокрота более густая и липкая, что в совокупности с неэффективностью кашля и недостаточной адгезией бронхов приводит к непродуктивному кашлю, частому развитию такого осложнения, как пневмония.

В настоящее время выделяют следующие типы кашля [12]:

- по времени возникновения: утром, днем, вечером, ночью;
- по периодичности: частый, периодический, постоянный, приступообразный, безболезненный, безболезненный;
- по характеру: непродуктивный (сухой), продуктивный (влажный);
- по интенсивности: покашливание, легкий, сильный;
- по звучности: беззвучный, покашливание, грубый;
- по продолжительности: эпизодический, кратковременный, приступообразный, постоянный;
- по течению: острый – до 3 нед., подострый – от 4 до 8 нед., хронический – более 8 нед.

С целью облегчения общения с пациентом, получения информации о проблемах, вызванных кашлем, и установления наиболее вероятных причин его появления для врачей разработаны специальные вопросники. Например, в *табл. 1* представлен вопросник, разработанный в Клинике кашля (Cough Clinic National Health Service, University of Hull, Hull, UK) и предназначенный для установления наиболее вероятной причины хронического кашля пациента [13].

● **Таблица 1.** Вопросник для установления вероятной причины хронического кашля

● **Table 1.** Questionnaire to establish the probable cause of chronic cough

№	Вопрос	Предполагаемый диагноз
1	Кашель, связанный с приемом пищи (во время или сразу после еды)	ГЭРБ
2	Кашель, связанный с определенными продуктами	ГЭРБ
3	Кашель, когда вы встаете с постели по утрам	ГЭРБ
4	Кашель, вызванный пением или разговором (например, по телефону)	ГЭРБ
5	Охриплость или проблема с вашим голосом	ГЭРБ
6	Откашливание	ГЭРБ
7	Кашель после положения лежа	ГЭРБ
8	Изжога, боль в груди, диспепсия или отрыжка	ГЭРБ
9	Одышка или стеснение в груди в целом	Астма
10	Кашель после пробуждения ото сна	Астма
11	Одышка, когда нет кашля	Астма
12	Заложенность носа	Ринит
13	Избыточная слизь в горле или слизь капает вниз по задней части носооглотки	Ринит
14	Зуд в носу и (или) чихании	Ринит
15	Потеря обоняния	Ринит
16	Ощущение, что слизь стекает по задней части горла	Ринит

● **Таблица 2.** Характеристика кашля в зависимости от причины
 ● **Table 2.** Characteristics of cough according to cause

Причина кашля	Ритм кашля	Тембр кашля	Характер кашля	Длительность
Ларингит	Отдельные кашлевые толчки	Лающий, осиплый или беззвучный	Сухой, непродуктивный	Острый, до 3 недель
Аденоидит	Отдельные кашлевые толчки, особенно в положении лежа	Грубый	Сухой, непродуктивный, может быть влажным	Острый, до 2–3 недель
Трахеит, бронхит	Покашливание	Голос не изменен	Сухой, непродуктивный	Острый < 3 недель или подострый > 3 недель. Хронический > 8 недель
Легочно-бронхиальный кашель	Кашель в виде следующих друг за другом кашлевых толчков, повторяющихся с некоторыми промежутками	Короткий и осторожный при развитии плеврита или в начале крупозной пневмонии	Влажный с мокротой	Острый < 3 недель или подострый > 3 недель. Хронический > 8 недель
Инородное тело дыхательных путей	Приступообразный кашель	Интенсивный, звонкий	Сухой вначале, далее картина может измениться	Острый < 3 недель или подострый > 3 недель. Хронический > 8 недель
Коклюш	Приступообразный кашель	Звонкий, приступообразный, до рвоты, больше беспокоит ночью, в помещении	Сухой и непродуктивный	Острый < 3 недель или подострый > 3 недель. Хронический > 8 недель
Бронхиальная астма	Приступообразный кашель	Короткий, непродуктивный	Сухой, навязчивый, длительный во время приступа	Острый < 3 недель
Туберкулез	Покашливание	Голос не изменен	Сухой в начале заболевания, мокрота с примесью крови при появлении каверн	Хронический > 8 недель

В табл. 2 представлены признаки кашля в зависимости от причины [14]. При простудных заболеваниях кашель, как правило, продолжается весь день, с большей интенсивностью при перемене положения тела. Например, когда ребенок ложится спать, слизь, стекающая по задней стенке глотки, раздражает слизистую и вызывает более яркую картину кашля. Внезапно остро появившийся приступообразный непродуктивный кашель может быть первым проявлением приступа бронхиальной астмы при контакте с аллергеном (надо учитывать анамнез) или инородного тела дыхательных путей. Возникновение кашля при перемене положения тела или в момент физической нагрузки может быть проявлением вентильного инородного тела дыхательных путей. Усиление кашля по утрам после сна больше характерно для хронического бронхита, бронхоэктатической болезни, абсцесса легкого, когда после сна скапливается большое количество мокроты в просвете дыхательных путей. Непродуктивный ночной кашель чаще встречается у пациентов с хронической патологией сердечно-сосудистой системы. Однако у детей данный вариант встречается редко. Ночной кашель, малопродуктивный и приступообразный, может быть единственным симптомом гастроэзофагального рефлюкса или соответствовать аденоидиту / гипертрофии аденоидов у маленьких детей. При острых и хронических синуситах также может отмечаться отрывистый непродуктивный кашель, особенно при изменении положения тела и при физической нагрузке. Аллергический кашель возникает в любое время при контакте с аллергеном, как правило, он отрывистый, звонкий, непродуктивный, но может быть приступообразным и длительным. Для аллергического ринита и для астматиков часто характерно сезонное

появление кашля весной или осенью. Особого внимания заслуживает кашель, возникающий при коклюше: с репризами, непродуктивный, отрывистый, звонкий, приступообразный, может сопровождаться рвотой.

Отдельно следует отметить *психогенный кашель*. Обычно это сухой с металлическим оттенком кашель, который наблюдается только в дневное время и исчезает во сне, его отличительные особенности – регулярность и высокая частота (до 4–8 раз в минуту), прекращение во время еды и разговора. Психогенный кашель обычно возникает как реакция на стрессовые ситуации в семье и школе, становясь затем привычным, он часто начинается во время острого респираторного заболевания, довольно быстро приобретая описанный выше характер. У части детей такой кашель имеет характер тика и проявляется периодическими короткими тихими покашливаниями или поперхиваниями. Причиной закрепления кашлевого рефлекса у ребенка могут быть повышенная тревожность родителей, концентрация их внимания на респираторных симптомах.

По характеру мокроты можно предположить, о каком процессе идет речь: слизистая (белесоватая, прозрачная) часто соответствует ОРИ; гнойная (желто-зеленая, содержит много лейкоцитов) – бактериальные инфекции дыхательных путей (например, пневмония, плеврит); тягучая, стекловидная – бронхиальная астма; ржавого цвета часто соответствует сердечной недостаточности; с прожилками крови – рак легкого, туберкулез; розовая, пенная – отек легкого; гнойная, зловонная, в большом количестве – абсцесс легкого, бронхоэктазы.

У кашля могут быть как положительные, так и отрицательные функции. Кашель полезен у больных с хрониче-

скими заболеваниями легких, так как очищает дыхательные пути, но может быть вредным и нецелесообразным в случаях упорного течения, когда он утомляет больных, нарушает сон, питание, может привести к различным осложнениям. Поэтому врач должен уметь управлять кашлем, в одних случаях подавлять чрезмерный кашлевой рефлекс, в других – улучшать легочный клиренс. Только правильная диагностика болезни, вызвавшей кашель, определяет успех лечебных мероприятий. При заболеваниях сердечно-сосудистой системы это прежде всего терапия сердечной недостаточности, при гастроэзофагеальном рефлюксе – использование ингибиторов протонной помпы, антацидных препаратов, средств, регулирующих моторику желудочно-кишечного тракта. Патология лор-органов требует активной комплексной терапии синуситов, аллергических и неаллергических ринитов [12].

Рекомендации по немедикаментозной терапии базируются на рекомендациях Европейского респираторного общества [15], GOLD (2003) [16].

Советы пациенту и его семье:

1. Обеспечить:

- покой физический (дозированные физические нагрузки – ходьба, дыхательная гимнастика, сон не менее 8 ч в сутки) и психоэмоциональный (лечебно-охранительный режим для пациента);
- питьевой режим: чай, сок, молоко, негазированные щелочные минеральные воды;
- пищевой (нутритивный) режим – дробное питание 4–6 раз в день малыми порциями с преобладанием легкоусвояемых белков и небольшим ограничением углеводов, сбалансированный по витаминам и микроэлементам;
- уют (теплое помещение с температурой воздуха 20–22 °C при градиенте температур не более 2–3 °C);
- оптимальную влажность воздуха не менее 70–80%;
- возможность откашливаться, что способствует очищению бронхов;
- ингаляции и увлажнение слизистой носа, в т. ч. с помощью небулайзера;
- доступ чистого свежего воздуха (сквозное проветривание в течение 10–15 мин 2–3 раза в день во время отсутствия в нем больного);
- инсоляцию помещения прямыми солнечными лучами не менее 3–4 ч в сутки через чистые стекла окон (по возможности);
- горячие ножные ванны, периодически подливая горячую воду (температура воды не выше 42–43 °C) (при отсутствии у ребенка температуры – *Примеч. авт.*);
- адекватную сезону и погоде одежду;
- минимизацию воздействия неустраняемых патогенных факторов.

2. Исключить:

- резкую смену температур (например, быстрый выход из теплого помещения на мороз);
- нахождение пациента в помещении, где проводится испарение химических продуктов (аэрозолей, средств для мытья посуды, порошков).

ФАРМАКОТЕРАПИЯ КАШЛЯ

Лекарственная терапия кашля проводится в соответствии со стандартами лечения причинной нозологии. Золотой стандарт в оценке правильного диагноза у больного кашлем – успешное применение специфической терапии. Эмпирическая терапия кашля, как правило, бывает малоэффективной. Часто лечение, направленное на основное заболевание, приводит к уменьшению и прекращению кашля. Имеет смысл подавлять лишь кашель, вызываемый сухим воспалением слизистой дыхательных путей, например, при ларингите, при раздражении плевры, в ситуациях, которые приводят к нарушению активности и качества жизни пациента. В тех же случаях, когда кашель ведет к удалению мокроты, подавлять его нецелесообразно и даже опасно. Важно разъяснять родителям, что кашель – это защитная реакция, направленная на очищение дыхательных путей в условиях гиперсекреции слизи и снижения эффективности мукоцилиарного клиренса.

Лекарственные средства, оказывающие *прямое противокашлевое действие*, разделяются на следующие группы (уровень доказательности В) [17]:

1. Лекарственные препараты центрального действия, вызывающие торможение кашлевого центра:

- наркотические противокашлевые препараты, например, кодеинсодержащие средства (имеют ограниченное применение в педиатрии);
- ненаркотические противокашлевые препараты (глюцина гидрохлорид, бутамирата цитрат и др.);

2. Лекарственные препараты периферического действия, снижающие чувствительность кашлевых афферентных рецепторов, действующие на слизистую дыхательных путей (например, преноксдиазин);

3. Препараты комбинированного действия, в состав которых входят несколько компонентов одновременно (например, гвайфенезин, бромгексин и сальбутамол).

При лечении длительного сухого спастического кашля используются *бронхолитики* (бронходилататоры, расширяющие просвет бронхов), которые эффективно влияют на легочный клиренс, улучшая выведение мокроты (уровень доказательности А) [18–20]: сальбутамол, фенотерол, ипратропия бромид и др.

Широкое применение находят и *мукоактивные препараты*, которые долгое время носили название отхаркивающих, затем секретомоторных. Основная цель их применения – это облегчение выведения мокроты из просвета бронхиального дерева, что способствует уменьшению кашля и улучшению субъективного состояния больных. Эффективное отхаркивание уменьшает риск возникновения бронхиальной инфекции, а также препятствует обострению хронического процесса. К мукоактивным препаратам относятся *муколитические средства* (уровень доказательности А) [21], которые нормализуют секрецию бронхиального секрета и тем самым улучшают выведение слизи из бронхов. Применяются при заболеваниях верхних дыхательных путей с выделением слизистого и слизисто-гнойного секрета и при заболеваниях нижних дыхательных путей, как острых (трахеит,

бронхит, пневмония), так и хронических (хронический бронхит, бронхиальная астма, муковисцидоз), например, препараты на основе N-ацетилцистеина. Однако использование муколитиков у детей до 3 лет не всегда оправдано, так как в этом возрасте у них еще недостаточно сформирована эвакуаторная функция легких. Кроме этого, есть и *мукорегуляторы* – препараты, регулирующие выработку секрета железистыми клетками, нормализуя их секреторную функцию независимо от их исходного патологического состояния. Это препараты на основе карбоцистеина. Механизм действия – нормализация соотношения сиаломуцинов и фукомуцинов (уровень доказательности А) [22, 23].

По рекомендациям Всемирной организации здравоохранения при банальных острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ), не требующих специфического лечения, при лечении неосложненного кашля применяются *грудные сборы от кашля* (уровень доказательности С). Грудной сбор – набор целебных трав, отвар которых способствует облегчению выведения мокроты. Средства природного происхождения издавна используются для лечения различных видов кашля и доказали свою эффективность временем. В отличие от химиотерапевтических средств, они не обладают значительными токсическими и побочными действиями, тогда как в аннотациях к химическим средствам мы находим значительный список побочных эффектов и противопоказаний. Например, для препарата Бромгексин сказано, что побочные действия возможны со стороны пищеварительной системы: диспептические явления, транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз, обострение язвенной болезни; со стороны ЦНС – головная боль, головокружение; дерматологические реакции – кожная сыпь. Далее следует предупреждение о том, что нужно с осторожностью применять препарат у беременных, при кормлении грудью, у пациентов с нарушением функции почек и печени, с язвенной болезнью и кровотечением и противопоказание к применению детям до 2 лет¹.

Традиционно используются грудные сборы, в состав которых входят алтей, душица, мать-и-мачеха, подорожник, солодка, шалфей, анис, сосновые почки, фенхель, чабрец, липа, мята, сосновые почки, календула, медуница и др.

Лекарственные растения могут применяться для восстановления и поддержания защитных барьеров верхних дыхательных путей, усиления образования и выделения защитной слизи, разжижения и отхождения мокроты, а также для усиления антисептического, противовирусного, противомикробного, антигипоксического действий основного лечения [24, 25].

Выраженным противовоспалительным, антигипоксическим, бронхорасширяющим и отхаркивающим действиями обладает ряд эфирных масел, например, камфорное, масло тимьяна, масло кардамона и др.

Однако существенным недостатком использования средств растительного происхождения являются отсутствие контролируемых клинических исследований по их

применению, а также возможное возникновение аллергических реакций на них, особенно у детей с отягощенным аллергоанамнезом.

При выборе препарата для лечения кашля у детей необходимо учитывать безопасность его применения в педиатрической популяции. Целесообразно использование препаратов, влияющих одновременно на ключевые причины возникновения кашля, в частности на воспаление слизистой оболочки респираторного тракта [26]. Кроме этого, надо обязательно учитывать возраст ребенка. У маленьких детей активная моторика бронхов недостаточна из-за слабого развития мышц и незрелости мерцательного эпителия. У них слабо развит кашлевой рефлекс: незаконченная миелинизация блуждающего нерва и незрелость дыхательной мускулатуры обуславливают слабость кашлевого толчка [27, 28]. Наличие у детей большого количества слизистых желез в трахее и бронхах приводит к повышенной выработке секрета при слаборазвитой дренажной функции [28]. Поэтому лечение кашля при ОРВИ необходимо начинать на ранней стадии заболевания, когда в патогенезе доминирует воспаление. Купирование кашля в начале заболевания позволяет избежать в дальнейшем назначения муколитических препаратов и снизить риск развития осложнений. Необоснованное применение муколитиков может привести к обильному выделению мокроты вплоть до развития синдрома заболачивания, что особенно актуально для детей младшего возраста [29].

В начале развития кашля часто назначают противокашлевые препараты центрального действия, которые тормозят кашлевой рефлекс, угнетая кашлевой центр в головном мозге. Эти препараты не влияют на патогенез кашля. Подавление кашлевого рефлекса препятствует эвакуации слизи и инфекционных агентов из дыхательных путей, что может вызывать пролонгацию наличия кашля и дальнейшее его прогрессирование в виде развития бронхитов и пневмонии [29].

Одним из современных препаратов для лечения кашля является зарегистрированный в России препарат Стодаль. Необходимо подчеркнуть, что Стодаль – это препарат, который благодаря своему составу обладает комплексным противокашлевым, противовоспалительным и антимикробным действиями [30–33]. При этом кашель, как правило, купируется к 7-м суткам от начала лечения, что очень актуально для детей, у которых в анамнезе отмечаются ОРВИ с длительным затяжным кашлем более 3 нед. [34]. Избирательность и целенаправленность лечения различных видов кашля обусловлены действием компонентов, которые входят в состав данного препарата. Например, *Rumex crispus* (щавель курчавый) действует при сухом навязчивом кашле, мешающем спать; *Antimonium tartaricum* (рвотный камень) – при наличии мокроты, но затрудненном откашливании; *Pulsatilla* (прострел) – при влажном кашле днем и сухом кашле ночью с катаральными явлениями; *Ipeca* (ипекакуана) – при влажном кашле с трудно отделяемой мокротой. Кроме этого, Стодаль обладает противовоспалительным, отхаркивающим, секретолитическим, бронхолитическим действиями, оказывает значительное

¹ Реестр лекарственных средств. Бромгексин (*Bromhexine*). Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_115.htm.

влияние на восстановление мукоцилиарного транспорта и защитных барьеров верхних дыхательных путей, тогда как данные свойства практически отсутствуют у химиотерапевтических препаратов [31–33].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Эффективность препарата доказана в ряде рандомизированных контролируемых исследований на более чем 700 пациентах разного возраста.

Особо стоит отметить результаты итальянского исследования, опубликованного в 2013 г. [35]. Это двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с уровнем доказательности А (самым высоким). В этом исследовании лечение получали пациенты с кашлем при ОРВИ в течение недели. В качестве плацебо использовали сироп глюкозы, схожий по цвету и вкусу с сиропом Стодал. Пациенты были разделены на 2 группы по 40 чел., в каждой группе фиксировали характер кашля, его интенсивность и продолжительность. Одна группа пациентов получала плацебо, другая – Стодал. При помощи вискозиметра измеряли вязкость мокроты, и это давало объективные данные о характере мокроты. Оказалось, что у всех пациентов, получавших Стодал, тяжесть кашля была намного ниже; интенсивность кашля быстро снижалась как днем, так и ночью; мокрота становилась менее густой, соответственно, легче отходила, и кашель купировался к 7-му дню практически у всех пациентов, чего не было отмечено в группе плацебо. Это позволило заключить, что Стодал является эффективным противокашлевым средством, интенсивно разжижает мокроту, уменьшает интенсивность кашля, препятствует распространению патологического процесса в дыхательных путях, что является профилактикой осложнений. Установлен факт, что после кашля при бронхите часто развивается пневмония, если кашель не лечить или лечить неэффективно. Влияние препарата на сдерживание развития бактериальной пневмонии обусловлено также тем, что в состав препарата входят *Rumex crispus* (щавель курчавый), *Drosera* (росянка). По отношению к данным компонентам была продемонстрирована антимикробная активность *in vitro* [36, 37] против грамположительных и грамотрицательных бактерий. Аналогичным образом *Spongia tosta* (морская губка, также входит в состав препарата) продуцирует антимикробные молекулы, способные ингибировать бактериальный макромолекулярный синтез и агрегацию в биопленки [38, 39]. Соответственно, сироп Стодал, используемый в этом исследовании, может помочь предотвратить возникновение бактериальных суперинфекций.

Есть и другие исследования, в т. ч. и российские, например, выполненные под руководством профессоров О.В. Зайцевой, Н.А. Геппе, Б.М. Блохина, А.Л. Заплатникова [29, 30, 34, 40].

Н.А. Геппе и др. проводили исследование препарата Стодал vs амброксол/карбоцистеин при лечении детей с кашлем на фоне ОРВИ. Терапевтический эффект на фоне терапии сиропом Стодал был более выражен с 1-го дня лечения, и к 7-му дню показатели были сопоставимы с контрольной группой муколитиков либо превышали их. В группе пациентов, принимавших Стодал, кашель исчезал

в 98% случаев к 7-му дню лечения. В контрольной группе через 7 дней терапии все еще сохранялся приступообразный сухой кашель у 10% пациентов, у 20% детей – остаточный кашель. Стодал продемонстрировал преимущества, что обусловлено его комплексным противовоспалительным, противокашлевым и противомикробным действиями [30].

В исследовании, проведенном А.Л. Заплатниковым и др., сравнивали клиническую эффективность препарата Стодал и кодеинсодержащего лекарственного средства у 61 ребенка дошкольного возраста с частым интенсивным непродуктивным кашлем на фоне ОРВИ. Было показано, что в основной группе (принимавшей Стодал) ночной кашель был купирован к концу 5-го дня терапии, в группе сравнения (принимавшей кодеинсодержащий препарат) – только на 7-е сутки. Более быстрое уменьшение эпизодов кашля в ночное время позволило нормализовать сон у детей, принимавших препарат Стодал [40].

Результаты неинтервенционного многоцентрового проспективного наблюдательного нерандомизированного клинического исследования по оценке эффективности и безопасности препарата Стодал у 1000 детей в возрасте от 2 до 7 лет с кашлем на фоне ОРВИ легкой и средней тяжести с высокой статистической значимостью показали, что применение сиропа Стодал в первые дни возникновения кашля сокращает сроки его лечения до 7 дней у 98% детей [34].

Стодал используется во многих странах, он хорошо знаком врачам и в Америке, и в Европе. В США он известен под названием Честел (Chestal), в Канаде, Португалии, Польше, Швейцарии, Австрии зарегистрирован как Стодал (Stodal).

Выпускается препарат в виде сиропа, его назначают при кашле на фоне ОРВИ. Можно применять с рождения. Детям любого возраста дозировка составляет по 5 мл с помощью мерного колпачка 3–5 раз в день. Подавляющему большинству детей нравится карамельный вкус сиропа Стодал. Информация о побочных действиях препарата на настоящий момент не зарегистрирована². Как профилактическое средство Стодал не используется, он назначается только при кашле или когда появляются предвестники кашля: першение в носоглотке, в гортани, когда пациент жалуется, что есть стеснение в груди и тяжело дышать, что хочется покашлять, а кашля нет. На этом этапе препарат Стодал уже можно назначать, и чем раньше он назначен, тем выше его эффективность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для лечения детей надо выбирать самое лучшее. Это должны быть препараты, которые имеют доказанную эффективность и безопасность, а главное – они должны быть зарегистрированы к применению в РФ. Все вышесказанное относится к препарату Стодал.



Поступила / Received 04.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 25.09.2021
Принята в печать / Accepted 27.09.2021

² Инструкция по медицинскому применению препарата Стодал П N015706/01-050609.

Список литературы

- Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. *Инфекционные болезни у детей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 688 с.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V et al. Global and Regional Mortality from 235 Causes of Death for 20 Age Groups in 1990 and 2010: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095–2128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0).
- Холодова И.Н. Профилактика гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в период сезонного подъема заболеваемости. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2020;(3):47–51. Режим доступа: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2020/ped2020_3/profilaktika-grippa-i-ostrykh-respiratornykh-virusnykh-infektsiy-v-period-sezonnogo-podema-zabolevael1/.
- Van Duijn H, Kuyvenhoven M, Welschen I, den Ouden H, Slootweg A., Verheij T. Patients' and Doctors' Views on Respiratory Tract Symptoms. *Scand J Prim Health Care*. 2002;20(4):201–202. <https://doi.org/10.1080/028134302321004836>.
- Крюков А.И., Хамзалиева Р.Б., Захарова А.Ф., Изотова Г.Н. Показатели заболеваемости и качества оказания амбулаторной помощи лор-больным с патологией уха и ВДП. *Российская оториноларингология*. 2008;(1):117–120. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22566159>.
- Холодова И.Н. Лечение инфекций верхних дыхательных путей, сопровождающихся развитием острого тонзиллофарингита у детей. *РМЖ*. 2019;(8):44–48. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Lechenie_infekcii_verhnyh_dyhatelnyh_putey_soprovoghdaysushih-sya_razvitiem_ostrogo_tonzillofaringita_u_detey/.
- Posfay-Barbe K.M. Infections in Pediatrics: Old and New Diseases. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13654. <https://doi.org/10.4414/smw.2012.13654>.
- Carapetis J.R., Steer A.C., Mulholland E.K., Weber M. The Global Burden of Group A Streptococcal Diseases. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(11):685–694. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70267-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70267-X).
- Шаповал И.Н., Никитина С.Ю., Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М., Кириллова Г.Н. и др. *Здравоохранение в России. 2019*. М.: Росстат; 2019. 170 с. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooхран-2019.pdf>.
- Нисевич Л., Намазова Н., Волков К., Важнова И., Ботвиньева В., Зубкова И., Филянская Е. Всегда ли необходимы антибиотики для лечения затяжного кашля у детей? *Педиатрическая фармакология*. 2008;5(3):64–71. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/859>.
- Симонова О.И. Детский кашель: особенности патогенеза и терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(3):34–42. <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i3.294>.
- Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. *Кашель*. 3-е изд. М.: Человек и лекарство; 2014. 105 с.
- Everett C.F., Morice A.H. Clinical History in Gastroesophageal Cough. *Respir Med*. 2007;101(2):345–348. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.05.006>.
- Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Холодова И.Н., Бережная И.В. *Кашель у детей: причины и лечение*. М.; 2015. 52 с.
- Irwin R.S., Baumann M.H., Bolser D.C., Boulet L.P., Braman S.S., Brightling C.E. et al. Diagnosis and Management of Cough Executive Summary: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2006;129(1 Suppl):1S–23S. https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.1S.
- Чучалин А.Г. (ред.). *Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2006 г.)*. М.: Атмосфера; 2007. 96 с. Режим доступа: http://atm-press.ru/wp-content/uploads/2018/03/GOLD_2006_RUS.pdf.
- Zhang Z.Q., Wu Q.Q., Huang X.M., Lu H. Prevention of Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants by Antenatal Amboxol: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Perinatol*. 2013;30(7):529–536. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1329684>.
- Pluim B.M., de Hon O., Staal J.B., Limpens J., Kuipers H., Overbeek S.E. et al. β_2 -Agonists and Physical Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sports Med*. 2011;41(1):39–57. <https://doi.org/10.2165/11537540-000000000-00000>.
- Stockley R.A., Whitehead P.J., Williams M.R. Improved Outcomes in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treated with Salmeterol Compared with Placebo/Usual Therapy: Results of a Meta-Analysis. *Respir Res*. 2006;7(1):147. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-7-147>.
- Castro-Rodriguez J.A., Rodrigo G.J. Efficacy of Inhaled Corticosteroids in Infants and Preschoolers with Recurrent Wheezing and Asthma: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Pediatrics*. 2009;123(3):e519–e525. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2867>.
- Shen Y., Cai W., Lei S., Zhang Z. Effect of High/Low Dose N-Acetylcysteine on Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD*. 2014;11(3):351–358. <https://doi.org/10.3109/15412555.2013.858315>.
- Wu X., Li S., Zhang J., Zhang Y., Han L., Deng Q., Wan X. Meta-Analysis of High Doses of Ambroxol Treatment for Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome Based on Randomized Controlled Trials. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(11):1199–1206. <https://doi.org/10.1002/jcph.389>.
- Chalumeau M., Duijvestijn Y.C. Acetylcysteine and Carbocysteine for Acute Upper and Lower Respiratory Tract Infections in Paediatric Patients without Chronic Broncho-Pulmonary Disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD003124. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003124.pub4>.
- Jefferson T., Jones M.A., Doshi P., Del Mar C.B., Hama R., Thompson M.J. et al. Neuraminidase Inhibitors for Preventing and Treating Influenza in Healthy Adults and Children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD008965. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008965.pub4>.
- Rouhi H., Ganji F., Nasri H. Effects of Ginger on the Improvement of Asthma [The Evaluation of Its Treatment Effects]. *Pak J Nutr*. 2006;5(4):373–376. <https://doi.org/10.3923/pjn.2006.373.376>.
- Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Зайцева С.В., Куликова Е.В., Кузнецов Г.Б., Муртазаева О.А. и др. Опыт применения натуропатического препарата Стодал у детей с острыми респираторными заболеваниями. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2016;95(3):158–163. Режим доступа: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/352/2016_3_4642.pdf.
- Мелехина Е.В., Чугунова О.Л., Горелов А.В., Музыка А.Д., Усенко Д.В., Каражас Н.В. и др. Тактика ведения детей с затяжным кашлем. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(1):110–120. Режим доступа: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/14>.
- Canning B.J. Anatomy and Neurophysiology of the Cough Reflex: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2006;129(1 Suppl):33S–47S. https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.33S.
- Блохин Б.М., Лобушкова И.П. Лечение кашля при острых респираторных заболеваниях у детей. *Доктор.Ру*. 2019;(5):15–18. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-160-5-15-18>.
- Генне Н.А., Фарбер И.М., Великорецкая М.Д., Кондюрина Е.Г., Кожевников Т.Н., Сорока Н.Д. и др. Новое в терапии кашля при острых респираторных заболеваниях в педиатрической практике. *Лечащий врач*. 2017;(9):86–90. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/9/15436810>.
- Allaert F.A., Villet S., Vincent S., Sauve L. Observational Study on the Dispensing of Cough Syrups to Children with Acute Cough by Community Pharmacists in France. *Minerva Pediatr*. 2018;70(2):117–126. <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.17.04752-1>.
- Селькова Е.П., Лапицкая А.С., Гудова Н.В., Радиг Е.Ю., Ермилова Н.В. Тактика лечения непродуктивного кашля у детей при заболеваниях респираторного тракта вирусной этиологии. *Лечащий врач*. 2013;(8):99–103. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2013/08/15435792>.
- Холодова И.Н., Сырвева Т.Н. Средства природного происхождения при лечении кашля у детей. *ММА «МедиаМедика». Ученый журнал педиатр*. 2015;(4):24.
- Блохин Б.М., Лобушкова И.П., Суюндукова А.С., Прохорова А.Д. Возможности терапии кашля у детей с острой респираторной инфекцией. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(4):117–126. Режим доступа: <http://pediatrajournal.ru/archive?show=377§ion=5953>.
- Zanasi A., Mazzolini M., Tursi F., Morselli-Labate A.M., Paccapelo A., Lecchi M. Homeopathic Medicine for Acute Cough in Upper Respiratory Tract Infections and Acute Bronchitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Pulm Pharmacol Ther*. 2014;27(1):102–108. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2013.05.007>.
- Yildirim A., Mavi A., Kara A.A. Determination of Antioxidant and Antimicrobial Activities of Rumex crispus L. extracts. *J Agric Food Chem*. 2001;49(8):4083–4089. <https://doi.org/10.1021/jf0103572>.
- Didry N., Dubreuil L., Trotin F., Pinkas M. Antimicrobial Activity of Aerial Parts of *Drosera peltata* Smith on Oral Bacteria. *J Ethnopharmacol*. 1998;60(1):91–96. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(97\)00129-3](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(97)00129-3).
- Singh M.P., Kong F., Janso J.E., Arias D.A., Suarez P.A., Bernan V.S. et al. Novel Alaphayrones Produced by a Marine Pseudomonas sp. F92S91: Taxonomy and Biological Activities. *J Antibiot*. 2003;56(12):1033–1044. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.56.1033>.
- Stowe S.D., Richards J.J., Tucker A.T., Thompson R., Melander C., Cavanagh J. Anti-Biofilm Compounds Derived from Marine Sponges. *Mar Drugs*. 2011;9(10):2010–2035. <https://doi.org/10.3390/md9102010>.
- Короид Н.В., Заплатников А.Л., Мингалимова Г.А., Глухарева Н.С. Внебольничные пневмонии у детей: диагностика и лечение. *РМЖ*. 2011;(22):1365–1370. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Vnebolynichnye_pnevmonii_u_detey_diagnostika_i_lechenie/.

References

- Uchaykin V.F., Nisevich N.I., Shamsheva O.V. *Infectious Diseases in Children*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 688 p. (In Russ.).
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V et al. Global and Regional Mortality from 235 Causes of Death for 20 Age Groups in 1990 and 2010: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095–2128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0).
- Kholodova I. N. Prevention of Influenza and Acute Respiratory Viral Infections during the Seasonal Increase in Morbidity. *Pediatriya. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum*. 2020;(3):47–51. (In Russ.) Available at: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2020/ped2020_3/profilaktika-grippa-i-ostrykh-respiratornykh-virusnykh-infektsiy-v-period-sezonnogo-podema-zabolevael1/.

4. Van Duijn H., Kuyvenhoven M., Welschen I., den Ouden H., Slootweg A., Verheij T. Patients' and Doctors' Views on Respiratory Tract Symptoms. *Scand J Prim Health Care*. 2002;20(4):201–202. <https://doi.org/10.1080/028134302321004836>.
5. Kryukov A. I., Khamzalieva R. B., Zakharova A. F., Izotova G. N. Indicators of Morbidity and Quality of Outpatient Care for Patients with Ear Pathology and Upper Respiratory Tract. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2008;(1):117–120. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22566159>.
6. Kholodova I. N. Treatment of Upper Respiratory Tract Infections Accompanied by the Development of Acute Tonsillopharyngitis in Children. *RMZh = RMJ*. 2019;(8):44–48. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Lechenie_infekciy_verhnyh_dyhatelnyh_putey_soprovozhd-ayuschihsvyazivaniem_ostrogo_tonzillofaringita_u_detey.
7. Posfay-Barbe K.M. Infections in Pediatrics: Old and New Diseases. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13654. <https://doi.org/10.4414/sm.w.2012.13654>.
8. Carapetis J.R., Steer A.C., Mulholland E.K., Weber M. The Global Burden of Group A Streptococcal Diseases. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(11):685–694. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70267-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70267-X).
9. Shapoval I.N., Nikitina S.Yu., Ageeva L.I., Alexandrova G.A., Zaichenko N.M., Kirillova G.N. et al. *Health Care in Russia*. 2019. Moscow: Rosstat; 2019. 170 p. (In Russ.) Available at: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoozhran-2019.pdf>.
10. Nisevich L., Namazova L., Volkov K., Vazhnova I., Botvinova V., Zubkova I., Filyanskaya E. Are the Antibiotics Always Necessary for the Treatment of the Chronic Cough among Children? *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2008;5(3):64–71. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/859>.
11. Simonova O.I. Children's Cough: Features of Pathogenesis and Therapy. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2012;11(3):34–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i3.294>.
12. Chuchalin A.G., Abrosimov V.N. *The Cough*. 3rd ed. Moscow: Chelovek i lekarstvo; 2014. 105 p. (In Russ.).
13. Everett C.F., Morice A.H. Clinical History in Gastroesophageal Cough. *Respir Med*. 2007;101(2):345–348. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.05.006>.
14. Zakharova I.N., Zaplatnikov A.L., Kholodova I.N., Berezhnaya I.V. *Cough in Children: Causes and Treatment*. Moscow; 2015. 52 p. (In Russ.).
15. Irwin R.S., Baumann M.H., Bolser D.C., Boulet L.P., Braman S.S., Brightling C.E. et al. Diagnosis and Management of Cough Executive Summary: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2006;129(1 Suppl):1S–23S. https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.1S.
16. Chuchalin A.G. (ed.). *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2006)*. Moscow: Atmosfera; 2007. 96 p. (In Russ.) Available at: http://atm-press.ru/wp-content/uploads/2018/03/GOLD_2006_RUS.pdf.
17. Zhang Z.Q., Wu Q.Q., Huang X.M., Lu H. Prevention of Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants by Antenatal Ambroxol: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Perinatol*. 2013;30(7):529–536. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1329684>.
18. Pluijm B.M., de Hon O., Staal J.B., Limpens J., Kuipers H., Overbeek S.E. et al. β_2 -Agonists and Physical Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sports Med*. 2011;41(1):39–57. <https://doi.org/10.2165/11537540-000000000-00000>.
19. Stockley R.A., Whitehead P.J., Williams M.R. Improved Outcomes in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treated with Salmeterol Compared with Placebo/Usual Therapy: Results of a Meta-Analysis. *Respir Res*. 2006;7(1):147. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-7-147>.
20. Castro-Rodriguez J.A., Rodrigo G.J. Efficacy of Inhaled Corticosteroids in Infants and Preschoolers with Recurrent Wheezing and Asthma: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Pediatrics*. 2009;123(3):e519–e525. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2867>.
21. Shen Y., Cai W., Lei S., Zhang Z. Effect of High/Low Dose N-Acetylcysteine on Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD*. 2014;11(3):351–358. <https://doi.org/10.3109/15412555.2013.858315>.
22. Wu X., Li S., Zhang J., Zhang Y., Han L., Deng Q., Wan X. Meta-Analysis of High Doses of Ambroxol Treatment for Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome Based on Randomized Controlled Trials. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(11):1199–1206. <https://doi.org/10.1002/jcph.389>.
23. Chalumeau M., Duijvestijn Y.C. Acetylcysteine and Carbocysteine for Acute Upper and Lower Respiratory Tract Infections in Paediatric Patients without Chronic Broncho-Pulmonary Disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):CD003124. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003124.pub4>.
24. Jefferson T., Jones M.A., Doshi P., Del Mar C.B., Hama R., Thompson M.J. et al. Neuraminidase Inhibitors for Preventing and Treating Influenza in Healthy Adults and Children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD008965. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008965.pub4>.
25. Rouhi H., Ganji F., Nasri H. Effects of Ginger on the Improvement of Asthma [The Evaluation of Its Treatment Effects]. *Pak J Nutr*. 2006;5(4):373–376. <https://doi.org/10.3923/pjn.2006.373.376>.
26. Lokshina E.E., Zaitseva O.V., Zaitseva S.V., Kulikova E.V., Kuznetsov G.B., Murtazayeva O.A. et al. Experience of Using the Naturopathic Drug Stodal in Children with Acute Respiratory Diseases. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2016;95(3):158–163. (In Russ.) Available at: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/352/2016_3_4642.pdf.
27. Melekina E.V., Chugunova O.L., Gorelov A.V., Muzyka A.D., Usenko D.V., Karazhas N.V. et al. Management tactics for children with persistent cough. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(1):110–120. (In Russ.) Available at: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/14>.
28. Canning B.J. Anatomy and Neurophysiology of the Cough Reflex: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2006;129(1 Suppl):33S–47S. https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.33S.
29. Blokhin B.M., Lobushkova I.P. Treatment of Cough in Acute Respiratory Diseases in Children. *Doktor.Ru*. 2019;(5):15–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-160-5-15-18>.
30. Geppe N.A., Farber I.M., Velikoretskaya M.D., Kondyurina E.G., Kozhevnikova T.N., Soroka N.D. et al. New in the Treatment of Cough in Acute Respiratory Diseases in Pediatric Practice. *Lechashchiy vrach*. 2017;(9):86–90. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/9/15436810>.
31. Allaert F.A., Villet S., Vincent S., Sauve L. Observational Study on the Dispensing of Cough Syrups to Children with Acute Cough by Community Pharmacists in France. *Minerva Pediatr*. 2018;70(2):117–126. <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.17.04752-1>.
32. Selkova E. P., Lapitskaya A. S., Gudova N.V., Radtsig E.Yu., Ermilova N.V. Tactics of Treatment of Unproductive Cough in Children with Diseases of the Respiratory Tract of Viral Etiology. *Lechashchiy vrach*. 2013;(8):99–103. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2013/08/15435792>.
33. Kholodova I.N., Syryeva T.N. Natural Remedies for the Treatment of Cough in Children. *MMA "Mediamedika". Uchastkovyy pediatr = District Pediatrician*. 2015;(4):24. (In Russ.).
34. Blokhin B.M., Lobushkova I.P., Suyundukova A.S., Prokhorova A.D. The Possibilities of Cough Therapy in Children with Acute Respiratory Infection. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2020;99(4):117–126. Available at: <http://pediatriajournal.ru/archive?show=377§ion=5953>.
35. Zanasi A., Mazzolini M., Tursi F., Morselli-Labate A.M., Paccapelo A., Lecchi M. Homeopathic Medicine for Acute Cough in Upper Respiratory Tract Infections and Acute Bronchitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Pulm Pharmacol Ther*. 2014;27(1):102–108. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2013.05.007>.
36. Yildirim A., Mavi A., Kara A.A. Determination of Antioxidant and Antimicrobial Activities of Rumex crispus L. extracts. *J Agric Food Chem*. 2001;49(8):4083–4089. <https://doi.org/10.1021/jf0103572>.
37. Didry N., Dubreuil L., Trotin F., Pinkas M. Antimicrobial Activity of Aerial Parts of *Drosera peltata* Smith on Oral Bacteria. *J Ethnopharmacol*. 1998;60(1):91–96. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(97\)00129-3](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(97)00129-3).
38. Singh M.P., Kong F., Janso J.E., Arias D.A., Suarez P.A., Bernan V.S. et al. Novel Alkylpyrones Produced by a Marine Pseudomonas sp. F92591: Taxonomy and Biological Activities. *J Antibiot*. 2003;56(12):1033–1044. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.56.1033>.
39. Stowe S.D., Richards J.J., Tucker A.T., Thompson R., Melander C., Cavanagh J. Anti-Biofilm Compounds Derived from Marine Sponges. *Mar Drugs*. 2011;9(10):2010–2035. <https://doi.org/10.3390/md9102010>.
40. Koroid N.V., Platnikov A.L., Mingalimova G.A., Glukhareva N.S. Community-Acquired Pneumonia in Children: Diagnosis And treatment. *RMZh = RMJ*. 2011;(22):1365–1370. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/nebolynichnye_pnevmonii_u_detey_diagnostika_i_lechenie/.

Информация об авторе:

Холодова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; chin5@yandex.ru

Information about the author:

Irina N. Kholodova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Pediatrics named after G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; chin5@yandex.ru

Иммунопрофилактика гриппа, острых и рекуррентных респираторных инфекций в период пандемии COVID-19

А.А. Гирина¹, А.Л. Заплатников^{2✉}, zaplatnikov@mail.ru, Е.И. Бурцева³, В.И. Свиницкая², И.Д. Майкова⁴, Н.Ф. Дубовец⁴, Н.В. Короид⁴, И.В. Леписева⁵, А.Э. Восканян², Д.Н. Ткачева², А.Д. Панова³, С.А. Моторный⁶

¹ Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40

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

³ Институт вирусологии им. Д.И. Иванковского, Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, д. 16

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

⁵ Детская республиканская больница; 185000, Россия, Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58

⁶ Центр профилактики и борьбы со СПИД; 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Гагарина, д. 106, корп. 2

Резюме

В статье отмечены особенности прошедшего эпидемического сезона (2020–2021 гг.) в виде крайне низкой активности вирусов гриппа при сохраняющемся доминировании SARS-CoV-2 в этиологической структуре острых респираторных вирусных инфекций. Представлены собственные данные, свидетельствующие о гетерогенности SARS-CoV-2 (Alpha, Delta, B.1.1.317, B.1.1.397, B.1.1.523), выделенных от госпитализированных пациентов в г. Москве. Установлено возрастание этиологической роли бокавируса, альфа-коронавирусов и метапневмовируса при уменьшении частоты выделения вирусов парагриппа, аденовирусов, риновирусов и респираторно-синцитиального вируса. Отмечено необычное смещение периода максимальной активности респираторно-синцитиального вируса на 20-ю нед. 2021 г. Акцентировано внимание на необходимости в период продолжающейся пандемии COVID-19 проводить в полном объеме работу по иммунизации детей в рамках Национального календаря прививок, также подчеркнута роль обязательной ежегодной вакцинации против гриппа. Отмечено, что максимальный защитный эффект иммунопрофилактики гриппа острых и рекуррентных респираторных инфекций может достигаться при комбинации вакцинации с бактериальными лизатами. Представлен обзор литературы и собственные данные, свидетельствующие о безопасности, хорошей переносимости и высокой клинико-иммунологической эффективности поливалентного механического бактериального лизата по предупреждению острых и рекуррентных респираторных инфекций у детей. Показано, что применение поливалентного механического бактериального лизата в предвакцинальный период позволяет существенно сократить частоту интеркуррентных инфекций, что уменьшает число временных медицинских отводов и увеличивает охват прививками против гриппа в организованном коллективе до 85,1%. Обсуждается роль тренированного иммунитета в качестве одного из возможных механизмов, обеспечивающих неспецифическую иммунопрофилактику при противогриппозной вакцинации и использовании бактериальных лизатов.

Ключевые слова: вакцинация, грипп, неспецифическая иммунопрофилактика, новая коронавирусная инфекция, поливалентный механический бактериальный лизат, тренированный иммунитет, COVID-19

Для цитирования: Гирина А.А., Заплатников А.Л., Бурцева Е.И., Свиницкая В.И., Майкова И.Д., Дубовец Н.Ф., Короид Н.В., Леписева И.В., Восканян А.Э., Ткачева Д.Н., Панова А.Д., Моторный С.А. Иммунопрофилактика гриппа, острых и рекуррентных респираторных инфекций в период пандемии COVID-19. *Медицинский совет*. 2021;(17):111–120. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-111-120>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Immunoprophylaxis of influenza, acute and recurrent respiratory infections during the COVID-19 pandemic

Asiya A. Girina¹, Andrey L. Zaplatnikov^{2✉}, zaplatnikov@mail.ru, Elena I. Burtseva³, Victoria I. Svintsitskaya², Irina D. Maykova⁴, Natalia F. Dubovets⁴, Natalia V. Koroid⁴, Inga V. Lepiseva⁵, Anait E. Voskanyan², Daria N. Tkacheva², Anna D. Panova³, Sergey A. Motornyy⁶

¹ Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40, Mira St., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia

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

³ Ivanovsky Institute of Virology, Division of Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology; 16, Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia

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

⁵ Children's Republican Hospital; 58, Parkovaya St., Petrozavodsk, 185000, Russia

⁶ Center for Prevention and Control of AIDS; 106, Bldg. 2, Gagarin St., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia

Abstract

The article notes features of the last epidemic season (2020–2021) in the form of extremely low activity of influenza viruses with SARS-CoV-2 remaining dominant in the etiological structure of acute respiratory viral infections. Presented own data indicating the heterogeneity of SARS-CoV-2 (Alpha, Delta, B.1.1.317, B.1.1.397, B.1.1.523) isolated from hospitalized patients was noted. An increase in the etiological role of bocavirus, alpha-coronavirus and metapneumovirus with a decrease in the frequency of parainfluenza viruses, adenoviruses, rhinoviruses and respiratory syncytial virus was established. An unusual shift of the period of maximum activity of respiratory syncytial virus to the 20th week was noted. Attention is paid to the need during the ongoing pandemic COVID-19 to fully immunize children as part of the National Immunization Calendar, also emphasized the role of mandatory annual vaccination against influenza. It is noted that the maximum protective effect of immunoprophylaxis of influenza acute and recurrent respiratory infections can be achieved with a combination of vaccination with bacterial lysates. The article presents a review of the literature and our data demonstrating the safety, good tolerability, and high clinical and immunological efficiency of polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of acute and recurrent respiratory infections in children. It is shown that the use of polyvalent mechanical bacterial lysate during the prevaccination period makes it possible to substantially reduce the frequency of intercurrent infections, which reduces the number of temporary medical withdrawals and increases the coverage of vaccinations against influenza in organized groups to 85.1%. The role of trained immunity as one of the possible mechanisms providing nonspecific immunoprophylaxis during influenza vaccination and the use of bacterial lysates is discussed.

Keywords: vaccination, influenza, non-specific immunoprophylaxis, novel coronavirus infection, polyvalent mechanical bacterial lysate, trained immunity, COVID-19

For citation: Girina A.A., Zaplatnikov A.L., Burtseva E.I., Svintsitskaya V.I., Maykova I.D., Dubovets N.F., Koroid N.V., Lepiseva I.V., Voskanyan A.E., Tkacheva D.N., Panova A.D., Motorny S.A. Immunoprophylaxis of influenza, acute and recurrent respiratory infections during the COVID-19 pandemic. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):111–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-111-120>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), анализируя текущую эпидемиологическую ситуацию, констатирует продолжение пандемии Coronavirus disease 2019 (COVID-19)¹. Так, на 30 сентября 2021 г. в мире с начала пандемии зарегистрировано 233 136 147 случаев COVID-19, из которых 4 771 408 закончились неблагоприятно². Во многих регионах Российской Федерации также сохраняется высокий уровень заболеваемости новой коронавирусной инфекцией³. В целом же в России на момент подписания данной публикации в печать (30 сентября 2021 г.) выявлено 7 511 026 случаев COVID-19 и 207 255 случаев связанных с ним летальных исходов^{4,5}. Высокий уровень заболеваемости и обращаемости за медицинской помощью, наряду с большим количеством пациентов, нуждающихся в стационарной помощи, интенсивной терапии и реанимации, привел к колоссальной нагрузке на систему здравоохранения. Учитывая, что одним из ключевых мероприятий по снижению распространения инфекционных болезней является вакцинопрофилактика,

ВОЗ совместно с Глобальной инициативой среди стратегических направлений борьбы с пандемией обозначили ускорение разработки, производства и справедливого распределения вакцин от новой коронавирусной инфекции⁶.

В Российской Федерации в кратчайшие сроки были созданы вакцины против COVID-19. Принимая во внимание чрезвычайную ситуацию, они были зарегистрированы по особой процедуре регистрации и допущены к применению уже во 2-й половине 2020 г. Несмотря на это, в силу разных причин охват прививками против новой коронавирусной инфекции в нашей стране остается низким. Так, на 30.09.2021 г. в России только 28,7% взрослого населения вакцинированы против COVID-19⁷. При этом в таких субъектах, как Дагестан (14,4%), Северная Осетия (19,5%) и Кабардино-Балкария (19,8%), ситуация вообще требует экстренного принятия кардинальных решений, т. к. для прекращения острой фазы пандемии, по рекомендациям ВОЗ, каждой стране необходимо достичь 40% уровня иммунизации населения к концу 2021 г. и 70% – к середине 2022 г.^{8,9}. Учитывая это, становится понятно, что в настоящее время перело-

¹ Coronavirus disease (COVID-19). Dashboard. WHO, 30 September 2021. Available at: <https://covid19.who.int>.

² Там же.

³ Коронавирус – симптомы, признаки, общая информация, ответы на вопросы в России – Минздрав России. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 30.09.2021. Режим доступа: <https://covid19.rosminzdrav.ru>.

⁴ Coronavirus disease (COVID-19). Dashboard. WHO, 30 September 2021. Режим доступа: <https://covid19.who.int>.

⁵ Коронавирус – симптомы, признаки, общая информация, ответы на вопросы – Минздрав России. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 30.09.2021. Режим доступа: <https://covid19.rosminzdrav.ru>.

⁶ Commitment and call to action: Global collaboration to accelerate new COVID-19 health technologies. WHO, 24 April 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/detail/24-04-2020-commitment-and-call-to-action-global-collaboration-to-accelerate-new-covid-19-health-technologies>.

⁷ Статистика вакцинации населения Российской Федерации от новой коронавирусной инфекции. Гам Ковид Вак, 30.09.2021. Режим доступа: <https://gam-kovid-vak.ru/skolko-privito-ot-koronavirusa-v-rossii-na-30-sentyabrya>.

⁸ Там же.

⁹ Global commitments on COVID-19 offer way forward but success depends on action being taken now. WHO, 24 September 2021. Available at: <https://www.who.int/news/item/24-09-2021-global-commitments-on-covid-19-offer-way-forward-but-success-depends-on-action-being-taken-now>.

мать эпидемическую ситуацию будет крайне трудно. Кроме этого, в ближайшие месяцы предстоит сезонный подъем заболеваемости гриппом и другими острыми респираторными инфекциями (ОРИ), наложение которых на продолжающуюся пандемию COVID-19 может оказаться крайне негативным для системы здравоохранения, и без того находящейся в состоянии жесточайшего напряжения. В создавшихся условиях вакцинация против гриппа, проводимая в рамках Национального календаря прививок, и профилактика других ОРИ приобретают особое значение, т. к. за счет снижения заболеваемости, обращаемости и загруженности медицинских учреждений это не только поможет сохранить резервы, но и в целом положительно скажется на функционировании всех звеньев системы здравоохранения.

При этом позитивный результат иммунизации против гриппа может быть достигнут только при высоком уровне охвата прививками – не менее 60% среди всего населения страны и 75% – в группах риска¹⁰.

Особо следует подчеркнуть, что благодаря последовательной, планомерной и активной работе Минздрава России и Роспотребнадзора в эпидемическом сезоне 2020–2021 гг. удалось достичь необходимого уровня привитости населения нашей страны против гриппа.

ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО СЕЗОНА 2020–2021 ГГ.

Коротко характеризуя прошедший эпидемический сезон, стоит обратить внимание на крайне низкую активность вирусов гриппа как в России, так и других странах мира на фоне доминирования нового коронавируса SARS-CoV-2: частота положительных на грипп проб составила 0,2%¹¹. Вероятно, выявленная особенность обусловлена «биологической конкуренцией» между вирусами гриппа и SARS-CoV-2. Долевое участие различных вирусов гриппа распределилось следующим образом: грипп типа А – 2 539 (25,0%) и грипп типа В – 7 608 (75,0%); среди субтипированных вирусов гриппа А 14,0% пришлось на A(H1N1) pdm09 и 34,0% – на A(H3N2); среди субтипированных вирусов гриппа В 0,4% пришлось на линию В/Ямагата-подобных и 76,0% – на линию В/Виктория-подобных¹². Прослежены, как и в предыдущие сезоны, различия по доле участия вирусов гриппа в странах и регионах, в т. ч. и по городам Российской Федерации, сотрудничающих с Национальным центром по гриппу ВОЗ на базе Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. В целом же в этиологической структуре острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) выявлено доминирование нового коронавируса SARS-CoV-2. Как и в дру-

гих странах, популяция SARS-CoV-2 в России была гетерогенной. Так, нами, на примере московских образцов, были выявлены варианты Alpha и Delta, а также варианты, эндемичные только для Российской Федерации (B.1.1.317, B.1.1.397 и B.1.1.523). Кроме этого, отмечено изменение структуры и долевого участия некоторых возбудителей ОРВИ: вирусы парагриппа, аденовирусы, риновирусы и респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) обнаруживались реже. В то же время число положительных проб на бокавирус, альфа-коронавирусы и метаневмовирус увеличилось. При этом возрастание роли бокавируса, альфа-коронавирусов и метаневмовируса в период их сезонной активности (февраль–апрель) на фоне продолжающейся циркуляции SARS-CoV-2 позволяет предположить отсутствие между ними «биологической конкуренции». Особенности прошедшего эпидемического сезона (2020–2021 гг.) является также необычное смещение периода максимальной активности РСВ на 20-ю нед. 2021 г., которое было отмечено не только нами, но и другими исследователями¹³.

ВАКЦИНАЦИЯ В РАМКАХ НАЦИОНАЛЬНОГО КАЛЕНДАРЯ И ПАНДЕМИЯ COVID-19

Несмотря на отмеченную в этом году крайне низкую активность вирусов гриппа на фоне доминирования SARS-CoV-2, нельзя исключить сезонный подъем заболеваемости гриппа в предстоящем эпидемическом сезоне 2021–2022 гг. Именно поэтому для достижения целевых показателей противогриппозной иммунизации населения следует максимально активизировать санитарно-просветительную работу. При этом особо следует отметить необходимость совместных усилий (Минздрав России, Роспотребнадзор, средства массовой информации, общественные организации и др.) по преодолению прививочного нигилизма, имеющегося у определенной части общества [1–3]. Так, ранее нами было установлено, что среди госпитализированных детей с лабораторно подтвержденным гриппом только у 6,9% была сделана противогриппозная прививка [4]. Основной причиной столь низкого уровня иммунизации у этих детей являлся отказ родителей от вакцинации. Более того, настораживает то, что в настоящее время даже среди специалистов медицинского профиля нередко отмечается негативное или неопределенное отношение к прививкам [1–3].

Негативное отношение населения к прививкам создает условия, при которых возникает риск распространения и тяжелого течения инфекций. В то же время опыт работы системы отечественного здравоохранения во время пандемии COVID-19 свидетельствует о том, что проводимая иммунопрофилактика, даже в неблагоприятных условиях, позволяет сохранить контроль за вакциноуправляемыми инфекциями¹⁴. Дополнительными

¹⁰ О мероприятиях по профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в эпидемическом сезоне 2021–2022 годов. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 21.07.2021 №20. Режим доступа: https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/570/postanovlenie-po-grippu-2021_2022.pdf.

¹¹ Global circulation of influenza viruses. 2020–2021 season overview. WHO, Flunet. Influenza Laboratory Surveillance Information by the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). WHO, 27.06.2021. Available at: <https://www.who.int/tools/flunet>.

¹² Там же.

¹³ Flu News Europe Weekly influenza overview. Week 37/2021/ WHO/Europe and the European Centre for Disease Prevention and Control. 19 September 2021. Available at: <https://flunewseurope.org>.

¹⁴ О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения Российской Федерации в 2020 г. Государственный доклад. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. М.; 2021. 256 с. Режим доступа: https://www.rosпотребнадзор.ru/region/korono_virus/epid.php?sphrase_id=3659788.

аргументами для населения о необходимости иммунизации против гриппа могут быть убедительные данные, свидетельствующие о том, что противогриппозные прививки не только снижают заболеваемость, частоту тяжелых форм и летальных исходов от гриппа, но и положительно влияют на характер течения и исход COVID-19 у пожилых людей [5–9]. Ранее нами был опубликован обзор исследований, посвященных указанной теме [10], в связи с чем в настоящей публикации мы остановимся только на анализе наиболее интересного предположения причин этого позитивного эффекта. В этом отношении обращает на себя внимание исследование, в котором позитивный эффект вакцинации против гриппа на COVID-19 объясняют с позиций теории тренированного иммунитета [9].

Так, P.A. Debisarun et al. в 2020 г., изучая клинико-профилактическую эффективность вакцинации против гриппа в предпандемический период (плановая иммунизация проводилась осенью 2020 г.), обратили внимание на неспецифический эффект прививки от гриппа на COVID-19 в виде более низкого уровня заболеваемости и более легкого течения новой коронавирусной инфекции у привитых ($p = 0,0008$) [9]. Полученные результаты определили необходимость поиска выявленного эффекта. Для этого *in vitro* определяли профиль продуцируемых цитокинов полиморфноядерными лейкоцитами после их обработки стандартной инактивированной гриппозной сплит-вакциной, БЦЖ-вакциной и липополисахаридом. В последующем, через 5 дней инкубации, к культурам клеток добавляли вирус SARS-Cov-2. Отмечено, что влияние инактивированной гриппозной сплит-вакцины на полиморфноядерные нейтрофилы было аналогично действию БЦЖ-вакцины и липополисахарида. Так, установлено, что вакцина от гриппа индуцирует адекватный цитокиновый ответ – одновременное увеличение продукции интерлейкина-6 (IL-6) и антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL-1Ra). При этом авторы подчеркивают, что указанный характер цитокиновой реакции свидетельствует о тонкой настройке защитных механизмов, т. к., с одной стороны, иницируются процессы, направленные на элиминацию возбудителя (IL-6 активирует белки острой фазы, лейкопоз), а с другой – создается четкое препятствие системному воспалению (за счет IL-1Ra). Кроме этого, благодаря активации макрофагов и стимуляции процессов пролиферации и дифференцировке В- и Т-клеток под действием IL-6, формируется адекватная связь между врожденным и адаптивным иммунитетом. После 5-дневной инкубации и последующей стимуляции лейкоцитов вирусом SARS-Cov-2 было установлено значительное усиление продукции интерферона гамма (IFN- γ). Авторы связывают это с возможным долгосрочным функциональным перепрограммированием лейкоцитов, активирующих, в свою очередь, макрофаги для дальнейшей полноценной элиминации возбудителей. Так как описанные механизмы полностью отвечают теории тренированного иммунитета [11–13], P.A. Debisarun et al. в 2020 г. отметили, что

прививка от гриппа, так же как и БЦЖ, обладает способностью «тренировать» иммунитет [9]. Кроме этого, авторы предполагают, что меньший риск развития тяжелого течения и неблагоприятного прогноза COVID-19 у лиц, привитых против гриппа, обусловлен тем, что у них после вакцинации сохраняется высокий уровень IFN- γ , что препятствует избыточной продукции IL-12 и IL-18, участвующих в развитии цитокинового шторма [9].

Одним из доказательств возможной успешной вакцинации детского населения в рамках Национального календаря, даже в условиях пандемии, является опыт скоординированной, планомерной и четкой работы органов здравоохранения Департамента здравоохранения Ханты-Мансийского АО – Югры [14]. Так, благодаря проведенной работе в 2020 г. был обеспечен не только своевременный старт прививочной кампании против гриппа, но и 100%-ный охват иммунизацией. Следует подчеркнуть, что, наряду с противогриппозной вакцинацией, особое внимание уделялось и прививкам против пневмококковой инфекции как одной из наиболее частых инфекций, осложняющих течение гриппа, а также характеризующихся потенциальным риском развития инвазивных форм у детей группы риска (ранний возраст, иммунодефицитные состояния и др.). При этом в 2020 г. вакцинация и ревакцинация детей против пневмококковой инфекции были выполнены в полном объеме. В целом к концу 2020 г. годовой план прививок у детей против всех вакциноуправляемых инфекций, кроме туберкулеза, в Ханты-Мансийске был полностью реализован. Анализ уровня иммунизации детей против пневмококковой инфекции за 8 мес. 2021 г. (вакцинация – 76,1% и ревакцинация – 72,3% от плана на весь 2021 г.) также свидетельствует об адекватных темпах выполнения намеченного годового уровня охвата прививками.

КОМБИНИРОВАННАЯ ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ГРИППА И ДРУГИХ ОРИ (ВАКЦИНАЦИЯ + НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ)

Ранее мы уже обращали внимание, что иммунопрофилактика гриппа и других острых респираторных инфекций (ОРИ), а также рекуррентных респираторных инфекций (РРИ) дает наибольший результат, когда вакцинация сочетается с неспецифическими иммунопрофилактическими лекарственными средствами бактериального происхождения [15, 16]. При этом имеющиеся в настоящее время в арсенале врача-педиатра бактериальные лизаты (БЛ) представлены различными препаратами. Подавляющая часть из них изготовлена с применением технологии химического лизиса бактерий (бронховаксом, бронхо-мунал, ирс-19, имудон). В основе изготовления препарата Исмиген, в отличие от указанных БЛ, не химическое, а механическое разрушение бактерий, что определяет более высокую его иммуногенность за счет сохранения большей части неповрежденных фрагментов клеточной стенки бактерий и антиге-

нов¹⁵ [17, 18]. Таким образом, особенности технологии изготовления поливалентного механического бактериального лизата Исмиген (ПМБИ Исмиген) определяют его более высокую лечебно-профилактическую эффективность по сравнению с БЛ, в основе которых лежит химический лизис [19].

В состав ПМБИ Исмиген входят продукты разрушения под высоким давлением таких бактерий, как *Streptococcus pneumoniae* (6 серотипов: TY1, TY2, TY3, TY5, TY8, TY47), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Haemophilus influenzae b*, *Neisseria catarrhalis*. Препарат рекомендован для лечения ОРИ, а также профилактики обострений рецидивирующих инфекций органов дыхания и хронического бронхита у детей в возрасте 3 лет и старше, а также у взрослых¹⁶. ПМБИ Исмиген специально выпускается в таблетках для сублингвального применения, т. к. это может дополнительно способствовать его более высокой лечебно-профилактической эффективности за счет сохранения большей части активных ингредиентов. Это достигается благодаря устранению при сублингвальном применении неблагоприятного воздействия на препарат энзимов желудка и кишечника¹⁷.

Накопленный практический опыт и результаты многочисленных клиническо-иммунологических исследований свидетельствуют о безопасности, хорошей переносимости и высокой эффективности ПМБИ Исмиген у детей [17–26]. При этом особо следует отметить систематический обзор и метаанализ, проведенный M. Cazzola et al. в 2012 г. и основанный на изучении результатов рандомизирован-

ных плацебо-контролируемых клинических исследований у 345 детей с РРИ и рецидивирующими заболеваниями органов дыхания (Исмиген получали 192 ребенка, плацебо – 153). Анализ представленных данных отчетливо показал существенное снижение частоты респираторных инфекций у детей, которым назначался ПМБИ Исмиген. В целом было установлено, что применение препарата Исмиген у каждого ребенка предупреждало от 1,15 до 3,26 (в среднем 2,2) эпизода ОРИ и обострений рецидивирующих заболеваний органов дыхания ($p = 0,960$) [27].

Собственные клинические наблюдения, проведенные при использовании ПМБИ Исмиген у организованных детей дошкольного возраста с РРИ и у школьников в период их адаптации к новому организованному коллективу, также подтверждают хорошую переносимость, высокую терапевтическую и профилактическую эффективность препарата [28, 29]. При этом также необходимо подчеркнуть, что применение ПМБИ Исмиген позволило не только снизить заболеваемость детей ОРИ и РРИ, значительно уменьшить частоту применения медикаментов (в т. ч. антибиотиков), но и сократить число временных медицинских отводов от плановой иммунизации против гриппа, благодаря чему 85,1% детей были своевременно вакцинированы [29].

Высокая терапевтическая эффективность ПМБИ Исмиген объясняется его многофакторным позитивным влиянием на иммунную систему (табл.). При этом следует отметить, что все иммуностропные эффекты, вызываемые ПМБИ Исмиген, близки к реакциям иммунитета на естественную инфекцию. Однако в связи с тем, что препарат лишен вирулентности и патогенности, которые свойственны нативным возбудителям, его применение не сопровождается развитием воспалительных измене-

¹⁵ Инструкция по медицинскому применению препарата Исмиген®. Государственный реестр лекарственных средств. М., 2021. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4b4a8cd7-ed2c-4749-8937-93cc4e846baf&t=.

¹⁶ Там же.

¹⁷ Там же.

● **Таблица.** Иммунологические эффекты поливалентного механического бактериального лизата Исмиген

● **Table.** Immunological effects of polyvalent mechanical bacterial lysate Ismigen

Звенья иммунитета, на которые оказывает влияние ПМБЛ Исмиген	Иммунологические эффекты, обусловленные ПМБЛ Исмиген	Ссылки на исследования, подтверждающие иммунологические эффекты ПМБЛ Исмиген
Врожденный иммунитет	- активация фагоцитоза - увеличение уровня хемилюминесценции нейтрофилов - увеличение количества натуральных киллеров	[21] [31] [23, 25]
Адаптивный иммунитет	- увеличение количества CD3+/CD4+- и CD3+/CD8+-клеток - индукция синтеза Т- и В-клетками ИФН-гамма, IL-2, IL-10, IL-12 - активация рецептора IL-2-альфа на Т- и В-лимфоцитах - увеличение количества CD24+/CD27+-клеток - повышение в слюне специфических s-IgA к возбудителям, входящим в состав препарата - возрастание опсонизирующей активности слюны против возбудителей, входящих в состав препарата - нормализация соотношения Т-h1/Т-h2 - снижение продукции IL-4 - нормализация количества Т reg клеток - снижение IgE	[20, 25] [20, 25] [23] [23] [19, 23] [26] [30] [30] [31, 33] [32]
Дендритные клетки	- усиление экспрессии молекул CD80, CD83, CD86 - индукция созревания дендритных клеток - повышение чувствительности дендритных клеток к IL-2 - модуляция профиля секретируемых цитокинов	[24] [24] [24] [24]

ний, характерных для инфекционных заболеваний. При этом получены убедительные данные, свидетельствующие о том, что положительное воздействие ПМБИ Исмиген на иммунную систему многогранно и затрагивает все ключевые звенья – врожденный и адаптивный иммунитет, а также дендритные клетки¹⁸ [19–21, 23–26, 30–32].

Было установлено, что за счет распознавания консервативных структур клеточной стенки бактерий, фрагменты которых содержатся в препарате, происходит активация врожденного иммунитета [21, 23, 25, 31]. При этом повышается функциональная активность нейтрофилов и циркулирующих моноцитов, увеличивается количество натуральных киллеров. Кроме этого, отмечено, что под действием ПМБИ Исмиген усиливается хемилюминесценция фагоцитирующих клеток. Активация клеток врожденного иммунитета, происходящая на фоне приема ПМБИ Исмиген, способствует повышению коэффициента полезного действия фагоцитоза и киллинга, что, наряду с усилением продукции IFN-γ и других иммунорегуляторных цитокинов, не только обеспечивает защиту от вирулентных возбудителей (бактерии и вирусы) в момент их проникновения в организм, но и активирует дендритные клетки [24]. Установлено, что при этом на дендритных клетках увеличивается экспрессия молекул CD80, CD83 и CD86, что свидетельствует об их созревании и готовности выполнять антиген-презентирующие функции. В пользу этого свидетельствует также и изменение профиля цитокинов, синтезируемых дендритными клетками под действием ПМБИ Исмиген [24]. Таким образом, активация врожденного иммунитета, возникающая благодаря позитивному влиянию ПМБИ Исмиген, создает предпосылки для адекватной инициации процессов адаптивного иммунитета.

Действительно, установлено, что одновременно с активацией врожденного иммунитета и созреванием дендритных клеток нарастает дифференцировка и пролиферация лимфоцитов. При этом на фоне использования ПМБИ Исмиген увеличивается количество CD3+/CD4+, CD3+/CD8+ и CD24+/CD27+ клеток [20, 23, 25]. Одновременно возрастает продукция лимфоцитами таких иммунорегуляторных цитокинов, как интерлейкин 2 (IL-2), интерлейкин 10 (IL-10), интерлейкин 12 (IL-12) и IFN-γ [20, 25]. Благодаря этому не только стимулируются процессы дифференцировки и пролиферации лимфоцитов, усиливается экспрессия рецептора IL-2-альфа на Т- и В-лимфоцитах [23], что свидетельствует об их активации и готовности адекватно функционировать, но и происходит тонкая настройка слаженной работы по передаче информации об антигенах с дендритных клеток на В-клетки, которая регулируется Т-клетками. В результате этого В-лимфоциты, рецепторы которых комплементарны антигенам бактерий, представленных в виде лизатов в ПМБИ Исмиген, трансформируются в плазмочиты и начинают активно продуцировать

иммуноглобулины, специфические к этим антигенам [19, 23, 26]. Следует отметить, что продукция антител при этом осуществляется преимущественно в системе местного иммунитета, что приводит к достоверному повышению концентрации специфических s-IgA в слюне, а также в назальной и трахеобронхиальной слизи [19, 23]. Обсуждая влияние ПМБИ Исмиген на адаптивный иммунитет, нельзя не отметить и очень важный модулирующий эффект препарата у пациентов с atopическими заболеваниями [30–32]. При этом если выявленное в этих условиях увеличение количества Treg-клеток еще требует своей интерпретации [30, 32], то отмеченное снижение продукции интерлейкина-4 (IL-4) полностью объясняет изменение вектора иммунного ответа в сторону Th1-направления [30]. Благодаря этому происходит нормализации соотношения Th1/Th2, в результате чего уменьшается продукция IgE и достигается лучший контроль бронхиальной астмы и аллергического ринита [30–32]. Таким образом, анализируя результаты представленных исследований, можно сделать вывод, что ПМБЛ Исмиген оказывает позитивное влияние на все звенья иммунитета, благодаря чему обеспечивается высокая клинико-иммунологическая эффективность при его использовании для лечения острых инфекций верхних и нижних дыхательных путей, профилактики рецидивирующих инфекционных заболеваний органов дыхания и хронического бронхита, а также создаются предпосылки для включения препарата в комплексную терапию у детей с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой.

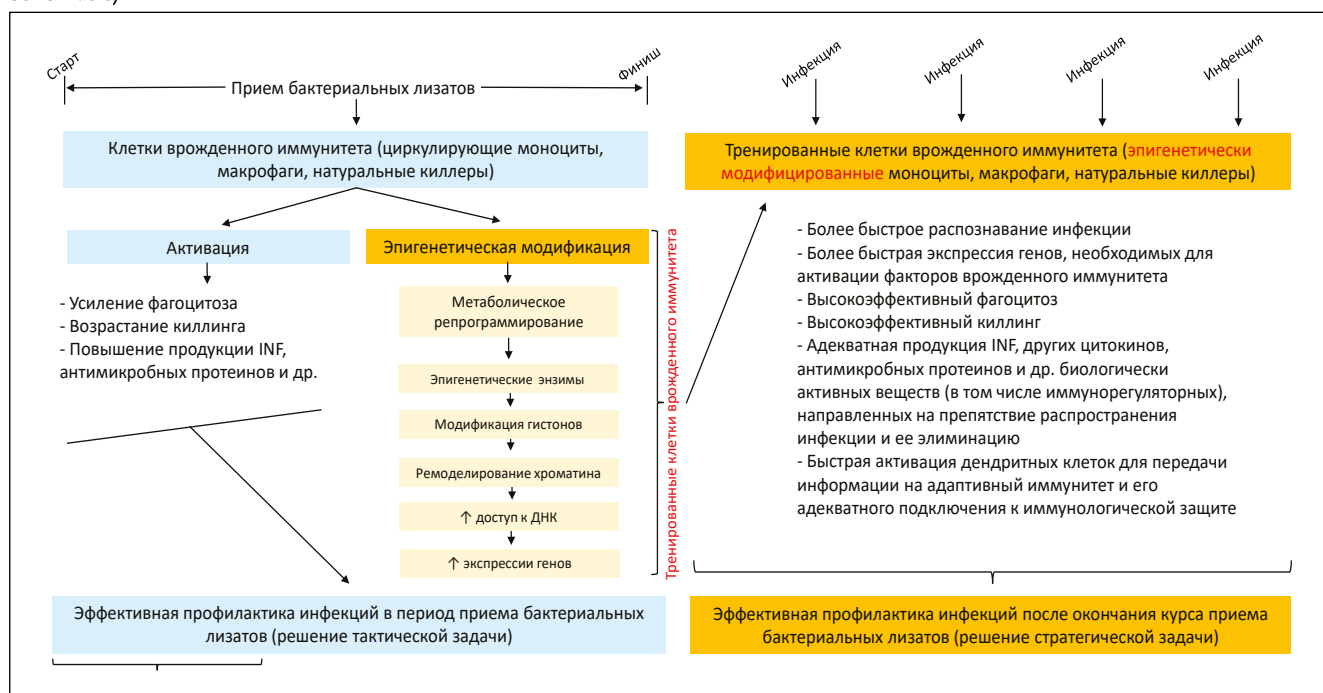
НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛИЗАТОВ

Сохраняющийся лечебно-профилактический эффект ПМБЛ Исмиген после окончания курса терапии традиционно объясняется тем, что препарат обладает свойствами мукозальной вакцины. Однако дополнительным, а может быть, и основным механизмом длительного (до 3–9 мес. после лечения) сохранения эффекта является т. н. тренированный иммунитет, концепцию которого сформулировала группа исследователей под руководством M.G. Netea в 2011 г. [33–35] и которая находит все больше сторонников, в т. ч. и в нашей стране [36, 37]. С этих позиций можно предположить, что бактериальные лизаты в период использования не только активируют врожденный иммунитет и тем самым предупреждают инфекционные заболевания во время курса лечения (решают тактическую задачу), но и «тренируют» клетки врожденного иммунитета (моноциты, натуральные киллеры, макрофаги) для более эффективной работы в дальнейшем (стратегическая задача) (рис.).

Считается, что формирование тренированного иммунитета происходит за счет эпигенетической модификации клеток врожденного иммунитета. Эпигенетическая модификация характеризуется модуляциями экспрессии генов, при которых не происходит изменение первичной нуклеотидной последовательности, т. е. изменения в экспрессии генов при этом не сопровождаются изменения-

¹⁸ Bartkowiak-Emeryk M. The influence of polyvalent mechanical bacterial lysate on immunological parameters in asthmatic children. In: *European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress*. Helsinki, 17–21 June 2017.

- **Рисунок.** Бактериальные лизаты и тренированный иммунитет (предполагаемый механизм позитивного действия бактериальных лизатов на врожденный иммунитет, схематично)
- **Figure.** Bacterial lysates and trained immunity (Suggested mechanism of positive action of bacterial lysates on innate immunity, schematic)



ми в ДНК. Вероятно, под действием компонентов, содержащихся в бактериальных лизатах, активируются определенные рецепторы (обсуждается участие рецепторов NOD) моноцитов, натуральных киллеров, макрофагов. Высказывается мнение, что эти рецепторы комплементарны определенным молекулам клеточной стенки бактерий (показано, что мурамилдипептид – активная часть пептидогликана бактериальной стенки – комплементарен NOD2). В результате этого взаимодействия активируется процесс передачи информации о присутствии в организме «чужого» внутрь клетки (передача сигнала внутрь моноцита, натурального киллера, макрофага). Это приводит к метаболическому репрограммированию клеток врожденного иммунитета, благодаря чему происходит активация определенных эпигенетических ферментов. Изменение метаболизма в ядрах моноцитов, натуральных киллеров и макрофагов, наступившее из-за взаимодействия с бактериальным лизатом, вероятно, сопровождается модификацией гистонов и ремоделированием хроматина. В результате этого плотность укладки нитей ДНК в гистонах ослабевает и увеличивается доступность определенных фрагментов ДНК, что способствует значительно более быстрой экспрессии генов, отвечающих за активацию факторов врожденного иммунитета. В связи с этим последующее реагирование на вторжение в организм инфекции в дальнейшем будет не только более быстрым, но и более интенсивным. Таким образом, клетки врожденного иммунитета, тренируются, чтобы эффективно выполнять свою работу в дальнейшем. Так решается стратегическая задача – предупреждение инфекции в течение определенного периода (3–9 мес.) уже после окончания терапии (рис.).

Обсуждаемые предположения в последние годы находят все больше подтверждений и, возможно, в скором времени будут окончательно расшифрованы. Это позволит дополнить наши представления о механизмах действия бактериальных лизатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принимая во внимание продолжающуюся пандемию и ожидающийся в ближайшие месяцы сезонный подъем заболеваемости гриппом и другими ОРИ, необходимо в максимально сжатые сроки провести противогриппозную иммунизацию населения, а также продолжить в полном объеме работу по плановой вакцинации детей в рамках Национального календаря прививок. Только так мы сможем сохранить контроль над вакциноуправляемыми инфекциями, что поможет уменьшить напряжение на систему здравоохранения, и без того находящуюся под жесточайшим бременем продолжающейся пандемии COVID-19. При этом, учитывая, что имеются убедительные доказательства о максимальном эффекте по предупреждению инфекций у детей из групп риска (РПИ, рецидивирующие и хронические заболевания органов дыхания, бронхиальная астма и др.) с использованием комбинированной иммунопрофилактики (вакцинация + неспецифическая иммунопрофилактика), активную специфическую иммунизацию, на наш взгляд, против гриппа целесообразно проводить на фоне планового приема неспецифических иммунопрофилактических средств.



Поступила / Received 15.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 05.10.2021
Принята в печать / Accepted 07.10.2021

Список литературы

- Брико Н.И., Миндлина А.А., Галина Н.П., Коршунов В.А., Полибин Р.В. Приверженность различных групп населения иммунопрофилактике: как изменить ситуацию? *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(4):8–18. Режим доступа: <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-8-18>.
- Гирина А.А., Петровский Ф.И., Заплатников А.Л. Приверженность врачей-педиатров иммунопрофилактике инфекционных болезней: современное состояние проблемы. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020;3(4):290–294. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriciya/Priverghennosty_vrachey-pediatrov_immunoprofilaktike_infekcionnyh_bolezney_sovremennoe_sostoyanie_problemy.
- Дмитриев А.В., Федина Н.В., Ткаченко Т.Г., Гудкова Р.А., Петрова В.И., Заплатников А.Л. Приверженность вакцинопрофилактике студентов-медиков и врачей-педиатров в период пандемии COVID-19. *Медицинский совет*. 2021;11(1):202–209. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-202-209>.
- Заплатников А.Л., Гирина А.А., Бурцева Е.И., Свиницкая В.И. Вакцинация против сезонного гриппа и пандемия COVID-19: не упустить последнюю возможность. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(11):686–689. Режим доступа: <https://www.rmj.ru/articles/pediatriciya/vaktsinatsiya-protiv-sezonnogo-grippa-i-pandemiya-covid-19-ne-upustit-poslednyuyu-vozmozhnost/>.
- Amato M., Werba J.P., Frigerio B., Coggi D., Sansaro D., Ravani A. et al. Relationship between Influenza Vaccination Coverage Rate and COVID-19 Outbreak: An Italian Ecological Study. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(3):535. <https://doi.org/10.3390/vaccines8030535>.
- Marin-Hernandez D., Schwartz R.E., Nixon D.F. Epidemiological evidence for association between higher influenza vaccine uptake in the elderly and lower COVID-19 deaths in Italy. *J Med Virol*. 2021;93(1):64–65. <https://doi.org/10.1002/jmv.26120>.
- Zanettini C., Omar M., Dinalankara W., Imada E.L., Colantuoni E., Parmigiani G., Marchionni L. Influenza Vaccination and COVID19 Mortality in the USA. *medRxiv preprint*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.06.24.20129817>.
- Arokiajaraj M.C. Correlation of influenza vaccination and the COVID-19 severity. *SSRN*. 2020. <http://doi.org/10.2139/ssrn.3572814>.
- Debisarun P.A., Struycken P., Domínguez-Andrés J., Moorlag S.J.C.F.M., Taks E., Gössling K.L. et al. The effect of influenza vaccination on trained immunity: impact on COVID-19. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.10.14.20212498>.
- Заплатников А.Л., Бурцева Е.И., Гирина А.А., Свиницкая В.И., Леписева И.В. Активная специфическая иммунопрофилактика гриппа в условиях пандемии COVID-19 и начало вакцинации против коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-Cov-2. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2020;4(4):12–16. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktivnaya-spetsificheskaya-immunoprofilaktika-grippa-v-usloviyah-pandemii-covid-19-i-nachalo-vaktsinatsii-protiv-koronavirusnoy-infektsii-vyzvannoy-virusom-sars-cov-2>.
- Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10):a016295. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>.
- Moorlag S., Roring R.J., Joosten L.A.B., Netea M.G. The role of the interleukin-1 family in trained immunity. *Immunol Rev*. 2018;281(1):28–39. <https://doi.org/10.1111/imr.12617>.
- Kleinnijenhuis J., Quintin J., Preijers F., Joosten L.A.B., Jacobs C., Xavier R.J. et al. BCG-induced trained immunity in NK cells: Role for non-specific protection to infection. *Clin Immunol*. 2014;155(2):213–219. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2014.10.005>.
- Гирина А.А., Заплатников А.Л., Петровский Ф.И., Тандалова Л.П. Вакцинация детей в рамках национального календаря профилактических прививок в условиях пандемии COVID-19: проблемы и пути решения. *РМЖ. Мать и дитя*. 2021;4(1):85–89. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriciya/Vakcinaciya_detey_v_ramkah_natsionalnogo_kalendarja_profilakticheskikh_privivok_v_usloviyah_pandemii_COVID-19_problemy_i_putiresheniya.
- Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Фисенко Ю.Ю. Оптимизация вакцинации часто болеющих детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2005;4(2):92–96. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-vaktsinatsii-chasto-boleyushchih-detey>.
- Заплатников А.Л., Гирина А.А., Бурцева Е.И., Шевченко Е.С., Силюнова Э.В., Мукашева Е.А. Иммунопрофилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций в системе контроля течения бронхитальной астмы у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2013;92(1):51–56. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/archive?show=327§ion=3594&returnurl=%2Fauthors%2Fshow1368%2FZaplatnikov_A.L.html.
- Macchi A., Vecchia L.D. Open comparative, randomized controlled clinical study of a new immunostimulating bacterial lysate in the prophylaxis of upper respiratory tract infections. *Arzneimittelforschung*. 2005;55(5):276–281. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296857>.
- La Mantia I., Nicolosi F., Maiolino L., Serra A. Immunoprophylaxis of recurring bacterial infections of respiratory tracts in pediatric age: Clinical experience through a new immunostimulating vaccine (It). *GIMMO. Quaderni di Microbiologia e Clinica*. 2007;11:1–8. Available at: https://www.researchgate.net/publication/288026729_Immunoprophylaxis_of_recurring_bacterial_infections_of_respiratory_tracts_in_pediatric_age_Clinical_experience_through_a_new_immunostimulating_vaccine_It_GIMMO.
- Rossi G.A., Peri C., Raynal M.E., Defilippi A.-C., Risso F.M., Schenone G. et al. Naturally occurring immune response against bacteria commonly involved in upper respiratory tract infections: analysis of the antigen-specific salivary IgA levels. *Immunol Lett*. 2003;86(1):85–91. [https://doi.org/10.1016/S0165-2478\(02\)00290-0](https://doi.org/10.1016/S0165-2478(02)00290-0).
- Rosaschino F., Cattaneo L. Strategies for optimizing compliance of paediatric patients for seasonal antibacterial vaccination with sublingually administered Polyvalent Mechanical Bacterial Lysates. *Acta Biomed*. 2004;75(3):171–178. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15796091/>.
- Lanzilli G., Falchetti R., Tricarico M., Ungheri D., Fuggetta M.P. In vitro effects of an immunostimulating bacterial lysate on human lymphocyte function. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2005;18(2):245–254. <https://doi.org/10.1177/039463200501800207>.
- Aksic O., Cattaneo L., Rosaschino F. Evaluation of the clinical efficacy of a new polyvalent mechanical bacterial lysate in a population 180 school-age children with recurrent respiratory infections. *European Journal of Aerobiology Environmental Medicine and Air-borne Infections*. 2005;2:1–4.
- Lanzilli G., Falchetti R., Cottarelli A., Macchi A., Ungherf D., Fuggetta M.P. In vivo effect of an immunostimulating bacterial lysate on human B-lymphocytes. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2006;19(3):551–559. <https://doi.org/10.1177/039463200601900311>.
- Morandi B., Agazzi A., D'Agostino A., Antonini F., Costa G., Sabatini F. et al. A mixture of bacterial mechanical lysates is more efficient than single strain lysate and of bacterial-derived soluble products for the induction of an activating phenotype in human dendritic cells. *Immunol Lett*. 2011;138(1):86–91. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2011.03.006>.
- Lanzilli G., Traggiai E., Braidò F., Garelli V., Folli C., Chiappori A. et al. Administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate to elderly patients with COPD: Effects on circulating T, B and NK cells. *Immunol Lett*. 2013;149(1–2):62–67. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2012.11.009>.
- Braidò F., Schenone G., Palestini E., Reggardo G., Cangemi G., Canonica G.W., G. Melioli. The relationship between mucosal immunore-sponse and clinical outcome in patients with recurrent upper respiratory tract infections treated with a mechanical bacterial lysate. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011;25(3):477–485. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22023774>.
- Cazzola M., Anapuru S., Page C.P. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012;25(1):62–68. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2011.11.002>.
- Заплатников А.Л., Гирина А.А., Глухарева Н.С., Леписева И.В., Коровина Н.А., Свиницкая В.И. Поливалентный механический бактериальный лизат у детей с рекуррентными инфекциями органов дыхания: опыт применения, эффективность и безопасность. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2016;95(6):96–101. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/355/2016_6_4774.pdf.
- Заплатников А.Л., Гирина А.А., Сугян Н.Г., Лазарева С.И., Дорошина Е.А., Кучина А.Е. и др. Лечебно-профилактическая эффективность поливалентного механического бактериального лизата и перспективы его применения в педиатрической практике. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2019;98(2):113–119. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=369§ion=5504>.
- Banche G., Allizond V., Mandras N., Cavallo G.P., Baldi C., Scutera S. et al. Improvement of clinical response in allergic rhinitis patients treated with an oral immunostimulating bacterial lysate: in vivo immunological effects. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2007;20(1):129–138. <https://doi.org/10.1177/039463200702000115>.
- Маркова Т.П., Ким М.Н., Чувириова А.Г. Исмуген в комплексном лечении детей с бронхиальной астмой. *Педиатрия*. 2017;96(4):159–165. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/359/2017_4_4988.pdf.
- Bartkowiak-Emeryk M., Emeryk A., Roliński J., Wawryk-Gawda E., Markut-Miota E. Impact of Polyvalent Mechanical Bacterial Lysate on lymphocyte number and activity in asthmatic children: a randomized controlled trial. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):10. <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00503-4>.
- Netea M.G., Quintin J., van der Meer J.W. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe*. 2011;9(5):355–361. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.04.006>.
- Netea M.G. Training innate immunity: the changing concept of immunological memory in innate host defence. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(8):881–884. <https://doi.org/10.1111/eci.12132>.
- Netea M.G., Dominguez-Andres J., Barreiro L.B., Chavakis T., Divangahi M., Fuchs E. et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):375–388. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6>.
- Калюжин О.В. Феномен тренированного иммунитета и механизмы действия неспецифических иммуномодуляторов. *Российский аллергологический журнал*. 2015;12(4):45–51. <https://doi.org/10.36691/RJA444>.
- Калюжин О.В., Андронova Т.М., Караулов А.В. БЦЖ, мурамилпептиды, тренированный иммунитет (часть I): взаимосвязи в свете пандемии COVID-19. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):195–200. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200464>.

References

1. Briko N.I., Mindlina A.Ya., Galina N.P., Korshunov V.A., Polibin R.V. Adherence to immunoprevention: how to change the situation? *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina = Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(4):8–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-8-18>.
2. Girina A.A., Petrovskiy F.I., Zaplatnikov A.L. Pediatricians adherence to immunoprophylaxis of infectious diseases: current state of the problem. *RMZH. Mat' i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(4):290–294. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Priverghennosty_vrachey-pediatrov_Immunoprofilaktike_infekcionnyh_bolezney_sovremennoe_sostoyanie_problemy.
3. Dmitriev A.V., Fedina N.V., Tkachenko T.G., Gudkov R.A., Petrova V.I., Zaplatnikov A.L. Preventive vaccination compliance among medical students and pediatricians during the COVID-19 pandemic. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;1(1):202–209. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-202-209>.
4. Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Burtseva E.I., Svintsitskaya V.I. Seasonal flu shot and the COVID-19 pandemic: don't miss the last chance. *RMZH. Meditsinskoe obozrenie = Russian Medical Inquiry*. 2020;4(11):687–690. (In Russ.) Available at: <https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/vaktsinatsiya-protiv-sezonnogo-grippa-i-pandemiyi-covid-19-ne-upustit-poslednyuyu-vozmozhnost>.
5. Amato M., Werba J.P., Frigerio B., Coggi D., Sansaro D., Ravani A. et al. Relationship between Influenza Vaccination Coverage Rate and COVID-19 Outbreak: An Italian Ecological Study. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(3):535. <https://doi.org/10.3390/vaccines8030535>.
6. Marin-Hernandez D., Schwartz R.E., Nixon D.F. Epidemiological evidence for association between higher influenza vaccine uptake in the elderly and lower COVID-19 deaths in Italy. *J Med Virol*. 2021;93(1):64–65. <https://doi.org/10.1002/jmv.26120>.
7. Zanettini C., Omar M., Dinalankara W., Imada E.L., Colantuoni E., Parmigiani G., Marchionni L. Influenza Vaccination and COVID19 Mortality in the USA. *medRxiv preprint*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.06.24.20129817>.
8. Arokiajaraj M.C. Correlation of influenza vaccination and the COVID-19 severity. *SSRN*. 2020. <http://doi.org/10.2139/ssrn.3572814>.
9. Debsarun P.A., Struycken P., Domínguez-Andrés J., Moorlag S.J.C.F.M., Taks E., Gössling K.L. et al. The effect of influenza vaccination on trained immunity: impact on COVID-19. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.10.14.2021498>.
10. Zaplatnikov A.L., Burtseva E.I., Girina A.A., Svintsitskaya V.I., Lepiseva I.V. Active specific influenza immunoprophylaxis in the conditions of the COVID-19 pandemic and the beginning of vaccination against coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus. *Pediatriya. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum*. 2020;4(12):12–16. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktivnaya-spetsificheskaya-immunoprofilaktika-grippa-i-usloviyah-pandemii-covid-19-i-nachalo-vaktsinatsii-protiv-koronavirusnoy>.
11. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10):a016295. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>.
12. Moorlag S., Roring R.J., Joosten L.A.B., Netea M.G. The role of the interleukin-1 family in trained immunity. *Immunol Rev*. 2018;281(1):28–39. <https://doi.org/10.1111/imr.12617>.
13. Kleinnijenhuis J., Quintin J., Preijers F., Joosten L.A.B., Jacobs C., Xavier R.J. et al. BCG-induced trained immunity in NK cells: Role for non-specific protection to infection. *Clin Immunol*. 2014;155(2):213–219. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2014.10.005>.
14. Girina A.A., Zaplatnikov A.L., Petrovskiy F.I., Tandalova L.P. Childhood vaccination as a part of the National Immunization Schedule during the COVID-19: problems and potential solutions. *RMZH. Mat' i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(11):85–89. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Vakcinatsiya_detey_v_ramkakh_natsionalnogo_kalendaraya_profilakticheskikh_privivok_v_usloviyah_pandemii_COVID-19_problemy_i_putiresheniya.
15. Korovina N.A., Zaplatnikov A.L., Fisenko Yu.Yu. Optimization of vaccination of frequently ill children. *Voprosy sovremennoj pediatri = Current Pediatrics*. 2005;4(2):92–96. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-vaktsinatsii-chasto-boleyuschih-detey>.
16. Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Burtseva E.I., SHEVchenko E.S., Siluyanov E.V., Mukasheva E.A. Immunoprophylaxis of influenza and other acute respiratory viral infections in the control system for the course of bronchial asthma in children. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Pediatrics. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2013;92(1):51–56. (In Russ.) Available at: https://pediatriajournal.ru/archive?show=327§ion=3594&returnurl=%2Fauthors%2Fshow1368%2FZaplatnikov_A.L.html.
17. Macchi A., Vecchia L.D. Open comparative, randomized controlled clinical study of a new immunostimulating bacterial lysate in the prophylaxis of upper respiratory tract infections. *Azneimittelforschung*. 2005;55(5):276–281. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296857>.
18. La Mantia I., Nicolosi F., Maiolino L., Serra A. Immunoprophylaxis of recurring bacterial infections of respiratory tracts in pediatric age: Clinical experience through a new immunostimulating vaccine (It), GIMMOC. *Quaderni di Microbiologia e Clinica*. 2007;11:1–8. Available at: https://www.researchgate.net/publication/288026729_Immunoprophylaxis_of_recurring_bacterial_infections_of_respiratory_tracts_in_pediatric_age_Clinical_experience_through_a_new_immunostimulating_vaccine_It_GIMMOC.
19. Rossi G.A., Peri C., Raynal M.E., Defilippi A.-C., Risso F.M., Schenone G. et al. Naturally occurring immune response against bacteria commonly involved in upper respiratory tract infections: analysis of the antigen-specific salivary IgA levels. *Immunol Lett*. 2003;86(1):85–91. [https://doi.org/10.1016/S0165-2478\(02\)00290-0](https://doi.org/10.1016/S0165-2478(02)00290-0).
20. Rosaschino F., Cattaneo L. Strategies for optimizing compliance of paediatric patients for seasonal antibacterial vaccination with sublingually administered Polyvalent Mechanical Bacterial Lysates. *Acta Biomed*. 2004;75(3):171–178. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15796091>.
21. Lanzilli G., Falchetti R., Tricarico M., Ungheri D., Fuggetta M.P. In vitro effects of an immunostimulating bacterial lysate on human lymphocyte function. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2005;18(2):245–254. <https://doi.org/10.1177/039463200501800207>.
22. Aksic O., Cattaneo L., Rosaschino F. Evaluation of the clinical efficacy of a new polyvalent mechanical bacterial lysate in a population 180 school-age children with recurrent respiratory infections. *European Journal of Aerobiology Environmental Medicine and Air-borne Infections*. 2005;2:1–4.
23. Lanzilli G., Falchetti R., Cottarelli A., Macchi A., Ungheri D., Fuggetta M.P. In vivo effect of an immunostimulating bacterial lysate on human B-lymphocytes. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2006;19(3):551–559. <https://doi.org/10.1177/039463200601900311>.
24. Morandi B., Agazzi A., D'Agostino A., Antonini F., Costa G., Sabatini F. et al. A mixture of bacterial mechanical lysates is more efficient than single strain lysate and of bacterial-derived soluble products for the induction of an activating phenotype in human dendritic cells. *Immunol Lett*. 2011;138(1):86–91. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2011.03.006>.
25. Lanzilli G., Traggiai E., Braidò F., Garelli V., Folli C., Chiappori A. et al. Administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate to elderly patients with COPD: Effects on circulating T, B and NK cells. *Immunol Lett*. 2013;149(1–2):62–67. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2012.11.009>.
26. Braidò F., Schenone G., Palestini E., Reggiardo G., Cangemi G., Canonica G.W., G. Melioli. The relationship between mucosal immunoreponse and clinical outcome in patients with recurrent upper respiratory tract infections treated with a mechanical bacterial lysate. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011;25(3):477–485. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22023774>.
27. Cazzola M., Anapurapu S., Page C.P. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012;25(1):62–68. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2011.11.002>.
28. Zaplatnikov A. L., Girina A.A., Gluhareva N.S., Lepiseva I.V., Korovina N.A., Svintsitskaya V.I. Polyvalent mechanical bacterial lysate in children with recurrent infections of the respiratory system: using experience, efficacy and safety. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Pediatrics. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2016;95(6):96–101. (In Russ.) Available at: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/355/2016_6_4774.pdf.
29. Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Sugyan N.G., Lazareva S.I., Doroshina E.A., Kuchina A.E. et al. The reapeutic and prophylactic efficacy of polyvalent mechanical bacterial lysate and prospects for its use in pediatric practice. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Pediatrics. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2019;98(2):113–119. (In Russ.) Available at: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=369§ion=5504>.
30. Banche G., Allizond V., Mandras N., Cavallo G.P., Baldi C., Scutera S. et al. Improvement of clinical response in allergic rhinitis patients treated with an oral immunostimulating bacterial lysate: in vivo immunological effects. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2007;20(1):129–138. <https://doi.org/10.1177/039463200702000115>.
31. Markova T.P., Kim M.N., Chuvirova A.G. Ismigen in the complex treatment of children with bronchial asthma. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Pediatrics. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2017;96(4):159–165. (In Russ.) Available at: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/359/2017_4_4988.pdf.
32. Bartkowiak-Emeryk M., Emeryk A., Roliński J., Wawryk-Gawda E., Markut-Miotła E. Impact of Polyvalent Mechanical Bacterial Lysate on lymphocyte number and activity in asthmatic children: a randomized controlled trial. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):10. <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00503-4>.
33. Netea M.G., Quintin J., van der Meer J.W. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe*. 2011;9(5):355–361. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.04.006>.
34. Netea M.G. Training innate immunity: the changing concept of immunological memory in innate host defence. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(8):881–884. <https://doi.org/10.1111/eci.12132>.
35. Netea M.G., Domínguez-Andrés J., Barreiro L.B., Chavakis T., Divangahi M., Fuchs E. et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):375–388. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6>.
36. Kalyuzhin O.V. The trained immunity phenomenon and mechanisms of action of non-specific immunomodifiers. *Rossiyskiy allergologicheskij zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2015;12(4):45–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RIA444>.
37. Kalyuzhin O.V., Andronova T.M., Karaulov A.V. BCG, muramylpeptides, trained immunity (part I): linkages in the light of the COVID-19 pandemic. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020;92(12):195–200. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200464>.

Информация об авторах:

Гирина Асия Ахмедовна, к.м.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии, педиатрии с курсом иммунологии и аллергологии, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40; <https://orcid.org/0000-0002-5281-1564>; doctor_okb@mail.ru

Заплатников Андрей Леонидович, д.м.н., профессор, заведующей кафедрой неонатологии имени проф. В.В. Гаврюшова, профессор кафедры педиатрии имени акад. Г.Н. Сперанского, проректор по учебной работе, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1303-8318>; zaplatnikov@mail.ru

Бурцева Елена Ивановна, д.м.н., заведующая лабораторией этиологии и эпидемиологии, Институт вирусологии имени Д.И. Иванковского, Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, д. 16; <https://orcid.org/0000-0003-2518-6801>; elena-burtseva@yandex.ru

Свиницкая Виктория Иосифовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени акад. Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9272-2339>; vishul@rambler.ru

Майкова Ирина Дмитриевна, к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0003-2700-2607>; OsmanovIM@zdrav.mos.ru

Дубовец Наталия Федоровна, заведующая приемным отделением, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0003-3278-4797>; skorpionka_n@mail.ru

Короид Наталья Викторовна, заведующая инфекционным отделением №3, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; korokos@list.ru

Леписева Инга Владимировна, главный врач, Детская республиканская больница; 185000, Россия, Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58; <https://orcid.org/0000-0001-8989-6103>; drb@zdrav10.ru

Восканян Анаит Эдуардовна, ординатор кафедры педиатрии имени акад. Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9715-3027>; tianait@mail.ru

Ткачева Дарья Николаевна, ординатор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского; Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4865-1956>

Панова Анна Дмитриевна, младший научный сотрудник лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа, Институт вирусологии имени Д.И. Иванковского, Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, д. 16; <https://orcid.org/0000-0002-9322-6273>; ainushgnomello@gmail.com

Моторный Сергей Анатольевич, врач-эпидемиолог, Центр профилактики и борьбы со СПИД; 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Гагарина, д. 106, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3711-7264>; smotorny@mail.ru

Information about the authors:

Asiya A. Girina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, Pediatrics with a course in Immunology and Allergology; Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40, Mira St., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5281-1564>; doctor_okb@mail.ru

Andrey L. Zaplatnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neonatology named after Prof. V.V. Gavryushov, Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Vice-Rector for Academic Affairs; Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1303-8318>; zaplatnikov@mail.ru

Elena I. Burtseva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Etiology and Epidemiology, Ivanovsky Institute of Virology, Division of Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology; 16, Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2518-6801>; elena-burtseva@yandex.ru

Victoria I. Svintsitskaya, Cand. 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; <https://orcid.org/0000-0002-9272-2339>; vishul@rambler.ru

Irina D. Maykova, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Work, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2700-2607>; OsmanovIM@zdrav.mos.ru

Natalia F. Dubovets, Head of the Reception Department, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3278-4797>; skorpionka_n@mail.ru

Natalia V. Koroid, Head of Infectious Diseases Department No. 3, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; korokos@list.ru

Inga V. Lepiseva, Chief Medical Officer, Children's Republican Hospital; 58 Parkovaya str., Petrozavodsk, 185000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8989-6103>; drb@zdrav10.ru

Anait E. Voskanyan, Resident 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; <https://orcid.org/0000-0001-9715-3027>; tianait@mail.ru

Daria N. Tkacheva, Resident 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; <https://orcid.org/0000-0003-4865-1956>

Anna D. Panova, Junior Researcher at the Laboratory of Etiology and Epidemiology of Influenza, Ivanovsky Institute of Virology, Division of Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology; 16, Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9322-6273>; ainushgnomello@gmail.com

Sergey A. Motorny, Epidemiologist, Center for Prevention and Control of AIDS; 106, Bldg. 2, Gagarin St., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3711-7264>; smotorny@mail.ru

Перспективы использования препаратов на основе плюща обыкновенного при бронхолегочной патологии в детском возрасте

Ю.Л. Мизерницкий¹✉, <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>, yulmiz@mail.ru

Н.Л. Доровская², <https://orcid.org/0000-0003-0693-6275>, nelli-k@mail.ru

И.М. Мельникова², <https://orcid.org/0000-0002-3621-8875>, imyar@mail.ru

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

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

Резюме

Болезни органов дыхания упорно лидируют в структуре общей заболеваемости как у детей, так и у подростков. Среди них наиболее распространенными являются острые респираторные инфекции. Интерес педиатров к фитотерапии не случаен и обусловлен тем, что она обладает мягким терапевтическим действием, усиливает эффективность комплексной терапии, имеет незначительные побочные эффекты. Особый интерес представляют фитопрепараты, содержащие экстракт плюща обыкновенного (*Hedera helix*), активные ингредиенты содержатся преимущественно в листьях плюща, это биологически активные вещества: тритерпеновые сапонины, гликозиды, также содержатся углеводы, эфирные масла, стероиды, фенолкарбоновые кислоты, кумарины, флавоноиды, каротиноиды, токоферолы (витамин Е), витамины группы В и С, дубильные вещества, фитонциды. Препараты на основе плюща назначают как отхаркивающее средство при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей благодаря доказанным многонаправленным действиям: секретолитическим, муколитическим, бронхоспазмолитическим. Также они оказывают противовоспалительное, репаративное, антиоксидантное действия.

В статье приведен собственный клинический пример применения официального препарата на основе плюща в лечении пациентки 3,5 лет с диагнозом «острая респираторно-вирусная инфекция». Температура повышалась до 38 °С, насморк; на второй день заболевания температура оставалась субфебрильной, появился сухой кашель. Назначены сосудосуживающие капли в нос и ацетилцистеин внутрь, однако облегчение не наступало. На третий день болезни на фоне субфебрильной температуры кашель сохранялся, выслушивались единичные сухие хрипы в легких, при физической нагрузке появлялось свистящее дыхание. Ацетилцистеин был отменен и заменен на препарат на основе плюща в форме капель (по 16 капель 3 раза в день внутрь после еды в небольшом количестве воды). Через 2 дня кашель стал влажным, мокрота легко отходила, хрипы в легких практически исчезли, свистящего дыхания больше не отмечалось, температура нормализовалась. К шестому дню лечения кашля не было, и девочка практически выздоровела. Тем не менее Геделикс продолжила принимать еще 4 дня. Перспективные результаты и детальное изучение эффектов растительных препаратов на основе экстрактов плюща послужили основанием для их рекомендации в качестве комплексной терапии кашля у детей.

Ключевые слова: дети, кашель, лечение, препараты плюща, сироп, капли

Для цитирования: Мизерницкий Ю.Л., Доровская Н.Л., Мельникова И.М. Перспективы использования препаратов на основе плюща обыкновенного при бронхолегочной патологии в детском возрасте. *Медицинский совет*. 2021;(17):122–127. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-122-127>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prospects for the drug use based on common ivy for bronchopulmonary pathology in childhood

Yuri L. Mizernitskiy¹✉, <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>, yulmiz@mail.ru

Nelly L. Dorovskaya², <https://orcid.org/0000-0003-0693-6275>, nelli-k@mail.ru

Irina M. Melnikova², <https://orcid.org/0000-0002-3621-8875>, imyar@mail.ru

¹ Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltischev of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

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

Abstract

Respiratory diseases persistently lead in the structure of general morbidity in both children and adolescents. Acute respiratory infections are the most common among them. Interest of pediatricians to phytotherapy is not accidental and is due to the fact that it has a mild therapeutic effect, enhances the effectiveness of complex therapy, has few side effects. Of particular interest are herbal remedies containing ivy extract (*Hedera helix*), the active ingredients are mainly found in ivy leaves, they are biologi-

cally active substances: Triterpene saponins, glycosides, also contain carbohydrates, essential oils, steroids, phenolcarboxylic acids, coumarins, flavonoids, carotenoids, tocopherols (vitamin E), B and C vitamins, tannins, phytoncides. Ivy preparations are prescribed as an expectorant in the treatment of infectious and inflammatory diseases of the upper and lower respiratory tract due to their proven multidirectional effects: secretolytic, mucolytic, bronchospasmolytic. They also have anti-inflammatory, reparative, anti-oxidant effects.

This article presents a clinical example of an officinal ivy-based preparation used in the treatment of a 3.5 year old patient diagnosed with acute respiratory viral infection. Temperature increased to 38 °C, runny nose; on the second day of illness the temperature remained subfebrile and a dry cough appeared. Nasal vasoconstrictor drops and oral acetylcysteine were prescribed, but there was no relief. On the third day of the illness, against the background of subfebrile temperature, the cough persisted, single dry rales were heard in the lungs, wheezing appeared during physical exertion. Acetylcysteine was withdrawn and replaced by ivy-based drops (16 drops 3 times a day orally after meals in a small amount of water). After 2 days the cough was moist, the sputum was easily expectorated, the wheezing in the lungs was almost gone, there was no more wheezing and the temperature was normal. By the sixth day of treatment the cough was gone and the girl had almost recovered. Nevertheless, Gedelix was continued for another 4 days. Prospective results and detailed study of the effects of herbal preparations on the basis of ivy extracts served as the basis for their recommendation as a complex therapy of cough in children.

Keywords: children, cough, treatment, ivy preparations, syrup, drops

For citation: Mizernitskiy Yu.L., Dorovskaya N.L., Melnikova I.M. Prospects for the drug use based on common ivy for bronchopulmonary pathology in childhood. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):122–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-122-127>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одной из ведущих жалоб, требующих обращения детей к педиатру, является кашель, наиболее часто обусловленный острым инфекционным процессом в дыхательных путях [1–4]. При этом болезни органов дыхания упорно лидируют в структуре общей заболеваемости как у детей, так и у подростков [5]. Среди них наиболее распространенными, безусловно, являются острые респираторные инфекции (ОРИ) [6].

Фармакотерапия кашля включает применение довольно широкого спектра препаратов, разнонаправленно воздействующих на патогенетические звенья кашлевого рефлекса. Несмотря на появление новых, химически синтезированных, лекарств, фитотерапия продолжает находить активное применение в современной медицине.

Как показывает анализ публикаций, фитопрепараты достаточно широко используются в терапии органов дыхания. Интерес педиатров к фитотерапии не случаен и обусловлен тем, что она обладает мягким терапевтическим действием, усиливает эффективность комплексной терапии, имеет незначительные побочные эффекты. Как правило, дети хорошо переносят фитопрепараты, редко отмечаются побочные эффекты и осложнения при их применении, что определяет перспективность данного направления в педиатрической практике [2, 3, 7–15].

Согласно данным компании IQVIA, в последнее время выявлена тенденция роста потребления растительных препаратов. Так, по итогам первого полугодия 2019 г. объем российского аптечного рынка мукоактивных лекарственных препаратов вырос на 6,7% в рублях, что составило 9,2 млрд руб. или 49,7 млн упаковок в сравнении с аналогичным периодом 2018 г. Доля растительных

препаратов в сегменте муколитических средств увеличилась на 3% в рублях и на 1% в упаковках за 6 мес. 2019 г. по сравнению с аналогичным периодом 2018 г. [16, 17]. Вероятно, выбор в пользу растительных препаратов связан с ростом популярности фитотерапии в целом. Доказано, что введение в комплексную терапию фитосредств в современных формах высокого качества, содержащих строго дозированное количество действующего вещества, существенно облегчает течение заболеваний без увеличения числа побочных реакций и снижает дополнительную лекарственную нагрузку на организм [9, 10]. Особенно важно, что фитотерапия может применяться не только во взрослом, но и в детском возрасте. Фитотерапия чаще всего используется у детей первых 6 лет жизни, что обусловлено ее высокой эффективностью и безопасностью [16].

В качестве средств, применяемых в лечении кашля, широко применяются препараты на основе термопсиса, мать-и-мачехи, аниса, тимьяна, плюща, подорожника, первоцвета, солодки, эвкалипта и др. [7, 10].

Особый интерес представляют фитопрепараты, содержащие экстракт плюща обыкновенного (*Hedera helix*). Известно, что активные ингредиенты содержатся преимущественно в листьях плюща. Листья *Hedera helix* содержат биологически активные вещества – тритерпеновые сапонины, гликозиды, обуславливающие фармакологическую активность лекарственных средств на основе плюща (в разных видах плющей обнаружено более 50 сапонинов) [18–20]. Кроме того, в листьях плюща содержатся углеводы (фруктоза, сахароза, рафиноза, стахиоза, глюкоза, галактоза), эфирные масла, стероиды (холестерин, кампестерин, стигмастерин, ситостерин, α -спинастерин, 5 α -стигмастен-7-ол-3 β), фенолкарбоновые кислоты (хло-

роговая, муравьиная и яблочная), кумарины, флавоноиды, каротиноиды, токоферолы (витамин Е), витамины группы В и С, дубильные вещества, фитонциды.

Установлено, что экстракты из листьев плюща часто обладают различающейся между собой эффективностью, что обусловлено не только содержанием тех или иных компонентов в экстракте в зависимости от естественного состава исходного сырья, но и от конкретного метода получения экстракта [18].

В России и за рубежом лекарственные препараты на основе листьев плюща обыкновенного *Hedera helix* L. (семейство *Araliaceae* Juss.) являются одними из наиболее популярных при лечении кашля¹ [7, 10, 16, 19, 21]. По объему продаж в России среди препаратов плюща лидируют Геделикс и Проспан (по итогам 7 мес. 2018 г.) [13]. Однако Геделикс содержит наиболее высокие концентрации экстракта плюща, а упаковка снабжена мягкой ложечкой или мерным шприцом для более удобного приема маленькими детьми.

Активными компонентами препаратов плюща являются тритерпеновые сапонины, которые уже на протяжении более 50 лет привлекают внимание исследователей благодаря широкому спектру биологической активности, низкой токсичности, гликозидной структуре, способствующей комплексообразованию с веществами различной природы, в т. ч. и лекарственными. При этом побочное действие лекарственных веществ может быть снижено за счет их молекулярного капсулирования тритерпеновыми гликозидами. Перспективным видится использование сапонинов плюща в качестве носителей фармацевтических субстанций, позволяющих значительно снизить эффективные дозы некоторых лекарственных препаратов [18].

Ведущую роль среди тритерпеновых сапонинов отводят α -гедерину [20, 22]. Именно он повышает концентрацию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что увеличивает активность фермента протеинкиназы А и синтез сурфактанта, восстанавливает чувствительность β_2 -адренорецепторов клеток гладкой мускулатуры бронхов к эндогенной и экзогенной (тербуталином) стимуляции, снижает уровень внутриклеточного кальция и расслабляет гладкую мускулатуру бронхов [23]. Несмотря на то что бронхоспазм далеко не единственный и нередко не основной компонент обструкции, наличие у плюща бронхоспазмолитического эффекта является дополнительным важным свойством для рекомендации назначения его препаратов детям с кашлем и легкой бронхиальной обструкцией на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) в амбулаторной практике [3, 7, 10, 23].

Среди официальных препаратов на основе плюща представляет интерес препарат Геделикс® (Кревель Мойзельбах ГмбХ, Германия)². Несмотря на статус безрецептурного, производство препарата происходит в усло-

виях полного фармацевтического контроля в соответствии с международным и европейским стандартами (Good Manufacturing Practice; Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin) [9].

Геделикс® назначают как отхаркивающее средство при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Он является растительным препаратом от кашля с доказанными многонаправленными действиями: секретолитическим, муколитическим, бронхоспазмолитическим, также оказывает противовоспалительное, репаративное, антиоксидантное действия. Сапонины проявляют антибактериальную и противогрибковую активности. Флавоноиды (рутин, производные кемпферола) улучшают микроциркуляцию, проявляют гепато- и нефропротекторные свойства³ [10].

Для детей Геделикс® отпускается в двух формах: Геделикс® сироп⁴ и Геделикс® капли для приема внутрь⁵. В чем их отличие? В какой ситуации будет правильнее отдать предпочтение каплям? Состав у сиропа и капель идентичный, однако содержание экстракта плюща в каплях значительно (в пять раз) выше, чем в сиропе, поэтому они более эффективны. Назначают капли для приема внутрь после еды курсом на 7 дней детям с 2 лет.

Дозировка капель для приема внутрь следующая:

- детям от 2 до 4 лет – по 16 капель 3 раза в день;
- детям от 4 до 10 лет – по 20 капель 3 раза в день;
- детям от 10 лет – по 30 капель 3 раза в день.

Эффективность, доказанная хорошая переносимость и высокая безопасность препаратов Геделикс® подтверждены результатами многих клинических исследований⁶ [10, 24–26]. D. Hofman et al. (2003) и S. Zeil et al. (2014) показали, что добавление сухого экстракта плюща в базисную терапию детей со среднетяжелой бронхиальной астмой существенно улучшало их состояние и показатели функции внешнего дыхания [26, 27].

Для объективности оценки эффективности препарата приводим собственный клинический пример.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Девочка Аня Т., 3,5 года, родилась доношенной от первой беременности у молодых здоровых родителей. В детстве у матери была бронхиальная астма. Развитие девочки соответствовало возрасту, до трех лет практически не болела, привита согласно принятому календарю прививок. В 3 года девочка начала посещать детский сад и стала часто (ежемесячно) болеть ОРВИ, дважды перенес-

¹ EMA. European Union herbal monograph on *Hedera helix* L., folium. 2018. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-hedera-helix-l-folium-revision-2_en.pdf.

² Кревель Мойзельбах. Отхаркивающий препарат Геделикс. Режим доступа: <https://krewelmeuselbach.ru/gedeliks/>.

³ EMA. European Union herbal monograph on *Hedera helix* L., folium. 2018. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-hedera-helix-l-folium-revision-2_en.pdf.

⁴ Государственный реестр лекарственных средств. Геделикс®. Номер П N012391/02 от 01.12.2011. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3dd03924-732b-4091-96cb-06f8a1b8dc72&t=.

⁵ Государственный реестр лекарственных средств. Геделикс®. Номер П N012391/01 от 01.12.2011. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7d79324e-6a80-4434-8242-81bf0bdb7d3b&t=.

⁶ EMA. European Union herbal monograph on *Hedera helix* L., folium. 2018. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-hedera-helix-l-folium-revision-2_en.pdf.

ла обструктивный бронхит, после чего еще в течение 1–2 нед. сохранялся кашель. Лечилась всегда амбулаторно.

Диагноз: ОРВИ. Настоящее заболевание началось с подъема температуры до 38 °С, насморка. На второй день температура оставалась субфебрильной, появился сухой кашель. Участковый педиатр рекомендовал капли в нос и ацетилцистеин внутрь. Однако облегчения не наступало. На третий день болезни на фоне субфебрильной температуры кашель сохранялся, выслушивались единичные сухие хрипы в легких, при физической нагрузке появлялось свистящее дыхание. Это насторожило родителей, и они обратились за консультацией. Ацетилцистеин был отменен и заменен на Геделикс капли (по 16 капель 3 раза в день внутрь после еды в небольшом количестве воды). Через 2 дня сменился характер кашля – он стал влажным, мокрота легко отходила, но проглатывалась девочкой, хрипы в легких практически исчезли, свистящего дыхания больше не отмечалось, температура нормализовалась. К шестому дню лечения кашля уже не было, и девочка практически выздоровела. Тем не менее Геделикс продолжила принимать еще 4 дня.

Приведенный клинический пример наглядно демонстрирует быструю положительную динамику кашля у ребенка с ОРВИ и нетяжелой бронхиальной обструкцией.

Отметим, что Геделикс® не содержит сахара, что существенно расширяет показания к его применению, позволяет назначать его пациентам, страдающим сопутствующими хроническими заболеваниями, в т. ч. сахарным диабетом. Кроме того, капли имеют приятный вкус аниса, что улучшает комплаенс.

В качестве побочного действия Геделикса® описаны аллергические реакции, тошнота, рвота, диарея, но они редки⁷.

Противопоказаниями к применению Геделикса® являются повышенная чувствительность к компонентам препарата. Сироп нельзя применять при наследственной непереносимости фруктозы, недостаточности аргинин-сукцинатсинтетазы, при беременности и в период грудного вскармливания.

ВЫВОДЫ

Таким образом, выбор эффективного и безопасного препарата в лечении кашля остается актуальной проблемой в педиатрической практике. При лечении кашля на фоне респираторной инфекции особенно важно определить характер кашля для дифференцированного назначения препаратов. Большую роль в симптоматической терапии ОРВИ, сопровождающихся кашлем, играют лекарственные средства растительного происхождения с хорошо известным составом и механизмом действия, прошедшие серьезные исследования эффективности и безопасности. Перспективные результаты и детальное изучение эффектов растительных препаратов на основе экстрактов плюща, входящих в состав лекарственных средств Геделикс® сироп плюща и Геделикс® капли, послужили основанием для их рекомендации в качестве безопасного и эффективного средства в комплексной терапии влажного кашля у детей.



Поступила / Received 02.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2021

Принята в печать / Accepted 19.09.2021

⁷ EMA. European Union herbal monograph on *Hedera helix* L., folium. 2018. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-hedera-helix-l-folium-revision-2_en.pdf.

Список литературы

1. Чучалин А.Г., Амбросимов В.Н. *Кашель*. 2-е изд. М.: Эхо; 2012. 128 с.
2. Малахов А.Б., Шахназарова М.Д., Фарбер И.М., Великорешка М.Д., Шишов А.Я. Современные фитопрепараты в комплексном лечении респираторных заболеваний у детей. *Лечебное дело*. 2016;(2):22–27. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_2_2016_14.pdf.
3. Fenne H.A., Колосова Н.Г., Фарбер И.М., Иванова Н.А., Астафьева Н.Г. Рациональная фитотерапия кашля у пациентов с острой респираторно-вирусной инфекцией. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2017;(3):40–44. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatric-consilium-medicum/ped2017/ped2017_3/ratsionalnaya-fitoterapiya-kashlya-u-patsientov-s-ostroy-respiratorno-virusnoy-infektsiei/.
4. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Удалцова Е.В. Дифференциальная диагностика затяжного и длительного кашля у детей. *Consilium Medicum*. 2017;(11.1):7–16. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2017/cm2017_11_1_pulmo/differentsialnaya-diagnostika-zatyazhnogo-i-khronicheskogo-kashlya-u-detey/.
5. Мизерницкий Ю.Л., Сулайманов Ш.А., Муратова Ж.К. Новые подходы к выбору муколитической терапии у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2020;(1):779–782. Режим доступа: <https://kazntm.kz/press/wp-content/uploads/2020/09/вестник-казнму-№1-2020.pdf>.
6. Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Индивидуально ориентированный выбор муколитического препарата при кашле у ребенка с ОРВИ. *Медицинский совет*. 2019;(2):224–230. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-224-230>.
7. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. *Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей*. М.: Медпрактика-М; 2013. 120 с.
8. Мизерницкий Ю.Л., Сулайманов Ш.А. Современные комбинированные растительные препараты в практике пульмонолога. *Медицинский совет*. 2019;(11):82–88. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-82-88>.
9. Булгакова В.А., Шмакова С.Г. Кашель у детей с острыми респираторными инфекциями: возможности официальной фитотерапии. *Педиатрическая фармакология*. 2014;11(6):92–95. <https://doi.org/10.15690/pf.v11i6.1223>.
10. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. *Кашель и его терапия у детей*. М.: Медпрактика-М; 2020. 244 с.
11. Когут Ю. Терапия кашля у детей с применением препаратов на растительной основе: отечественный опыт. *Современная педиатрия*. 2013;(2):70–73.
12. Делягин В.М. Препараты растительного происхождения в лечении кашля у детей с респираторными инфекциями. *Медицинский совет*. 2019;(2):82–86. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-82-86>.
13. Прожерина Ю.А. Место современных фитопрепаратов в терапии кашля. *Ремедиум*. 2018;(10):17–19. Режим доступа: https://remedium.ru/state/Mesto_sovremennykh_fitopreparatov_v_terapii_kashlya/.
14. Котлуков В.К., Казюкова Т.В., Антипова Н.В. Фитотерапия кашля при респираторных инфекциях у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2014;(1):50–54. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatric-consilium-medicum/ped2014/ped2014_1/fitoterapiya-kashlya-pri-respiratornykh-infektsiyakh-u-detey/.
15. Головкин Д.Н., Шарова О.В., Куркина А.В. Возможности фитотерапии в лечении кашля у детей. *Фундаментальные исследования*. 2014;(4):484–492. Режим доступа: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=33945>.
16. Прожерина Ю.А. Ключевые тренды рынка мукоактивных средств. *Ремедиум*. 2019;(10):42–45. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-10-42-44>.
17. Оковитый С.В., Марьюшкина В.С., Суханов Д.С., Селизарова Н.О. Фармакологические подходы к рациональному выбору комбинированных мукоактивных препаратов. *Лечащий врач*. 2020;(12):41–45. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.95.33.009>.
18. Брежнева Т.А., Самсонова Н.Д., Солодихина А.А., Попова М.В., Сливкин А.И. Плющ обыкновенный и перспективы его использования в медицине. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2019;(1):127–141. Режим доступа: <http://www.vestnik.vsu.ru/pdf/chembio/2019/01/2019-01-17.pdf>.

19. Hostettmann K., Marston A. *Saponins*. Cambridge: Cambridge University Press; 1995. 548 p. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511565113>.
20. Sieben A., Prenner L., Sorkalla T., Wolf A., Jakobs D., Runkel F., Häberlein H. Alpha-Hederin, But Not Hederacoside C and Hederagenin from *Hedera helix*, Affects the Binding Behavior, Dynamics, and Regulation of β_2 -Adrenergic Receptors. *Biochemistry*. 2009;48(15):3477–3482. <https://doi.org/10.1021/bi802036b>.
21. Мизерницкий Ю.Л. Эффективность и безопасность сухого экстракта плюща (Проспан®) в терапии бронхитов у детей (по результатам наблюдательного исследования ProSpiro). *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2019;98(2):119–126. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-119-126>.
22. Яковичин Л.А., Гришковец В.И., Корж Е.Н. Сапонины фитокомплекса «Хедерикс». *Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология, химия*. 2015;1(4):163–169. Режим доступа: <http://sn-biolchem.cfuv.ru/wp-content/uploads/2016/11/016yakovisin.pdf>.
23. Greunke C., Hage-Hulsmann A., Sorkalla T., Kensel N., Häberlein F., Häberlein H. A Systematic Study on the Influence of the Main Ingredients of an Ivy Leaves Dry Extract on the β_2 -Adrenergic Responsiveness of Human Airway Smooth Muscle Cells. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;31:92–98. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2014.09.002>.
24. Uranic N., Barbic-Zagar B. Efficacy and Safety of Herbion Ivy Syrup in Patients with Cough in Acute Bronchitis: Comparison with a Competitive Brand with the Same Composition. *Krka Med Farm*. 2014;26(38):156–162. Available at: <https://www.krka.biz/en/for-professional-public/kmf/non-prescription-products/herbion>.
25. Holzinger F., Chenot J.F. Systematic Review of clinical Trials Assessing the Effectiveness of ivy Leaf (*Hedera Helix*) for Acute Upper Respiratory Tract Infections. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;382789. <https://doi.org/10.1155/2011/382789>.
26. Hofmann D., Hecker M., Völp A. Efficacy of Dry Extract of Ivy Leaves in Children with Bronchial Asthma – A Review of Randomized Controlled Trials. *Phytomedicine*. 2003;10(2–3):213–220. <https://doi.org/10.1078/0944-71103321659979>.
27. Zeil S., Schwanebeck U., Vogelberg C. Tolerance and Effect of an Add-On Treatment with a Cough Medicine Containing Ivy Leaves Dry Extract on Lung Function in Children with Bronchial Asthma. *Phytomedicine*. 2014;21(10):1216–1220. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2014.05.006>.

References

1. Chuchalin A.G., Ambrosimov V.N. *Cough*. 2nd ed. Moscow: Ekho; 2012. 128 p. (In Russ.).
2. Malakhov A.B., Shakhnazarova M.D., Farber I.M., Velikoretskaya M.D., Shishov A.Ya. The Health of Babies with Extremely Low and Very Low Birth Weight. *Lechebnoye delo = General Medicine*. 2016;(2):22–27. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_2_2016_14.pdf.
3. Geppe N.A., Kolosova N.G., Farber I.M., Ivanova N.A., Astafyeva N.G. Rational Phytotherapy of Cough in Patients with Acute Respiratory Viral Infection. *Pediatrriya. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum*. 2017;(3):40–44. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrriya-consilium-medicum/ped2017/ped2017_3/ratsionalnaya-fitoterapiya-kashlya-u-patsientov-s-ostroy-respiratorno-virusnoy-infektsiyey.
4. Mizernitskiy Yu.L., Melnikova I.M., Udaltsova E.V. Differential Diagnosis of Prolonged Cough with Chronic Cough in Children. *Consilium Medicum*. 2017;19(11.1):7–16. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2017/cm2017_11_1_pulmo/differentsialnaya-diagnostika-zatyazhnogo-i-khronicheskogo-kashlya-u-detey.
5. Mizernitskiy Yu.L., Sulaimanov Sh.A., Muratova Zh.K. New Approaches to the Choice of Mucolytic Therapy in Children with Acute and Chronic Bronchopulmonary Diseases. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2020;(1):779–782. (In Russ.) Available at: <https://kaznmu.kz/press/wp-content/uploads/2020/09/вестник-казнму-№1-2020.pdf>.
6. Melnikova I.M., Mizernitskiy Yu.L. Individually Orientated Choice of Mucolytic Drug for Coughing in a Child with Acute Respiratory Viral Infections. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(2):224–230. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-224-230>.
7. Mizernitskiy Yu.L., Melnikova I.M. *Mucolytic and Expectant Pharmacotherapy for Lung Diseases in Children*. Moscow: Medpraktika-M; 2013. 120 p. (In Russ.).
8. Mizernitskiy Yu.L., Sulaimanov Sh.A. Modern Combined Plant Remedies in Pulmonologist's Practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(11):82–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-82-88>.
9. Bulgakova V.A., Shmakova S.G. Cough in Children with Acute Respiratory Infections: Capabilities of offFicinal Phytotherapy. *Pediatriceskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2014;11(6):92–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v11i6.1223>.
10. Mizernitskiy Yu.L., Melnikova I.M. *Cough and Its Therapy in Children*. Moscow: Medpraktika-M; 2020. 244 p. (In Russ.).
11. Kogut Yu. *Cough Therapy in Children Using Herbal Preparations: Domestic Experience*. *Sovremennaya pediatriya = Modern Pediatrics*. 2013;(2):70–73. (In Russ.).
12. Delagin 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.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-82-86>.
13. Prozherina Yu.A. The Role of Modern Herbal Remedies in the Management of Cough. *Remedium*. 2018;(10):17–19. (In Russ.) Available at: https://remedium.ru/state/Mesto_sovremennykh_fitopreparatov_v_terapii_kashlya/.
14. Kotlukov V.K., Kazyukova T.V., Antipova N.V. Herbal Medicine for Cough for Respiratory Infections in Children. *Pediatrriya. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum*. 2014;(1):50–54. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrriya-consilium-medicum/ped2014/ped2014_1/fitoterapiya-kashlya-pri-respiratornykh-infektsiyakh-u-detey/.
15. Golovkin D.N., Sharova O.V., Kurkina A.V. The Possibilities of Herbal Therapy for Cough in Children. *Fundamental'nyye issledovaniya = Fundamental Research*. 2014;(4):484–492. (In Russ.) Available at: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=33945>.
16. Prozherina Yu.A. Key Trends in the Mucoactive Drugs Market. *Remedium*. 2019;(10):42–45. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-10-42-44>.
17. Okovityy S.V., Mar'yushkina V.S., Sukhanov D.S., Selizarova N.O. Pharmacological Approaches to the Rational Choice of Combined Mucoactive Drugs. *Lechashchiy vrach*. 2020;(12):41–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.26295/OS.2020.95.33.009>.
18. Brezhneva T.A., Samsonova N.D., Popova M.V., Solodukhina A.A., Slivkin A.I. Prospects of Ivy's Use in Medicine. *Bulletin of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2019;(1):127–141. (In Russ.) Available at: <http://www.vestnik.vsu.ru/pdf/chembio/2019/01/2019-01-17.pdf>.
19. Hostettmann K., Marston A. *Saponins*. Cambridge: Cambridge University Press; 1995. 548 p. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511565113>.
20. Sieben A., Prenner L., Sorkalla T., Wolf A., Jakobs D., Runkel F., Häberlein H. Alpha-Hederin, But Not Hederacoside C and Hederagenin from *Hedera helix*, Affects the Binding Behavior, Dynamics, and Regulation of β_2 -Adrenergic Receptors. *Biochemistry*. 2009;48(15):3477–3482. <https://doi.org/10.1021/bi802036b>.
21. Mizernitskiy Yu.L. Efficacy and Safety of Dry Ivy Extract (Prospan®) in Treatment of Bronchitis in Children (According to the Results of Prospiro Observational Study). *Pediatrriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2019;98(2):119–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-119-126>.
22. Yakovishin L.A., Grishkovets V.I., Korzh E.N. Saponins of the Hederix + phytocomplex. *Uchenyye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta imeni V.I. Vernadskogo. Biologiya, khimiya = Scientific Notes of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology, Chemistry*. 2015;1(4):163–169. (In Russ.) Available at: <http://sn-biolchem.cfuv.ru/wp-content/uploads/2016/11/016yakovisin.pdf>.
23. Greunke C., Hage-Hulsmann A., Sorkalla T., Kensel N., Häberlein F., Häberlein H. A Systematic Study on the Influence of the Main Ingredients of an Ivy Leaves Dry Extract on the β_2 -Adrenergic Responsiveness of Human Airway Smooth Muscle Cells. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;31:92–98. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2014.09.002>.
24. Uranic N., Barbic-Zagar B. Efficacy and Safety of Herbion Ivy Syrup in Patients with Cough in Acute Bronchitis: Comparison with a Competitive Brand with the Same Composition. *Krka Med Farm*. 2014;26(38):156–162. Available at: <https://www.krka.biz/en/for-professional-public/kmf/non-prescription-products/herbion>.
25. Holzinger F., Chenot J.F. Systematic Review of clinical Trials Assessing the Effectiveness of ivy Leaf (*Hedera Helix*) for Acute Upper Respiratory Tract Infections. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;382789. <https://doi.org/10.1155/2011/382789>.
26. Hofmann D., Hecker M., Völp A. Efficacy of Dry Extract of Ivy Leaves in Children with Bronchial Asthma – A Review of Randomized Controlled Trials. *Phytomedicine*. 2003;10(2–3):213–220. <https://doi.org/10.1078/094471103321659979>.
27. Zeil S., Schwanebeck U., Vogelberg C. Tolerance and Effect of an Add-On Treatment with a Cough Medicine Containing Ivy Leaves Dry Extract on Lung Function in Children with Bronchial Asthma. *Phytomedicine*. 2014;21(10):1216–1220. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2014.05.006>.

Информация об авторах:

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 Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; yulmiz@mail.ru

Доровская Нелли Леонидовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии № 1, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; nelli-k@mail.ru

Мельникова Ирина Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 1, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; imyar@mail.ru

Information about the authors:

Yuri L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Health Worker of the Russian Federation, Head of the Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltishev of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; yulmiz@mail.ru

Nelly L. Dorovskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics No. 1, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; nelli-k@mail.ru

Irina M. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics No. 1, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; imyar@mail.ru

Применение растительного препарата в терапии острых тонзиллофарингитов у детей

О.В. Борисова[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1430-6708>, kaf_di@samsmu.ru

Н.М. Бочкарева, <https://orcid.org/0000-0002-4603-3209>, kaf_di@samsmu.ru

Н.С. Полежаева, <https://orcid.org/0000-0002-9712-862X>, kaf_di@samsmu.ru

А.А. Франк, kaf_di@samsmu.ru

О.Н. Яшкина, kaf_di@samsmu.ru

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Введение. Тонзиллофарингит нередко сопровождает течение острых респираторных инфекций у детей (до 12–15%). Применение системных антибактериальных препаратов при вирусной этиологии болезни не показано, поэтому все больше возрастает интерес исследователей к использованию средств растительного происхождения. В многочисленных клинических испытаниях, проведенных по всему миру, жидкий экстракт корней пеларгонии сидовидной EPs® 7630 показал свои эффективность и безопасность при лечении острых респираторных инфекций, заболеваний лор-органов, острых бронхитов у взрослых и детей.

Цель. Оценить эффективность и безопасность препарата EPs® 7630 (Умкалор) при острых тонзиллофарингитах нестрептококковой этиологии у детей 2–6 лет в амбулаторных условиях.

Материалы и методы. Проведен проспективный анализ случаев лечения препаратом Умкалор острого тонзиллофарингита нестрептококковой этиологии на фоне острой респираторной инфекции у детей 2–6 лет ($n = 23$, первая группа). Группу сравнения (вторую) составили дети, получавшие стандартную терапию ($n = 22$). У всех пациентов не применялись системные антибиотики и противовирусные препараты. Исследование проведено в течение 6 мес. (2019–2020). Результаты исследования обработаны с применением программы Statistica 7.0 (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение. Терапия препаратом Умкалор у детей с острым тонзиллофарингитом способствовала ликвидации основных клинических симптомов болезни на 4-й день лечения (эффективность составила 69,9%, $p < 0,05$). Самым стойким симптомом была гиперемия миндалин и ротоглотки. Таким образом, период реконвалесценции наступал на 2 дня раньше по сравнению с детьми 2-й группы ($p < 0,05$). Умкалор обладал хорошей переносимостью, побочных нежелательных эффектов препарата не выявлено.

Выводы. Препарат Умкалор можно рекомендовать для проведения монотерапии продолжительностью 7 дней пациентам с острым нестрептококковым тонзиллофарингитом в амбулаторных условиях при легком и среднетяжелом течении заболевания.

Ключевые слова: дети, острый тонзиллофарингит нестрептококковой этиологии, лечение, препарат EPs® 7630, клинический случай

Для цитирования: Борисова О.В., Бочкарева Н.М., Полежаева Н.С., Франк А.А., Яшкина О.Н. Применение растительного препарата в терапии острых тонзиллофарингитов у детей. *Медицинский совет.* 2021;(17):128–135. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-128-135>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Application of a herbal preparation in the therapy of acute tonsillopharyngitis in children

Olga V. Borisova[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1430-6708>, kaf_di@samsmu.ru

Natalia M. Bochkareva, <https://orcid.org/0000-0002-4603-3209>, kaf_di@samsmu.ru

Natalia S. Polezhaeva, <https://orcid.org/0000-0002-9712-862X>, kaf_di@samsmu.ru

Anna A. Frank, kaf_di@samsmu.ru

Olga N. Yashkina, kaf_di@samsmu.ru

Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Introduction. Tonsillopharyngitis often accompanies the course of acute respiratory infections in children (up to 12–15%). The use of systemic antibacterial drugs for viral etiology of the disease has not been shown, therefore, the interest of researchers in the use of herbal products is increasing. In numerous clinical trials conducted around the world, the liquid extract of the roots of Pelargonium sidoides EPs® 7630 has been shown to be effective and safe in the treatment of acute respiratory infections, acute tonsillopharyngitis, rhinosinusitis, acute bronchitis in adults and children.

Objective of the study: assessment of the efficacy and safety of the drug EPs® 7630 (Umckalor) in acute tonsillopharyngitis of non-streptococcal etiology in children 2–6 years old on an outpatient basis.

Materials and methods. A prospective analysis of cases of treatment with Umckalor for acute tonsillopharyngitis of non-streptococcal etiology against the background of acute respiratory infection in children 2–6 years old ($n = 23$, group 1) was carried out.

The comparison group (2) consisted of children receiving standard therapy ($n = 22$). Systemic antibiotics and antiviral drugs were not used in all patients. The study was conducted over 6 months (2019–2020). The research results were processed using the Statistica 7.0 software (StatSoft, USA).

Results and discussion. Therapy with Umckalor in children with acute tonsillopharyngitis contributed to the elimination of the main clinical symptoms of the disease on the 4th day of treatment (efficiency was 69.9%, $p < 0.05$). The most persistent symptom was hyperemia of the tonsils and oropharynx. The period of convalescence occurred 2 days earlier than in the children of group 2 ($p < 0.05$). Umckalor was well tolerated, no side effects of the drug were identified.

Conclusions. The drug Umckalor can be recommended for monotherapy for 7 days in patients with acute non-streptococcal tonsillopharyngitis on an outpatient basis with mild and moderate disease.

Keywords: children, acute tonsillopharyngitis of non-streptococcal etiology, therapy, EPs® 7630, clinical case

For citation: Borisova O.V., Bochkareva N.M., Polezhaeva N.S., Frank A.A., Yashkina O.N. Application of a herbal preparation in the therapy of acute tonsillopharyngitis in children. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):128–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-128-135>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Термин «острый тонзиллофарингит» чаще используется в педиатрической практике и включает острое инфекционное воспаление лимфоидных образований глоточного кольца и слизистой оболочки задней стенки глотки [1, 2]. Заболеваемость составляет 82 на 1000 детей от нескольких месяцев до 18 лет с максимумом в возрасте 1–3 года; 6–8% обращений к врачам-педиатрам связано с болью в горле [3]. По данным отечественных и зарубежных авторов, острые респираторные инфекции (ОРИ) у детей нередко протекают с воспалительными явлениями со стороны слизистой оболочки ротоглотки и небных миндалин [4, 5]. Тонзиллофарингит как проявление ОРИ встречается у 12–15% пациентов [6]. Инфекционный процесс может быть вызван различными возбудителями, однако в большинстве случаев поражение верхних дыхательных путей имеет вирусное происхождение (аденовирус, риновирус, коронавирус, вирус парагриппа, энтеровирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус Эпштейна – Барр и др.) [1]. Среди бактериальных инфекций ведущее место занимает тонзиллофарингит стрептококковой этиологии. У детей поражение миндалин и глотки β -гемолитическим стрептококком группы А достигает 15–30% [7], а в младшей возрастной группе – 37% [3].

В связи с преобладанием вирусной этиологии заболевания подход к использованию антибактериальной терапии у ребенка должен быть взвешенным. В большинстве исследований не рекомендуется назначение системных антибиотиков при тонзиллофарингитах нестрептококковой этиологии [8].

Современный фармацевтический рынок предлагает большой выбор препаратов для лечения тонзиллофарингитов на фоне ОРИ. При этом средства растительного происхождения являются достаточно безопасной группой с точки зрения снижения побочных эффектов и неблагоприятных последствий для ребенка.

Интерес для практического применения представляет препарат Умкалор – жидкий экстракт корней пеларгонии

сидовидной EPs® 7630 (производство компании Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Германия). Препарат Умкалор имеет тройной механизм действия: противовирусный/иммуномодулирующий, антибактериальный и секретомоторный благодаря компонентам, входящим в его состав (кумарины, танины, флаван-3-олы, флавоноиды, галловая кислота, фитостеролы, микроэлементы и др.).

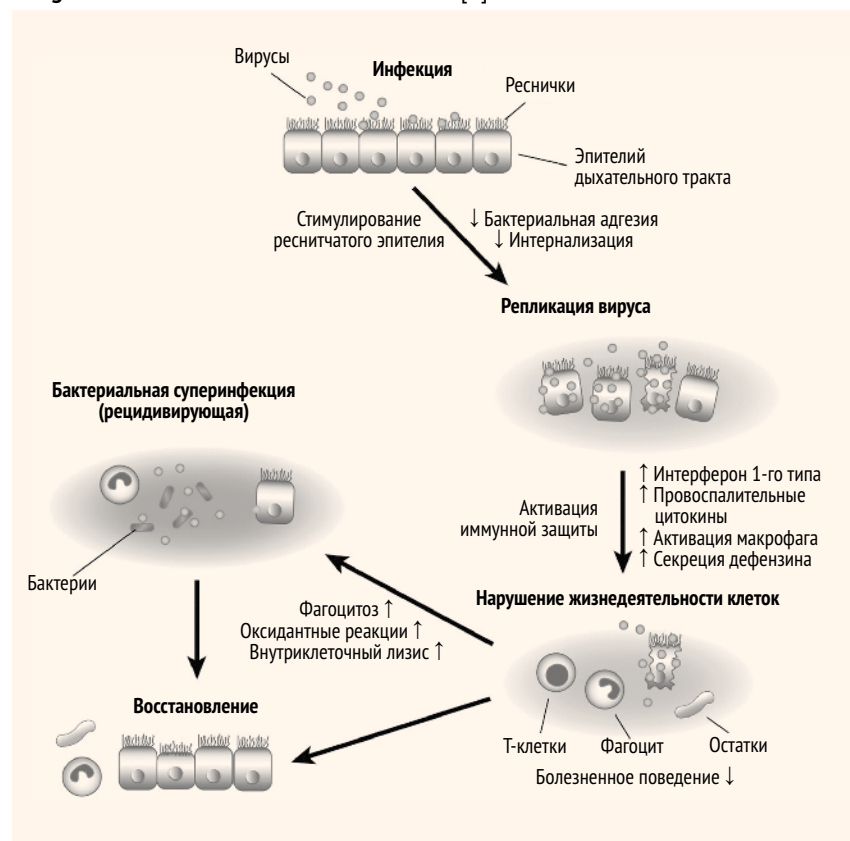
Механизм действия препарата был представлен немецкими учеными A. Conrad et al. еще в 2007 г. [9] (*рис. 1*).

Согласно полученным данным, препарат Умкалор вызывает моделирование мерцательного эпителия, ингибирует бактериальную адгезию, нарушает репликацию вирусов, повышая интерфероновую защиту, содержание провоспалительных цитокинов, вызывает активацию макрофагов. Препарат предупреждает присоединение вторичной инфекции, подавляя пенетрацию бактерий в клетки слизистой оболочки, усиливает фагоцитарную активность, оксидативный взрыв и внутриклеточный лизис [9].

Имеются убедительные доказательства антибактериального и противовирусного эффектов EPs® 7630 вследствие вовлечения механизма иммунной модуляции, активации макрофагов с последующей продукцией цитокинов интерлейкина (IL) 1, IL-2 и фактора некроза опухоли- α (TNF- α), повышением активности γ -интерферона и усилением продукции оксида азота [10]. Исследователями M. Michaelis et al. (2011) показан дозозависимый противовирусный эффект препарата: изучена противовирусная активность для вирусов гриппа H1N1, H3N2, парагриппа 3-го типа, коронавируса 229E, респираторно-синцитиального вируса, вируса Коксаки A9 и др. Концентрация препарата 100 мкг/мл полностью подавляла активность изученных респираторных вирусов [11]. Для антибактериального эффекта необходимы более высокие концентрации, а для воздействия на такие возбудители, как *Neisseria spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis* и *Moraxella catarrhalis*, нужные концентрации составляют 200 мкг/мл и более [12].

Исследования препарата постоянно продолжаются. K. Witte et al. (2020), изучая влияние EPs® 7630 на про-

- **Рисунок 1.** Механизм действия препарата EPs® 7630 [9]
 ● **Figure 1.** Action mechanism of EPs® 7630 [9]



дукцию цитокинов, обнаружили, что препарат является новым индуктором IL-22 и IL-17 [13].

В многочисленных рандомизированных контролируемых испытаниях и систематических обзорах, таких как Cochrane Collaboration, экстракт *Pelargonium sidoides* EPs® 7630 показал свою клиническую эффективность у детей и взрослых при лечении ОРИ, острых бронхитов, заболеваний лор-органов, а также при профилактике приступов бронхиальной астмы [14, 15].

Имеются исследования американских ученых, касающиеся возможности использования EPs® 7630 при новой коронавирусной инфекции. Известно, что экстракт *Pelargonium sidoides* является стимулятором интерфероновой активности *in vitro*, а компонент препарата галло-

вая кислота усиливает экспрессию оксида азота и TNF-α. Авторы делают вывод, что Умккалор можно использовать для облегчения респираторных симптомов COVID-19 на начальных этапах, однако препарат следует отменить при осложнениях на более поздних сроках заболевания, чтобы избежать иммуностимуляции [16].

В настоящее время имеется не так много рандомизированных контролируемых исследований, посвященных лечению острых тонзиллофарингитов у детей и взрослых с использованием EPs® 7630 [17–21] (табл. 1).

Во всех проведенных исследованиях препарат хорошо переносился и не вызывал серьезных побочных эффектов.

Заканчивая анализ литературы, можно заключить, что Умккалор имеет хорошую эффективность и переносимость. По данным разных авторов, при острых тонзиллофарингитах значимое улучшение симптомов заболевания наступало на 4–6-й дни терапии.

Большинство клинических исследований по изучению эффективности Умккалора проведено у взрослых и детей старше 6 лет. Мы изучили эффектив-

ность препарата у пациентов младшей возрастной группы в амбулаторных условиях.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность жидкого экстракта корней пеларгонии сидовидной EPs® 7630 при острых тонзиллофарингитах у детей 2–6 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено проспективное исследование с сентября 2019 г. по февраль 2020 г. на базе поликлиники Волжской центральной районной больницы. В исследование вошли 45 пациентов в возрасте от 2 до 6 лет включительно, средний возраст составил 3,2 [2,5; 6,0] года. Среди обследованных пациентов несколько преобладали девочки (53,3%).

- **Таблица 1.** Результаты исследований по применению препарата Умккалор (EPs® 7630) при острых тонзиллофарингитах нестрептококковой этиологии

- **Table 1.** Results of studies on the use of Umckalor (EPs® 7630) in acute tonsillopharyngitis of non-streptococcal etiology

Авторы, год исследования	Исследуемый контингент, возраст	Дозировки препарата EPs® 7630	Эффективность
V. Bereznoi et al., 2002 [17]	143 ребенка (6–10 лет)	20 капель 3 раза в день	Регрессия симптомов к 6-му дню терапии, сокращение продолжительности болезни на 2 дня
G. Timen et al., 2015 [18]	78 детей (6–10 лет)	20 капель 3 раза в день	Эффективность на 4-й день терапии составила 90%
V.V. Bereznoi et al., 2015 [19]	124 ребенка (6–10 лет)	20 капель 3 раза в день	Эффективность получена на 4-й день терапии
D.S. Riley et al., 2019 [20]	105 взрослых пациентов	1 таб. (40 мг)	Значимое улучшение симптомов на 5-й день лечения
G. Seifert et al., 2019 [21]	523 ребенка (6–10 лет)	20 капель 3 раза в день	Сокращение продолжительности болезни, снижение кумулятивной дозы парацетамола в среднем на 244 мг

Пациенты были разделены на две группы. 1-я группа – дети с острым тонзиллофарингитом на фоне ОРИ ($n = 23$), которые получали Умкалор (экстракт корней пеларгонии сидовидной EPs® 7630). В соответствии с инструкцией по использованию препарата дети принимали по 10 капель 3 раза в день внутрь до еды. Курс лечения составил 7 дней. Из симптоматической терапии использовали только антипиретики при лихорадке $> 38,5^\circ\text{C}$ (парацетамол в возрастных дозировках внутрь).

2-я группа – дети с острым тонзиллофарингитом на фоне ОРИ (22 ребенка), получавшие стандартную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями [22].

У большинства детей было среднетяжелое течение ОРИ (56,5% – в 1-й группе, 59,0% – во 2-й, $p > 0,05$). У всех изученных пациентов не использовались противовирусные препараты, а также антисептики для местного применения.

Протокол исследования был утвержден этическим комитетом Самарского государственного медицинского университета. Получено информированное письменное согласие законных представителей обследованных детей. Данное исследование проведено в рамках научной работы аспирантов кафедры детских инфекций Самарского государственного медицинского университета.

Критерии включения пациентов в исследование:

- наличие острого тонзиллофарингита на фоне ОРИ;
- обращение к педиатру не позднее 1–2 суток от начала заболевания;
- отсутствие выраженных воспалительных изменений в общем анализе крови (лейкоцитоз $< 15 \times 10^9/\text{л}$).

Критерии исключения:

- пациенты с острым тонзиллофарингитом стрептококковой этиологии (диагноз установлен с использованием шкалы McIsaac, подтвержден экспресс-методом – проведением стрептатеста);
- дети с лейкоцитозом $> 15 \times 10^9/\text{л}$ по данным общего анализа крови;
- дети с иммунодефицитами, ВИЧ-инфекцией, сопутствующими хроническими заболеваниями.

Всем детям проводили общеклинический анализ крови (анализатор MidrayBC-3600), стрептатест (Dectra Pharm, Франция, метод иммунохроматографии).

Статистическую обработку числового материала проводили с использованием статистического пакета Statistica 7.0 (StatSoft, США). Для оценки различий показателей применяли U-критерий Манна – Уитни. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В возрастной структуре преобладали дети раннего возраста (пациенты от 2 до 3 лет составили 43,5% в 1-й группе наблюдения и 50,0% – во 2-й, $p > 0,05$).

Мы оценивали выраженность клинических проявлений острого тонзиллофарингита с учетом жалоб пациента и (или) его законного представителя и осмотра в день обращения в поликлинику и на каждые сутки до 8-го дня болезни (с участием аспирантов кафедры детских инфекций).

Основные клинические симптомы в день обращения у детей представлены на *рис. 2*.

Наиболее частыми симптомами заболевания у детей были повышение температуры; гиперемия задней стенки глотки, дужек и миндалин; у части пациентов отмечались налеты на миндалинах; интоксикация; боль при глотании; обилие слизи в носоглотке; непродуктивный кашель; реже встречались конъюнктивит, слабость, миалгии, экзантема.

В общем анализе крови у большинства пациентов обеих групп был отмечен нормоцитоз ($Le\ 6,8 [4,5-8,5] \times 10^9/\text{л}$; $8,0 [6,2-11,0] \times 10^9/\text{л}$, $p > 0,05$) и лимфоцитоз (52 [34–67]%; 38 [32–49]%, $p < 0,05$).

Стрептатест у всех обследованных детей был отрицательным.

Пациенты 2-й группы получали симптоматическую терапию – жаропонижающие при температуре $38,5^\circ\text{C}$ и выше, десенсибилизирующие препараты, деконгестанты коротким курсом.

Топическая терапия острого тонзиллофарингита обычно включает использование аэрозолей, полоскание ротоглотки растворами антисептиков, в т. ч. растительного происхождения, но такое лечение затруднено у детей младшего возраста. Топическую терапию у всех изученных пациентов мы не применяли.

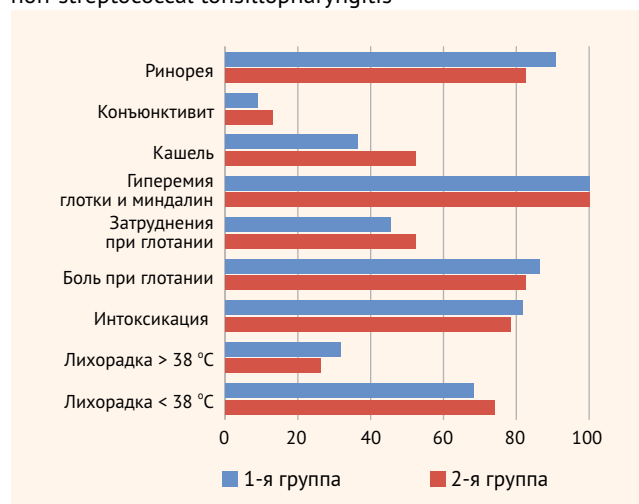
Дети 1-й группы получали Умкалор в возрастных дозировках. Из симптоматической терапии использовали только антипиретики по показаниям.

Монотерапия с применением препарата Умкалор у пациентов с острым тонзиллофарингитом способствовала ликвидации основных клинических симптомов болезни в среднем к 4–5-му дню терапии, тогда как у детей 2-й группы – к 6–7-му (*рис. 3*).

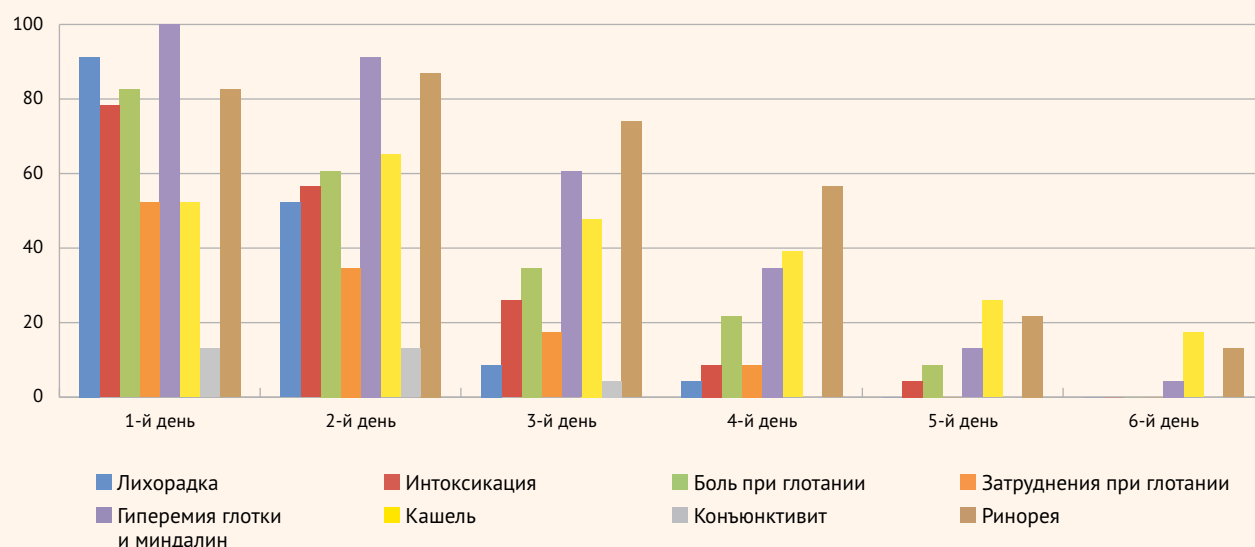
Полученные нами данные согласуются с исследованиями, проведенными другими авторами [23–25]. По данным И.Н. Захаровой и И.Н. Холодовой (2016), отмечена высокая эффективность терапии Умкалором при ОРИ у детей [23]. Согласно исследованиям Т.Н. Елкиной и О.А. Грибановой (2008), к 5-му дню монотерапии препаратом выздо-

● **Рисунок 2.** Основные клинические симптомы у детей с острым нестрептококковым тонзиллофарингитом, %

● **Figure 2.** The main clinical symptoms in children with acute non-streptococcal tonsillopharyngitis



● **Рисунок 3.** Продолжительность основных симптомов ОРВИ на фоне приема препарата Умкалор у детей 1-й группы, %
● **Figure 3.** Duration of the main symptoms of aRTIs while taking the drug Umckalor



равливали 76,7% пациентов [24]. По результатам других отечественных исследователей к 3-му дню терапии Умкалором нормализовались показания термометрии у 92,6% детей, в группе пациентов, получавших препарат, реже отмечены бактериальные осложнения ОРВИ [25].

Результаты терапии препаратом Умкалор на 5-е сутки в сравнении с результатами лечения во 2-й группе представлены в табл. 2.

В результате проведенного исследования установлено, что у большинства детей 1-й группы стихание активности процесса отмечено к 4-му дню от начала терапии, у детей 2-й группы – к 6-му. Таким образом, период реконвалесценции наступал на 2 дня раньше (4,5 [3,5–5,0]) и 6,6 [4,0–7,5], $p < 0,05$). Самым стойким симптомом была гиперемия миндалин и ротоглотки, у части пациентов она сохранялась до 5–6-го (1-я группа) и до 7–8-го дня (2 группа).

Эффективность получена на 4-й день терапии Умкалором и составила 69,6% (отношение шансов (ОШ) 0,24 (0,06–0,67), $p < 0,05$).

Безопасность препарата оценивали по следующим критериям: переносимость, возникновение побочных реакций. Согласно проведенным исследованиям, Умкалор обладает хорошей переносимостью, побочных нежелательных эффектов препарата не выявлено.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка, 5 лет, заболела остро, на 2-е сутки болезни к ребенку был вызван участковый педиатр. Со слов матери пациента, отмечались жалобы на повышение температуры до 39 °С, боль при глотании, покраснение глаз, непродуктивный кашель, насморк. В семье были больны отец ребенка и старший брат. Девочка редко болела ОРВИ, вакцинирована по календарю. В анамнезе atopический дерматит. Объективная оценка: состояние было расценено как среднетяжелое; кожные покровы чистые, бледные; яркая гиперемия слизистых ротоглотки, дужек, миндалин;

зернистость задней стенки глотки. На обеих миндалинах плотный белесоватый налет, снимается шпателем без кровоточивости; налеты на задней стенке глотки. Пастозность век, двусторонний конъюнктивит. Увеличение подчелюстных лимфоузлов до 1,5–2,0 см, переднешейных лимфоузлов – до 0,5–0,7 см, отмечалась умеренная болезненность при пальпации. Печень +1,5 см из-под края реберной дуги, селезенка не увеличена.

В общем анализе крови отмечался умеренный лейкоцитоз ($12 \times 10^9/\text{л}$), лимфоцитоз (63%), СОЭ – 18 мм/ч.

Мазок из ротоглотки на ВЛ отрицательный. Стрептатест отрицательный.

С учетом эпиданамнеза, наличия характерных клинических симптомов (острое начало заболевания, умеренная интоксикация, сочетание катарального синдрома с конъюнктивитом, полилимфаденопатия, гепатомегалия) ребенку был выставлен диагноз «Аденовирусная инфекция, типичная, среднетяжелая форма. Фарингоконъюнктивальная лихорадка».

Со вторых суток заболевания ребенок начал прием препарата Умкалор (по 10 капель 3 раза в день). При гипер-

● **Таблица 2.** Эффективность использования препарата Умкалор при остром тонзиллофарингите нестрептококковой этиологии у детей

● **Table 2.** Efficiency of using the drug Umckalor in acute tonsillopharyngitis of non-streptococcal etiology in children

Основные показатели	1-я группа	2-я группа	p
Клинические показатели*:			
• температура	2,6 [1,7–3,8]	4,2 [2,6–5,6]	0,04**
• интоксикация	3,4 [3,0–4,9]	5,2 [3,7–7,2]	0,02**
• боли в горле	3,9 [3,3–5,1]	5,6 [3,0–6,9]	0,03**
• гиперемия глотки и миндалин	4,8 [3,7–6,2]	7,1 [4,5–8,0]	0,01**
• ринорея	5,7 [4,2–6,7]	6,9 [5,1–8,0]	0,05
Средние сроки наступления реконвалесценции*	4,5 [3,5–5,0]	6,6 [4,0–7,5]	0,03**

Примечание. * – оценка в сутках от начала терапии; ** – U-критерий Манна – Уитни, критерии значимы при $p < 0,05$.

термии использовали парацетамол в возрастных дозировках. На фоне лечения отмечено быстрое купирование клинических синдромов болезни: гипертермии, признаков конъюнктивита – к 3-му дню заболевания; интоксикации, налетов на миндалинах, боли в горле – к 4-му дню, гиперемии миндалин и задней стенки глотки – к 6-му дню, кашля – к 7-му. Использование Умкалора привело к сокращению основных симптомов болезни на 2–3 дня. На 7-е сутки девочка полностью выздоровела. Сохранился лимфопролиферативный синдром – увеличение лимфоузлов и умеренная гепатомегалия.

Побочных эффектов при приеме препарата не выявлено, родители ребенка остались полностью удовлетворены терапией.

Таким образом, у девочки со среднетяжелым течением аденовирусной инфекции был получен достаточно быстрый положительный ответ на проводимую терапию препаратом Умкалор.

Препарат Умкалор обладает противовирусным, иммуномодулирующим и антибактериальным действиями (фитоантибиотик), препятствуя присоединению вторичной бактериальной флоры при ОРИ. Показаны высокая эффективность и безопасность использования препарата при лечении острого тонзиллофарингита нестрептококковой этиологии при ОРИ у детей.

ВЫВОДЫ

По данным отечественных и зарубежных исследователей, отмечается высокая эффективность терапии острых тонзиллофарингитов нестрептококковой этиологии препаратом EPs® 7630. Согласно нашим данным, эффективность

● **Рисунок 4.** Острый тонзиллит и конъюнктивит у ребенка
● **Figure 4.** Acute tonsillitis and conjunctivitis in a child



лечения на 4-е сутки составила 69,6% ($p < 0,05$). Многие авторы подчеркивают хороший эффект препарата при его раннем назначении (первые двое суток от начала болезни).

При острых тонзиллофарингитах нестрептококковой этиологии Умкалор сокращает продолжительность заболевания в среднем на двое суток, снижает риск развития бактериальной суперинфекции. Препарат можно рекомендовать для монотерапии продолжительностью 7 дней пациентам с острым нестрептококковым тонзиллофарингитом на фоне ОРИ в амбулаторных условиях при легком и среднетяжелом течении заболевания.

Поступила / Received 02.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2021
Принята в печать / Accepted 18.09.2021

Список литературы

- Селимзянова Л.Р., Вишнёва Е.А., Промыслова Е.А. Тонзиллиты у детей: вопросы патогенеза и возможности фитотерапии. *Педиатрическая фармакология*. 2014;11(4):129–133. <https://doi.org/10.15690/pf.v11i4.1078>.
- Pelucchi C., Grigoryan L., Galeone C., Esposito S., Huovinen P., Little P., Verheij T. Guideline for the Management of Acute Sore Throat. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(1 Suppl):1–28. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03766.x>.
- Карпищенко С.А., Алексеенко С.И., Баранская С.В. Лечение тонзиллофарингитов у детей. *Медицинский совет*. 2020;(1):70–75. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-70-75>.
- Рязанцев С.В., Павлова С.С. Современные возможности топической терапии инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и глотки. *Медицинский совет*. 2020;(6):14–20. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-6-14-20>.
- Kara S.S., Erel O., Demirdag T.B., Cura Yayla B.C., Gulhan B., Neselioglu S. et al. Alteration of Thiol-Disulphide Homeostasis In Acute Tonsillopharyngitis. *Redox Rep*. 2017;22(5):205–209. <https://doi.org/10.1080/13510002.2016.1173328>.
- Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W., Gerber M.A., Kaplan E.L., Lee G. et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):1279–1282. <https://doi.org/10.1093/cid/cis629>.
- Dawson-Hahn E.E., Mickan S., Onakpoya I., Roberts N., Kronman M., Butler C.C., Thompson M.J. Short-Course versus Long-Course Oral Antibiotic Treatment for Infections Treated in Outpatient Settings: A Review of Systematic Reviews. *Fam Pract*. 2017;34(5):511–519. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmx037>.
- Пискунов В.С., Никитин Н.А. Симптоматическая терапия тонзиллофарингита при острой респираторной вирусной инфекции у часто болеющих детей. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2019;(1):44–51. Режим доступа: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2019/ped2019_1/simptomaticheskaya-terapiya-tonzillofaringita-pri-ostroy-respiratornoy-virusnoy-infektsii-u-chasto-b-
- 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. <https://doi.org/10.1007/s10354-007-0434-6>.
- Kolodziej H., Kayser O., Radtke O.A., Kiderlen A.F., Koch E. Pharmacological Profile of Extracts of Pelargonium Sidoides and Their Constituents. *Phytomedicine*. 2003;10(4 Suppl):18–24. <https://doi.org/10.1078/1433-187x-00307>.
- Michaelis M., Doerr H.W., Cinatl J. Jr. Investigation of the Influence of EPs® 7630, A Herbal Drug Preparation from Pelargonium Sidoides, on Replication of a Broad Panel of Respiratory Viruses. *Phytomedicine*. 2011;18(5):384–386. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.09.008>.
- Uslu H., Yoruk O., Ayyildiz A., Aktan B. Antibacterial Spectrum of Umkaloabo (Pelargonium Sidoides) On Upper Airway Infection Agents. *Eur J Gen Med*. 2009;6(4):245–248. <https://doi.org/10.29333/ejgm/82677>.
- Witte K., Koch E., Volk H.D., Wolk K., Sabat R. The Herbal Extract EPs® 7630 Increases the Antimicrobial Airway Defense through Monocyte-Dependent Induction of IL-22 in T Cells. *J Mol Med (Berl)*. 2020;98(10):1493–1503. <https://doi.org/10.1007/s00109-020-01970-3>.
- Careddu D., Pettenazzo A. Pelargonium Sidoides Extract EPs 7630: A Review of Its Clinical Efficacy and Safety for Treating Acute Respiratory Tract Infections in Children. *Int J Gen Med*. 2018;11:91–98. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S154198>.
- Kamin W., Funk P., Seifert G., Zimmermann A., Lehmacher W. EPs 7630 Is Effective and Safe in Children Under 6 Years with Acute Respiratory Tract Infections: Clinical Studies Revisited. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(3):475–485. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1402754>.
- 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. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.581840>.
- Bereznoy V.V., Riley D.S., Wassmer G., Heger M. Efficacy of Extract of Pelargonium Sidoides in Children with Acute Non-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/>.
18. Timen G, Zabolotnyi D, Heger M, Lehmacher W. EPs 7630 Is Effective in Children with Acute, Non-β-Haemolytic Streptococcal Tonsillopharyngitis – Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Trial. *Malays J Paediatr Child Health*. 2015;(21):36–50. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/EPs-7630-is-effective-in-children-with-acute%2C-of-a-Timen-Zabolotnyi/e194735ef2481f0df0b11b40ee56a69aa1a7950>.
 19. Bereznoi V.V., Heger M., Lehmacher W., Seifert G. Clinical Efficacy and Safety of Liquid Pelargonium Sidoides Preparation (EPs 7630) in Children with Acute Non-Streptococcal Tonsillopharyngitis. *J Compr Ped*. 2016;7(4):e42158. <https://doi.org/10.17795/compreped-42158>.
 20. Riley D.S., Lizogub V.G., Heger M., Funk P., Mueller H., Lehmacher W. Treatment with EPs 7630, a Pelargonium Sidoides Root Extract, Is Effective and Safe in Patients with the Common Cold: Results From a Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Integr Med (Encinitas)*. 2019;18(1):42–51. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6601435/>.
 21. Seifert G., Brandes-Schramm J., Zimmermann A., Lehmacher W., Kamin W. Faster Recovery and Reduced Paracetamol Use – A Meta-Analysis of EPs 7630 in Children with Acute Respiratory Tract Infections. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):119. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1473-z>.
 22. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией (острый назофарингит). М.; 2015. 12 с. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/5/1/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii-po-okazaniyu-meditsinskoy-pomoschi-detyam-s-orvi>.
 23. Захарова И.Н., Холодова И.Н. Новые технологии в лечении ОРИ у детей. *Медицинский совет*. 2016;(6):50–54. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-07-50-54>.
 24. Елкина Т.Н., Грибанова О.А. Монотерапия острых респираторных инфекций препаратом Умкалор. *РМЖ*. 2008;(29):1968. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Monoterapiya_ostryh_respiratornyh_infekciy_preparatom_Umkalor/#ixzz74J0aiXeU.
 25. Каюмова Д.А., Кулагина М.Г., Боровикова Е.В., Трошкина И.М. Применение Умкалора в лечении респираторных инфекций в амбулаторной педиатрической практике. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2009;(4):21–25. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12955451>.

References

1. Selimzyanova L.R., Vishneva E.A., Promyslova E.A. Tonsillitis in children: issues of pathogenesis and the possibilities of herbal medicine. *Pediatricskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2014;11(4):129–133. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v11i4.1078>.
2. Pelucchi C., Grigoryan L., Galeone C., Esposito S., Huovinen P., Little P., Verheij T. Guideline for the Management of Acute Sore Throat. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(1 Suppl):1–28. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03766.x>.
3. Karpishchenko S.A., Alekseenko S.I., Baranskaya S.V. Treatment of Tonsillopharyngitis in Children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):70–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-70-75>.
4. Ryazantsev S.V., Pavlova S.V. Modern Possibilities of Topical Therapy of Upper Respiratory Tract and Throat Infectious Inflammatory Diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(6):14–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-6-14-20>.
5. Kara S.S., Erel O., Demirdag T.B., Cura Yayla B.C., Gulhan B., Neselioglu S. et al. Alteration of Thiol-Disulphide Homeostasis In Acute Tonsillopharyngitis. *Redox Rep*. 2017;22(5):205–209. <https://doi.org/10.1080/13510002.2016.1173328>.
6. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W., Gerber M.A., Kaplan E.L., Lee G. et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):1279–1282. <https://doi.org/10.1093/cid/cis629>.
7. Dawson-Hahn E.E., Mickan S., Onakpoya I., Roberts N., Kronman M., Butler C.C., Thompson M.J. Short-Course versus Long-Course Oral Antibiotic Treatment for Infections Treated in Outpatient Settings: A Review of Systematic Reviews. *Fam Pract*. 2017;34(5):511–519. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmx037>.
8. Piskunov V.S., Nikitin N.A. Symptomatic Therapy of Tonsillopharyngitis Associated with Acute Respiratory Viral Infection in Frequently Ill Children. *Pediatrics. Consilium Medicum = Pediatric Consilium Medicum*. 2019;(1):44–51. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrics-consilium-medicum/ped2019/ped2019_1/simptomaticheskaya-terapiya-tonzilofaringita-pri-ostroy-respiratornoy-virusnoy-infektsii-u-chasto-b/.
9. 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. <https://doi.org/10.1007/s10354-007-0434-6>.
10. Kolodziej H., Kayser O., Radtke O.A., Kiderlen A.F., Koch E. Pharmacological Profile of Extracts of Pelargonium Sidoides and Their Constituents. *Phytomedicine*. 2003;10(4 Suppl):18–24. <https://doi.org/10.1078/1433-187X-00307>.
11. Michaelis M., Doerr H.W., Cinatl J. Jr. Investigation of the Influence of EPs® 7630, A Herbal Drug Preparation from Pelargonium Sidoides, on Replication of a Broad Panel of Respiratory Viruses. *Phytomedicine*. 2011;18(5):384–386. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.09.008>.
12. Uslu H., Yoruk O., Ayyildiz A., Aktan B. Antibacterial Spectrum of Umckaloabo (Pelargonium Sidoides) On Upper Airway Infection Agents. *Eur J Gen Med*. 2009;6(4):245–248. <https://doi.org/10.29333/ejgm/82677>.
13. Witte K., Koch E., Volk H.D., Wolk K., Sabat R. The Herbal Extract EPs® 7630 Increases the Antimicrobial Airway Defense through Monocyte-Dependent Induction of IL-22 in T Cells. *J Mol Med (Berl)*. 2020;98(10):1493–1503. <https://doi.org/10.1007/s00109-020-01970-3>.
14. Careddu D., Pettenazzo A. Pelargonium Sidoides Extract EPs 7630: A Review of Its Clinical Efficacy and Safety for Treating Acute Respiratory Tract Infections in Children. *Int J Gen Med*. 2018;11:91–98. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S154198>.
15. Kamin W., Funk P., Seifert G., Zimmermann A., Lehmacher W. EPs 7630 Is Effective and Safe in Children Under 6 Years with Acute Respiratory Tract Infections: Clinical Studies Revisited. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(3):475–485. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1402754>.
16. 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. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.581840>.
17. Bereznoi V.V., Riley D.S., Wassmer G., Heger M. Efficacy of Extract of Pelargonium Sidoides in Children with Acute Non-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/>.
18. Timen G, Zabolotnyi D, Heger M, Lehmacher W. EPs 7630 Is Effective in Children with Acute, Non-β-Haemolytic Streptococcal Tonsillopharyngitis – Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Trial. *Malays J Paediatr Child Health*. 2015;(21):36–50. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/EPs-7630-is-effective-in-children-with-acute%2C-of-a-Timen-Zabolotnyi/e194735ef2481f0df0b11b40ee56a69aa1a7950>.
19. Bereznoi V.V., Heger M., Lehmacher W., Seifert G. Clinical Efficacy and Safety of Liquid Pelargonium Sidoides Preparation (EPs 7630) in Children with Acute Non-Streptococcal Tonsillopharyngitis. *J Compr Ped*. 2016;7(4):e42158. <https://doi.org/10.17795/compreped-42158>.
20. Riley D.S., Lizogub V.G., Heger M., Funk P., Mueller H., Lehmacher W. Treatment with EPs 7630, a Pelargonium Sidoides Root Extract, Is Effective and Safe in Patients with the Common Cold: Results From a Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Integr Med (Encinitas)*. 2019;18(1):42–51. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6601435>.
21. Seifert G., Brandes-Schramm J., Zimmermann A., Lehmacher W., Kamin W. Faster Recovery and Reduced Paracetamol Use – A Meta-Analysis of EPs 7630 in Children with Acute Respiratory Tract Infections. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):119. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1473-z>.
22. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Tatchenko V.K., Bakradze M.D. et al. *Federal Clinical Guidelines for the Provision of Medical Care to Children with Acute Respiratory Viral Infection (Acute Nasopharyngitis)*. Moscow; 2015. 12 p. (In Russ.) Available at: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/5/1/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii-po-okazaniyu-meditsinskoy-pomoschi-detyam-s-orvi>.
23. Zakharova I.N., Kholodova I.N. New Technologies in the Treatment of ARI in Children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(7):50–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-07-50-54>.
24. Elkina T.N., Gribova O.A. Monotherapy of Acute Respiratory Infections with Umckalor. *RMZH = RMJ*. 2008;(29):1968. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Monoterapiya_ostryh_respiratornyh_infekciy_preparatom_Umkalor/#ixzz74J0aiXeU.
25. Kayumova D.A., Kulagina M.G., Bоровикова E.V., Troshkina I.M. Application of a Preparation of Umckalor in Out-Patient Practice of the Pediatric. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2009;(4):21–25. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12955451>.

Информация об авторах:

Борисова Ольга Вячеславовна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских инфекций, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; kaf_di@samsmu.ru

Бочкарева Наталия Михайловна, к.м.н., доцент, доцент кафедры детских инфекций, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; kaf_di@samsmu.ru

Полежаева Наталья Сергеевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры детских инфекций, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; kaf_di@samsmu.ru

Франк Анна Андреевна, аспирант кафедры детских инфекций, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; kaf_di@samsmu.ru

Яшкина Ольга Николаевна, аспирант кафедры детских инфекций, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; kaf_di@samsmu.ru

Information about the authors:

Olga V. Borisova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Infections, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; kaf_di@samsmu.ru

Natalia M. Bochkareva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Children's Infections, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; kaf_di@samsmu.ru

Natalia S. Polezhaeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Children's Infections, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; kaf_di@samsmu.ru

Anna A. Frank, Postgraduate Student of the Department of Children's Infections, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; kaf_di@samsmu.ru

Olga N. Yashkina, Postgraduate Student of the Department of Children's Infections, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; kaf_di@samsmu.ru

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-136-143>

Клинический случай / Clinical case

Хроническая Эпштейна – Барр вирусная инфекция у детей: клинический случай

С.П. Кокорева, <https://orcid.org/0000-0002-3387-9803>, kokorevasp@mail.ruВ.Б. Котлова✉, <https://orcid.org/0000-0002-0520-2977>, Kotlova.65@mail.ruО.А. Разуваев, <https://orcid.org/0000-0002-3648-5076>, oleg.razuvaev@gmail.com

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Резюме

Актуальность Эпштейна – Барр вирусной инфекции объясняется широкой циркуляцией вируса Эпштейна – Барр среди детского и взрослого населения, его тропностью к иммунокомпетентным клеткам с пожизненной персистенцией после первичного инфицирования и полиморфизмом клинических проявлений от субклинических форм, инфекционного мононуклеоза до формирования онкологических, аутоиммунных гематологических заболеваний. Персистенция Эпштейна – Барр вируса приводит к подавлению клеточного звена иммунитета, снижению продукции интерферонов и факторов неспецифической защиты, что способствует реактивации персистирующей инфекции, чаще всего без мононуклеозоподобного синдрома, и появлению атипичных мононуклеаров в крови с формированием лимфопролиферативного, интоксикационного, астеновегетативного синдромов, длительного субфебрилитета, что диктует необходимость применения иммунокоррегирующей терапии. В статье приведен клинический случай, в котором изложены описание и анализ течения хронической Эпштейна – Барр вирусной инфекции у ребенка дошкольного возраста (5 лет 8 мес.) с отягощенным преморбидным фоном. Эпизоды реактивации хронической персистирующей инфекции протекали под маской острой респираторной инфекции с лимфопролиферативным синдромом, гнойного тонзиллита, гнойного аденоидита. Терапия, включавшая антибиотики, препараты с противовирусной активностью коротким курсом, бактериальные лизаты, физиотерапию, имела временный и непродолжительный эффект. В силу отсутствия полного мононуклеозоподобного синдрома в клинике и атипичных мононуклеаров в гемограмме обследование на Эпштейна – Барр вирусную инфекцию не проводилось до пятилетнего возраста, в связи с чем она не была верифицирована, и, соответственно, ребенок не получал адекватной иммунотропной терапии. Только в 5 лет 8 мес. при очередном эпизоде активации хронической Эпштейна – Барр вирусной инфекции в состав комплексной терапии был включен меглюмина акридонатацетат, на фоне которого была достигнута хорошая клинико-лабораторная динамика. Описанный клинический случай демонстрирует эффективность включения в состав комплексного лечения Эпштейна – Барр вирусной инфекции меглюмина акридонатацетата, обладающего противовирусным, иммуномодулирующим и противовоспалительным действиями, что позволило получить достаточно быструю положительную клиническую динамику купирования интоксикационно-лихорадочного и лимфопролиферативного синдромов в острый период, а в дальнейшем – и астеновегетативного синдрома и достигнуть перехода активной хронической Эпштейна – Барр вирусной инфекции в латентную форму.

Ключевые слова: острая респираторная инфекция, гнойный тонзиллит, гнойный аденоидит, лимфопролиферативный синдром, меглюмина акридонатацетат, иммунотропная терапия

Для цитирования: Кокорева С.П., Котлова В.Б., Разуваев О.А. Хроническая Эпштейна – Барр вирусная инфекция у детей: клинический случай. *Медицинский совет.* 2021;(17):136–143. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-136-143>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chronic Epstein-Barr viral infection in children: a clinical case

Svetlana P. Kokoreva, <https://orcid.org/0000-0002-3387-9803>, kokorevasp@mail.ruVeronika B. Kotlova✉, <https://orcid.org/0000-0002-0520-2977>, Kotlova.65@mail.ruOleg A. Razuvaev, <https://orcid.org/0000-0002-3648-5076>, oleg.razuvaev@gmail.com

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

Abstract

The urgency of Epstein-Barr virus infection is explained by wide circulation of Epstein-Barr virus among children and adults, its tropism to immunocompetent cells with lifelong persistence after primary infection and polymorphism of clinical manifestations from subclinical forms, infectious mononucleosis to formation of oncological, autoimmune hematological diseases.

Persistence of Epstein – Barr virus leads to suppression of cellular immunity, decreased production of interferons and nonspecific protection factors, which contributes to reactivation of persistent infection, most often without mononucleosis-like syndrome, and the appearance of atypical mononuclears in blood with the formation of lymphoproliferative, intoxication, astheno-vegetative syndrome, long-term subfebrile condition, which dictates the need for immunocorrective therapy. This article presents a clinical case describing and analyzing the course of a chronic Epstein-Barr virus infection in a preschool child (5 years 8 months) with a pre-morbid background. Episodes of reactivation of chronic persistent infection occurred under the mask of acute respiratory infection with lymphoproliferative syndrome, purulent tonsillitis, purulent adenoiditis. Therapy, including antibiotics, short-course antiviral agents, bacterial lysates, and physiotherapy, had a temporary and short-lived effect. meglumine acridonacetate. The described clinical case demonstrates the effectiveness of the inclusion of meglumine acridonacetate, which has antiviral, immunomodulatory and anti-inflammatory effects, in the complex treatment of Epstein-Barr virus infection. This allowed to obtain fairly rapid positive clinical dynamics of relieving intoxication and febrile and lymphoproliferative syndromes in the acute period, and subsequently – astheno-vegetative syndrome and achieve the transition of active chronic Epstein – Barr virus infection into a latent form.

Keywords: acute respiratory infection, purulent tonsillitis, purulent adenoiditis, lymphoproliferative syndrome, meglumine acridonacetate, immunotropic therapy

For citation: Kokoreva S.P., Kotlova V.B., Razuvaev O.A. Chronic Epstein-Barr viral infection in children: a clinical case. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):136–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-136-143>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня Эпштейна – Барр вирусная инфекция (ЭБВИ) представляет собой междисциплинарную проблему и активно изучается не только инфекционистами, но и врачами других специальностей: педиатрами, оториноларингологами, ревматологами, гематологами, онкологами, неврологами, иммунологами. Это объясняется тем, что вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) является одним из наиболее распространенных возбудителей, выявляемых как в детском возрасте, так и среди взрослого населения. По данным различных исследователей, инфицированность ВЭБ составляет 17,7% в периоде новорожденности и возрастает до 90% и выше у лиц старших возрастных групп [1–3]. Являясь оппортунистической инфекцией, она в большинстве случаев протекает бессимптомно. Особенностью манифестных форм ЭБВИ является полиморфизм клинических симптомов, начиная от инфекционного мононуклеоза до fulminантных тяжелых форм, аутоиммунных и онкологических заболеваний, реализующихся спустя годы после диагностированной ЭБВИ. Доказано, что манифестация клинических проявлений развивается при первичном инфицировании и реактивации персистирующей инфекции [4–6].

В случае адекватного иммунологического ответа первичное инфицирование приводит к формированию латентной формы инфекции – персистирующей неактивной ЭБВИ. Приравниваясь к здоровому носительству, она является естественным завершением иммунологических изменений. При снижении иммунитета происходит реактивация инфекции с манифестными проявлениями – активация персистирующей инфекции. При тяжелом

течении могут формироваться органые поражения: менингоэнцефалит, миокардит, гепатит, гломерулонефрит и другие с возможным летальным исходом [7–10].

Но чаще в клинической практике встречаются варианты повторной реактивации ЭБВИ с неспецифической симптоматикой, когда при отсутствии остро развившегося полного мононуклеозоподобного синдрома и появления атипичных мононуклеаров в периферической крови, характерных для инфекционного мононуклеоза, возникают утомляемость, слабость, артралгии, головная боль, снижение памяти и внимания, депрессия, субфебрилитет. При этом принято говорить о хронической инфекции, если симптоматика сохраняется в течение полугода. Дети с хронической ЭБВИ имеют, как правило, отягощенный преморбидный фон, страдают хроническим тонзиллитом, хроническим аденоидитом; у них формируются различные варианты лимфопролиферативного синдрома, умеренно выраженный интоксикационный синдром, астенизация, может быть субфебрилитет; у этой категории больных отмечаются частые рекуррентные заболевания, что объясняется иммуносупрессивным воздействием ВЭБ [11–14].

Изучение форм ЭБВИ стало быстро развиваться благодаря возможностям современной лабораторной диагностики, которая позволяет оценить время инфицирования и активность инфекционного процесса [15, 16]. Для острой первичной инфекции типично появление ДНК вируса в крови и иммуноглобулинов М к капсидному антигену (aVCAIgM) и (или) иммуноглобулинов к раннему EA-антигену (aEAIGG), которые циркулируют с третьей недели инфицирования, а также низкоавидных иммуноглобулинов к капсидному антигену (aVCAIgG). Со временем низкоавидные aVCAIgG транс-

формируются в высокоавидные, сохраняясь пожизненно. Начиная со второго месяца с момента заражения появляются антитела к ядерному антигену (aEBNAIgG). У части пациентов они сохраняются всю жизнь, у части – элиминируются. Положительный результат исследования полимеразной цепной реакции (ПЦР) крови не позволяет судить о форме инфекции, так как может регистрироваться как при первичном инфицировании, так и при реактивации персистирующей инфекции. На фоне высокоавидных aVCAIgG и (или) aEBNAIgG при реактивации персистирующей инфекции появляются капсидные антитела класса М и (или) ранние антитела. Давность инфицирования вне обострения инфекционного процесса подтверждается обнаружением высокоавидных aVCAIgG и aEBNAIgG. Положительные результаты ПЦР слюны могут быть у 15–25% здоровых серопозитивных людей. Это происходит в силу пожизненной персистенции вируса в В-лимфоцитах, которые, находясь в лимфоидной ткани миндалин при латентной инфекции или ее активации, дают положительный результат исследования [17].

Патогенез ЭБВИ сопряжен с ингибированием апоптоза инфицированных клеток, прежде всего В-лимфоцитов, что обуславливает его длительную, зачастую пожизненную, персистенцию. При этом апоптоз неинфицированных клеток усиливается, что приводит к вирусиндуцированной иммуносупрессии. В период литической фазы (фазы активного размножения) ВЭБ продуцирует IL-10-подобный белок, угнетающий Т-клеточный иммунитет, цитотоксические лимфоциты, макрофаги, NK-клетки. Продукт гена LMP-1 также приводит к снижению цитотоксических лимфоцитов и активности натуральных киллеров. Белок гена BCRF1 блокирует синтез γ -интерферона и смещение иммунного ответа в сторону гуморального Th2 (Т-хелперов 2-го типа) [18–20]. Еще одним механизмом ВЭБ является уменьшение синтеза α -интерферона, а также снижение экспрессии на поверхности клеток мишеней рецепторов к интерферону [21, 22].

ИММУНОКОРРИГИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ЭПШТЕЙНА – БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

На сегодняшний день общепринятых принципов этиотропного лечения ЭБВИ не разработано, так как препараты с противовирусной активностью не позволяют элиминировать возбудитель из организма, и основой лечения является симптоматическая и патогенетическая терапия. Однако длительная персистенция ВЭБ, приводящая к угнетению клеточного иммунитета, факторов неспецифической защиты, интерферонпродуцирующей функции лейкоцитов, свидетельствует о необходимости использования иммунокорригирующих препаратов [18, 23–26].

В педиатрической практике хорошо зарекомендовали себя индукторы эндогенного интерферона, в частности меглюмина акридоната (Циклоферон®), которые имеют ряд преимуществ по сравнению с экзогенными интерферонами. При их назначении не вырабатываются

аутоантитела на собственный интерферон, время выработки стимулированных эндогенных интерферонов контролируется макроорганизмом, что не приводит к его передозировке. Кроме того, индукторы эндогенного интерферона имеют высокую биодоступность [27–31]. Циклоферон® является низкомолекулярным индуктором интерферона и, соответственно, оказывает противовирусное, иммуномодулирующее, противовоспалительное действия, стимулируя синтез α - и γ -интерферона, что способствует усилению Т-клеточного иммунитета – нормализации субпопуляций CD3-лимфоцитов, CD4-лимфоцитов, NK-клеток и иммунорегуляторного индекса. Прямое действие меглюмина акридоната реализуется через нарушение репликации вируса, блокирование вирусной ДНК или РНК, увеличение дефектных вирусных частиц и снижение вирусиндуцированного синтеза белка [32, 33]. Его клиническая эффективность доказана у детей при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) и гриппе, так как на ранней стадии инфицирования он подавляет репликацию вируса, стимулирует и поддерживает уровень всех видов интерферона. Из всех индукторов интерферона Циклоферон является самым быстрым, вызывая продукцию интерферона через 2–72 ч после введения, реализуя таким образом противовирусный и иммуномодулирующий эффекты уже через 2–3 ч после приема [34–36]. Наибольшую эффективность у детей препарат имеет при низком интерфероновом статусе [36–38]. Доказано прямое противовирусное действие Циклоферона с подавлением размножения вируса на стадии репликации и вирусного потомства, его способность индуцировать синтез эндогенного интерферона в отношении герпетических вирусов, и показана его клиническая эффективность у детей при различных герпесвирусных инфекциях, в том числе и ЭБВИ [39–45]. В качестве примера успешного использования иммунотропной терапии при герпесвирусной инфекции приводим клинический случай течения и исхода хронической ЭБВИ у ребенка дошкольного возраста.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка С., 5 лет 8 мес., неорганизованная, госпитализирована в инфекционный стационар на третий день болезни по направлению участкового педиатра с диагнозом «острая респираторная инфекция» (ОРИ) в состоянии средней тяжести с жалобами на насморк серозно-слизистого характера, заложенность носа, повышение температуры до 38,6 °С, редкий кашель.

Anamnesis vitae: ребенок от третьей беременности (в семье есть двое детей 8 и 10 лет), протекавшей с угрозой прерывания (терапия дюфастоном) на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности, третьих срочных родов путем кесарева сечения. Вес при рождении – 3260 г, оценка по Апгар – 7–8 баллов. По поводу конъюгационной гипербилирубинемии была переведена на второй этап выхаживания. С рождения находилась на искусственном вскармливании в связи с гипогалактией у матери. До года наблюдалась неврологом по поводу

перинатального поражения нервной системы, профилактические прививки с 12 мес. Из перенесенных заболеваний мама отмечала нетяжелые ОРИ в 1,5 года и острую кишечную инфекцию в 2 года 4 мес.

В возрасте 3,5 лет девочка перенесла инфекционный мононуклеоз Эпштейна – Барр вирусной этиологии средней тяжести. Обнаружение в крови методом ПЦР ДНК ВЭБ, aVCAIgM и aVCAIgG с авидностью 30% методом иммуноферментного анализа свидетельствовало об острой первичной инфекции. В течение года после перенесенного заболевания у ребенка зарегистрировано 8 эпизодов ОРИ. Инфекции протекали, как правило, на фоне субфебрильной или низкой фебрильной температуры и сопровождались развитием лимфопролиферативного синдрома: выраженная заложенность носа, реакция подчелюстных и шейных лимфоузлов, небольшая гепатомегалия. Лечение практически каждого эпизода ОРИ включало назначение антибактериальных препаратов, дважды получала короткие курсы препаратов с противовирусной активностью. В возрасте 4,5 лет диагностирован хронический аденоидит, по поводу которого девочка находилась на диспансерном учете у оториноларинголога. В последующем обострение хронического аденоидита сопровождалось, как правило, повышением температуры, иногда до фебрильной, гиперплазией лимфоузлов шеи и подчелюстной области, обильным насморком слизисто-гнойного характера. В состав терапии, помимо местных и системных антибактериальных препаратов, входили интерфероны в виде капель и *per rectum*, назначались глюкокортикостероидные препараты интраназально, бактериальные лизаты, лазеротерапия. На фоне проводимой терапии заболевание имело торпидное течение и временный клинический эффект. В это же время мама стала замечать чрезмерную раздражительность ребенка, эмоциональную лабильность, необоснованную плаксивость, что объясняла дефектами воспитания. В возрасте 5 лет ребенок находился на стационарном лечении с диагнозом «гнойный тонзиллит». В гемограмме выраженных воспалительных изменений не было, в биохимических тестах отмечалось незначительное повышение аминотрансфераз (АлАТ – 86 Ед/л, АсАТ – 74 Ед/л), расцененное как реактивные изменения на терапию. При лабораторном обследовании были обнаружены маркеры активной хронической ЭБВИ (ПЦР+ крови на ВЭБ, aVCAIgM+ и aVCAIgG+ авидность 100%, aEAIGG–, aEBNAIgG+), что позволило диагностировать реактивацию хронической ЭБВИ. К лечению добавлен Циклоферон в таблетках по схеме на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-е сутки. На третий день у девочки нормализовалась температура, восстановился аппетит, улучшилось самочувствие. Стал менее выраженным лимфопролиферативный синдром: носовое дыхание более свободное, уменьшился насморк. На 10-й день лечения ребенок жалоб не предъявлял. При объективном осмотре меньше выражены гипертрофия небных миндалин 1-й степени, шейная лимфаденопатия (размеры лимфоузлов уменьшились до 0,5 см), гепатомегалия 1,5 см. Выписана с клиническим улучшением с рекомендацией продолжить прием Циклоферона по схеме.

Anamnesis morbi: Девочка заболела 3 февраля 2020 г., когда появились заложенность носа, отделяемое серозно-слизистого характера, редкий сухой кашель, температура 37,5 °С, общая слабость, умеренная головная боль. В течение трех дней состояние с отрицательной динамикой: температура с постепенным повышением до 38,7 °С, появился храп во сне, что послужило поводом для поступления в стационар. В приемном отделении тяжесть обусловлена умеренно выраженным лихорадочно-интоксикационным синдромом, катараль-

ными явлениями. На осмотре ребенок капризен, вяловат. Аппетит снижен. Носовое дыхание резко затруднено, голос сдавлен, обильное отделяемое слизисто-гнойного характера из носа, подкашливает редко, преимущественно ночью. Зев гиперемирован, миндалины гипертрофированы, 1–2-й степени. Пальпируются множественные подчелюстные лимфоузлы до 0,5–0,8 см в диаметре, передние и преимущественно заднешейные лимфоузлы цепочкой до 1 см, «сочные», безболезненные при пальпации. Лицо пастозное, кожа бледноватая, чистая. Гемодинамических нарушений нет. При пальпации живота нижний край печени – +2 см, безболезненный. Стул, диурез не нарушены.

Предварительный диагноз – острая респираторно-вирусная инфекция, осложненная аденоидитом. Синусит (?).

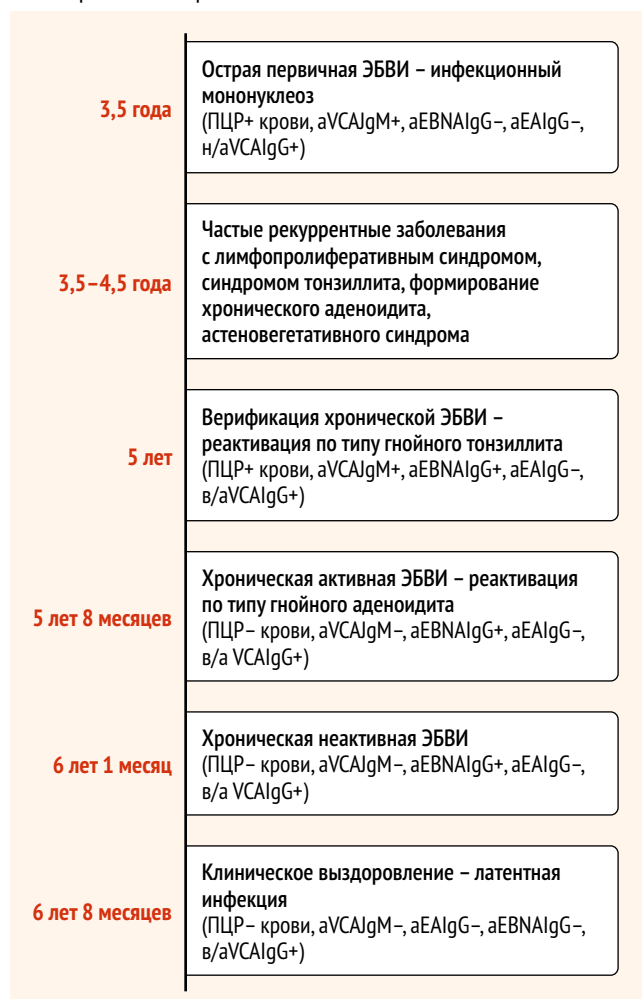
Динамика и исходы. В гемограмме лейкоцитоза нет – $9,5 \times 10^9/\text{л}$, абсолютный лимфоцитоз (п4%, с28%, л56%, м12%), СОЭ – 18 мм/час. Биохимические тесты без патологических изменений, СРБ – 3 мг (норма – 0–10). При рентгенологическом исследовании придаточных пазух носа данных по синуситу не выявлено. Получен отрицательный результат ПЦР-исследования мазков из носоглотки (респираторный скрин). Лор-врачом диагностирован гнойный аденоидит. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлялись умеренная гепатомегалия, мезентериальная лимфаденопатия.

Терапия в отделении включала антибиотики (цефтриаксон парентерально), Виферон-1 *per rectum* 2 раза в сутки, симптоматические средства, физиолечение. На фоне проводимого лечения в течение трех суток состояние ребенка оставалось без убедительной клинической динамики: продолжала лихорадить, сохранялись интоксикационный и лимфопролиферативный синдромы. На четвертый день пребывания в стационаре результаты лабораторного обследования: ПЦР+ крови на ВЭБ, aVCAIgM+ и aVCAIgG+ авидность 100%, aEAIGG–, aEBNAIgG+, что позволило диагностировать реактивацию хронической ЭБВИ. К лечению добавлен Циклоферон в таблетках по схеме на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-е сутки. На третий день у девочки нормализовалась температура, восстановился аппетит, улучшилось самочувствие. Стал менее выраженным лимфопролиферативный синдром: носовое дыхание более свободное, уменьшился насморк. На 10-й день лечения ребенок жалоб не предъявлял. При объективном осмотре меньше выражены гипертрофия небных миндалин 1-й степени, шейная лимфаденопатия (размеры лимфоузлов уменьшились до 0,5 см), гепатомегалия 1,5 см. Выписана с клиническим улучшением с рекомендацией продолжить прием Циклоферона по схеме.

Клинический диагноз – хроническая Эпштейна – Барр вирусная инфекция, реактивация: лимфопролиферативный синдром, обострение хронического аденоидита, астеновегетативный синдром.

Диспансерное наблюдение за больной осуществлялось в течение года. В первые 3 мес. после проведенного лечения эпизодов ОРИ зарегистрировано не было.

- **Рисунок.** Этапы формирования у пациентки хронической Эпштейна – Барр вирусной инфекции
- **Figure.** Stages of chronic Epstein – Barr virus infection development in a patient



При объективном осмотре сохранялась умеренная гипертрофия небных миндалин, пальпировались мелкие, 0,3–0,5 см, безболезненные подчелюстные, передние и заднешейные лимфоузлы, гепатомегалия отсутствовала, клинических проявлений астеновегетативного синдрома не отмечалось. Гемограмма соответствовала возрастной норме. В лабораторных тестах отсутствовали маркеры активной ЭБВИ: ПЦР крови – ДНК ВЭБ не обнаружено, аVCAIgM отрицательные, аEAIGG отрицательные, обнаружены аVCAIgG с авидностью 100% и аEBNAIgG.

В течение года после реактивации хронической ЭБВИ девочка дважды перенесла нетяжелую ОРВИ, которая протекала на фоне нормальной температуры и сопровождалась скудными катаральными явлениями, получала только симптоматическое лечение. При клиническом осмотре признаков лимфопролиферативного синдрома не зарегистрировано. Лабораторное обследование свидетельствовало о формировании латентной формы инфекции.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном клиническом примере инфекционный мононуклеоз, который девочка перенесла в 3,5 года, был реализацией острой первичной ЭБВИ. После первичного инфицирования ЭБВИ перешла в хроническую и проявлялась лимфопролиферативным синдромом: формированием хронического аденоидита, гипертрофией тонзиллярных миндалин, шейной лимфаденопатией, гепатомегалией и астеновегетативным синдромом. В силу иммуносупрессии, обусловленной патогенетическими механизмами ЭБВИ, ребенок часто переносил рекуррентные заболевания, под маской которых происходила реактивация хронической ЭБВИ. Так, в возрасте 5 лет реактивация хронической ЭБВИ, подтверждением которой были лабораторные тесты, протекала с клиническими проявлениями гнойного тонзиллита. Формированию хронической инфекции способствовал отягощенный перинатальный анамнез, искусственное вскармливание, которые являются факторами риска и усугубляют иммуносупрессию, вызываемую самим возбудителем. В силу отсутствия полного мононуклеозоподобного синдрома в клинике и атипичных мононуклеаров в гемограмме, обследование на ЭБВИ не проводилось до пятилетнего возраста, в связи с чем она не была верифицирована, и, соответственно, ребенок не получал адекватной иммунотропной терапии. Только в 5 лет 8 мес. при очередном эпизоде активации хронической ЭБВИ в состав комплексной терапии был включен Циклоферон®, на фоне которого была достигнута хорошая клинико-лабораторная динамика (рис.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический пример демонстрирует течение хронической ЭБВИ у больной в возрасте 5 лет 8 мес. с развитием лимфопролиферативного и астеновегетативного синдромов. При реактивации хронической ЭБВИ, протекавшей с клиническими проявлениями ОРВИ, гнойного тонзиллита, применялись антибиотики, препараты интерферона, глюкокортикостероиды интраназально, физиотерапия с временным эффектом. Назначение Циклоферона в составе комплексного лечения позволило получить достаточно быструю положительную клиническую динамику купирования интоксикационно-лихорадочного и лимфопролиферативного синдромов в острый период, а в дальнейшем – и астеновегетативного синдрома и достигнуть перехода активной хронической ЭБВИ в латентную форму, что подтверждается отсутствием маркеров активности хронической инфекции в течение года после использования Циклоферона.



Поступила / Received 08.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 23.09.2021
Принята в печать / Accepted 24.09.2021

Список литературы

- Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В., Ким М.А., Бовтало Л.Ф., Белугина Л.В. Эпштейна – Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения. *Детские инфекции*. 2016;15(1):15–24. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-1-15-24>.
- Кокорева С.П., Куприна Н.П., Котлова В.Б. Инфицированность герпесвирусами дошкольников организованных детских коллективов. *Современные технологии в диагностике, лечении и профилактике инфекционных болезней у детей: сборник научных работ к 50-летию инфекционного отделения МОНИКИ*. М.; 2008. С. 101–104.
- Котлова В.Б., Кокорева С.П., Макарова А.В. Клинико-лабораторные особенности и факторы риска перинатальной Эпштейна – Барр вирусной инфекции. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014;59(1):57–61. Режим доступа: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/34>.
- Хмилевская С.А., Зайцева И.А., Зрячкин Н.И., Бережнова И.А. Особенности состояния системы гемостаза и иммунопатологические реакции при Эпштейна – Барр вирусной инфекции у детей. *Журнал инфектологии*. 2015;7(2):75–82. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-2-75-82>.
- Понежева Ж.Б., Гришаева А.А., Попова Т.И. Клинические формы вирусной инфекции Эпштейна – Барр. *РМЖ*. 2019;10(3):36–41. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Klinicheskie_formy_virusnoy_infekcii_Epshyteyna_Barr/.
- Якушина С.А., Кистенева Л.Б. Влияние персистенции вируса Эпштейна – Барр на развитие иммуноопосредованных соматических заболеваний. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(1):22–27. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-1-22-27>.
- Анохин В.А., Фаткуллина Г.Р., Акчурин Л.Б. Гемофагоцитарный синдром и герпес-вирусные инфекции. *Журнал инфектологии*. 2012;4(1):81–84. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2012-4-1-81-84>.
- Смирнов А.В., Чуелов С.Б., Волкова Г.И., Иванова Ю.Н., Брюсова И.Б., Карпина Л.М. и др. Лечение хронического Эпштейна – Барр вирусного гепатита у детей. *Детские инфекции*. 2010;9(4):32–34. Режим доступа: <https://detinf.diavax.ru/journal/2010/detskie-infektsii-2010-4.php>.
- Сухина Л.А., Лысенко А.Г. Роль Эпштейна – Барр вирусной инфекции в офтальмологии: вопросы клиники и диагностики. *Таврический медико-биологический вестник*. 2011;14(4–2):355–357.
- Лаукерт Е.Б., Селищев А.Г. Краниальная нейропатия вследствие персистирующей герпесвирусной инфекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(3):75–78. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/3/051997-72982014311>.
- Кокорева С.П., Котлова В.Б., Разуваев О.А. Активные формы Эпштейна – Барр вирусной инфекции у детей с катарально-респираторным синдромом: особенности клинических проявлений и терапии. *Вопросы практической педиатрии*. 2018;13(4):25–32. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-4-25-32>.
- Kimura H., Cohen J.I. Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease. *Front Immunol*. 2017;8:1867. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01867>.
- Cohen J.I. Optimal Treatment for Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease. *Pediatr Transplant*. 2009;13(4):393–396. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2008.01095.x>.
- Якушина С.А., Кистенева Л.Б., Чешик С.Г. Принципы терапии хронической Эпштейна – Барр вирусной инфекции и ассоциированных заболеваний. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(2):38–46. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-38-46>.
- Петухова Е.В., Мелехина Е.В., Горелов А.В., Плоскирева А.А., Усенко Д.В. К вопросу о диагностике герпесвирусной инфекции у детей. *Инфекционные болезни*. 2016;14(S1):227–228. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27286589>.
- Иванова О.Н. Особенности иммунного статуса у детей с инфекцией вируса Эпштейна – Барр. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;5(5). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25255>.
- Шестакова И.В., Юшук Н.Д. Современные подходы к лечению Эпштейна – Барр вирусной инфекции у взрослых. *Лечащий врач*. 2011;2(98):98–100. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2011/02/15435133>.
- Симованьян Э.Н., Харсеева Г.Г., Ким М.А. Роль «цитокинотической среды» в иммунопатогенезе инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии. *Современные тенденции развития науки и технологий*. 2016;7(3):32–37. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26463086>.
- Лядова Т.И., Волобуева О.В., Гололобова О.В. Типы иммунного ответа при различных формах Эпштейна – Барр вирусной инфекции. *Міжнародний медичний журнал*. 2017;23(1):70–71. Режим доступа: <http://www.imj.kh.ua/archive/2017/1/15>.
- Grützmeier S., Porwit A., Schmitt C., Sandström E., Åkerlund B., Ernberg I. Fulminant Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) Concomitant with Primary Cytomegalovirus (CMV) Infection, and Human Herpes Virus 8 (HHV-8) Infection Together with Epstein-Barr-Virus (EBV) Reactivation in a Patient with Asymptomatic HIV-Infection. *Infect Agent Cancer*. 2016;11:46. <https://doi.org/10.1186/s13027-016-0094-5>.
- Барычева Л.Ю., Голубева М.В., Волкова А.В. Факторы и механизмы иммуносупрессии при Эпштейна – Барр вирусной инфекции. *Детские инфекции*. 2014;13(2):28–33. Режим доступа: <https://detinf.elpub.ru/jour/article/view/23>.
- Харламова Ф.С., Егорова Н.Ю., Гусева Л.Н., Гусева Н.А., Новосад Е.В., Чернова Е.В., Учайкин В.Ф. Вирусы семейства герпеса и иммунитет. *Детские инфекции*. 2006;5(3):3–9. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11781107>.
- Okano M., Gross T.G. Advanced Therapeutic and Prophylactic Strategies for Epstein-Barr Virus Infection in Immunocompromised Patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007;5(3):403–413. <https://doi.org/10.1586/14787210.5.3.403>.
- Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В., Ким М.А., Бовтало Л.Ф., Белугина Л.В. Эпштейна – Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения. *Детские инфекции*. 2016;15(1):15–24. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-1-15-24>.
- Шарипова Е.В., Бабаченко И.В. Герпес-вирусные инфекции и инфекционный мононуклеоз (обзор литературы). *Журнал инфектологии*. 2013;5(2):5–12. Режим доступа: <https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/162>.
- Тимченко В.Н., Баннова С.Л., Федорова А.В., Назарова А.Н. Клинико-лабораторные критерии тяжести и принципы терапии инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии у детей. *Педиатрия*. 2015;6(4):147–153. <https://doi.org/10.17816/PED64147-153>.
- Rubenstein M., Hollowell C.M., Guinan P. Bispecific Oligonucleotides May Induce Interferon Expression in LNCaP Cells Enhancing Surface Antigen Expression: Effect of Intrastrand Base Pair Complementarity. *In Vivo*. 2011;25(1):61–67. Available at: <https://iv.ijournals.org/content/25/1/61.long>.
- Tada R., Koide Y., Yamamuro M., Hidaka A., Nagao K., Negishi Y., Aramaki Y. Maleylated-BSA induces TNF- α production through the ERK and NF- κ B signaling pathways in murine RAW264.7 macrophages. *Open J Immunol*. 2013;3(4):184–189. <http://dx.doi.org/10.4236/oji.2013.34023>.
- Tran T.D., Pryde D.C., Jones P., Adam F.M., Benson N., Bish G. et al. Design and Optimisation of Orally Active TLR7 Agonists for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection. *Bioorg Med Chem Lett*. 2011;21(8):2389–2393. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.02.092>.
- Думова С.В. Возможности использования циклоферона в педиатрии. *Практика педиатра*. 2017;4(3)–6. Режим доступа: <https://medi.ru/pr/2017/09/13646/>.
- Василевский И.В. Клинико-фармакологическая стратегия использования в педиатрической практике индукторов интерферона. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2015;1(1):88–100. Режим доступа: <https://medi.ru/info/8189/>.
- Коваленко А.П., Григорян С.С., Романцов М.Г., Петров А.Ю., Музыкин М.А., Исаева Е.И. Интерферониндуктивная активность и продукция интерферонов под влиянием солей акридонуксусной кислоты. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2014;77(11):16–19. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2014-77-11-16-19>.
- Зарубаев В.В., Сухинин В.П., Слита А.В., Сироткин А.К., Коваленко А.Л. Влияние циклоферона на морфогенез и репродукцию вируса простого герпеса I типа в культуре клеток VERO. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова*. 2003;4(4):152–156.
- Zarubaev V.V., Slita A.V., Krivitskaya V.Z., Sirotkin A.K., Kovalenko A.L., Chatterjee N.K. Direct Antiviral Effect of Cycloferon (10-Carboxymethyl-9-Acridanone) against Adenovirus Type 6 *in vitro*. *Antiviral Res*. 2003;58(2):131–137. [https://doi.org/10.1016/S0166-3542\(02\)00193-6](https://doi.org/10.1016/S0166-3542(02)00193-6).
- Романцов М.Г., Ершов Ф.И., Коваленко А.Л., Белова О.Г. Терапевтическая активность циклоферона и фармакологическая активность индукторов интерферона. *Терапевтический архив*. 2014;86(1):83–88. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/51447>.
- Завлатников А.Л., Бурцева Е.И., Гирин А.А., Коройд Н.В., Гарина Е.А. Современные возможности и принципы рациональной терапии гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(1):129–133. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i1.923>.
- Думова С.В. Возможности использования циклоферона в педиатрии. *Практика педиатра*. 2017;4(3)–6. Режим доступа: <https://medi.ru/pr/2017/09/13646/>.
- Кирилина С.А. Стандарты диагностики и лечения гриппа и ОРВИ. Циклоферон – опыт клинического использования. *Практика педиатра*. 2018;7(24)–29. Режим доступа: <https://medi.ru/pr/2018/03/14567/>.
- Вахитов Х.М., Пикуза О.И., Вахитова Л.Ф., Закирова А.М., Ризванова Ф.Ф. Индукторы интерферона в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(3):103–108. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-3-103-108>.
- Касимова Е.Б., Башкина О.А., Галимзянов Х.М., Коваленко А.Л. Использование циклоферона в терапии больных с реактивацией

- Эпштейна – Барр вирусной инфекции, протекающей в форме мононуклеоза. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2017;80(11): 65–71. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2017-80-11-29-33>.
41. Мелехина Е.В., Музыка А.Д., Понезева Ж.Б. Оценка эффективности противовирусной терапии активной инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, у детей 4 лет и старше. *Вопросы практической педиатрии*. 2020;15(2):32–40. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-2-32-40>.
 42. Исаков Д.В., Исаков В.А., Алексеева Е.А. Иммуномодуляторы в терапии и профилактике герпесвирусных инфекций. *Клиническая медицина*. 2015;(4):16–24. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2018-5-76-84>.
 43. Боковой А.Г., Ковалев И.В., Маккавеева Л.Ф., Володина О.А., Комаров А.А., Медкова А.Ю., Танина Н.Б. Биологические иммуномодуляторы в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза у детей. *Детские инфекции*. 2015;14(1):30–35. Режим доступа: <https://detinf.elpub.ru/jour/article/view/81>.
 44. Касимова Е.Б., Башкина О.А., Галимзянов Х.М. Клиническая эффективность применения циклоферона в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза у детей. *Антибиотики и химиотерапия*. 2011;56(9–10):37–40. Режим доступа: https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/401?locale=ru_RU/.
 45. Курмаева Д.Ю., Баранова И.П. Терапевтическая эффективность различных форм циклоферона при лечении инфекционного мононуклеоза у детей. *Антибиотики и химиотерапия*. 2011;56(9–10):33–36. Режим доступа: https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/400?locale=ru_RU/.
-
- ## References
1. Simovanyan E.N., Denisenko V.B., Grigoryan A.V., Kim M.A., Bovtalo L.F., Belugina L.V. Epstein-Barr Virus Infection in Children: Improving the Diagnosis and Treatment Program. *Detskiye infektsii = Children Infections*. 2016;15(1):15–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-1-15-24>.
 2. Kokoreva S.P., Kuprina N.P., Kotlova V.B. Herpesvirus Infection of Preschoolers in Organized Children's Groups. *Modern Technologies in the Diagnosis, Treatment and Prevention of Infectious Diseases in Children: A Collection of Scientific Papers*. Moscow; 2008, pp. 101–104. (In Russ.).
 3. Kotlova V.B., Kokoreva S.P., Makarova A.V. Clinical and Laboratory Features and Risk Factors of Perinatal Epstein-Barr Virus Infection. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014;59(1):57–61. (In Russ.) Available at: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/34>.
 4. Khmylevskaya S.A., Zaitseva I.A., Zryachkin N.I., Berezhnova I.A. Features State of Hemostasis and Immunopathological Reactions in Epstein-Barr Virus Infection in Children. *Zhurnal infekologii = Journal of Infectology*. 2015;7(2): 75–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-2-75-82>.
 5. Ponezeva Zh.B., Grishaeva A.A., Popova T.I. Clinical variants of Epstein – Barr Virus Infection. *RMZh = RMJ*. 2019;(10):36–41. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Klinicheskie_formy_virusnoy_infekcii_Epshetyna_Barr/.
 6. Yakushina S.A., Kisteneva L.B. Influence of the Epstein-Barr Virus Persistence upon the Development of the ImmuneMediated Somatic Diseases. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(1):22–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-1-22-27>.
 7. Anokhin V.A., Fatkulina G.R., Akhulina L.B. Hemophagocytic Syndrome and Herpes Virus Infections. *Zhurnal infekologii = Journal of Infectology*. 2012;4(1):81–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2012-4-1-81-84>.
 8. Smirnov A.V., Chelov S.B., Volkova G.I., Ivanova Yu.N., Bryusova I.B., Karpina L.M. et al. The Treatment of Chronic Epstein-Barr Virus Hepatitis in Children. *Detskiye infektsii = Children Infections*. 2010;9(4):32–34. (In Russ.) Available at: <https://detinf.diavax.ru/journal/2010/detskiye-infektsii-2010-4.php>.
 9. Sukhina L.A., Lysenko A.G. The Role of Epstein-Barr Viral Infection in Ophthalmology: Clinical and Diagnostic Issues. *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik = Tavrida Medico-Biological Bulletin*. 2011;14(4–2): 355–357. (In Russ.).
 10. Laukart E.B., Selishchev A.G. Cranial Neuropathy Due to Persistent Herpes Viral Infection. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(3):75–78. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2014/3/031997-72982014311>.
 11. Kokoreva S.P., Kotlova V.B., Razuvaev O. A. Active forms of Epstein-Barr Virus Infection in Children with Catarrhal-Respiratory Syndrome: Specificities of Clinical Signs and Therapy. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2018;13(4):25–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-4-25-32>.
 12. Kimura H., Cohen J.I. Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease. *Front Immunol*. 2017;8:1867. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01867>.
 13. Cohen J.I. Optimal Treatment for Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease. *Pediatr Transplant*. 2009;13(4):393–396. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2008.01095.x>.
 14. Yakushina S.A., Kisteneva L.B., Cheshyk S.G. Principles of the Treatment of Chronic Epstein-Barr Virus Infection and Associated Diseases. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(2):38–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-38-46>.
 15. Petukhova E.V., Melekhina E.V., Gorelov A.V., Ploskireva A.A., Usenko D.V. On the Diagnosis of Herpesvirus Infection in Children. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*. 2016;14(51):227–228. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27286589>.
 16. Ivanova O.N. Features of the Immune Status in Children with Epstein-Barr Virus Infection. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2016;(5). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25255>.
 17. Shestakova I.V., Yushchuk N.D. Modern Approaches to the Treatment of Epstein-Barr Viral Infection in Adults. *Lechashchiy vrach*. 2011;(2):98–100. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2011/02/15435133>.
 18. Simovanyan E.N., Kharseeva G.G., Kim M.A. The Role of the "Cytokine Environment" in the Immunopathogenesis of Epstein-Barr Infectious Mononucleosis of Viral Etiology. *Sovremennyye tendentsii razvitiya nauki i tekhnologii = Modern Trends in the Development of Science and Technology*. 2016;7(3):32–37. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26463086>.
 19. Lyadova T.I., Volobueva O.V., Golobova O.V. Types of Immune Response in Various Forms of Epstein-Barr Viral Infection. *Mizhnarodniy medichniy zhurnal = International Medical Journal*. 2017;23(1):70–71. (In Russ.) Available at: <http://www.imj.kh.ua/archive/2017/1/15>.
 20. Grützmeier S., Porwit A., Schmitt C., Sandström E., Åkerlund B., Ernberg I. Fulminant Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) Concomitant with Primary Cytomegalovirus (CMV) Infection, and Human Herpes Virus 8 (HHV-8) Infection Together with Epstein-Barr-Virus (EBV) Reactivation in a Patient with Asymptomatic HIV-Infection. *Infect Agent Cancer*. 2016;11:46. <https://doi.org/10.1186/s13027-016-0094-5>.
 21. Barycheva L.Yu., Golubeva M.V., Volkova A.V. Factors and Mechanisms of Immunosuppression in Epstein-Barr Virus Infection. *Detskiye infektsii = Children Infections*. 2014;13(2):28–33. (In Russ.) Available at: <https://detinf.elpub.ru/jour/article/view/23>.
 22. Kharlamova F.S., Egorova N.Yu., Guseva L.N., Guseva N.A., Novosad E.V., Chernova E.V., Uchaikin V.F. Herpes Viruses and Immunity. *Detskiye infektsii = Children Infections*. 2006;5(3):3–9. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11781107>.
 23. Okano M., Gross T.G. Advanced Therapeutic and Prophylactic Strategies for Epstein-Barr Virus Infection in Immunocompromised Patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007;5(3):403–13. <https://doi.org/10.1586/14787210.5.3.403>.
 24. Simovanyan E.N., Denisenko V.B., Grigoryan A.V., Kim M.A., Bovtalo L.F., Belugina L.V. Epstein-Barr Virus Infection in Children: Improving the Diagnosis and Treatment Program. *Detskiye infektsii = Children Infections*. 2016;15(1):15–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-1-15-24>.
 25. Sharipova E.V., Babachenko I.V. Herpesvirus Infection and Infectious Mononucleosis. *Zhurnal infekologii = Journal of Infectology*. 2013;5(2):5–12. (In Russ.) Available at: <https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/162>.
 26. Timchenko V.N., Bannova S.L., Fedorova A.V., Nazarova A.N. Clinical and Laboratory Criteria of Gravity and the Principles of Treatment of Acute Infectious Mononucleosis, Epstein-Barr Virus Etiology of the Children. *Pediatr = Pediatrician (St Petersburg)*. 2015;6(4):147–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PED64147-153>.
 27. Rubenstein M., Hollowell C.M., Guinan P. Bispecific Oligonucleotides May Induce Interferon Expression in LNCaP Cells Enhancing Surface Antigen Expression: Effect of Intrastrand Base Pair Complementarity. *In Vivo*. 2011;25(1):61–67. Available at: <https://iv.ijournals.org/content/25/1/61.long>.
 28. Tada R., Koide Y., Yamamoto M., Hidaka A., Nagao K., Negishi Y., Aramaki Y. Maleylated-BSA induces TNF- α production through the ERK and NF- κ B signaling pathways in murine RAW264.7 macrophages. *Open J Immunol*. 2013;3(4):184–189. <http://doi.org/10.4236/oji.2013.34023>.
 29. Tran T.D., Pryde D.C., Jones P., Adam F.M., Benson N., Bish G. et al. Design and Optimisation of Orally Active TLR7 Agonists for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection. *Bioorg Med Chem Lett*. 2011;21(8):2389–2393. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.02.092>.
 30. Dumova S.V. Possibilities of Using Cycloferon in Pediatrics. *Praktika pediatrii = Pediatrician Practice*. 2017;(4):3–6. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/pp/2017/09/13646/>.
 31. Vasilevsky I.V. Clinical and Pharmacological Strategy for the Use of Interferon Inducers in Pediatric Practice. *Pediatriya. Vostochnaya Yevropa = Pediatrics. Eastern Europe*. 2015;(1):88–100. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/8189/>.

32. Kovalenko A.P., Grigoryan S.S., Romantsov M.G., Petrov A.Yu., Muzykin M.A., Isaeva E.I. Interferon-Inductive Activity and Production of Interferons under the Influence of Acridoneacetic Acid Salts. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2014;77(11):16–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2014-77-11-16-19>.
33. Zarubaev V.V., Sukhin V.P., Slita A.V., Sirotkin A.K., Kovalenko A.L. Influence of Cycloferon on the Morphogenesis and Reproduction of Herpes Simplex Virus Type I in VERO Cell Culture. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im. I.I. Mechnikova = Bulletin of St Petersburg State Medical Academy named after I.I. Mechnikov*. 2003;4(4):152–156. (In Russ.).
34. Zarubaev V.V., Slita A.V., Krivitskaya V.Z., Sirotkin A.K., Kovalenko A.L., Chatterjee N.K. Direct Antiviral Effect of Cycloferon (10-Carboxymethyl-9-Acridanone) against Adenovirus Type 6 *in vitro*. *Antiviral Res.* 2003;58(2):131–137. [https://doi.org/10.1016/S0166-3542\(02\)00193-6](https://doi.org/10.1016/S0166-3542(02)00193-6).
35. Romantsov M.G., Ershov F.I., Kovalenko A.L., Belova O.G. The Therapeutic Efficacy of Cycloferon and the Pharmacological Activity of Interferon Inhibitors. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2014;86(1):83–88. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31447>.
36. Zaplatnikov A.L., Burtseva E.I., Girina A.A., Koroid N.V., Garina E.A. Modern Possibilities and Principles of Rational Treatment of Influenza and Other Acute Respiratory Infections in Children. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2014;13(1):129–133. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i1.923>.
37. Dumova S.V. Possibilities of Using Cycloferon in Pediatrics. *Praktika pediatrii = Pediatric Practice*. 2017;4(3):5–6. (In Russ.) <https://medi.ru/pp/2017/09/13646>.
38. Kirilina S.A. Standards for the Diagnosis and Treatment of Influenza and ARVI. Cycloferon – Clinical Experience. *Praktika pediatrii = Pediatric Practice*. 2018;7(7):24–29. (In Russ.) <https://medi.ru/pp/2018/03/14567>.
39. Vakhitov Kh.M., Pikuza O.I., Vakhitova L.F., Zakirova A.M., Rizvanova F.F. Interferon Inductors in Prevention and Treatment of Respiratory Infections in Children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(3):103–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-3-103-108>.
40. Kasymova E.B., Bashkina O.A., Galimzyanov Kh.M., Kovalenko A.L. The Use of Cycloferon in the Treatment of Patients with Epstein-Barr Reactivation of a Viral Infection Proceeding in the Form of Mononucleosis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2017;80(11):65–71. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2017-80-11-29-33>.
41. Melekina E.V., Muzyka A.D., Ponezheva Zh.B. Efficacy of Antiviral Therapy for Active HHV-6A/B Infection in Children Aged 4 Years and Older. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2020;15(2):32–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-2-32-40>.
42. Isakov D.V., Isakov V.A., Alekseeva E.A. Immunomodulators for Treatment and Prevention of Respiratory and Herpesvirus infections. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2015;4(4):16–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2018-5-76-84>.
43. Bokovoy A.G., Kovalev I.V., Makkaveeva L.F., Volodina O.A., Komarov A.A., Medkova A.Yu., Tanina N.B. Biological Immunomodulators in the Complex Therapy of Infectious Mononucleosis in Children. *Detskie infektsii = Children Infections*. 2015;14(1):30–35. (In Russ.) Available at: <https://detinf.elpub.ru/jour/article/view/81>.
44. Kasymova E.B., Bashkina O.A., Galimzyanov Kh.M. Clinical Efficacy of Cycloferon in Complex Therapy of Infectious Mononucleosis in Pediatrics. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2011;56(9–10):37–40. (In Russ.) Available at: https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/401?locale=ru_RU.
45. Kurmaeva D.Yu., Baranova I.P. Therapeutic Efficacy of Various Formulations of Cycloferon in the Treatment of Infectious Mononucleosis in Children. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2011;56(9–10):33–36. (In Russ.) Available at: https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/400?locale=ru_RU.

Информация об авторах:

Кокорева Светлана Петровна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; kokorevasp@mail.ru

Котлова Вероника Борисовна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; Kotlova.65@mail.ru

Разуваев Олег Александрович, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; oleg.razuvaev@gmail.com

Information about the authors:

Svetlana P. Kokoreva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; kokorevasp@mail.ru

Veronika B. Kotlova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; Kotlova.65@mail.ru

Oleg A. Razuvaev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; oleg.razuvaev@gmail.com

Опыт применения синбиотиков в составе комплексной терапии atopического дерматита у детей

Т.Г. Маланичева¹✉, <https://orcid.org/0000-0002-7027-0319>, tgmal@mail.ru

Н.В. Зиятдинова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4296-1198>, ziatdin@mail.ru

Г.С. Гатауллина², Guzel.Gataullina@tatar.ru

¹ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49

² Детская городская клиническая больница №7; 420037, Россия, Казань, ул. Айдарова, д. 2а

Резюме

В современных условиях традиционная противоаллергическая терапия atopического дерматита не всегда способствует своевременному достижению ремиссии, поэтому разработка эффективных методов терапии является весьма актуальной задачей. Привлекает внимание перспективное направление использования пробиотиков в комбинации с пребиотиками, к которым относится оригинальный моноштаммовый синбиотик *Lactobacillus rhamnosus* LGG® в оптимальной высокой концентрации 4×10^9 КОЕ и пребиотик фруктоолигосахариды 800 мг. В представленной статье приведены собственные данные в формате клинических случаев. В клиническом примере 1 показано, что включение синбиотика по 1 саше 1 раз в день в течение 14 дней в составе лечебной диеты в период комплексной противоаллергической терапии ребенку 5 мес. со среднетяжелым течением atopического дерматита привело к выраженной положительной динамике и достижению ремиссии на 10-й день от начала терапии на фоне нормализации стула. До этого ребенок получал только противоаллергическую терапию, что привело к улучшению кожного процесса, но достичь полной клинической ремиссии не удавалось. Клинический пример 2 показал эффективность синбиотика в составе лечебной диеты в период комплексной противоаллергической терапии у ребенка 10 мес. с легким течением atopического дерматита. Со 2-го дня лечения отмечалась существенная позитивная динамика со стороны кожного процесса. На 12-й день достигнута ремиссия: купирование острых элементов воспаления на лице и в локтевых сгибах на фоне роста содержания лактобактерий с 10^4 до 10^6 КОЕ/г фекалий и бифидобактерий с 10^7 до 10^9 КОЕ/г фекалий. В клиническом примере 3 показана эффективность синбиотика по 2 саше 1 раз в день в течение 14 дней у ребенка 9 лет с atopическим дерматитом средней тяжести с непрерывно рецидивирующим течением. С 4-го дня от начала комплексного лечения отмечалась позитивная динамика со стороны кожного процесса, на 14-й день была достигнута частичная ремиссия: купирование эритематозных элементов на спине и конечностях, исчезли признаки гиперемии, инфильтрации и расчесы на фоне нормализации стула. Сохранились признаки сухости и небольшая лихенификация. Таким образом, приведенные клинические примеры демонстрируют высокую эффективность включения синбиотика в составе комплексной противоаллергической терапии atopического дерматита у детей.

Ключевые слова: дети, atopический дерматит, комплексная терапия, синбиотики, *Lactobacillus rhamnosus* LGG®

Для цитирования: Маланичева Т.Г., Зиятдинова Н.В., Гатауллина Г.С. Опыт применения синбиотиков в составе комплексной терапии atopического дерматита у детей. *Медицинский совет*. 2021;(17):145–150. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-145-150>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of using synbiotics in the treatment of atopical dermatitis in children

Tatyana G. Malanicheva¹✉, <https://orcid.org/0000-0002-7027-0319>, tgmal@mail.ru

Nelli V. Ziatdinova¹, <https://orcid.org/0000-0002-4296-1198>, ziatdin@mail.ru

Guzel S. Gataullina², Guzel.Gataullina@tatar.ru

¹ Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

² Children's City Clinical Hospital No. 7; 2a, Aidarov St., Kazan, 420037, Russia

Abstract

In current conditions, traditional antiallergic therapy for atopical dermatitis does not always help to achieve timely remission, so the development of effective therapy methods is a very topical task. The promising direction of probiotics in combination with prebiotics, including the original mono-strain synbiotic *Lactobacillus rhamnosus* LGG® at optimal high concentration of 4×10^9 CFU and prebiotic fructooligosaccharides 800 mg is drawing attention. This article presents data in a clinical case format. This article presents its own data in a clinical case format. The clinical case 1 showed that administration of synbiotic in 1 sachet 1 time per day for 14 days in the composition therapeutic diet during the period of complex antiallergic therapy to a 5-month-old child with a moderate course of atopical dermatitis resulted in a pronounced positive dynamics and achievement of remission on the 10th day after the treatment start against normalization of stool. Prior to this, the child had received only antiallergic therapy, which led to improvement of the skin process, but full clinical remission could not be achieved. Clinical case 2 showed the effectiveness of synbiotic in the composition therapeutic diet during the period of comprehensive antiallergic therapy in a 10-month-old child with a mild course of atopical dermatitis. From day 2 of treatment there was a significant positive dynamics in the skin process. On day

12, remission was achieved: relief of acute inflammatory elements on the face and at the elbows on the background of increased lactobacillus content from 10^4 to 10^6 CFU/g of feces and bifidobacteria from 10^7 to 10^9 CFU/g of feces. Clinical case 3 demonstrates the efficacy of synbiotic in 2 sachets once a day for 14 days in a 9-year-old child with atopic dermatitis of moderate severity with a continuously relapsing course. From the 4th day of the beginning of the complex therapy positive dynamics in the skin process was noted, on the 14th day partial remission was achieved: erythematous elements on the back and extremities were eliminated, signs of hyperemia, infiltration and scratching disappeared against the background of stool normalization. Signs of dryness and slight lichenification persisted. Thus, these clinical examples demonstrate a high efficacy of synbiotic treatment in the complex antiallergic therapy of atopic dermatitis in children.

Keywords: children, atopic dermatitis, complex therapy, synbiotics, *Lactobacillus rhamnosus* LGG®

For citation: Malanicheva T.G., Ziatdinova N.V., Gataullina G.S. Experience of using synbiotics in the treatment of atopic dermatitis in children. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):145–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-145-150>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АД) в детском возрасте в настоящее время характеризуется не только ранним началом заболевания, но и увеличением клинических форм, устойчивых к противоаллергической терапии, которые способствуют нарушению качества жизни ребенка и членов его семьи [1]. Комплексная проводимая терапия АД (элиминационная диета, гипоаллергенный быт, эмоленды, топические кортикостероиды, ингибиторы кальциневрина и антигистаминные средства) не всегда способствуют своевременному достижению ремиссии заболевания [2]. Поэтому разработка эффективных методов терапии является весьма актуальной задачей. Научные исследования последних лет выявили, что дисбиоз кишечника имеет большое значение в формировании АД в детском возрасте и может предшествовать развитию данной патологии [3–5], поэтому восстановление кишечной микробиоты является крайне важным не только с целью профилактики АД, но и для купирования обострения и пролонгирования ремиссии заболевания [6–9]. С профилактической целью для предотвращения и терапии АД хороший превентивный и лечебный эффект отмечен у пробиотиков в комбинации с пребиотиками [10, 11]. Однако важно учитывать штаммоспецифичность при назначении пробиотика, особенно детям раннего возраста. При достаточно большом выборе пробиотических добавок стоит обратить внимание на оригинальный моноштаммовый синбиотик LGG® в оптимальной высокой концентрации 4×10^9 КОЕ (Нормобакт L).

Согласно результатам исследования P. Kirjavainen et al., штамм LGG доказал свою эффективность в лечении детей с АД легкой и среднетяжелой степенью течения [12].

Также в других исследованиях доказано, у детей, получавших *Lactobacillus rhamnosus* LGG®, снижается риск атопии более чем на 45% [13], риск обострения АД – более чем на 52%, наблюдается стабилизация и регресс кожных проявлений аллергии у детей с ротавирусной инфекцией и АД [14], кроме того, в два раза снижается риск развития экземы [15].

Форма выпуска синбиотика Нормобакт L в виде саше позволяет комфортно применять его у детей уже с 1-го месяца жизни. Содержимое саше перед применением можно растворить в воде, йогурте, молоке или в сцеженном

грудном молоке. В составе саше (3 г) содержатся как пробиотик (лиофилизированные молочнокислые бактерии *Lactobacillus rhamnosus* LGG® 4×10^9 КОЕ), так и пребиотик – фруктоолигосахариды (800 мг), являющиеся субстратом для нормофлоры кишечника. В данном средстве отсутствуют белки коровьего молока, а также лактоза, сахароза и глютен, что делает возможным применение Нормобакт L у детей, больных АД с пищевой сенсibilizацией. *Lactobacillus rhamnosus* LGG® – это один из пробиотических микроорганизмов, который относится к представителям нормальной микробиоты желудочно-кишечного тракта и является естественной частью кишечного барьера, кроме того, он достаточно хорошо изучен, более 662 научных исследований доказали его позитивное влияние на состояние здоровья как детского, так и взрослого населения [16]. Ряд исследователей показал, что назначение LGG у детей первых лет жизни в 2 раза снижает частоту развития АД, при этом увеличивает продолжительность ремиссии заболевания до 7 лет и на 41% снижает клинические симптомы АД среди детей, имеющих сенсibilizацию на белки коровьего молока [17]. Исходя из вышеизложенного, мы включили в состав лечебной диеты синбиотик Нормобакт L детям первых лет жизни в комплексной терапии АД и получили высокий терапевтический эффект. Важно отметить, что данный продукт единственный в России содержит штамм *Lactobacillus rhamnosus* GG в такой высокой дозировке и в моноформате без других штаммов для применения уже с 1 месяца жизни, что позволяет воспользоваться всеми клинически доказанными эффектами штамма с достаточно высоким уровнем доверия. В представленной статье делимся личным опытом и приводим клинические случаи с применением Нормобакта L при АД.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Мальчик, 5 мес. Жалобы на зуд пораженных участков, покраснение на лице, мокнутие на щеках, беспокойство, нарушение дневного и ночного сна. **Анамнез жизни:** родился от 1-й беременности, протекавшей с токсикозом в 1-й половине, 1-х срочных родов. Масса тела при рождении – 3 650 г, длина тела – 52 см. С 4 мес. переведен на искусственное вскармливание. Перенесенные заболевания – ОРВИ. Аллергологический анамнез: родители

● **Рисунок 1.** Клинический пример 1. Ребенок 5 мес., атопический дерматит, младенческая фаза, стадия обострения
 ● **Figure 1.** Clinical case 1. 5-month-old child, atopic dermatitis, infantile phase, acute stage



● **Рисунок 2.** Клинический пример 1. Сохранение кожных проявлений на фоне терапии АТД
 ● **Figure 2.** Clinical case 1. Persistence of cutaneous manifestations against the background of AtD therapy



● **Рисунок 3.** Клинический пример 1. Кожные проявления на 10-й день лечения
 ● **Figure 3.** Clinical case 1. Cutaneous manifestations on day 10 of treatment



отмечают появление у ребенка гиперемии и пузырьков на щеках после перевода на искусственное вскармливание и введения в рацион смеси на основе коровьего молока. На введение овощного пюре (капуста) реакции не было. Наследственность отягощена: у бабушки по линии матери бронхиальная астма.

Объективно: общее состояние средней тяжести за счет кожного процесса. Кожные покровы физиологической окраски, сухие. На лице в области щек на симметричных участках отмечаются гиперемия, инфильтрация, микровезикулы, корочки, расчесы (рис. 1). Лимфатические узлы не увеличены. Большой родничок 1,5 на 1,5 см, края плотные. В зеве гиперемии нет. В легких – пуэрильное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС – 125 в минуту. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, селезенка не пальпируется. Стул неустойчивый, иногда с зеленью и слизью, диурез в норме.

Общий анализ крови: Hgb – 115 г/л, RBC – $4,2 \times 10^{12}/л$, WBC – $10,2 \times 10^9/л$; П – 1%, С – 28%, Э – 7%, Лф – 58%, М – 6%, СОЭ – 4 мм/ч.

Общий IgE – 170 ЕД. **Специфические IgE** к белку коровьего молока (+++).

Ребенку выставлен диагноз: «Атопический дерматит, младенческая фаза, экссудативная форма, стадия обострения, среднетяжелое течение, пищевая сенсibilизация к белкам коровьего молока».

Лечение

Назначена комплексная противоаллергическая терапия: гипоаллергенная диета – смесь на основе глубокого гидролиза белка, наружное лечение (на мокнутие примочки на 2 дня, затем – топические кортикостероиды, эмоленды) и антигистаминные препараты. На фоне терапии отмечалась положительная динамика со стороны кожного процесса – купировалось мокнутие, уменьшилась гиперемия, инфильтрация, но ремиссии достичь не удалось – на лице сохранялись зуд, гиперемия, инфильтрация и шелушение, несмотря на проводимую терапию (рис. 2).

Ввиду того, что кишечный микробиом существенно влияет на микробиом кожи, для восстановления микрофлоры кишечника в состав лечебной диеты был добавлен синбиотик Нормобакт L по 1 саше 1 раз в день (растворяли саше в смеси для кормления) в течение 14 дней. С 3-го дня от начала приема синбиотика отмечалась существенная позитивная динамика со стороны кожного процесса, что проявилось в уменьшении площади поражения в 2 раза, снижении интенсивности кожного зуда, ночной и дневной сон стал более спокойным. На 10-й день от начала терапии была достигнута ремиссия заболевания, что проявилось купированием острых элементов воспаления на лице, исчезли зуд, расчесы, гиперемии, инфильтрации, шелушения (рис. 3). У ребенка также отмечалась нормализация стула, он стал устойчивым, исчезла примесь зелени. Дальнейшее динамическое наблюдение в течение 6 мес. показало, что у ребенка отмечалась стойкая ремиссия АД, обострений не было.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Девочка, 10 мес. Жалобы на зуд пораженных участков, покраснение на щеках и в локтевых сгибах, сильный зуд, беспокойство, нарушение сна. **Анамнез жизни:** родилась от 2-й беременности, протекавшей с токсикозом в 1-й половине, 2-х срочных родов. Масса тела при рождении – 3800 г, длина тела – 50 см. Находится на естественном вскармливании. Перенесенные заболевания – ОРЗ. Аллергологический анамнез: страдает атопическим дерматитом с 5 мес. после введения в рацион питания молочной каши и мясного пюре. За 5 мес. отмечалось 2 обострения. Длительность ремиссии составила 2 мес. Последнее обострение связано с введением в рацион питания овсяной безмолочной каши. Наследственность отягощена: у матери хроническая крапивница.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы физиологической окраски, сухие. На лице в области щек симметрично гиперемия, инфильтрация, зудящие папулы, расчесы, в локтевых сгибах

- **Рисунок 4.** Клинический пример 2. Девочка 10 мес., кожные покровы до лечения
 ● **Figure 4.** Clinical case 2. 10-month-old girl, skin manifestations before treatment



- **Рисунок 5.** Клинический пример 2. Кожные покровы на 12-й день после начала терапии
 ● **Figure 5.** Clinical case 2. Skin manifestations on day 12 after the start of treatment



отмечается инфильтрация, лихенификация, гиперемия, расчесы (рис. 4). Лимфатические узлы не увеличены. Большой родничок 0,5 на 0,5 см, края плотные. В зеве гиперемии нет. В легких – пуэрильное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС – 120 в минуту. Печень +1 см из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул с неперевавшими комочками, диурез в норме.

Общий анализ крови: Hgb – 120 г/л, RBC – $4,0 \times 10^{12}/л$, WBC – $9,8 \times 10^9/л$; П – 1%, С – 29%, Э – 8%, Лф – 57%, М – 7%, СОЭ – 2 мм/ч.

Общий IgE – 140 ЕД. **Специфические IgE** к белку коровьего молока (++) , к сое – (++) , к белку козьего молока – (+) , овсяная крупа (+).

Ребенку выставлен диагноз: «Атопический дерматит, младенческая фаза, эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией, стадия обострения, легкое течение, пищевая поливалентная сенсibilизация».

Лечение

Назначена комплексная противоаллергическая терапия: гипоаллергенная диета матери, ребенку рекомендовано исключить из рациона питания коровье молоко и блюда на нем приготовленные, соевые продукты и овсяную кашу,

наружное лечение: топические кортикостероиды на пораженные участки, эмоленды и антигистаминные препараты. В составе лечебной диеты в период комплексной терапии ребенку для восстановления микрофлоры кишечника назначен синбиотик Нормобакт L по 1 саше 1 раз в день в течение 14 дней. Со 2-го дня от начала лечения отмечалась существенная позитивная динамика со стороны кожного процесса, что проявилось в уменьшении гиперемии, инфильтрации, кожного зуда, лихенификации. Ночной сон восстановился полностью к 7-му дню от момента терапии. На 12-й день от начала комплексной терапии достигнута ремиссия, что проявилось купированием острых элементов воспаления на лице и в локтевых сгибах (гиперемии, лихенификации), исчезли зуд, расчесы (рис. 5). У ребенка также отмечалась нормализация стула, исчезли неперевавшие комочки. У пациента на фоне достижения клинической ремиссии АД выявлен рост содержания лактобактерий с 10^4 до 10^6 КОЕ/г фекалий и бифидобактерий с 10^7 до 10^9 КОЕ/г фекалий.

Наблюдение за пациентом в течение 8 мес. показало, что у ребенка имела место стойкая ремиссия АД, обострений выявлено не было.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 3

Мальчик, 9 лет. Жалобы на сильный зуд кожных покровов, сухость кожи, появление участков гиперемии, папул, огрубения. **Анамнез жизни:** родился от 1-й беременности, протекавшей с угрозой выкидыша, 1-х срочных родов. Масса тела при рождении – 3600 г, длина – 52 см. С 2 мес. находился на искусственном вскармливании. Перенесенные заболевания – ОРВИ, ветряная оспа, скарлатина. Аллергологический анамнез отягощен: у матери рецидивирующая крапивница. Анамнез заболевания: с 6 мес. поставлен диагноз «атопический дерматит с пищевой сенсibilизацией». Течение заболевания с обострениями и ремиссиями. В последние 10 мес. отмечается непрерывно рецидивирующее течение, несмотря на проводимую противоаллергическую терапию.

Объективно: общее состояние средней тяжести за счет кожного процесса. Кожные покровы физиологической окраски, сухие. На коже локтевых сгибов и в подколенных ямках – гиперемия, расчесы, лихенификация, инфильтрация, лихеноидные папулы. На спине и конечностях имеются множественные эритематозные очаги с шелушением. Лимфатические узлы не увеличены. В зеве гиперемии нет. В легких – везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС – 75 в минуту.

Печень и селезенка не пальпируются. Стул 1 раз в 2–3 дня, диурез в норме.

Общий анализ крови: Hgb – 130 г/л, RBC – $4,6 \times 10^{12}$ /л, WBC – $6,5 \times 10^9$ /л; П – 0%, С – 58%, Э – 6%, Лф – 30%, М – 6%, СОЭ – 7 мм/ч. **Общий анализ мочи:** соломенно-желтый цвет, удельный вес – 1 018, белок – отсутствует, лейкоциты – 1–2 в п/зр, эритроциты – 0 в п.зр. **Общий IgE** – 150 ЕД. **Специфические IgE** к белку куриного яйца (+++), пшенице (+++), овсяной крупе (+++).

Ребенку выставлен диагноз: «Атопический дерматит, детская фаза, эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией, стадия обострения, среднетяжелое течение, пищевая поливалентная сенсибилизация».

Лечение

Назначена комплексная противоаллергическая терапия: гипоаллергенная диета – исключить из рациона питания продукты с высокой сенсибилизирующей активностью и индивидуально непереносимые продукты, наружное лечение: топические кортикостероиды на пораженные участки, эмоленды и антигистаминные препараты. Для восстановления микрофлоры кишечника в состав лечебной диеты в период комплексной терапии был добавлен синбиотик Нормобакт L, по 2 саше 1 раз в день в течение 14 дней. С 4-го дня от начала комплексного лечения отмечалась позитивная динамика со стороны кожного процесса, что проявилось в уменьшении зуда, гиперемии, инфильтрации, лихенификации. На 14-й день от начала терапии была достигнута частичная ремиссия заболевания: купирование эритематозных элементов воспаления на спине и конечностях. В локтевых сгибах и подколенных ямках исчезли гиперемия, инфильтрация, расчесы. Сохранялась сухость и небольшая лихенификация. У ребенка также отмечалась нормализация стула, он стал регулярным, 1 раз в день.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, приведенные клинические примеры демонстрируют высокую эффективность включения синбиотика Нормобакт L для восстановления микрофлоры кишечника и опосредованного положительного влияния на микробиом кожи (по 1–2 саше в сутки в течение 14 дней) в составе лечебной диеты в период комплексной противоаллергической терапии АД у детей первых лет жизни. Это подтверждается положительной динамикой со стороны кожных покровов – уменьшением распространенности поражений, их интенсивности и субъективных симптомов АД у детей, а также достижением клинической ремиссии заболевания.

Выявленные позитивные результаты назначения синбиотика Нормобакт L могут быть обусловлены входящими в состав пробиотическими бактериями *Lactobacillus rhamnosus* LGG® и пребиотиком Фруктоолигосахарид, которые способствуют нормализации кишечной микрофлоры. *Lactobacillus rhamnosus* GG не только снижает интенсивность аллергического воспаления, оказывая влияние на цитокиновый профиль и укрепление барьерной функции желудочно-кишечного тракта, но и стимулирует рост бифидобактерий, обеспечивающих взаимоотношение между Т-регуляторными клетками, тем самым способствуя балансу иммунной системы и равновесию Th1/Th2 за счет стимуляции Th1-иммунного ответа.

Полученные результаты позволяют рекомендовать синбиотик Нормобакт L в составе комплексной терапии АД у детей уже с 1-го месяца жизни для повышения эффективности лечения.



Поступила / Received 15.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 30.09.2021

Принята в печать / Accepted 02.10.2021

Список литературы

- Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109–1122. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00149-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X).
- Смирнова Г.И., Манкуте Г.Р. Микробиота кишечника и атопический дерматит у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2015;18(6):46–53. Режим доступа: <http://www.medlit.ru/journals/view/pediatrics/view/journal/2015/issue-6/205-mikrobiota-kishechnika-i-atopicheskii-dermatit-u-detey>.
- West C.E., Jenmalm M.C., Prescott S.L. The gut microbiota and its role in the development of allergic disease: a wider perspective. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):43–53. <https://doi.org/10.1111/cea.12332>.
- Forsberg A., West C.E., Prescott S.L., Jenmalm M.C. Pre- and probiotics for allergy prevention: time to revisit recommendations? *Clin Exp Allergy*. 2016;46(12):1506–1521. <https://doi.org/10.1111/cea.12838>.
- Penders J., Gerhold K., Stobberingh E.E., Thijs C., Zimmermann K., Lau S., Hamelmann E. Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(3):601–607. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.043>.
- Rautava S., Kainonen E., Salminen S., Isolauri E. Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1355–1360. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.09.003>.
- Смирнова Г.И. Микробиота кишечника и использование пробиотиков в профилактике и лечении атопического дерматита у детей. *Лечащий врач*. 2016;(1):6–10. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2016/01/15436371>.
- Abrahamsson T.R., Wu R.Y., Jenmalm M.C. Gut microbiota and allergy: the importance of the prenatally period. *Pediatr Res*. 2015;77(1–2):214–219. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.165>.
- van Nimwegen F.A., Penders J., Stobberingh E.E., Postma D.S., Koppelman G.H., Kerkhof M. et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(5):948–955.e1–3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.07.027>.
- Chang Y.S., Trivedi M.K., Jha A., Lin Y.-F., Dimaano L., Garcia-Romero M.T. Synbiotics for Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Pediatr*. 2016;170(3):236–242. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.3943>.
- Маланничева Т.Г., Зиятдинова Н.В., Сердинская И.Н. Эффективность синбиотиков в терапии атопического дерматита у детей. *Медицинский совет*. 2021;(11):52–56. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-52-56>.
- Kirjavainen P., Salminen S., Isolauri E. Probiotic Bacteria in the management of atopic disease: Underscoring the importance of viability. *J Pediatr Gastr Nutr*. 2003;36(2):223–227. <https://doi.org/10.1097/00005176-200302000-00012>.
- Kalliomaki M., Salminen S., Arvilommi H., Kero P., Koskinen P., Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;357(9262):1076–1079. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04259-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04259-8).
- Горелова Е.А., Олисова О.Ю., Усенко Д.В. Исходы и пути оптимизации лечения ротавирусной инфекции у детей с атопическим дерматитом. *Инфекционные болезни*. 2016;14(1):80–85. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25868319>.
- West C.E., Hammarström M.L., Hernell O. Probiotics during weaning reduce the incidence of eczema. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20(5):430–437. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00745.x>.
- Pandey K.R., Naik S.R., Vakil B.V. Probiotics, prebiotics and synbiotics – a review. *J Food Sci Technol*. 2015;52(12):7577–7587. <https://doi.org/10.1007/s13197-015-1921-1>.
- Markowiak P., Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*. 2017;9(9):1021–1051. <https://doi.org/10.3390/nu9091021>.

References

- Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109–1122. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00149-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X).
- Smirnova G.I., Mankute G.R. Intestinal microbiota and atopic dermatitis in children. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal = Russian Pediatric Journal*. 2015;18(6):46–53. (In Russ.) Available at: <http://www.medlit.ru/journalsview/pediatrics/view/journal/2015/issue-6/205-mikrobiota-kishechnika-i-atopicheskiy-dermatit-u-detey>.
- West C.E., Jenmalm M.C., Prescott S.L. The gut microbiota and its role in the development of allergic disease: a wider perspective. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):43–53. <https://doi.org/10.1111/cea.12332>.
- Forsberg A., West C.E., Prescott S.L., Jenmalm M.C. Pre- and probiotics for allergy prevention: time to revisit recommendations? *Clin Exp Allergy*. 2016;46(12):1506–1521. <https://doi.org/10.1111/cea.12838>.
- Penders J., Gerhold K., Stobberingh E.E., Thijs C., Zimmermann K., Lau S., Hamelmann E. Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(3):601–607. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.043>.
- Rautava S., Kainonen E., Salminen S., Isolauri E. Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1355–1360. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.09.003>.
- Smirnova G.I. Microbiota of intestine and use of probiotics in prevention and treatment of atopic dermatitis in children. *Lechashchiy vrach*. 2016;(1):6–10. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2016/01/15436371>.
- Abrahamsson T.R., Wu R.Y., Jenmalm M.C. Gut microbiota and allergy: the importance of the pregnancy period. *Pediatr Res*. 2015;77(1–2):214–219. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.165>.
- van Nimwegen F.A., Penders J., Stobberingh E.E., Postma D.S., Koppelman G.H., Kerkhof M. et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(5):948–955.e1–3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.07.027>.
- Chang Y.S., Trivedi M.K., Jha A., Lin Y.-F., Dimaano L., Garcia-Romero M.T. Synbiotics for Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Pediatr*. 2016;170(3):236–242. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.3943>.
- Malanicheva T.G., Ziatdinova N.V., Serdinskaya I.N. The effectiveness of synbiotics in the treatment of atopic dermatitis in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):52–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-52-56>.
- Kirjavainen P., Salminen S., Isolauri E. Probiotic Bacteria in the management of atopic disease: Underscoring the importance of viability. *J Pediatr Gastr Nutr*. 2003;36(2):223–227. <https://doi.org/10.1097/00005176-200302000-00012>.
- Kalliomaki M., Salminen S., Arvilommi H., Kero P., Koskinen P., Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;357(9262):1076–1079. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04259-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04259-8).
- Gorelova E.A., Olisova O.Yu., Usenko D.V. Outcomes and ways of optimizing treatment of rotavirus infection in children with atopic dermatitis. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*. 2016;14(1):80–85. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25868319>.
- West C.E., Hammarström M.L., Hernell O. Probiotics during weaning reduce the incidence of eczema. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20(5):430–437. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00745.x>.
- Pandey K.R., Naik S.R., Vakil B.V. Probiotics, prebiotics and synbiotics – a review. *J Food Sci Technol*. 2015;52(12):7577–7587. <https://doi.org/10.1007/s13197-015-1921-1>.
- Markowiak P., Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*. 2017;9(9):1021–1051. <https://doi.org/10.3390/nu9091021>.

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих личных данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

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; tgmal@mail.ru

Зиятдинова Нелли Валентиновна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ziatdin@mail.ru

Гатауллина Гузель Сиреньевна, к.м.н., заместитель главного врача, Детская городская клиническая больница №7; 420037, Россия, Казань, ул. Айдарова, д. 2а; Guzel.Gataullina@tatar.ru

Information about the authors:

Tatyana G. Malanicheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; tgmal@mail.ru

Nelli V. Ziatdinova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; ziatdin@mail.ru

Guzel S. Gataullina, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Medical Officer, Children's City Clinical Hospital No. 7; 2a, Aidarov St., Kazan, 420037, Russia; Guzel.Gataullina@tatar.ru

Потеря веса у ребенка с ожирением – положительная динамика или нет?

А.Ю. Вашура, <https://orcid.org/0000-0002-4296-3345>, avashura@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

Резюме

Масса тела, индекс массы тела и их изменения с возрастом ребенка – одни из ключевых показателей в педиатрии. По величине этих показателей оценивается нутритивный статус и проводится диагностика нутритивных нарушений – ожирения и белково-энергетической недостаточности. Вместе с тем масса тела и ее изменения лишь условно отражают массу жира и величину безжировой массы (особенно скелетно-мышечного компартмента). В условно здоровой популяции, где были получены соответствующие референсы, изменения индекса массы тела могут с большей степенью достоверности отражать изменения тканевого состава тела. У детей же с хроническими заболеваниями, и/или с метаболическими нарушениями, и/или в онкопедиатрии чувствительность индекса массы тела как показателя нутритивного статуса значительно ниже и изменчива. Это происходит из-за отклонений от «нормального» состава тела. В итоге дефицит безжировой массы тела может сопровождаться избытком жировой массы. Саркопения, имеющая негативные последствия для организма ребенка, может маскироваться ожирением. Поэтому такое состояние – саркопеническое ожирение – является собой огромную проблему. С одной стороны, за счет сосуществования двух нутритивных нарушений у одного пациента. А с другой – за счет недооценки в педиатрической практике. Последняя имеет причину в частом понимании массы тела ребенка как безоговорочного и самостоятельно показателя. Это может нести драматические последствия для развивающегося и растущего организма ребенка. Поэтому потеря веса у ребенка с ожирением еще не означает однозначно положительную динамику.

Ключевые слова: дети, оценка нутритивного статуса, нутритивные нарушения, ожирение, саркопеническое ожирение, питание

Для цитирования: Вашура А.Ю. Потеря веса у ребенка с ожирением – положительная динамика или нет? *Медицинский совет*. 2021;(17):152–161. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-152-161>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Weight loss in an obese child: positive changes or not?

Andrey Yu. Vashura, <https://orcid.org/0000-0002-4296-3345>, avashura@gmail.com

National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Weight, BMI and its changes with age are one of the key indicators in pediatrics. The values of these indicators are the main parameters for assessing nutritional status (NS) and defining nutritional disorders – obesity and protein-energy malnutrition. At the same time, body weight and its changes only conditionally reflect the mass of fat and the amount of fat-free mass (especially the compartment of skeletal muscles). In the healthy population (in which the relevant references had been obtained), the changes of BMI can significantly reflect the changes of body composition. In children with chronic diseases (and/or with metabolic disorders, and/or in oncopediatrics) the sensitivity of BMI as an indicator of NS is significantly lower and variable. This is due to deviations from the “normal” body composition existing in these patients. As a result, a deficit of fat-free mass can be accompanied by an excess of fat mass. Sarcopenia, which has negative consequences for the child, can be masked by obesity. Therefore, this condition, sarcopenic obesity, represents a huge problem. On the one hand, due to the coexistence of two nutritional disorders in one patient. On the other hand, due to underestimation in pediatrics. The latter is the consequence of frequent understanding of the child's body weight as an unconditional and independent indicator. This can have dramatic consequences for the development and growth of the child. Therefore, weight loss in an obese child does not yet mean positive dynamics.

Keywords: children, assessment of nutritional status, nutritional disorders, obesity, sarcopenic obesity, feeding

For citation: Vashura A.Yu. Weight loss in an obese child: positive changes or not? *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):152–161. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-152-161>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Оценка массы тела, роста и их изменений с возрастом ребенка – одни из ключевых показателей в педиатрии. Они являются фундаментальными и рутинными настолько, что врач и родители ребенка подчас не задаются вопросом, каков характер или суть этих изменений. Вес ребенка ощущается некоей самостоятельной «вещью в себе», а ключевым скрининговым и определяющим показателем нутритивного статуса человека уже много лет было и остается отношение веса к квадрату роста – индекс массы тела (ИМТ). Более того, международные классификации нутритивных нарушений и стандарты по их выявлению и коррекции также построены на действующих нормативах величины ИМТ (не только на нем, но этот показатель остается определяющим). Прибавка массы тела в пределах «нормативов» считается рациональным показателем адекватного физического развития ребенка. Тогда как слишком быстрая прибавка или приобретение «лишних килограммов» сверх возрастных норм – показатель формирующегося ожирения. Равно и потеря веса (особенно ощутимая) у ребенка с нормальным нутритивным статусом расценивается как очень тревожный сигнал. А потеря веса у ребенка с ожирением очень часто трактуется как положительная динамика. В самом деле, если тучный ребенок (независимо от причин его тучности) за определенный срок уменьшил свою массу тела, это почему-то почти безоговорочно считается хорошим знаком. Но почему? А потому, что вес, равно как и его производный показатель ИМТ, считается безусловным (и фундаментальным) определяющим показателем состояния питания. Даже часто используемые бытовые фразы типа «лишние килограммы», «дефицит веса», «набрать/скинуть массу тела» и пр., сами по себе еще ничего не определяющие, уже следствие подсознательного ощущения, что масса тела – это цель или базовый фундаментальный показатель. Все это возникает из-за сильно упрощенного взгляда на нутритивный статус, где забывается, что масса тела – это совокупность масс всех тканей (не только и не столько жира) и жидкостей, из которых состоит тело. И было бы целесообразно понимать, за счет каких тканей имеются те или иные изменения массы тела в динамике. Особенно важно это в клинике, у детей с хроническими и/или тяжелыми заболеваниями, где изменения состава тела могут иметь драматический характер. А с учетом длительности (и/или полиорганнысти) заболевания и вовсе не соответствовать «норме».

Но на этом проблемы только начинаются. С упрощенной оценки формируется упрощенная схема коррекции. Опять же, бытовое понимание «надо меньше есть, чтобы похудеть» не соответствует фундаментальным представлениям физиологии, патофизиологии и биохимии человека. Интересно, что термин «похудеть» часто означает именно потерять массу тела (а не конкретно массу жира), что замыкает круг. И потеря веса в результате воздействия жестких ограничительных диет (особенно у детей с хроническими заболеваниями или на первом и втором

этапах реабилитации) видится положительной динамикой. Однако на самом деле нередко является грозным признаком формирующейся скрытой нутритивной недостаточности, прежде всего реализуемой в прогрессирующей потере мышечной массы, снижении функции органов и систем – ни о каком их восстановлении после лечения говорить здесь вообще не приходится.

Цель данного мини-обзора – обратить внимание на эту проблему, чтобы вспомнить, что ожирение и истощение – не противоположные нарушения, а разные состояния, которые вполне могут сосуществовать у одного пациента.

НУТРИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ И ИХ ПОСЛЕДСТВИЯ

Нутритивный статус является одним из ключевых факторов в формировании и поддержании здоровья ребенка и обеспечении адекватного его физического и когнитивного развития [1, 2]. Нутритивные нарушения негативно влияют на развитие ребенка, и чем дольше длятся эти нарушения, чем меньше возраст ребенка, тем большие негативные последствия они оставляют [3–6]. Поэтому оценка (скрининг) нутритивного статуса и адекватный (на основании результатов этой оценки) подбор соответствующей тактики нутритивного сопровождения и режима – критически важные задачи в педиатрической клинике. При этом важно помнить и понимать, что нутритивные нарушения способны усугублять течение любого заболевания, увеличивая риски инвалидизации, дополнительных осложнений, стоимость лечения и даже смертность [3, 7]. Причем чаще в литературе в этом (негативном) ракурсе рассматривается именно нутритивная (белково-энергетическая) недостаточность/истощение – БЭН. Тогда как ожирение, несмотря на также известные неблагоприятные последствия для организма ребенка, реже рассматривается в общем ракурсе в клинике. Чаще ожирение освещается как отдельная нозологическая проблема и описывается соответственно. Между тем избыточная жировая масса (сформированная в процессе течения основного заболевания или имеющая место до его начала), а особенно возможные, связанные с этим метаболические нарушения, являются не менее драматичными факторами, способными усугубить течение заболевания и резко увеличить инвалидизацию ребенка по окончании основного лечения.

Ожирение в целом – одна из глобальных эпидемиологических проблем (ВОЗ даже назвала его эпидемией XXI в.), и его распространенность в мире продолжает прогрессивно увеличиваться [8, 9]. В России, по данным популяционного исследования в центрах здоровья, опубликованного в 2014 г., ожирение отмечалось у 6,8% мальчиков и 5,3% девочек (возраст от 5 до 17 лет). Около 20% детей при этом имели избыточную массу тела [10]. По более ранним данным В.А. Петерковой и др. [11], распространенность ожирения в регионах РФ неодинаковая, причем страдают больше дети, прожива-

ющие в городах, чем из сельской местности. При этом важно учитывать, что у этих детей ожирение являлось основной проблемой (а не было сопутствующим заболеванием или осложнением другого заболевания). Отмечается, что увеличение жировой массы связано, прежде всего, с образом жизни: это сниженная двигательная активность, нарушения режима питания и перекармливание (особенно авторы отмечают рафинированное питание) [12]. Одним из ключевых последствий ожирения являются метаболические (прежде всего, инсулинорезистентность и нарушение толерантности к глюкозе) и сердечно-сосудистые (прежде всего, артериальная гипертензия) нарушения, связанные с формированием т. н. метаболического синдрома. Логично, что эти нарушения могут вполне способствовать развитию других органических и системных проблем, замыкая множественные патогенетические порочные круги и создавая необратимые патологические изменения в организме ребенка.

Избыточное накопление жировой массы в процессе лечения другого (не ожирения) заболевания часто остается незаметным прежде всего из-за более значительной тяжести основной нозологии и основной концентрации внимания и сил на ней. Также нередко остается малозаметным начало БЭН. Однако это вовсе не отменяет отсроченных патологических изменений, описанных выше, и вносит существенный вклад в инвалидизацию ребенка, излеченного от основного заболевания. Например, не купированные нутритивные нарушения (здесь имеются в виду оба типа – и ожирение, и истощение) – один из ключевых факторов риска инвалидизации ребенка после успешного окончания противоопухолевого лечения [13–15]. Кроме того, прогрессирующее ожирение является существенной проблемой, препятствующей адекватной и полноценной социализации ребенка, излеченного (или неизлеченного) от основного заболевания. А также негативно влияет на психологический и когнитивный статус таких детей, особенно в ракурсе их последующей социализации [5, 11, 16, 17].

Итак, нутритивные нарушения осложняют течение любого заболевания, ухудшают прогнозы, а также способны приносить множество отсроченных драматических последствий для ребенка (даже успешно излеченного от основного заболевания). При этом истощение имеет свои особенности и последствия, а ожирение – свои (реализующиеся в основном через прогрессирующие нарушения метаболизма). Но самое главное – избыток жировой массы нередко затушевывает картину нутритивного дефицита, особенно у детей с хроническими заболеваниями, в онкопедиатрии, с метаболическими нарушениями. В итоге у ребенка могут иметь место две нутритивные проблемы одновременно.

Это, на первый взгляд, звучит весьма странно: истощение у ребенка с ожирением. А когнитивный диссонанс возникает из-за не вполне точного понимания ожирения. Поэтому возникают проблемы с определением ожирения как такового. Попробуем далее разобраться с дефинициями.

ОЖИРЕНИЕ В НОРМАТИВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЯХ: ТАК ЛИ ВСЕ ЧЕТКО?

Ожирение, по короткому определению ВОЗ, это избыточное (или ненормальное) накопление жировой массы, имеющее негативный эффект на здоровье¹. По другому определению, ожирение – гетерогенная группа наследственных и приобретенных заболеваний, связанных с избыточным накоплением жировой ткани в организме [18, с. 163–183]. Так или иначе, ожирение – есть избыток жировой массы тела, т. е. ее увеличение выше нормальных значений для данного организма, что логично. Однако на практике ожирение определяется по избытку массы всего тела [19, 20]. Как уже было указано ранее, величина ИМТ остается основным скрининговым показателем нутритивного статуса и его нарушений: как ожирения, так и недостаточности² [21]. Следовательно, у детей, согласно нормативам ВОЗ (и федеральным рекомендациям), ожирение ставится при величине ИМТ, соответствующей двум и более стандартным отклонениям от среднего значения для данного возраста и пола. К настоящему времени опубликовано множество результатов исследований, где показано, что величина ИМТ более 95 перцентиля у ребенка доказательно является индикатором патологического накопления жировой ткани, с отдаленными (уже во взрослом возрасте) негативными прогнозами вне зависимости от того, болен исходно ребенок или нет [21–24]. Посему и до настоящего времени ИМТ признается мировым сообществом как адекватный скрининговый показатель, позволяющий документально идентифицировать нутритивное нарушение, классифицировать его тип и тяжесть [9]. Тем не менее важно помнить, что ИМТ – непрямой метод оценки ожирения, т. е. он не позволяет реально оценить величину жировой ткани, поскольку является производной массы тела, а не массы жира. И степень корреляции между величиной ИМТ и величиной жировой массы существенно варьируется в клинике в зависимости от нозологии и даже от возраста. Так, E.P. Whitlock et al. [24] еще в 2005 г. показали, что чувствительность ИМТ как показателя ожирения значительно ниже у детей до 13 лет. Кроме того, авторы обнаружили, что у детей возрастом до 2 лет ИМТ вообще не является корректным показателем нутритивного статуса. Подобные результаты приводились N.F. Krebs et al. [25] и T.J. Wilkin et al. [26]. Последние отмечают, что изменения массы тела с рождения, особенно в раннем возрасте, мало отражают непосредственно изменения жировой массы тела и, соответственно, избыточный вес не может быть у этих детей однозначным предиктором или следствием метаболических нарушений (в частности, у данных детей нет достоверной корреляции инсулинорезистентности и избытка массы тела) [26].

¹ Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. 2000. WHO Technical Report Series 894; Geneva, Switzerland. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>.

² Body mass index – BMI. (n.d.). World Health Organization (WHO); <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.

Кроме этого, целесообразно также учитывать, какие нормативы (референсы) используются для оценки ожирения (это в равной степени относится и к определению истощения тоже): от какой «нормы» отсчитываются стандартные отклонения и перцентили. Часто применяя термины «перцентили» или «SDS» (величина стандартного отклонения, она же z-скор), используют широко распространенные, в т. ч. и в России, номограммы ВОЗ. Однако это далеко не единственные нормы для оценки нутритивного статуса, и в частности ожирения. Самые используемые в мире, помимо референсов ВОЗ, это референсы международной целевой группы по ожирению IOTF (International Obesity Task Force), нередко используемые эндокринологами, и нормативы американских центров по контролю и профилактике заболеваний CDC (Centre for Disease Control and Prevention). Последние редко используются в России: в основном в научных целях – при проведении международных исследований и/или при планировании публикаций в зарубежных издательствах. Во-первых, «нормы» эти неодинаково определяют нутритивный статус: по одним нормативам ребенок может иметь, например, нутритивную недостаточность умеренной степени, а по другим – нормальный нутритивный статус, т. е. существует известная несогласованность, определяемая, прежде всего, референтными популяциями (условно здоровыми детьми соответствующего возраста и пола, на которых эти нормативы получены). Поэтому «чувствительность» к определению ожирения у этих нормативов неодинаковая, и определение избыточного веса и ожирения среди детской популяции (преимущественно относительно возраста) очень вариабельно [27]. Существует несколько исследований, в которых проводилось сравнение этих норм по оценке истощения и ожирения. Так, например, в исследовании N. Alqahtani и J. Scott [28] показано, что нормы IOTF менее чувствительны и «более консервативны» к выявлению ожирения, чем нормы ВОЗ, т. е. там, где согласно нормативам ВОЗ уже отмечается ожирение, референсы IOTF еще определяют избыточную массу тела. Другие исследователи отмечают, что вариабельность референсных данных и их «чувствительность» естественным образом зависят от популяции, на которой были эти данные получены [27]. Более того, авторы напоминают, что исследуемая популяция состоит из условно здоровых детей, и те же референсы среди больных сверстников могут не вполне адекватно работать [29, 30].

Другими словами, когда в клинике определяется ожирение по ИМТ, согласно международным нормам и стандартам, важно помнить две ключевые вещи. Во-первых, избыток массы тела условно (и далеко не всегда четко) определяет избыток жира. Во-вторых, так или иначе мы ориентируемся на существующие референсы, имеющие определенную чувствительность (не 100%-ную и очень вариабельную в зависимости от национальности и возраста) и выполненные на здоровой популяции.

Что же может отличать детей здоровых и больных (особенно хронически больных) в этом ракурсе? Изменения состава тела. Если референсная группа – здо-

ровые, значит, они имеют условно нормальный состав тела (в данном случае имеется в виду соотношение жировой по отношению к другим тканям организма). Дети, подвергающиеся длительному лечению, с тяжелыми заболеваниями, с метаболическими осложнениями могут не иметь «здоровый» тканевый состав. А значит, изменение массы тела (и ИМТ) у таких пациентов может в меньшей степени отражать изменение жирового компонента, но самое главное – оно может не отражать изменение безжирового компонента (особенно его скелетно-мышечного компартмента). Ярким примером можно назвать изменение тканевого состава тела детей, подвергающихся лечению (особенно длительному) системными глюкокортикостероидами. Эффект известен: увеличение жирового компонента (ятрогенное ожирение, если строго следовать принятой классификации) и уменьшение скелетно-мышечной массы тела. При этом вес пациента увеличивается (и визуально отмечаются признаки ожирения), однако этот же пациент имеет и саркопению (эффект гормональной терапии), т. е. прогрессирующее истощение соматического пула белка – со всеми вытекающими для этого белкового истощения последствиями [31, 32]. В качестве иного примера можно привести эндокринно-опосредованное (гипоталамическое) ожирение у детей с опухолями ЦНС. Такие дети могут питаться мало (часть из них может соблюдать жесткую ограничительную диету, нередко рекомендуемую при ожирении) и действительно могут снижать массу тела, однако при детальном рассмотрении часто выясняется, что это снижение никак не связано с потерей жировой ткани, а связано с развитием так называемой скрытой нутритивной недостаточности, маскируемой ожирением [31, 33]. В итоге у таких пациентов формируется двойная проблема: наличие и ожирения (эндокринного генеза), и истощения (алиментарного генеза), где оба нутритивных нарушения могут оказывать свой негативный эффект. Как выразился однажды Roubenoff [34], анализируя результаты оценки состава тела больных раком, возникает ситуация «слияния двух эпидемий», имея в виду глобальные эпидемии ожирения и истощения.

САРКОПЕНИЧЕСКОЕ ОЖИРЕНИЕ: СКРЫТАЯ УГРОЗА

Подобные изменения давно исследуются в детской популяции (не только в онкопедиатрии). Это состояние наиболее известно в мире под термином «саркопеническое ожирение» (CO) (sarcopenic obesity), который перешел в педиатрию из геронтологии, где исследователи, в частности R.N. Baumgartner et al. [35], описывали состояние постепенного увеличения жирового компартмента тела с уменьшением мышечного при старении. Этот термин очень четко описывает подобные состояния у детей: избыток жировой массы и дефицит мышечной. Для клинициста он недвусмысленно дает понять: у ребенка есть и ожирение, и истощение одновременно. И как минимум это не позволяет назначать таким детям строгую «ограничительную диету» [36, 37]. Во-вторых, он значительно расширяет дефинитивный потенциал в медицине. Ведь

одно дело, когда есть либо «ожирение», либо «белково-энергетическая недостаточность» (согласно широко распространенным стандартам), и совсем другое, когда есть состояние, которое описывает сочетание обоих «противоположных» нутритивных нарушений у одного пациента. Это позволяет избежать возникновения когнитивного диссонанса у врача и родителей при определении нутритивного статуса ребенка. Это дает врачу более четко и с учетом сути и патогенеза определиться с дальнейшей тактикой диагностики и лечения, а родителям – понять и осознать ситуацию, дабы сформировать соответствующий комплаенс.

Надо сказать, что существует еще одно (менее распространенное) определение подобному состоянию: скрытая белково-энергетическая недостаточность. Однако здесь по определению основной акцент сделан все же на истощении у ребенка, когда антропометрически его нутритивный статус определяется как нормальный (опять же по величине ИМТ!). Соответственно, и термин этот встречается там, где описывается нутритивная недостаточность, ее последствия и, самое главное, неполная адекватность стандартных скрининговых методов в ее определении [2, 38, 39].

Логично, что негативные последствия СО будут значительно больше, чем последствия саркопении и ожирения по отдельности. В теории все ясно, но для включения в клиническую практику требуются критерии (стандарты) выявления подобных состояний у пациентов. Однако на практике и в научных исследованиях нет четких единых представлений об этом, прежде всего из-за отсутствия универсальных критериев СО. Более того, нет универсальных критериев и в мировой научной среде. Поэтому результаты исследований последствий СО плохо сопоставимы [35, 39–41]. Тем не менее работы в этом направлении ведутся. Из самых распространенных и обсуждаемых предложений – внедрение индексов жировой и безжировой массы тела, полученных с помощью биоимпедансного анализа или двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, оценка сегментарных жировых депо с помощью КТ-визуализации, расширенная антропометрия (с оценкой кожно-жировых складок и величин окружностей) в сочетании с кистевой динамометрией.

Авторы подобных исследований прямо или косвенно выводят универсальный тезис: оценки веса и/или ИМТ как минимум недостаточно для адекватной оценки нутритивного статуса у категорий больных с риском развития СО. Что это за больные? Это те лица, у кого есть сочетание факторов риска развития ожирения (как правило, сюда не попадает ожирение конституциональное) и факторов риска развития БЭН (как правило, алиментарных).

Таким образом, крайне необходимой в клинике (особенно в лечении детей с тяжелыми и/или эндокринно-опосредованными, и/или длительными заболеваниями) является оценка тканевого состава тела, т. е. измерение жировой массы «напрямую». В настоящее время существует несколько методик для этого, но и с ними не все просто и однозначно.

ЧЕМ ИЗМЕРЯТЬ: МЕТОДЫ ОЦЕНКИ

Из инструментальных методик (антропометрические, в виде измерения толщины кожно-жировых складок, также несут определенную информацию, но мы здесь их не рассматриваем) самой распространенной и самой дешевой является биоимпедансный анализ состава тела (БИА). Это уже очень давно используемый в мире метод. Применяется в мировых клиниках очень широко и по настоящее время, однако в научных исследованиях БИА уже не считается мейнстримным, уступая более точным (и прямым) методам оценки. Тем не менее множество работ с исследованием жировой и безжировой массы тела было проведено именно с использованием БИА [31, 42–44]. Автор данной статьи также использовал (и использует) этот метод для выявления скрытой нутритивной недостаточности у детей с нормальным и избыточным ИМТ. Ключевые плюсы этого метода: самый дешевый из инструментальных методов оценки тканевого состава тела, неинвазивный, портативный, простой в применении, быстрый. И уже по этим характеристикам может использоваться в клиниках как скрининговый метод. Основные минусы БИА: неприменим в условиях тяжелого экзикоза или значительных отеков (т. е. критических колебаний количества воды в организме), при наличии искусственных водителей ритма сердца, наличии металлических протезов, необходима хорошая адгезия электродов (неприменим, если в местах адгезии есть повреждения кожи), не существует единых мировых/европейских популяционных референсов. Но самый основной минус – это непрямая методика оценки тканевого состава тела (и жировой массы в т. ч.). Об этом нередко забывают в клинике, но БИА измеряет только два показателя – активное и реактивное сопротивление. Все остальные показатели являются расчетными, по формулам, которые заложены производителем в программном обеспечении прибора. И кстати, ключевым показателем БИА, доказавшим свою прогностическую значимость, является фазовый угол (ФУ) импеданса, определяемый как арктангенс соотношения реактивного к активному сопротивлению.

Тем не менее использование БИА позволяет выявить тканевый дисбаланс (особенно при обследовании в динамике) в виде, например, снижения безжирового компартмента на фоне неизменяющегося (или изменяющегося слабо) жирового. К тому же уже достаточно давно существуют наши отечественные референсные нормативы, которые заложены в российских анализаторах [45]. Их главная черта: они получены на отечественной детской популяции, а значит, максимально репрезентативны для педиатрии в России.

Следующие рассматриваемые методы способны напрямую и с высокой точностью оценивать определенные компартменты состава тела (в т. ч. жировую ткань), но их общий весомый минус – дороговизна. Именно это не позволяет рутинно их использовать, особенно в качестве скрининга (тем более повсеместно в России). Прежде всего, это двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА), в мировой научной среде – под аббревиа-

турой DEXA, или DXA (dual-energy X-ray absorptiometry). К преимуществам этого метода можно отнести: применимость для всех возрастов, отсутствие ограничений по заболеваниям, высочайшую точность в измерении костно-минерального компартмента, высокую точность в измерении жировой и мышечной массы. Последнее позволяет как раз выявлять СО у пациентов. Собственно, используя этот метод, исследователи и внедрили сам термин СО, оценивая аппендикулярную скелетно-мышечную массу. R.N. Baumgartner et al. [35], например, предложили использовать индекс мышечной массы тела, рассчитанный аналогично ИМТ, где в числителе отношения – скелетно-мышечная масса.

ДРА хорошо зарекомендовала себя в детской практике. Продолжается огромное количество научных исследований в педиатрии с ее использованием в разных областях медицины. Ключевыми недостатками (помимо дороговизны) ДРА являются: лучевая нагрузка, необходимость специального помещения, соответствующие требования к персоналу, возможная необходимость наркоза для маленьких пациентов. Есть работы, свидетельствующие о том, что ДРА неточно оценивает жировую массу у детей с нормальным ИМТ и имеет определенную погрешность оценки тощей массы у детей с ожирением [46]. Происходит это, по-видимому, из-за того, что метод имеет расчетные коэффициенты для оценки жира, тощей массы и других параметров всего тела. Собственно, поэтому и существует термин «аппендикулярная» масса, буквально означающий массу (обычно тощую массу скелетных мышц) в конечностях [47].

Количественная компьютерная томография (ККТ). Метод, давно используемый в РФ и в мире и требующий специальных программных «добавок» к обычному КТ-оборудованию (определенных фирм). И к недостаткам данного метода следует отнести (кроме дороговизны) прежде всего сегментарность оценки – тканевый состав всего тела этот метод не оценивает. Хотя ККТ считается «золотым стандартом» для определения СО. И некоторые исследователи используют его для оценки СО в клинике. Более всего этот метод распространен там, где КТ регулярно используется для визуализации в рамках лечения и диагностики основной нозологии (например, в онкологии). Для оценки саркопении здесь также используется индекс мышечной массы, который отсчитывается от величины области скелетных мышц, визуализированной на уровне третьего поясничного позвонка (L3). Для этого метода также рассчитаны нормативные показатели, благодаря которым можно оценивать скрытую саркопению, несмотря на ожирение [48]. Однако исследователи предлагают несколько различающиеся цифры. К тому же эти цифры получены пока на малочисленных выборках, узкоспецифичных по нозологии [49, 50], поэтому говорить о популяционных референсах пока рано.

ОСОБЕННОСТИ «ОГРАНИЧИТЕЛЬНОЙ» ДИЕТЫ

Самое распространенное и тривиальное понимание о питании детей (и взрослых) с ожирением заключается в одной фразе: «надо меньше есть». Иногда эта фраза

дополняется «...и больше двигаться». При этом и первое, и второе суждения не вполне адекватны из фундаментальных понятий о питании как таковом. Ведь процесс питания есть в конечном счете возмещение потребности организма в нутриентах. А мы знаем о последствиях нутритивного дефицита у маленьких пациентов. Более того, мы знаем, что истощение (в частности, реализуемое в саркопении) негативным образом влияет на течение любого заболевания. Если так, то зачем резко ограничивать поступление нутриентов?

В самом деле, если у ребенка имеется риск скрытой БЭН, то ограничение поступления нутриентов (ведь кроме жира и «простых углеводов», это аминокислоты, витамины, микро- и макроэлементы) с питанием для него категорически недопустимо [1, 8, 48]. Более того, у любого ребенка с ожирением длительное ограничение поступления нутриентов создает риск СО (т. е. скрытой БЭН) [33, 37, 40, 41].

На настоящее время нет адекватной и достоверной доказательной базы по результатам оценки клинических исходов у детей, получающих гипокалорическую диету во время госпитализации [24, 37, 51]. Поэтому цели обеспечения энергетических нужд у детей с ожирением в стационаре должны быть такими же, как у детей без него, – это одна из рекомендаций ASPEN [52]. Если под ограничительной диетой понимать не ограничение питания вообще, а ограничение насыщенных жиров, продуктов с высоким гликемическим индексом (ограничение, а не исключение!), изменение режима питания, то такая диета не только возможна, но и уместна [37, 50, 52]. Рекомендация же «меньше есть» – это не адекватная рекомендация.

Важно учитывать, что дети с ожирением также критически нуждаются в полноценном нутриентном обеспечении, как и дети с истощением. Ограничительная диета должна предусматривать ограничение простых углеводов, животных жиров и рафинированных продуктов, но никак не должна ограничивать поступление белка, полиненасыщенных жирных кислот, пребиотиков, микронутриентов. Для детей с СО или с риском его развития режим и частота приемов пищи также имеют значение. Наиболее релевантным будет 5–6-разовое питание, включающее 3 основных приема пищи: завтрак, обед, ужин и два-три дополнительных – второй завтрак, полдник, а также, при необходимости, небольшой прием пищи незадолго до ночного сна. Не следует использовать взрослую снековую продукцию, продукты быстрого приготовления и фаст-фуд, а в качестве перекуса можно использовать т. н. детские снеки. Примером таких продуктов могут служить продукты бренда «ФрутоНяня»: фруктовые кусочки, зерновые батончики, мини-рисовые хлебцы, кукурузные палочки. Данная продукция, несмотря на довольно высокое содержание углеводов, не содержит добавленного сахара и разрешена для применения у детей раннего возраста. Для организации приема пищи перед сном подойдут питьевые молочные и безмолочные каши «ФрутоНяня», обогащенные инулином, и подобные им продукты. Что касается соответствующего (желательно

индивидуально подобранного) двигательного режима, это в сочетании с адекватным питанием является правильной и рациональной тактикой³ [34, 37, 52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Потеря веса у детей с ожирением – не всегда положительная динамика. Равно как и увеличение (особенно быстрое увеличение) веса у детей с истощением. Врач должен оценивать не только вес и ИМТ, но и состав тела. К тому же, как клиницист, он должен оценивать анамнез жизни, состав питания ребенка, его режим (питания и двигательный) для того, чтобы выявить риск развития СО там, где определить это состояние инструментально невозможно. В процессе лечения ребенка требуется постоянно оценивать нутритивный статус и обращать внимание на риски формирования как БЭН, так и ожирения, учитывая, что два этих состояния могут сосуществовать у одного пациента, поскольку профилактировать и купировать их на ранней стадии развития гораздо легче и менее затратно, чем в более поздние сроки.

Оценка тканевого состава тела и конкретно выявление избытка жировой массы и саркопении – важнейший под-

ход в педиатрической клинике, набирающий популярность и доказательную эффективность. Распространенная антропометрическая оценка совместно с опросниками нутритивного риска подходит лишь для поверхностного и быстрого скрининга, но она не позволяет выявить реальные (особенно еще не проявленные физикально и лабораторно) изменения. Однако на настоящий момент остаются вопросы по выявлению и классификации изменений тканевого состава тела. В первую очередь из-за различной чувствительности инструментальных методов. Во-вторых, из-за отсутствия международных референсных данных (особенно по заболеваниям), а также дефицита крупных исследований СО в педиатрической клинике. Имеющиеся результаты получены на специфических (по нозологиям) и малочисленных выборках [41, 48, 53, 54]. Тем не менее потканевая (или на уровне компартментов) оценка нутритивного статуса – это будущее диетологии и педиатрии в целом, поскольку позволяет более точно отслеживать изменения в организме и более тонко на них воздействовать. Дальнейшие исследования должны быть посвящены изучению терапевтических воздействий: режима и состава питания, фармаконутриентов, двигательной активности и т.д. на изменения состава тела. MC

³ Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. 2000. WHO Technical Report Series 894; Geneva, Switzerland. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>.

Поступила / Received 01.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 14.09.2021
Принята в печать / Accepted 16.09.2021

Список литературы

- Sobotka L. (ed.). *Basics in clinical nutrition*. 4th ed. Galen; 2011. Available at: https://galenbooks.com/dwnld/Basics_in_clinical_nutrition_sample.pdf.
- Kondrup J., Allison S.P., Elia M., Vellas B., Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr*. 2003;22(4):415–421. [https://doi.org/10.1016/s0261-5614\(03\)00098-0](https://doi.org/10.1016/s0261-5614(03)00098-0).
- Pawellek I., Dokoupil K., Koletzko B. Prevalence of malnutrition in paediatric hospital patients. *Clin Nutr*. 2008;27(1):72–76. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2007.11.001>.
- Evans W.J., Morley J.E., Argiles J., Bales C., Baracos V., Guttridge D. et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr*. 2008;27(6):793–799. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2008.06.013>.
- Pirlich M., Schütz T., Kemps M., Luhman N., Minko N., Lübke H.J. et al. Social risk factors for hospital malnutrition. *Nutrition*. 2005;21(3):295–300. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2004.06.023>.
- Jensen G.L. Global leadership conversation: addressing malnutrition. *JPEN J Parenter Enter Nutr*. 2016;40(4):455–457. <https://doi.org/10.1177/0148607116640274>.
- Pelletier D.L., Frongillo E.A.Jr., Schroeder D.G., Habicht J.P. The effects of malnutrition on child mortality in developing countries. *Bull World Health Organ*. 1995;73(4):443–448. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7554015>.
- Barlow S.E. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007;120(4 Suppl.):S164–S192. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2329C>.
- Lenders C., Willett W. Nutrition epidemiology. In: Duggan C., Walker W., Watkins J. (eds.). *Nutrition in Pediatrics: Basic Science and Clinical Applications*. 4th ed. Hamilton, Ontario, Canada: B.C. Decker Inc; 2007, pp. 167–178.
- Соболева Н.П., Руднев С.Г., Николаев Д.В., Ерюкова Т.А., Колесников В.А., Мельниченко О.А. и др. Биоимпедансный скрининг населения России в центрах здоровья: распространенность избыточной массы тела и ожирения. *ПМЖ*. 2014;(4):4–13. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/bioimpedansnyy-skrining-naseleniya-rossii-v-tsentrah-zdorovya-rasprostranennost-izbytochnoy-massy-tela-i-ozhireniya/viewer>.
- Петеркова В.А., Ремизов О.В. Ожирение в детском возрасте. *Ожирение и метаболизм*. 2004;1(1):17–23. <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5174>.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А. *Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты*. М.: МИА; 2004. 456 с.
- Arends J., Bodoky G., Bozzetti F., Fearon K., Muscaritoli M., Selga G. et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clinical Nutrition*. 2006;25(2):245–259. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2006.01.020>.
- Reilly J.J., Venthani J.C., Newell J., Aitchison T., Wallace W.H., Gibson B.E. Risk factors for excess weight gain in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(11):1537–1541. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801403>.
- Fearon K.C., Voss A.C., Hustead D.S. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(6):1345–1350. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.6.1345>.
- Вашура А.Ю., Девятерикова А.А., Лукина С.С., Касаткин В.Н., Карелин А.Ф. Поведенческие расстройства и их корреляция с нутритивным статусом у детей, завершивших лечение острого лимфобластного лейкоза и эмбриональных опухолей центральной нервной системы. *Онкогематология*. 2020;15(2):76–84. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2020-15-2-76-84>.
- Dietz W.H., Robinson T.N. Clinical practice: overweight children and adolescents. *N Engl J Med*. 2005;352(20):2100–2109. <https://doi.org/10.1056/nejmcp043052>.
- Дедов И.И., Петеркова В.А. *Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями*. М.: Практика; 2014. 442 с. Режим доступа: [https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoschi/deti%202015\(1\).pdf](https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoschi/deti%202015(1).pdf).
- Fricker J., Fumeron F., Clair D., Apfelbaum M. A positive correlation between energy intake and body mass index in a population of 1312 overweight subjects. *Int J Obes*. 1989;13(5):673–681. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2583921/>.
- Butte N.E., Garza C., de Onis M. Evaluation of the feasibility of international growth standards for school-aged children and adolescents. *Food Nutr Bull*. 2006;27(4 Suppl.):S169–S174. <https://doi.org/10.1177/15648265060274s501>.
- Björge T., Engeland A., Tverdal A., Smith G.D. Body mass index in adolescence in relation to cause-specific mortality: a follow-up of 230,000 Norwegian adolescents. *Am J Epidemiol*. 2008;168(1):30–37. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn096>.
- Gunnell D.J., Frankel S.J., Nanchahal K., Peters T.J., Davey Smith G. Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: a 57-y follow-up

- study based on the Boyd Orr cohort. *Am J Clin Nutr*. 1998;67(6):1111–1118. <https://doi.org/10.1093/ajcn/67.6.1111>.
23. Guo S.S., Wu W., Chumlea W.C., Roche A.F. Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(3):653–658. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12198014>.
 24. Whitlock E.P., Williams S.B., Gold R., Smith P.R., Shipman S.A. Screening and interventions for childhood overweight: a summary of evidence for the US Preventive Task Force. *Pediatrics*. 2005;116(1):e125–e144. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0242>.
 25. Krebs N.F., Himes J.H., Jacobson D., Nicklas T.A., Guilday P., Styne D. Assessment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics*. 2007;120(4 Suppl.):193–228. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2329D>.
 26. Wilkin T.J., Metcalf B.S., Murphy M.J., Kirkby J., Jeffery A.N., Voss L.D. The relative contributions of birth weight, weight change, and current weight to insulin resistance in contemporary 5-year-olds: the EarlyBird Study. *Diabetes*. 2002;51(12):3468–3472. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.12.3468>.
 27. Wang Y., Wang J.Q. A comparison of international references for the assessment of child and adolescent overweight and obesity in different populations. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56(10):973–982. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601415>.
 28. Alqahtani N., Scott J. Childhood Obesity Estimates Based on WHO and IOTF Reference Values. *J Obes Weight Loss Ther*. 2015;5:249. Available at: https://www.researchgate.net/publication/276701882_Childhood_Obesity_Estimates_Based_on_WHO_and_IOTF_Reference_Values.
 29. Guillaume M. Defining obesity in childhood: current practice. *Am J Clin Nutr*. 1999;70(2 Pt A):126–130. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10393159>.
 30. Cole T.J., Bellizzi M.C., Flegal K.M., Dietz W.H. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320(7244):1240–1243. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7244.1240>.
 31. Руднев С.Г., Цейтлин Г.Я., Ващура А.Ю., Лукина С.С., Румянцев А.Г. Соматотип детей и подростков с онкологическими заболеваниями в состоянии ремиссии и возможности его биоимпедансной оценки. *Педиатрия*. 2017;96(1):86–193. Режим доступа: https://pediatriajournal.ru/archive?show=356§ion=4845&returnurl=%2Fauthors%2Fshow2932%2FRudnev_S.G..html.
 32. Orgel E., Mueske N.M., Sposto R., Gilsanz V., Freyer D.R., Mittelman S.D. Limitation of body mass index to assess body composition due to sarcopenic obesity during leukemia therapy. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(1):138–145. <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1136741>.
 33. Ващура А.Ю. Нутритивная недостаточность, ее причины и пути коррекции у детей с опухолями ЦНС на этапе активной терапии и после ее окончания. *Фарматека*. 2019;26(10):8–14. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.10.8-14>.
 34. Roubenoff R. Excess baggage: sarcopenia, obesity, and cancer outcomes. *Lancet Oncol*. 2008;9(7):605–607. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70160-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70160-8).
 35. Baumgartner R.N., Koehler K.M., Gallagher D., Romero L., Heymsfield S.B., Ross R.R. et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998;147(8):755–763. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9554417>.
 36. Безденежных А.В., Сумин А.Н. Саркопения: распространенность, выявление и клиническое значение. *Клиническая медицина*. 2012;90(10):16–23. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sarkopeniya-rasprostranennost-vyyavlenie-i-klinicheskoe-znachenie>.
 37. Volkert D. The role of nutrition in the prevention of sarcopenia. *Wien Med Wochenschr*. 2011;161(17–18):409–415. <https://doi.org/10.1007/s10354-011-0910-x>.
 38. Cederholm T., Bosaeus I., Barazzoni R., Bauer J., Van Gossum A., Klek S. et al. Diagnostic criteria for malnutrition e an ESPEN consensus statement. *Clin Nutr*. 2015;34(3):335–340. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.03.001>.
 39. Bosy-Westphal A., Müller M.J. Identification of skeletal muscle mass depletion across age and BMI groups in health and disease there is need for a unified definition. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(3):379–386. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.161>.
 40. Stenholm S., Harris T.B., Rantanen T., Visser M., Kritchevsky S.B., Ferrucci L. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(6):693–700. <https://doi.org/10.1097/mco.0b013e328312c37d>.
 41. Prado C.M., Wells J.C., Smith S.R., Stephan B.C., Siervo M. Sarcopenic Obesity: A Critical Appraisal of the Current Evidence. *Clinical Nutrition*. 2012;31(5):583–601. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.06.010>.
 42. Barbosa-Silva M.C., Barros A.J. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005;8(3):311–317. <https://doi.org/10.1097/01.mco.0000165011.69943.39>.
 43. Maggiore Q., Nigrelli S., Ciccarelli C., Grimaldi C., Rossi G.A., Michelassi C. Nutritional and prognostic correlates of bioimpedance indexes in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1996;50(6):2103–2108. <https://doi.org/10.1038/ki.1996.535>.
 44. Schwenk A., Beisenherz A., Römer K., Kremer G., Salzberger B., Elia M. Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(2):496–501. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10919947>.
 45. Руднев С.Г., Соболева Н.П., Стерликов С.А., Николаев Д.В., Старунова О.А., Черных С.П. и др. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. М.: РИО ЦНИИОИЗ; 2014. 493 с. Режим доступа: <https://mednet.ru/images/stories/files/publikacii/Bioimpedansnoe-issledovanie-sostava-tela-naseleniia-Rossii.pdf>.
 46. Wosje K.S., Knipstein B.L., Kalkwarf H.J. Measurement Error of DXA: Interpretation of fat and lean mass changes in obese and non-obese children. *J Clin Densitom*. 2006;9(3):335–340. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2006.03.016>.
 47. Studenski S.A., Peters K.W., Alley D.E., Cawthon P.M., McLean R.R., Harris T.B. et al. The FNIH sarcopenia project. Rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(5):547–558. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24737557>.
 48. Prado C.M.M., Lieffers J.R., McCargar L.J., Reiman T., Sawyer M.B., Martin L., Baracos V.E. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2008;9(7):629–635. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70153-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70153-0).
 49. Mourtzakis M., Prado C.M.M., Lieffers J.R., Reiman T., McCargar L.J., Baracos V.E. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008;33(5):997–1006. <https://doi.org/10.1139/h08-075>.
 50. Martin L., Birdsell L., MacDonald N., Reiman T., Clandinin M.T., McCargar L.J. et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *JCO*. 2013;31(12):1539–1547. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.45.2722>.
 51. Maffei C., Schutz Y., Micciolo R., Zocante L., Pinelli L. Resting metabolic rate in six- to ten-year-old obese and nonobese children. *J Pediatr*. 1993;122(4):556–562. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)83535-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)83535-8).
 52. Jesuit C., Dillon C., Compher C.A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of hospitalized pediatric patients with obesity. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2010;34(1):13–20. <https://doi.org/10.1177/0148607109354088>.
 53. Sandini M., Bernasconi D.P., Fior D., Molinelli M., Ippolito D., Nespoli L. et al. A high visceral adipose tissue-to-skeletal muscle ratio as a determinant of major complications after pancreatoduodenectomy for cancer. *Nutrition*. 2016;32(11–12):1231–1237. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.04.002>.
 54. Lou N., Chi C.-H., Chen X.-D., Zhou C.J., Wang S.L., Zhuang C.L., Shen X. Sarcopenia in overweight and obese patients is a predictive factor for postoperative complication in gastric cancer: a prospective study. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(1):188–195. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.09.006>.

References

1. Sobotka L. (ed.). *Basics in clinical nutrition*. 4th ed. Galen; 2011. Available at: https://galenbooks.com/dwnld/Basics_in_clinical_nutrition_sample.pdf.
2. Kondrup J., Allison S.P., Elia M., Vellas B., Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr*. 2003;22(4):415–421. [https://doi.org/10.1016/S0261-5614\(03\)00098-0](https://doi.org/10.1016/S0261-5614(03)00098-0).
3. Pawellek I., Dokoupil K., Koletzko B. Prevalence of malnutrition in paediatric hospital patients. *Clin Nutr*. 2008;27(1):72–76. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2007.11.001>.
4. Evans W.J., Morley J.E., Argiles J., Bales C., Baracos V., Guttridge D. et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr*. 2008;27(6):793–799. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2008.06.013>.
5. Pirlich M., Schütz T., Kemps M., Lühman N., Minko N., Lübke H.J. et al. Social risk factors for hospital malnutrition. *Nutrition*. 2005;21(3):295–300. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2004.06.023>.
6. Jensen G.L. Global leadership conversation: addressing malnutrition. *JPEN J Parenter Enter Nutr*. 2016;40(4):455–457. <https://doi.org/10.1177/0148607116640274>.

7. Pelletier D.L., Frongillo E.A.Jr., Schroeder D.G., Habicht J.P. The effects of malnutrition on child mortality in developing countries. *Bull World Health Organ.* 1995;73(4):443–448. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7554015>.
8. Barlow S.E. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics.* 2007;120(4 Suppl.):S164–S192. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2329C>.
9. Lenders C., Willett W. Nutrition epidemiology. In: Duggan C., Walker W., Watkins J. (eds.). *Nutrition in Pediatrics: Basic Science and Clinical Applications*. 4th ed. Hamilton, Ontario, Canada: B.C. Decker Inc; 2007, pp. 167–178.
10. Soboleva N.P., Rudnev S.G., Nikolayev D.V., Eryukova T.A., Kolesnikov V.A., Melnitchenko O.A. et al. The Bio-impedance screening of population in health centers: prevalence of surplus body mass and obesity. *RMZh = RMJ.* 2014;(4):4–13. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/bio-impedansnyy-skrining-naseleniya-rossii-v-tsentrah-zdorovya-rasprostranennost-izbytochnoy-massy-tela-i-ozhireniya/viewer>.
11. Peterkova V.A., Remizov O.V. Childhood obesity. *Ozhirenie i metabolism = Obesity and Metabolism.* 2004;1(1):17–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5174>.
12. Dedov I.I., Melnichenko G.A. *Obesity: etiology, pathogenesis, clinical aspects.* Moscow: MIA; 2004. 456 p. (In Russ.)
13. Arends J., Bodoky G., Bozzetti F., Fearon K., Muscaritoli M., Selga G. et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clinical Nutrition.* 2006;25(2):245–259. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2006.01.020>.
14. Reilly J.J., Venthani J.C., Newell J., Aitchison T., Wallace W.H., Gibson B.E. Risk factors for excess weight gain in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(11):1537–1541. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801403>.
15. Fearon K.C., Voss A.C., Hustead D.S. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(6):1345–1350. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.6.1345>.
16. Vashura A.Yu., Devyaterikova A.A., Lukina S.S., Kasatkin V.N., Karelin A.F. Behavioral disorders and their correlation with nutritional status of children, complete the treatment of acute lymphoblastic leukemia and embryonic central nervous system tumors. *Onkogematologia = Oncohematology.* 2020;15(2):76–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2020-15-2-76-84>.
17. Dietz W.H., Robinson T.N. Clinical practice: overweight children and adolescents. *N Engl J Med.* 2005;352(20):2100–2109. <https://doi.org/10.1056/nejmcp043052>.
18. Dedov I.I., Peterkova V.A. *Federal clinical recommendations (protocols) for the management of children with endocrine diseases.* Moscow: Praktika; 2014. 442 p. (In Russ.) Available at: [https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/deti%202015\(1\).pdf](https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/deti%202015(1).pdf).
19. Fricker J., Fumeron F., Clair D., Apfelbaum M. A positive correlation between energy intake and body mass index in a population of 1312 overweight subjects. *Int J Obes.* 1989;13(5):673–681. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2583921>.
20. Butte N.E., Garza C., de Onis M. Evaluation of the feasibility of international growth standards for school-aged children and adolescents. *Food Nutr Bull.* 2006;27(4 Suppl.):S169–S174. <https://doi.org/10.1177/15648265060274501>.
21. Bjørge T., Engeland A., Tverdal A., Smith G.D. Body mass index in adolescence in relation to cause-specific mortality: a follow-up of 230,000 Norwegian adolescents. *Am J Epidemiol.* 2008;168(1):30–37. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn096>.
22. Gunnell D.J., Frankel S.J., Nanchahal K., Peters T.J., Davey Smith G. Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: a 57-y follow-up study based on the Boyd Orr cohort. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(6):1111–1118. <https://doi.org/10.1093/ajcn/67.6.1111>.
23. Guo S.S., Wu W., Chumlea W.C., Roche A.F. Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(3):653–658. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12198014>.
24. Whitlock E.P., Williams S.B., Gold R., Smith P.R., Shipman S.A. Screening and interventions for childhood overweight: a summary of evidence for the US Preventive Task Force. *Pediatrics.* 2005;116(1):e125–e144. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0242>.
25. Krebs N.F., Himes J.H., Jacobson D., Nicklas T.A., Guilday P., Styne D. Assessment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics.* 2007;120(4 Suppl.):193–228. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2329D>.
26. Wilkin T.J., Metcalf B.S., Murphy M.J., Kirkby J., Jeffery A.N., Voss L.D. The relative contributions of birth weight, weight change, and current weight to insulin resistance in contemporary 5-year-olds: the EarlyBird Study. *Diabetes.* 2002;51(12):3468–3472. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.12.3468>.
27. Wang Y., Wang J.Q. A comparison of international references for the assessment of child and adolescent overweight and obesity in different populations. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56(10):973–982. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601415>.
28. Alqahtani N., Scott J. Childhood Obesity Estimates Based on WHO and IOTF Reference Values. *J Obes Weight Loss Ther.* 2015;5:249. Available at: https://www.researchgate.net/publication/276701882_Childhood_Obesity_Estimates_Based_on_WHO_and_IOTF_Reference_Values.
29. Guillaume M. Defining obesity in childhood: current practice. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(2 Pt A):126–130. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10393159>.
30. Cole T.J., Bellizzi M.C., Flegal K.M., Dietz W.H. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMI.* 2000;320(7244):1240–1243. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7244.1240>.
31. Rudnev S.G., Tseytlin G.Ya., Vashura A.Yu., Lukina S.S., Rummyantsev A.G. Oncological diseases in remission and possibility of its bioimpedance assessment. *Pediatrics.* 2017;96(1):186–193. (In Russ.) Available at: https://pediatricsjournal.ru/archive?show=356§ion=4845&returnurl=%2Fauthors%2Fshow2932%2FRudnev_S.G.html.
32. Orgel E., Mueske N.M., Spoto R., Gilsanz V., Freyer D.R., Mittelman S.D. Limitation of body mass index to assess body composition due to sarcopenic obesity during leukemia therapy. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(1):138–145. <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1136741>.
33. Vashura A.Yu. Nutritional deficiency, its causes and methods of correction in children with CNS tumors during and after active therapy. *Farmateka.* 2019;26(10):8–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.10.8-14>.
34. Roubenoff R. Excess baggage: sarcopenia, obesity, and cancer outcomes. *Lancet Oncol.* 2008;9(7):605–607. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70160-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70160-8).
35. Baumgartner R.N., Koehler K.M., Gallagher D., Romero L., Heymsfield S.B., Ross R.R. et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 1998;147(8):755–763. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9554417/>.
36. Beznadyozhnyh A.V., Sumin A.N. Sarcopenia: prevalence, detection, clinical significance. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine.* 2012;90(10):16–23. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sarkopeniya-rasprostranennost-vyyavleniye-i-klinicheskoe-znachenie>.
37. Volkert D. The role of nutrition in the prevention of sarcopenia. *Wien Med Wochenschr.* 2011;161(17–18):409–415. <https://doi.org/10.1007/s10354-011-0910-x>.
38. Cederholm T., Bosaeus I., Barazzoni R., Bauer J., Van Gossum A., Klek S. et al. Diagnostic criteria for malnutrition e an ESPEN consensus statement. *Clin Nutr.* 2015;34(3):335–340. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.03.001>.
39. Bony-Westphal A., Müller M.J. Identification of skeletal muscle mass depletion across age and BMI groups in health and disease there is need for a unified definition. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(3):379–386. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.161>.
40. Stenholm S., Harris T.B., Rantanen T., Visser M., Kritchevsky S.B., Ferrucci L. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11(6):693–700. <https://doi.org/10.1097/mco.0b013e32831c237d>.
41. Prado C.M., Wells J.C., Smith S.R., Stephan B.C., Siervo M. Sarcopenic Obesity: A Critical Appraisal of the Current Evidence. *Clinical Nutrition.* 2012;31(5):583–601. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.06.010>.
42. Barbosa-Silva M.C., Barros A.J. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005;8(3):311–317. <https://doi.org/10.1097/01.mco.0000165011.69943.39>.
43. Maggiore Q., Nigrelli S., Ciccarelli C., Grimaldi C., Rossi G.A., Michelassi C. Nutritional and prognostic correlates of bioimpedance indexes in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1996;50(6):2103–2108. <https://doi.org/10.1038/ki.1996.535>.
44. Schwenk A., Beisenherz A., Römer K., Kremer G., Salzberger B., Elia M. Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(2):496–501. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10919947/>.
45. Rudnev S.G., Soboleva N.P., Sterlikov S.A., Nikolaev D.V., Starunova O.A., Chernykh S.P. et al. *Bioimpedance study of body composition in the Russian population.* Moscow: RIO TSNIIOIZ; 2014. 493 p. (In Russ.) Available at: <https://mednet.ru/images/stories/files/publikatcii/Bioimpedansnoe-issledovanie-sostava-tela-naseleniya-Rossii.pdf>.
46. Wosje K.S., Knipstein B.L., Kalkwarf H.J. Measurement Error of DXA: Interpretation of fat and lean mass changes in obese and non-obese children. *J Clin Densitom.* 2006;9(3):335–340. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2006.03.016>.
47. Studenski S.A., Peters K.W., Alley D.E., Cawthon P.M., McLean R.R., Harris T.B. et al. The FNIH sarcopenia project. Rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(5):547–558. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24737557>.

48. Prado C.M.M., Lieffers J.R., McCargar L.J., Reiman T., Sawyer M.B., Martin L., Baracos V.E. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2008;9(7):629–635. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(08\)70153-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(08)70153-0).
49. Mourtzakis M., Prado C.M.M., Lieffers J.R., Reiman T., McCargar L.J., Baracos V.E. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008;33(5):997–1006. <https://doi.org/10.1139/h08-075>.
50. Martin L., Birdsell L., MacDonald N., Reiman T., Clandinin M.T., McCargar L.J. et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *JCO.* 2013;31(12):1539–1547. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.45.2722>.
51. Maffei C., Schutz Y., Micciolo R., Zocante L., Pinelli L. Resting metabolic rate in six- to ten-year-old obese and nonobese children. *J Pediatr.* 1993;122(4):556–562. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)83535-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)83535-8).
52. Jesuit C., Dillon C., Compher C. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of hospitalized pediatric patients with obesity. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34(1):13–20. <https://doi.org/10.1177/0148607109354088>.
53. Sandini M., Bernasconi D.P., Fior D., Molinelli M., Ippolito D., Nespoli L. et al. A high visceral adipose tissue-to-skeletal muscle ratio as a determinant of major complications after pancreatoduodenectomy for cancer. *Nutrition.* 2016;32(11–12):1231–1237. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.04.002>.
54. Lou N., Chi C.-H., Chen X.-D., Zhou C.J., Wang S.L., Zhuang C.L., Shen X. Sarcopenia in overweight and obese patients is a predictive factor for postoperative complication in gastric cancer: a prospective study. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(1):188–195. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.09.006>.

Информация об авторе:

Вашура Андрей Юрьевич, к.м.н., врач-диетолог, заведующий отделом научных основ питания и нутритивно-метаболической терапии лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле», Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; avashura@gmail.com

Information about the author:

Andrey Yu. Vashura, Cand. Sci. (Med.), Nutritionist, Head of the Department of Scientific Basics of Nutrition and Nutritive Metabolic Therapy of the Medical and Rehabilitation Research Center "Russian Field", National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; avashura@gmail.com

Эффективность и безопасность цитомукопротектора желатина танната в лечении острой инфекционной диареи у детей

Е.Р. Мескина^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1960-6868>, meskinaelena@rambler.ru

А.Ю. Ушакова¹, <https://orcid.org/0000-0001-8438-7609>, vaoe_08@mail.ru

М.К. Хадисова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8293-6643>, murzabekova.marina.1979@mail.ru

Т.В. Сташко³, <https://orcid.org/0000-0001-9654-9863>, Stashko.tatyana@mail.ru

А.Н. Антоненко⁴, medanta@mail.ru

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

² Научно-исследовательский клинический институт детства; 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24а, стр. 1

³ Домодедовская центральная городская больница; 142005, Россия, Московская обл., Домодедово, ул. Пирогова, д. 9

⁴ Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, Рубцовско-Дворцовая ул., д. 1/3

Резюме

Введение. Острая инфекционная диарея – одна из ведущих причин заболеваемости и смертности у детей. Применение цитомукопротекторов, стабилизирующих кишечный барьер, может повысить эффективность лечения.

Цель. Определить клиническую эффективность, безопасность и противовирусную активность применения желатина танната в лечении острой инфекционной диареи у детей, госпитализированных в стационар.

Материалы и методы. В открытое проспективное рандомизированное исследование включено 52 ребенка < 7 лет с острой инфекционной диареей. Группа вмешательства (n = 28) получала желатина таннат, который назначался внутрь по 250 мг детям < 3 лет и 500 мг детям ≥ 3 лет 4 раза в день курсом 7 дней. Тяжесть острой инфекционной диареи (шкала Визикари – 10–14 баллов и CDC – 1–5 баллов) в параллельных группах была значительной. Стандартное лечение включало регидратацию и пробиотик *B. bifidum* 1 (15 × 10⁸ КОЕ/сутки в три приема). Антибактериальную терапию получали по 50% детей из каждой группы. Образцы фекалий на скрининге и на 7-й день лечения исследованы в ПЦР-ПВ с определением нуклеиновых кислот ротавирусов А, норо-, адено-, астро- и энтеровирусов. Вирусная этиология острой инфекционной диареи подтверждена у 53,8%, сальмонеллез – у 3,8% и кампилобактериоз – у 1,9% пациентов.

Результаты. Желатина таннат снижал риск диареи к 5-му дню на 32% [95% ДИ: 14–50%], ОШ 0,25 [0,11–0,25] и к 7-му дню лечения на 14% [4–24%]. В группе желатина танната на 7-й день лечения у всех пациентов консистенция стула была нормальной. Желатина таннат сокращал сроки нормализации стула на 1,3 дня [0,2–2,3]. Более значительный эффект получен у пациентов с факторами риска недостаточной эффективности лечения и с воспалительной острой инфекционной диареей, потребовавшей антибактериальную терапию. У получавших желатина таннат обнаружено снижение концентрации вирусов в фекалиях в контроле без статистических отличий. Возобновление симптомов острой инфекционной диареи в течение госпитального лечения регистрировалось с частотой 3,6 и 16,7% соответственно (p = 0,111).

Выводы. Желатина таннат существенно сокращал риски неполного эффекта терапии к 7-му дню лечения и среднюю продолжительность нормализации стула. Тенденции противовирусного действия желатина танната и его положительного влияния на частоту внутрибольничных вирусных кишечных инфекций должны быть в перспективе оценены.

Ключевые слова: дети, острая кишечная инфекция, острая инфекционная диарея, острый гастроэнтерит, лечение, желатина таннат, ротавирусы А, норовирусы, аденовирусы, астровирусы, антибактериальная терапия, факторы риска

Для цитирования: Мескина Е.Р., Ушакова А.Ю., Хадисова М.К., Сташко Т.В., Антоненко А.Н. Эффективность и безопасность цитомукопротектора желатина танната в лечении острой инфекционной диареи у детей. *Медицинский совет.* 2021;(17):163–173. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-163-173>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The efficacy and safety of the cytomucoprotector gelatin tannate in the treatment of acute gastroenteritis in children

Elena R. Meskina^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1960-6868>, meskinaelena@rambler.ru

Anna Yu. Ushakova¹, <https://orcid.org/0000-0001-8438-7609>, vaoe_08@mail.ru

Marima K. Khadisova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8293-6643>, murzabekova.marina.1979@mail.ru

Tatyana V. Stashko³, <https://orcid.org/0000-0001-9654-9863>, Stashko.tatyana@mail.ru

Aleksandra N. Antonenko⁴, medanta@mail.ru

¹ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

² Research Clinical Institute of Childhood; 24a, Bldg. 1, Comintern St., Moscow Region, Mytitschi, 141009, Russia

³ Domodedovo Central City Hospital; 9, Pirogov St., Moscow Region, Domodedovo, 142005, Russia

⁴ St. Vladimir's Children's City Clinical Hospital; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia

Abstract

Introduction. Acute gastroenteritis (AGE) is one of the leading causes of pediatric morbidity and mortality. The use of cytomucoprotectors that stabilize the intestinal barrier can increase the effectiveness of treatment.

The aim is to determine the gelatin tannate (GT) clinical efficacy, safety and antiviral activity in AGE in children admitted to the hospital.

Materials and methods. An open, prospective, randomized study included 52 children <7 years of age with AGE. The intervention group (n = 28) received GT, which was administered orally at 250 mg to children <3 years of age and 500 mg to children ≥ 3 years of age 4 times a day for 7 days. The severity of AGE (Vizikari scale: 10–14 points and CDC: 1–5 points) in parallel groups was significant. Standard treatment included rehydration and probiotic *B. bifidum* 1 (15×10^8 CFU / day in three divided doses). Antibiotic therapy (ABT) was received by 50% of children from each group. Fecal samples at screening and on the 7th day of treatment were examined in Real-time PCR with the determination of nucleic acids of rotaviruses A, noro-, adeno-, astro- and enteroviruses. The viral etiology of AGE was confirmed in 53.8%, salmonellosis – in 3.8% and campylobacteriosis – in 1.9% of patients.

Results. GT reduced the risk of diarrhea on day 5 by 32% [95% confidence interval 14–50%] OR 0.25 [0.11–0.25] and by 14% [4–24%] by day 7. In the GT group, on day 7 of treatment, all patients had normal stool consistency. GT reduced the time for stool normalization by 1.3 days [0.2–2.3]. A more significant effect was obtained in patients with risk factors for insufficient treatment efficacy and in patients with inflammatory AGE requiring ABT. In those who received GT, a decrease in the concentration of viruses in feces was found, in the control – no statistical differences. The recurrence of AGE symptoms during hospital treatment was recorded with a frequency of 3.6% and 16.7%, respectively (p = 0.111).

Conclusions. GT significantly reduced the risks of incomplete therapy effect by day 7 of treatment and the average positiveness of stool normalization. Trends in the antiviral action of GT and its positive effect on the incidence of nosocomial viruses.

Keywords: children, acute intestinal infection, acute infectious diarrhea, acute gastroenteritis, treatment, gelatin tannate, rotavirus A, norovirus, adenovirus, astrovirus, antibiotic therapy, risk factors

For citation: Meskina E.R., Ushakova A.Y., Khadisova M.K., Stashko T.V., Antonenko AN. The efficacy and safety of the cytomucoprotector gelatin tannate in the treatment of acute gastroenteritis in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):163–173. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-163-173>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Вирусные и бактериальные кишечные инфекционные болезни – одна из ведущих причин заболеваемости и смертности – остаются нерешенной проблемой для здоровья детей в глобальном масштабе [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, только пищевой путь заражения может привести к 2 млрд случаев болезни, более чем 1 млн смертей и 78,7 млн лет, скорректированных по нетрудоспособности за один год [2]. В глобальном масштабе ежегодно 25 млн амбулаторных посещений, 2 млн госпитализаций (вне зависимости от экономического уровня страны) и 180–450 тыс. летальных исходов у детей младше 5 лет обусловлены ротавирусами группы А [3]. Норовирусная инфекция у детей этого возраста обходится обществу в 39,8 млрд долларов против 20,4 млрд для всех остальных возрастных групп вместе взятых [4]. Этиология примерно 80% случаев острой инфекционной диареи (ОИД) остается нерасшифрованной из-за широкого спектра

энтеропатогенов, ограниченного арсенала доступных тестов, их низкой чувствительности и использования антибиотиков [5]. Клинический вклад отдельных возбудителей пересмотрен в связи с появившимися новыми данными [1, 6]. Как выяснилось, обнаружение нескольких возбудителей в образцах стула в остром периоде диареи – обычное явление [7, 8]. Это обусловлено естественной динамикой экологии современного человека, внедрением высоко воспроизводимых диагностических технологий [6] и универсальной вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции в некоторых странах [9], но существенно влияет на эмпирический выбор терапии и ее результаты в реальной практике.

Ключевые принципы лечения ОИД у детей, основанные на клинических доказательствах, включают полуколичественную оценку тяжести эксикоза, пероральную регидратацию низкоосмолярными растворами и применение препаратов, уменьшающих тяжесть и продолжительность диареи [10, 11]. Антибактериальная терапия (АБТ) не показана большинству пациентов

с ОИД, рекомендована при конкретной этиологии, в определенных клинических ситуациях и не должна назначаться рутинно, так как ассоциирована с распространением антибиотикорезистентности и с повреждением кишечной микробиоты [12, 13]. Необходимость новых надежных и эффективных вмешательств очевидна [1].

Концепция активного применения средств, сокращающих тяжесть и продолжительность ОИД вне зависимости от этиологии, все чаще используется в лечении педиатрических пациентов и может быть рассмотрена в качестве перспективной опции, решающей важные терапевтические задачи и удовлетворяющей ожидания пациентов.

Протекция физиологических функций защитного барьера слизистой оболочки представляет собой вариант лечения ОИД у детей с оригинальным спектром терапевтических возможностей. Желатина таннат (ЖТ) – стабильный комплекс таниновой кислоты и желатина – образует биопленку на основе белка на слизистой оболочке кишечника, тем самым способствует восстановлению кишечного гомеостаза, целостности слизистого слоя, его проницаемости, модуляции воспаления и состава микробиоты [14–16]. Клинические исследования, проведенные к настоящему времени, были в основном сосредоточены на оценке противодиарейного эффекта ЖТ у взрослых и детей (в т.ч. первого года жизни) в ранние сроки [17–19]. Данное исследование посвящено изучению дополнительных аспектов лечения ОИД у детей, включающих оценку противовирусной активности.

Цель – определить клиническую эффективность, безопасность и противовирусную активность применения ЖТ в лечении ОИД у детей, госпитализированных в стационар.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое рандомизированное (методом конвертов) проспективное контролируемое исследование в двух параллельных группах.

Критерии включения: возраст < 7 лет (для получения однородных данных), госпитализация в инфекционный стационар, установленный на скрининге диагноз острой кишечной инфекции вне зависимости от сроков болезни, этиологии и формы тяжести, подписание законными представителями информированного согласия на проведение исследования.

Критериями исключения были тяжелая сопутствующая патология других органов и систем, аномалии развития, подозрение на хирургическое заболевание или заболевание желудочно-кишечного тракта неинфекционной природы, иммунодефицит любой этиологии, иммуносупрессивная терапия, необходимость реанимационного лечения и проведение ИВЛ. Пациентов исключали из исследования, если законные представители отказались от сотрудничества или пациенты не выполнили протокол исследования.

ОИД определяли как изменение консистенции стула (водянистый, жидкий, кашицеобразный/рыхлый) по отношению к предыдущей консистенции стула и (или) увеличение частоты дефекаций (как правило, ≥ 3 раз в течение 24 ч) с лихорадкой или рвотой продолжительностью менее 72 ч, либо без таковых¹. Консистенцию стула оценивали визуально по Бристольской шкале, тяжесть ОИД – по модифицированной шкале Визикари, тяжесть гипогидратации – по клинической шкале степени гипогидратации [10]. Для расшифровки этиологии ОИД применяли рутинный бактериологический посев фекалий. Дважды образцы фекалий, собранные в момент скрининга и на 7-й день лечения, исследовали методом мультиплексной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием набора реагентов «ОКИ-Монитор» Стандарт (НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова) для выделения нуклеиновых кислот (НК) ротавирусов группы А (РВА), норовирусов (НВ), аденовирусов (АДВ), астровирусов (А), энтеровирусов (ЭВ). В эти же сроки проведено копрологическое исследование (дважды). В период наблюдения фиксировали все клинические симптомы и результаты рутинного обследования пациентов.

После скринирования пациенты были рандомизированы на две параллельные группы. Пациентам из группы вмешательства назначался ЖТ согласно инструкции по применению. ЖТ (Адиарин®, Novintethical Pharma SA, Швейцария, владелец регистрационного удостоверения – Jadran-Galenski Laboratorij d.d., Хорватия) – порошок для приготовления суспензии, в одном саше 250 мг. ЖТ назначали внутрь с небольшим количеством воды детям до 3 лет по 1 саше (250 мг) 4 раза в день, старше 3 лет – по 2 пакета (500 мг) 4 раза в день на 7 дней. Группа контроля не получала ЖТ.

Стандартное лечение включало оральную или инфузионную регидратацию (при эксикозе II степени, неэффективности оральной регидратации) и пробиотик *B. bifidum* 1 (5×10^8 КОЕ трижды в день). Антибактериальную терапию назначали согласно показаниям² [10, 11] – нифуроксазид внутрь или цефтриаксон внутримышечно / внутривенно в возрастных дозировках (табл. 1). Смектит и другие сорбенты не были разрешены.

В качестве первичных критериев эффективности была принята частота регистрации диареи на 5-й и 7-й дни вмешательства. Вторичные критерии эффективности – средняя продолжительность симптомов ОИД, содержания НК кишечных вирусов в фекалиях до и после вмешательства, частота случаев ухудшения диарейного синдрома и внутрибольничной вирусной диареи, данных копрологического исследования в параллельных группах. Учитывали все возможные побочные действия и нежелательные явления во взаимосвязи с применением ЖТ.

¹ World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/acute-diarrhea-in-adults.html>.

² World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/acute-diarrhea-in-adults.html>.

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика групп вмешательства (желатина таннат) и контроля

● **Table 1.** Clinical characteristics of the intervention (gelatin tannate) and control groups

Показатель	Группа вмешательства (n = 28)	Группа контроля (n = 24)	p
Возраст, n (%) от 3 месяцев до 1 года от 1 до 3 лет от 3 до 7 лет	8 (28,6) 13 (46,4) 7 (25)	3 (12,5) 13 (54,2) 8 (33,3)	0,360 df = 1
Пол мужской, n (%) женский, n (%)	12 (42,9) 16 (57,1)	13 (54,2) 11 (45,8)	0,416 df = 1
Отягощенное преморбидное состояние всего, n (%) Два и более отягощающих фактора, n (%) в том числе:	24 (85,7) 11 (39,3)	19 (79,2) 7 (29,2)	0,534 0,445
аллергические заболевания	9 (32,1)	5 (20,8)	0,360
анемия 1-й степени	5 (17,9)	2 (8,3)	0,316
инфекция мочевыводящих путей	1 (3,6)	1 (4,2)	0,912
функциональные гастроинтестинальные расстройства	10 (35,7)	10 (41,7)	0,661
из них с рождения	8 (28,6)	8 (33,3)	0,711
хронический гастродуоденит	–	1 (4,2)	
повторные респираторные инфекции	2 (7,1)	3 (12,5)	0,514
болели острыми инфекциями за 1 месяц до настоящего заболевания	13 (46,4)	6 (25)	0,110
Сопутствующие заболевания, всего, n (%) в том числе:	12 (42,9)	9 (37,5)	0,695
ОРВИ	7 (25)	5 (20,8)	0,723
острый отит	1 (3,6)	2 (8,3)	0,463
острый тонзиллит	2 (7,1)	–	
герпетический везикулезный дерматит	1 (3,6)	1 (4,2)	0,912
инфекция мочевыводящих путей	1 (3,6)	–	
атопический дерматит	–	1 (4,2)	
Гастроэнтерит, энтерит Гастроэнтероколит, энтероколит	17 (60,7) 11 (39,3)	13 (54,2) 11 (45,8)	0,634 df = 1
Выделенные возбудители, всего, n (%) в том числе:	19 (67,9)	12 (50)	0,191
ротавирус группы А	8 (28,6)	7 (29,2)	> 0,05 df = 6
норовирус	4 (14,3)	3 (12,5)	
аденовирус	3 (10,7)	1 (4,2)	
ротавирус + астровирус	1 (3,6)	–	
норовирус + энтеровирус	1 (3,6)	–	
<i>S. enteritidis</i>	1 (3,6)	1 (4,2)	
<i>Campylobacter spp.</i>	1 (3,6)	–	
лихорадка, n (%) лихорадка, M ± SD	26 (92,9) 38,3 ± 0,9	21 (87,5) 38,2 ± 1,0	0,514 0,855
Нарушение общего состояния, n (%)	26 (92,9)	22 (91,7)	0,873
Гипогидратация всего, n (%) в том числе:	26 (92,9)	22 (91,7)	0,873
умеренная (I степени)	19 (67,9)	15 (62,5)	0,686
тяжелая (II степени)	7 (25)	7 (29,2)	0,736
Средний балл гипогидратации по шкале CDC, M ± SD	3,0 ± 1,5	3,5 ± 1,3	0,209
Инфузионная регидратация, n (%)	13 (46,4)	16 (66,7)	0,143
Средний балл тяжести по шкале Визикари, M ± SD	12,3 ± 1,3	12,3 ± 1,6	0,890
Средний балл характера стула по Бристольской шкале, M ± SD	6,9 ± 0,3	6,8 ± 0,5	0,839
Гемодинамические нарушения, n (%)	20 (71,4)	18 (75)	0,733
Рвота, n (%)	19 (67,9)	15 (62,5)	0,686
Средняя частота дефекаций в сутки на скрининге, M ± SD	6,0 ± 3,1	5,6 ± 3,4	0,620
Патологические примеси, n (%), в том числе:			
слизь	13 (46,4)	12 (50)	0,798
зелень	9 (32,1)	11 (45,8)	0,312
кровь	6 (21,4)	9 (37,5)	0,203

● **Таблица 1 (окончание).** Клиническая характеристика групп вмешательства (желатина таннат) и контроля
 ● **Table 1 (ending).** Clinical characteristics of the intervention (gelatin tannate) and control groups

Показатель	Группа вмешательства (n = 28)	Группа контроля (n = 24)	p
Вздутие живота, n (%)	19 (67,9)	21 (87,5)	0,094
Боли в животе, n (%)	23 (82,1)	21 (87,5)	0,594
Урчание по ходу кишечника, n (%)	26 (92,9)	22 (91,7)	0,873
Увеличение размеров печени, n (%)	4 (14,3)	1 (4,2)	0,218
Гиперемия зева, n (%)	14 (50)	7 (29,2)	0,058
Кашель, n (%)	5 (17,9)	3 (12,5)	0,594
Ринит, n (%)	6 (21,4)	3 (12,5)	0,397
Анемия 1-й степени, n (%)	4 (14,3)	4 (16,7)	0,813
Лейкоцитоз, n (%)	6 (21,4)	4 (16,7)	0,665
Нейтрофилез, n (%)	7 (25)	2 (8,3)	0,114
Лейкопения, n (%)	1 (3,6)	2 (8,3)	0,463
Лимфоцитопения, n (%)	4 (14,3)	3 (12,5)	0,851
Тромбоцитопения, n (%)	1 (3,6)	2 (8,3)	0,463
С-реактивный белок > 5 мг/л, n (%)	6 (21,4)	4 (16,7)	0,665
АЛТ > 40 Ед/л, n (%)	2 (7,1)	2 (8,3)	0,873
АСТ > 40 Ед/л, n (%)	7 (25)	6 (25)	1,0
Гипонатриемия < 135 ммоль/л, n (%)	4 (14,3)	3 (12,5)	0,851
Умеренная протеинурия, n (%)	7 (25)	3 (12,5)	0,255
Кетонурия, n (%)	7 (25)	3 (12,5)	0,255
Стандартное лечение, в том числе: Пробиотик <i>B. bifidum</i> 1 (15×10^7 КОЕ/г)/сутки Нифуроксазид внутрь Азитромицин внутрь Цефтриаксон парентерально	28 (100) 5 (17,9) 1 (3,6) 8 (26,8)	24 (100) 5 (20,8) – 7 (29,2)	1 0,822 df = 3
День болезни на момент вмешательства, M $\pm$ SD	2,6 $\pm$ 1,9	2,5 $\pm$ 1,2	0,759

Примечание. В таблице при сравнении качественных показателей использован χ^2 Пирсона, количественных – t-критерий Стьюдента.

Протокол и текст информированного согласия были одобрены независимым комитетом по этике при Московском областном научно-исследовательском клиническом институте имени М.Ф. Владимирского № 4 от 14 мая 2019 г.

В исследование включены 52 ребенка, закончившие все процедуры исследования. В группу вмешательства рандомизированы 28 пациентов и в группу контроля – 24.

Группы вмешательства и контроля по клиническим характеристикам были сопоставимы (табл. 1).

Из табл. 1 видно, что в исследование включены пациенты с выраженными проявлениями болезни (средний балл Визикари ≥ 11) и значительной частотой гипогидратации (средний бал обезвоживания в пределах 1–4, обезвоживание I степени), потребовавшей инфузионной регидратации в половине случаев (табл. 1). Симптомы воспалительной диареи регистрировались у 39 и 46% детей в параллельных группах соответственно, у осталь-

ных она имела водянистый характер. Преобладала вирусная этиология ОИД.

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2011, STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные переменные представлены для нормально распределенных совокупностей в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Дискретные признаки представлены в виде частоты событий (% случаев от общего числа наблюдений). Проверка нулевой гипотезы о равенстве средних проводилась с помощью t-критерия Стьюдента (для двух независимых групп), парного t-критерия Стьюдента (для двух зависимых переменных). Если распределения отличались от нормального, применены непараметрические методы: U-тест Манна – Уитни (сравнение независимых переменных двух групп) и Уилкоксона (для зависимых переменных). При сравнении качественных призна-

ков использован критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера при числе наблюдений в одной из ячеек 4-польной таблицы менее пяти. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Качественное суждение о значимости статистических отличий проводили с помощью 95%-го доверительного интервала (95% ДИ) для среднего, доли, разности средних. Если 95% ДИ разницы средних не содержал ноль, отличия между группами считали значимыми.

Для оценки величины эффекта вмешательства использовались критерии риска пользы и вреда: частота события в группах лечения (ЧИЛ) и контроля (ЧИК), отношение рисков события в сравниваемых группах (ОР), сокращение относительного риска (COP), сокращение абсолютного риска (CAP), число больных, которых нужно лечить, чтобы предотвратить неблагоприятный исход (ЧБНЛ), отношение шансов события к отсутствию шансов события в сравниваемых группах (ОШ) с расчетом доверительных интервалов. ОШ < 1 свидетельствует о снижении риска, ОШ = 1 – об отсутствии эффекта, ОШ > 1 – об увеличении риска.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Табл. 2 демонстрирует, что у каждого третьего ребенка, получившего ЖТ, риск продолжающейся диареи на 5-й день лечения сокращен в среднем на 32% (CAP). К 7-му дню лечения у всех детей группы вмешательства, в отличие от контроля (табл. 2), стул нормализовался.

Средняя продолжительность симптомов в группах представлена в табл. 3. Из нее следует, что гипогидратация и примесь слизи в фекалиях у получавших ЖТ купированы быстрее, а средний день нормализации стула был короче.

Качественная оценка размера эффекта свидетельствовала о том, что применение ЖТ существенно уменьшало продолжительность диареи (табл. 4). Эффекты ЖТ в отношении длительности гипогидратации и слизи в фекалиях были более слабыми.

Ухудшение состояния (возобновление рвоты, усиление диареи с лихорадкой или без нее) регистрировалось в сравниваемых группах с частотой 3,6 и 16,7% соответственно ($p = 0,111$). В трех случаях (в группе вмешатель-

● **Таблица 2.** Критерии эффективности желатина танната (сокращение числа детей с диареей) к 5-му и 7-му дням вмешательства

● **Table 2.** Criteria for efficacy of gelatin tannate (reducing children with diarrhea) by the 5th and 7th days of intervention

Нормализация стула	ЧИЛ / 95% ДИ	ЧИК / 95% ДИ	CAP / 95% ДИ	COP / 95% ДИ	ОШ / 95% ДИ	ЧБНЛ / 95% ДИ	$p \chi^2$
К 5-му дню	26,0 / 14,6–40,3	58,0 / 43,2–71,8	0,32 / 0,14–0,50	0,55 / 0,24–0,73	0,25 / 0,11–0,59	3,13 / 1,98–7,30	0,002
К 7-му дню	0	14,0 / 5,8–26,7	0,14 / 0,04–0,24	–	–	7,14 / 4,23–22,8	0,007

Примечание. ЧИЛ – частота события в группе лечения, ЧИК – частота события в группе контроля, CAP – сокращение абсолютного риска, COP – сокращение относительного риска, ОШ – отношение шансов события к отсутствию шансов события в сравниваемых группах, ЧБНЛ – число больных, которых нужно лечить, чтобы предотвратить неблагоприятный исход.

● **Таблица 3.** Средняя продолжительность ($M \pm SD$) основных симптомов острой кишечной инфекцией в группах вмешательства (желатина таннат) и контроля

● **Table 3.** Average length ($M \pm SD$) of the main symptoms of acute intestinal infection in the intervention (gelatin tannate) and control groups

Симптомы	Средняя продолжительность симптомов						p t-критерий Стьюдента
	Группа вмешательства (n = 28)			Группа контроля (n = 24)			
	М	SD	95% ДИ	М	SD	95% ДИ	
Лихорадка	2,0	0,9	1,6–2,4	1,8	0,8	1,4–2,2	0,479
Нарушение общего состояния	2,0	0,8	1,7–2,3	2,5	1,0	1,9–2,7	0,051
Гипогидратация	1,8	1,0	1,4–2,2	2,5	1,0	2,1–2,9	0,021
Гемодинамические нарушения	1,7	0,8	1,3–2,1	2,0	0,8	1,6–2,4	0,356
Рвота	1,2	0,5	0,8–1,5	1,3	0,8	0,8–1,8	0,591
День нормализации стула	4,5	1,1	4,1–4,9	5,8	1,5	5,1–6,4	0,001
Патологические примеси в фекалиях:							
Слизь	1,5	0,7	1,1–1,9	2,6	1,3	1,7–3,4	0,018
Зеленое окрашивание	1,9	0,9	1,2–2,6	2,3	1,4	1,5–3,2	0,413
Кровь	1,7	0,8	0,8–2,5	1,8	1,0	1,1–2,4	0,859
Вздутие живота	2,3	1,4	1,3–3,0	3,0	1,2	2,5–3,6	0,085
Боли в животе	1,8	1,1	1,3–2,3	2,4	1,3	1,8–3,0	0,112

● **Таблица 4.** Критерии качественной значимости статистических отличий длительности симптомов в группах вмешательства и контроля

● **Table 4.** Criteria for qualitative significance of statistical differences in the duration of symptoms in the intervention and control groups

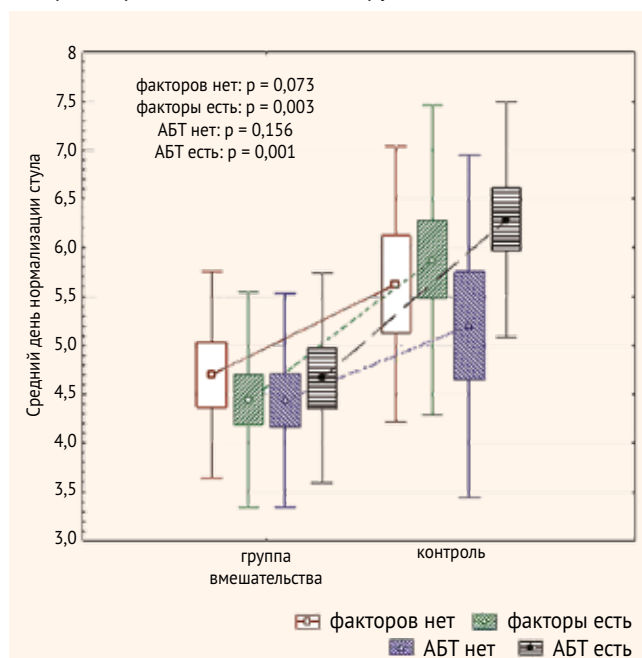
Симптомы	Статистические показатели					p t-критерий Стьюдента
	Средняя длительность		разница средних	95% ДИ нижний	95% ДИ верхний	
	Группа вмешательства	Группа контроля				
День нормализации стула	4,5	5,8	1,3	0,2	2,3	0,001
Гипогидратация	1,8	2,5	0,7	-0,1	1,5	0,021
Слизь в фекалиях	1,5	2,6	1,1	-0,1	2,2	0,018

ства – один, в группе контроля – два ребенка) ухудшение было связано с внутрибольничным инфицированием РВА (в группе вмешательства и контроля) или НВ + АДВ (группа контроля).

В подгруппах пациентов, стратифицированных по признаку «нет/есть факторы риска длительности диареи» (повторные ОРЗ в анамнезе, ОРЗ, перенесенная за 1–2 мес. до госпитализации, функциональные гастроинтестинальные расстройства) [20] и «нет/есть эмпирическая антибактериальная терапия (АБТ)», сроки нормализации стула отличались (рис. 1). У детей с факторами риска и получавших АБТ для лечения воспалительной ОИД эффект ЖТ был более значительным, чем у пациентов без них.

● **Рисунок 1.** Средний день нормализации стула у детей групп вмешательства и контроля в зависимости от факторов риска и назначения антибактериальной терапии

● **Figure 1.** Median stool normalization day for children in the intervention and control groups, depending on the risk factors and prescription of antibiotic therapy

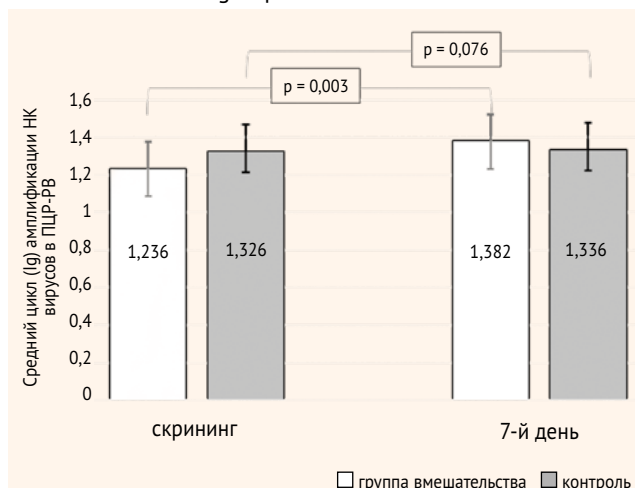


Примечание. Факторы риска – повторные ОРЗ в анамнезе, ОРЗ, перенесенная за 1–2 мес. до госпитализации, функциональные гастроинтестинальные расстройства. АБТ – антибактериальная терапия. В диаграмме размаха: ящик – $M \pm m$, усы – $M \pm SD$; использован t-критерий Стьюдента.

Поскольку цикл ПЦР-РВ отражает кинетику накопления продуктов амплификации и связан с исходным количеством инфекционных агентов в фекалиях, то более поздний цикл детекции НК свидетельствует о более низкой концентрации вирусов в образце биологического материала. Средний цикл (преобразованный в десятичный логарифм) ПЦР-РВ обнаружения РНК/ДНК кишечных вирусов на скрининге и на 7-й день лечения отображен на рис. 2. Средняя концентрация НК вирусов в сравниваемых группах в указанных временных точках статистически не отличалась. У пациентов группы ЖТ отмечено статистически значимое снижение средней концентрации вирусов в образцах фекалий, собранных на 7-й день (на два порядка), в отличие от группы сравнения (рис. 2). Не выявлено элиминации вирусных возбудителей ОИД к 7-му дню лечения в обеих группах. Новые (по отношению к моменту госпитализации) вирусы были обнаружены у 7,1% (РВА) и 12,5% (РВА, НВ и НВ + АДВ) детей сравниваемых

● **Рисунок 2.** Средний цикл ($\lg \pm SD$) амплификации нуклеиновых кислот вирусов в ПЦР-РВ в динамике лечения в группе желатина танната и контроля

● **Figure 2.** Median nucleic acid amplification cycle ($\lg \pm SD$) in real-time PCR in the dynamics of treatment in the gelatin tannate and control groups



Примечание. Более поздний цикл свидетельствует о меньшей концентрации вируса в образце. На скрининге и на 7-й день концентрации вирусов в сравниваемых группах статистически не отличались ($p > 0,05$).

групп соответственно ($p = 0,514$), в т. ч. в трех случаях с клинической реализацией инфекции. Динамика данных копроцитограмм в сравниваемых группах статистически не отличалась (данные не приведены).

Ежедневное динамическое наблюдение за пациентами не обнаружило побочных действий вмешательства или каких-либо нежелательных явлений применения ЖТ. Задержка опорожнения кишечника более 24 ч в периоде обратного развития ОИД встречалась реже у получавших ЖТ (28,6 против 62,5% соответственно, $p = 0,015$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Использование фармакологических препаратов, способствующих сокращению продолжительности ОИД, является важным методом ведения детей с вирусными и бактериальными диарейными инфекциями. Европейские руководящие принципы (ESPGHAN/ESPID) управления острым гастроэнтеритом у детей не рассматривались после 2014 г. [10]. Последние обновления рекомендаций Общества по инфекционным болезням США касаются главным образом вопросов диагностики [11]. Исследования в этой области за указанный период в основном оценивали эффективность пробиотиков и противорвотных средств.

В последние годы накапливается информация о результатах применения ЖТ в качестве противодиарейного средства. Исследования демонстрируют в целом сокращение длительности диареи в первые 24–48 ч от начала применения ЖТ в сравнении с оральной регидратацией [17, 21]. Имеется положительный опыт применения ЖТ в сравнении с другими антидиарейными средствами [22–25] или при применении короткого курса (3–5 дней) [26].

Однако имеющиеся данные следует признать предварительными, поскольку в проведенных исследованиях не оценивался весь спектр возможных физиологических эффектов ЖТ. Представляется, что способность ЖТ улучшать свойства кишечной слизи [16, 27], ингибировать провоспалительные цитокины [28] и усиливать кишечный барьер [27], тем самым уменьшая транслокацию энтеропатогенов и тяжесть колита [16], следует рассматривать как инструмент управления воспалением при ОИД. Следует иметь в виду, что кишечные вирусы стимулируют бактериальный рост, повышают доступность гликанов для бактерий, способных его деградировать, что может потенцировать вирулентность кишечных энтеропатогенов [29, 30] с клинической или субклинической реализацией воспаления в поздние сроки болезни. ОИД – значимый фактор постинфекционных функциональных гастроинтестинальных расстройств (ПИ-ФГИР), основу патофизиологии которых составляет моторная и барьерная дисфункции кишечника, нарушения микробиоты и иммунной регуляции с развитием минимального воспаления [31]. Поэтому сильной стороной проведенного исследования можно считать попытку оценить некоторые аспекты этой проблемы при применении ЖТ.

Мы показали, что достигнутое сокращение общих сроков нормализации стула (но не только диареи) при использовании ЖТ может быть более выраженным у детей с факторами риска недостаточной эффективности лечения, особенно ФГИР [20] и воспалительной диареей (по поводу которой назначалась АБТ). И несмотря на ограничения исследования (небольшое количество пациентов), эти данные позволяют более точно обозначить оптимальные показания применения ЖТ при ОИД и направления последующих клинических исследований. С этой точки зрения интересным можно считать также факт более редкой задержки стула (на 1–2 дня) в периоде обратного развития ОИД у получавших ЖТ. Полученный факт свидетельствует также в пользу отсутствия негативного влияния ЖТ на кишечную перистальтику. Крайне важно оценить влияние ЖТ, назначенного для профилактики или лечения ПИ-ФГИР.

Мы оценили также степень вирусной нагрузки в динамике лечения ЖТ и частоту внутрибольничных инфекций у наблюдавшихся пациентов. Необходимо продолжить исследование, чтобы получить достоверные доказательства выявленных тенденций – более быстрого уменьшения количества кишечных вирусов (снижение примерно на 2 порядка у получавших ЖТ и отсутствие статистической разницы в группе сравнения) и эффекта ЖТ в качестве протектора клинической реализации внутрибольничного инфицирования кишечными вирусами.

Представляется, что спектр применения ЖТ при ОИД у детей не должен ограничиваться получением доказательств краткосрочных противодиарейных эффектов. Насущной современной потребностью является потенциальная возможность ЖТ поддерживать функциональное состояние кишечного барьера и улучшать исходы ОИД у детей.

ВЫВОДЫ

Назначение ЖТ курсом на 7 дней в составе стандартного лечения ОИД снижало риск отсутствия нормального характера стула к 5-му дню лечения на 32% [95% ДИ: 14–50], ОШ 0,25 [0,11–0,25] и к 7-му дню лечения на 14% [4–24]. ЖТ сокращал сроки полной нормализации стула на 1,3 дня [0,2–2,3]. Более значительный эффект ЖТ получен у пациентов с факторами риска недостаточной эффективности лечения (ФГИР, острые инфекции, перенесенные за 1–2 мес. до ОИД) и у пациентов с воспалительной ОИД, потребовавшей антибактериальной терапии.

Эффекты ЖТ в отношении сокращения сроков гипогидратации и выделения слизи с фекалиями при ОИД нуждаются в дополнительной проверке. Полученные тенденции противовирусного действия ЖТ и его положительного влияния на частоту внутрибольничных вирусных кишечных инфекций также должны быть оценены. 

Поступила / Received 26.08.2021

Поступила после рецензирования / Revised 10.09.2021

Принята в печать / Accepted 12.09.2021

Список литературы

- Mokomane M., Kasvosve I., de Melo E., Pernica J.M., Goldfarb D.M. The Global Problem of Childhood Diarrhoeal Diseases: Emerging Strategies in Prevention and Management. *Ther Adv Infect Dis.* 2018;5(1):29–43. <https://doi.org/10.1177/2049936117744429>.
- Kirk M.D., Pires S.M., Black R.E., Caipo M., Crump J.A., Devleeschauwer B. et al. World Health Organization Estimates of the Global and Regional Disease Burden of 22 Foodborne Bacterial, Protozoal, and Viral Diseases, 2010: A Data Synthesis. *PLoS Med.* 2015;12(12):e1001921. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001921>.
- Tate J.E., Burton A.H., Boschi-Pinto C., Steele A.D., Duque J., Parashar U.D. 2008 Estimate of Worldwide Rotavirus-Associated Mortality in Children Younger Than 5 Years before the Introduction of Universal Rotavirus Vaccination Programs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet.* 2011;12(2):136–141. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70253-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70253-5).
- Bartsch S.M., Lopman B.A., Ozawa S., Hall A.J., Lee B.Y. Global Economic Burden of Norovirus Gastroenteritis. *PLoS ONE.* 2016;11(4):e0151219. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151219>.
- Scallan E., Griffin P.M., Angulo F.J., Tauxe R.V., Hoekstra R.M. 2011. Foodborne Illness Acquired in the United States-Unspecified Agents. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(1):16–22. <https://doi.org/10.3201/eid1701.P21101>.
- Spina A., Kerr K.G., Cormican M., Barbut F., Eigentler A., Zerva L. et al. Spectrum of Enteropathogens Detected by the FilmArray GI Panel in a Multicentre Study of Community-Acquired Gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(8):719–728. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.04.007>.
- Torres-Miranda D., Akselrod H., Karsner R., Secco A., Silva-Cantillo D., Siegel M.O. et al. Use of BioFire FilmArray Gastrointestinal PCR Panel Associated with Reductions in Antibiotic Use, Time to Optimal Antibiotics, and Length of Stay. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):246. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01394-w>.
- Gupta S., Krishnan A., Sharma S., Kumar P., Aneja S., Ray P. Changing Pattern of Prevalence, Genetic Diversity, and Mixed Infections of Viruses Associated with Acute Gastroenteritis in Pediatric Patients in New Delhi, India. *J Med Virol.* 2018;90(3):469–476. <https://doi.org/10.1002/jmv.24980>.
- Kim A., Chang J.Y., Shin S., Yi H., Moon J.S., Ko J.S., Oh S. Epidemiology and Factors Related to Clinical Severity of Acute Gastroenteritis in Hospitalized Children after the Introduction of Rotavirus Vaccination. *J Korean Med Sci.* 2017;32(3):465–474. <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.3.465>.
- Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., Vecchio A.L., 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: Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(1):132–152. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000375>.
- Shane A.L., Mody R.K., Crump J.A., Tarr P.I., Steiner T.S., Kotloff K. et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2017;65(12):1963–1973. <https://doi.org/10.1093/cid/cix959>.
- Zollner-Schwetz I., Krause R. Therapy of Acute Gastroenteritis: Role of Antibiotics. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(8):744–749. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.03.002>.
- Bruzzese E., Giannattasio A., Guarino A. Antibiotic Treatment of Acute Gastroenteritis in Children. *F1000Res.* 2018;7:193. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12328.1>.
- Lopetuso L.R., Scaldaferrri F., Bruno G., Petito V., Franceschi F., Gasbarrini A. The Therapeutic Management of Gut Barrier Leaking: the Emerging Role for Mucosal Barrier Protectors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(6):1068–1076. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/8706>.
- Lopetuso L., Graziani C., Guarino A., Lamborghini A., Masi S., Stanghellini V. Gelatin Tannate and Tyndallized Probiotics: A Novel Approach for Treatment of Diarrhea. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(4):873–883. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/12255>.
- Scaldaferrri F., Lopetuso L.R., Petito V., Cufino V., Bilotta M., Arena V. et al. Gelatin Tannate Ameliorates Acute Colitis in Mice by Reinforcing Mucus Layer and Modulating Gut Microbiota Composition: Emerging Role for 'Gut Barrier Protectors' in IBD? *United European Gastroenterol J.* 2014;2(2):113–122. <https://doi.org/10.1177/2050640614520867>.
- Alloi M., Mennini M. Efficacy of Gelatin Tannate for Acute Diarrhea in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Comp Eff Res.* 2019;8(2):91–102. <https://doi.org/10.2217/ceer-2018-0115>.
- Калугина Т.В., Константинова Ю.В., Малявина Т.Е. Клиническая оценка применения желатина танната в лечении детей первого года жизни с острой диареей. *Лечащий врач.* 2019;6(1):16–18. Режим доступа: <https://doi.org/10.26295/OS.2019.67.11.003>.
- Халлиулина С.В., Анохин В.А., Урманцева Ю.Р., Сушников К.В., Нургулиева Н.М., Черепанова Л.А. Проспективное открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности желатина танната в лечении острых диарей у детей. *Вопросы практической педиатрии.* 2014;9(1):24–28. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatric/2014/tom-9-nomer-1-8346>.
- Мескина Е.Р. Синдром мальабсорбции углеводов у детей с вирусным гастроэнтеритом. *Альманах клинической медицины.* 2015;42:79–86. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-42-79-86>.
- Mennini M., Tolone C., Frassanito A., Midulla F., Cucchiara S., Aloï M. Gelatin Tannate for Acute Childhood Gastroenteritis: A Randomized, Single-Blind Controlled Trial. *Paediatr Drugs.* 2017;19(2):131–137. <https://doi.org/10.1007/s40272-016-0207-z>.
- Kołodziej M., Bebenek D., Konarska Z., Szajewska H. Gelatine Tannate in the Management of Acute Gastroenteritis in Children: A Randomised Controlled Trial. *BMJ Open.* 2018;8(5):e020205. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020205>.
- Мазанкова Л.Н., Корсунский А.А., Продеус А.П., Ардатская М.Д., Перловская С.Г. Совершенствование тактики биоценозсберегающей терапии при применении антибиотиков у детей с острыми кишечными инфекциями. *Детские инфекции.* 2017;16(3):41–49. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-3-41-49>.
- Горбунов С.Г., Мазанкова Л.Н., Дегтярева Е.А., Минаева Л.А., Оськин А.Н. Опыт комплексной этиопатогенетической терапии ротавирусной инфекции у детей: эффективность инноваций. *Детские инфекции.* 2020;19(2):38–41. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-2-38-41>.
- Ловердо Р.Г., Соловьев Ю.В., Штокалов К.Г., Сулима Н.Н. Опыт применения и оценка эффективности желатина танната в лечении острых кишечных инфекций у детей. *Детские инфекции.* 2019;18(1):38–41. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-1-38-41>.
- Бехтерева М.К., Комарова А.М., Усков А.Н., Раздьяконова И.В., Алексеева Л.А., Бессонова Т.В. Оценка эффективности желатина танната при острых инфекционных диареях у детей. *Детские инфекции.* 2017;16(4):58–63. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-4-58-63>.
- Eutamene H., Beaufrand C., Harkat C., Theodorou V. The Role of Mucoprotectants in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(1):83–90. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1378573>.
- Frasca G., Cardile V., Puglia C., Bonina C., Bonina F. Gelatin Tannate Reduces the Proinflammatory Effects of Lipopolysaccharide in Human Intestinal Epithelial Cells. *Clin Exp Gastroenterol.* 2012;5:61–67. <https://doi.org/10.2147/CEG.S28792>.
- Engevik M.A., Banks L.D., Engevik K.A., Chang-Graham A.L., Perry J.L., Hutchinson D.S. et al. Rotavirus Infection Induces Glycan Availability to Promote Ileum-Specific Changes in the Microbiome Aiding Rotavirus Virulence. *Gut Microbes.* 2020;11(5):1324–1347. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1754714>.
- Sohail M.U., Al Khatib H.A., Al Thani A.A., Al Ansari K., Yassine H.M., Al Asmak M. Microbiome Profiling of Rotavirus Infected Children Suffering from Acute Gastroenteritis. *Gut Pathog.* 2021;13(1):21. <https://doi.org/10.1186/s13099-021-00411-x>.
- Barbara G., Grover M., Bercik P., Corsetti M., Ghoshal U.C., Ohman L., Rajilić-Stojanović M. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2019;156(1):46.e7–58.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.011>.

References

- Mokomane M., Kasvosve I., de Melo E., Pernica J.M., Goldfarb D.M. The Global Problem of Childhood Diarrhoeal Diseases: Emerging Strategies in Prevention and Management. *Ther Adv Infect Dis.* 2018;5(1):29–43. <https://doi.org/10.1177/2049936117744429>.
- Kirk M.D., Pires S.M., Black R.E., Caipo M., Crump J.A., Devleeschauwer B. et al. World Health Organization Estimates of the Global and Regional Disease Burden of 22 Foodborne Bacterial, Protozoal, and Viral Diseases, 2010: A Data Synthesis. *PLoS Med.* 2015;12(12):e1001921. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001921>.
- Tate J.E., Burton A.H., Boschi-Pinto C., Steele A.D., Duque J., Parashar U.D. 2008 Estimate of Worldwide Rotavirus-Associated Mortality in Children Younger Than 5 Years before the Introduction of

- Universal Rotavirus Vaccination Programs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet*. 2011;12(2):136–141. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70253-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70253-5).
4. Bartsch S.M., Lopman B.A., Ozawa S., Hall A.J., Lee B.Y. Global Economic Burden of Norovirus Gastroenteritis. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0151219. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151219>.
 5. Scallan E., Griffin P.M., Angulo F.J., Tauxe R.V., Hoekstra R.M. 2011. Foodborne Illness Acquired in the United States-Unspecified Agents. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(1):16–22. <https://doi.org/10.3201/eid1701.P21101>.
 6. Spina A., Kerr K.G., Cormican M., Barbut F., Eigentler A., Zerva L. et al. Spectrum of Enteropathogens Detected by the FilmArray GI Panel in a Multicentre Study of Community-Acquired Gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(8):719–728. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.04.007>.
 7. Torres-Miranda D., Akselrod H., Karsner R., Secco A., Silva-Cantillo D., Siegel M.O. et al. Use of BioFire FilmArray Gastrointestinal PCR Panel Associated with Reductions in Antibiotic Use, Time to Optimal Antibiotics, and Length of Stay. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):246. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01394-w>.
 8. Gupta S., Krishnan A., Sharma S., Kumar P., Aneja S., Ray P. Changing Pattern of Prevalence, Genetic Diversity, and Mixed Infections of Viruses Associated with Acute Gastroenteritis in Pediatric Patients in New Delhi, India. *J Med Virol*. 2018;90(3):469–476. <https://doi.org/10.1002/jmv.24980>.
 9. Kim A., Chang J.Y., Shin S., Yi H., Moon J.S., Ko J.S., Oh S. Epidemiology and Factors Related to Clinical Severity of Acute Gastroenteritis in Hospitalized Children after the Introduction of Rotavirus Vaccination. *J Korean Med Sci*. 2017;32(3):465–474. <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.3.465>.
 10. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., Vecchio A.L., 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: Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):132–152. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000375>.
 11. Shane A.L., Mody R.K., Crump J.A., Tarr P.I., Steiner T.S., Kotloff K. et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2017;65(12):1963–1973. <https://doi.org/10.1093/cid/cix959>.
 12. Zollner-Schwetz I., Krause R. Therapy of Acute Gastroenteritis: Role of Antibiotics. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(8):744–749. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.03.002>.
 13. Bruzzese E., Giannattasio A., Guarino A. Antibiotic Treatment of Acute Gastroenteritis in Children. *F1000Res*. 2018;7:193. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12328.1>.
 14. Lopetuso L.R., Scaldaferri F., Bruno G., Petito V., Franceschi F., Gasbarrini A. The Therapeutic Management of Gut Barrier Leaking: the Emerging Role for Mucosal Barrier Protectors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(6):1068–1076. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/8706>.
 15. Lopetuso L., Graziani C., Guarino A., Lamborghini A., Masi S., Stanghellini V. Gelatin Tannate and Tyndallized Probiotics: A Novel Approach for Treatment of Diarrhea. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(4):873–883. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/12255>.
 16. Scaldaferri F., Lopetuso L.R., Petito V., Cufino V., Bilotta M., Arena V. et al. Gelatin Tannate Ameliorates Acute Colitis in Mice by Reinforcing Mucus Layer and Modulating Gut Microbiota Composition: Emerging Role for 'Gut Barrier Protectors' in IBD? *United European Gastroenterol J*. 2014;2(2):113–122. <https://doi.org/10.1177/2050640614520867>.
 17. Aloï M., Mennini M. Efficacy of Gelatin Tannate for Acute Diarrhea in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Comp Eff Res*. 2019;8(2):91–102. <https://doi.org/10.2217/ce-2018-0115>.
 18. Kalugina T.V., Konstantinova Yu.V., Malyavina T.E. Clinical evaluation of the use of gelatin tannate in the treatment of children in the first year of life with acute diarrhea. *Lechashchii vrach*. 2019;(6):16–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.26295/OS.2019.67.11.003>.
 19. Khallilulina S.V., Anokhin V.A., Urmanceeva Y.R., Sushnikov K.V., Nurgalieva N.M., Cherepanova L.A. A Prospective Open-Label Comparative Randomized Study of the Efficacy of Gelatin Tannate in the Treatment of Acute Diarrhea in Children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2014;9(1):24–28. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatric/2014/tom-9-nomer-1-/8346>.
 20. Meskina E.R. Carbohydrate Malabsorption Syndrome in Children with Viral Gastroenteritis. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2015;42:79–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-42-79-86>.
 21. Mennini M., Tolone C., Frassanito A., Midulla F., Cucchiara S., Aloï M. Gelatin Tannate for Acute Childhood Gastroenteritis: A Randomized, Single-Blind Controlled Trial. *Paediatr Drugs*. 2017;19(2):131–137. <https://doi.org/10.1007/s40272-016-0207-z>.
 22. Kołodziej M., Bebenek D., Konarska Z., Szajewska H. Gelatine Tannate in the Management of Acute Gastroenteritis in Children: A Randomised Controlled Trial. *BMJ Open*. 2018;8(5):e020205. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020205>.
 23. Mazankova L.N., Korsunsky A.A., Prodeus A.P., Ardatskaya M.D., Perlovskaya S.G. Improving the Tactics of Biocenosis-Saving Therapy when Using Antibiotics in Children with Acute Intestinal Infections. *Detskije infektsii = Children's Infections*. 2017;16(3):41–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-3-41-49>.
 24. Gorbunov S.G., Mazankova L.N., Degtyareva E.A., Minaeva L.A., Oskin A.N. Experience of Complex Etiopathogenetic Therapy of Rotavirus Infection in Children: the Effectiveness of Innovation. *Detskije infektsii = Children's Infections*. 2020;19(2):38–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-2-38-41>.
 25. Loverdo R.G., Solovyev Yu.V., Shtokalo V.K., Sulima N.N. Experience in the Use and Evaluation of the Effectiveness of Gelatin Tannate in the Treatment of Acute Intestinal Infections in Children. *Detskije infektsii = Children's Infections*. 2019;18(1):38–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-1-38-41>.
 26. Bekhtereva M.K., Komarova A.M., Uskov A.N., Razdyakonov I.V., Alekseeva L.A., Bessonova T.V. Effectiveness of Gelatin Tannate in Acute Infectious Diarrhea in Children. *Detskije infektsii = Children's Infections*. 2017;16(4):58–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-4-58-63>.
 27. Eutamene H., Beaufrand C., Harkat C., Theodorou V. The Role of Mucoprotectants in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(1):83–90. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1378573>.
 28. Frasca G., Cardile V., Puglia C., Bonina C., Bonina F. Gelatin Tannate Reduces the Proinflammatory Effects of Lipopolysaccharide in Human Intestinal Epithelial Cells. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012;5:61–67. <https://doi.org/10.2147/CEG.S28792>.
 29. Engevik M.A., Banks L.D., Engevik K.A., Chang-Graham A.L., Perry J.L., Hutchinson D.S. et al. Rotavirus Infection Induces Glycan Availability to Promote Ileum-Specific Changes in the Microbiome Aiding Rotavirus Virulence. *Gut Microbes*. 2020;11(5):1324–1347. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1754714>.
 30. Sohail M.U., Al Khatib H.A., Al Thani A.A., Al Ansari K., Yassine H.M., Al Asmakh M. Microbiome Profiling of Rotavirus Infected Children Suffering from Acute Gastroenteritis. *Gut Pathog*. 2021;13(1):21. <https://doi.org/10.1186/s13099-021-00411-x>.
 31. Barbara G., Grover M., Bercik P., Corsetti M., Ghoshal U.C., Ohman L., Rajilić-Stojanović M. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2019;156(1):46.e7–58.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.011>.

Информация об авторах:

Мескина Елена Руслановна, д.м.н., заведующая отделением детских инфекций отдела терапии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; Научно-исследовательский клинический институт детства; 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24а, стр. 1; meskinaelena@rambler.ru

Ушакова Анна Юрьевна, к.м.н., ассистент курса детских инфекционных болезней при кафедре педиатрии факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; vaoo_08@mail.ru

Хадисова Марима Касумовна, к.м.н., научный сотрудник отделения детских инфекций отдела терапии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; Научно-исследовательский клинический институт детства; 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24а, стр. 1; murzabekova.marina.1979@mail.ru

Сташко Татьяна Владимировна, врач инфекционного отделения, Домодедовская центральная городская больница; 142005, Россия, Московская обл., Домодедово, ул. Пирогова, д. 9; Stashko.tatyana@mail.ru

Антоненко Александра Николаевна, к.м.н., заведующая инфекционным отделением, Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, Рубцовско-Дворцовая ул., д. 1/3; medanta@mail.ru

Information about the authors:

Elena R. Meskina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Infections, Department of Therapy, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; Research Clinical Institute of Childhood; 24a, Bldg. 1, Comintern St., Moscow Region, Mytishchi, 141009, Russia; meskinaelena@rambler.ru

Anna Yu. Ushakova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Course of Pediatric Infectious Diseases at the Department of Pediatrics, Faculty of Advanced Training for Physicians, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; va08@mail.ru

Marima K. Khadisova, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Pediatric Infections, Department of Therapy, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; Research Clinical Institute of Childhood; 24a, Bldg. 1, Comintern St., Moscow Region, Mytishchi, 141009, Russia; murzabekova.marina.1979@mail.ru

Tatyana V. Stashko, Doctor of the Infectious Diseases Department, Domodedovo Central City Hospital; 9, Pirogov St., Moscow Region, Domodedovo, 142005, Russia; Stashko.tatyana@mail.ru

Aleksandra N. Antonenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Infectious Disease Department, St. Vladimir's Children's City Clinical Hospital; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; medanta@mail.ru

Использование козьего молока в питании детей раннего возраста (клинические примеры)

И.Н. Захарова✉, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

Н.Г. Сугян, <https://orcid.org/0000-0002-2861-5619>, narine6969@mail.ru

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

Резюме

В последние годы широко обсуждается значение козьего молока в питании младенца, а также влияние т. н. А2 на физическое и психическое здоровье ребенка. Единственное отличие между β -казеинами А1 и А2 коровьего молока, каждый из которых состоит из 209 аминокислот, в разнице аминокислоты в 67-м положении. В β -казеине А1 в 67-м положении находится аминокислота гистидин, а в β -казеине молока А2 – пролин. В результате этого отличия в одной аминокислоте из β -казеина А1 под действием пептидаз образуются β -казоморфины – вещества, обладающие опиоидной активностью. Есть данные о том, что молочный белок β -казеин А1 и его производное β -казоморфин-7 (БКМ-7) являются доминирующими триггерными факторами развития диабета 1-го типа у людей с наследственной предрасположенностью. В настоящее время β -казоморфин-7 рассматривается в качестве возможной причины развития синдрома внезапной детской смерти. Высказывается предположение о вероятном влиянии β -казоморфина на созревание различных систем организма новорожденного, в т. ч. на центральную нервную систему, и, следовательно, на темпы психомоторного развития. Показано, что β -казоморфины, являясь антагонистами серотониновых и агонистами опиоидных рецепторов, могут при повышенных концентрациях влиять на опиоидную и серотониновую системы и в ряде случаев приводить к развитию расстройств аутистического спектра. Альтернативу коровьему молоку могут составлять молоко и молочные продукты, получаемые от коз или овец, поскольку в этих видах молока нет А1- β -казеина. Приведены клинические примеры: с нарушением режима питания; с функциональным нарушением желудочно-кишечного тракта; с функциональным нарушением желудочно-кишечного тракта: синдромом срыгивания и антибиотико-ассоциированной диареей. Продемонстрирована роль включения смеси на основе козьего молока в данных случаях. Смеси на основе козьего молока соответствуют всем стандартам, принятым для детских молочных смесей. Благодаря преимуществам козьего молока и особому запатентованному комплексу DigestX, смесь является продуктом функционального питания, отличающимся высоким содержанием β -пальмитата, что способствует улучшению энергообмена, пищеварению, формированию мягкого стула, снижая вероятность развития запоров у младенцев. Пребиотики в ее составе – олигосахариды: ГОС и ФОС благотворно влияют на формирование микробиоты, снижая частоту развития младенческих колик.

Ключевые слова: β -казоморфины, опиоидные рецепторы, центральная нервная система, психомоторное развитие, аутизм, функциональное нарушение ЖКТ

Для цитирования: Захарова И.Н., Сугян Н.Г. Использование козьего молока в питании детей раннего возраста (клинические примеры). *Медицинский совет*. 2021;(17):175–181. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-175-181>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of goat's milk in infant nutrition (clinical cases)

Irina N. Zakharova✉, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

Narine G. Sugian, <https://orcid.org/0000-0002-2861-5619>, narine6969@mail.ru

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

Abstract

In recent years, the importance of goat's milk in infant nutrition has been widely discussed, as well as the effect of the so-called A2 on the physical and mental health of the child. The only difference between the β -caseins A1 and A2 of cow's milk, each consisting of 209 amino acids, is the amino acid difference at the 67th position. In A1 β -casein the amino acid histidine is at the 67th position, while in A2 milk β -casein it is proline. As a result of this difference in one amino acid, β -casein A1 produces β -casomorphins, substances with opioid activity, under the influence of peptidases. There is evidence that milk protein β -casein A1 and its derivative β -casomorphin-7 (BCM-7) are dominant trigger factors for the development of type 1 diabetes in people with a hereditary predisposition. β -Casomorphin-7 is now considered as a possible cause of sudden infant death syndrome. It has been suggested that β -casomorphin may affect the maturation of various neonatal systems, including the central nervous system, and consequently the rate of psychomotor development. It has been shown that β -casomorphins, as serotonin receptor antagonists and opioid receptor agonists, can affect the opioid and serotonin systems in high concentrations and in some cases lead to the development of autism spectrum disorders. Milk and milk products produced by goats or sheep can be an alternative to cow's milk, as these types of milk do not contain A1- β -casein.

Clinical cases are presented: with eating disorders; with functional gastrointestinal tract disorders; with functional gastrointestinal tract disorders: regurgitation syndrome and antibiotic-associated diarrhoea. The role of inclusion of goat milk-based formula in these cases is demonstrated. Goat's milk-based formula meets all the standards accepted for infant formula. Thanks to the benefits of goat's milk and the special patented DigestX complex, the formula is a functional nutritional product with a high β -palmitate content, which contributes to improved energy exchange, digestion and soft stools, reducing the likelihood of constipation in infants. The prebiotics in its composition are oligosaccharides: GOS and FOS have beneficial effects on microbiota formation, reducing the incidence of infantile colic.

Keywords: β -casomorphins, opioid receptors, central nervous system, psychomotor development, autism, functional GI disorders

For citation: Zakharova I.N., Sugian N.G. Use of goat's milk in infant nutrition (clinical cases). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):175–181. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-175-181>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Для гармоничного роста и развития ребенка необходимо рациональное питание, обеспечивающее физиологические потребности организма в пищевых веществах. Грудное вскармливание является наиболее оптимальным для удовлетворения всех потребностей растущего организма. В последние годы широко обсуждается влияние молока А2 на физическое и психическое здоровье ребенка. В этой связи все чаще указывается роль т. н. «опиоидного пептида». Чем молоко А2 отличается от молока А1? Известно, что в коровьем молоке около 87% воды и 13% сухого вещества, в состав которого входят белки. Белковый состав коровьего молока представлен преимущественно казеиновой фракцией: 80% казеинов и 20% сывороточных белков. Казеин бывает четырех типов: α S1-казеин, α S2-казеин, κ -казеин и β -казеин. Именно β -казеин представляет научный интерес. У гена, отвечающего за производство β -казеина, есть два распространенных аллеля: А1 и А2. Таким образом, у любой «случайной» коровы могут быть генотипы по β -казеину А1А1, А1А2 или А2А2. Молоком А2 является молоко, получаемое от коров-носителей генотипа А2А2 β -казеина (бета-казеина, CSN2). Единственное отличие между β -казеинами А1 и А2 коровьего молока, каждый из которых состоит из 209 аминокислот, в разнице аминокислоты в 67-м положении. Так, в β -казеине А1 в 67-м положении находится аминокислота гистидин, а в β -казеине А2 – пролин. В результате этого отличия в одной аминокислоте из β -казеина А1 под действием пептидаз образуются β -казоморфины – вещества, обладающие опиоидной активностью. β -казоморфин состоит из 7 аминокислот с определенной последовательностью, а именно Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile, и соответствует 60–66 фрагменту β -казеина коровьего молока. В норме в процессе переваривания молока и молочных продуктов под воздействием ферментов ЖКТ из А1- β -казеина образуются биологически актив-

ные опиоидные пептиды – β -казоморфины: БКМ-5, БКМ-7, БКМ-9, а при переваривании β -казеина А2-молока этого не происходит [1].

В грудном молоке β -казеин представлен только А2-типом, т. е. в 67-й позиции находится аминокислота пролин. Кроме того, по сравнению с коровьим молоком, опиоидная активность БКМ-7 грудного молока минимальная, что обусловлено особенной аминокислотной последовательностью: у БКМ-7 грудного молока совпадают лишь пять из семи аминокислот. Кроме того, установлено, что через 1–2 мес. уровень различных фракций β -казоморфинов в грудном молоке снижается, т. к. после неонатального периода организм ребенка не нуждается в казоморфине [2]. Возможно обнаружение БКМ-5 коровьего молока в сыворотке крови у детей, которые получают грудное молоко в том случае, если кормящая мать употребляет коровье молоко [3]. БКМ-7 также определяется в крови и моче детей, кормящих женщин, получавших коровье молоко [4].

Таким образом, опиоидные пептиды могут быть эндо- и экзогенного происхождения. Установлено, что, помимо эндогенных опиоидных пептидов, существенным фактором в обеспечении гармоничного развития детей, особенно на первом году жизни, являются экзогенные опиоидные пептиды пищевого происхождения. Высказывается предположение о возможном влиянии БКМ на созревание различных систем организма новорожденного, в т. ч. ЦНС, и, следовательно, на темпы психомоторного развития. В крови детей первого года жизни, находящихся на естественном и искусственном вскармливании, циркулируют опиоидные пептиды пищевого происхождения (БКМ-7) в зависимости от вида вскармливания. Высокие концентрации человеческого БКМ-7 в крови ребенка соответствуют нормальному уровню ПМР, а повышенное содержание бычьего казоморфина, попадающего в организм при вскармливании искусственными смесями на основе коровьего молока, наоборот, обнаружено у грудных

детей с задержкой темпов развития [5, 6]. Казеины A1 и A2 оказывают влияние на пищеварительную систему. Высвобождаясь при переваривании казеинов коровьего молока, β -казоморфины-7 могут оказывать местное воздействие на ЖКТ – замедление моторной функции кишечника, вздутие живота и абдоминальную боль. Кроме того, под действием БКМ повышается продукция провоспалительных цитокинов (миелопероксидазы и интерлейкина-4), а также фекальный кальпротектин, который является маркером воспаления [7].

Именно воспаление, вызванное БКМ-7, замедление кишечной моторики и, следовательно, нарушение состава микрофлоры приводят к снижению продукции или активности дисахаридаз и влияют на переваривание не только лактозы, но и других олигосахаридов [8]. В исследовании J.S.J. Chia et al. 2017 г. приведены доказательства того, что молочный белок β -казеин A1 и его производное β -казоморфин-7 являются доминирующими причинными триггерами развития диабета 1-го типа у людей с наследственным фактором [9]. В исследовании S. Kamiński БКМ-7 рассматривается как возможная причина развития синдрома внезапной детской смерти. С повышенным уровнем БКМ-7 авторы связывают формирование таких психоневрологических расстройств, как аутизм и шизофрения. Обсуждая гипотезу возможного патологического влияния на ребенка экзогенных опиоидных пептидов пищевого происхождения, предполагается, что нарушение метаболизма, деградации и процесса выведения экзогенных опиоидных пептидов негативно влияет на созревание различных систем детского организма и может быть причиной психических нарушений [10]. Ранние исследования в этой области показали связь шизофрении с повышением уровня «экзорфинов», содержащихся в глютене и казеине. Было показано снижение пептидурии и улучшение поведенческих психиатрических показателей у больных шизофренией при соблюдении диеты без казеина и глютена. Более того, поведенческое улучшение наблюдалось после того, как больным шизофренией проводили гемофильтрацию [11]. В другом исследовании определяли уровень БКМ-7 в моче у детей с аутизмом. В нем приняли участие дети в возрасте от 4 до 8 лет, которые были распределены на 3 группы: с синдромом Каннера, с синдромом Аспергера и абсолютно здоровые. В анализах мочи обследуемых из всех трех групп детей был обнаружен БКМ-7, однако у пациентов с синдромом Аспергера уровень этого опиоидного пептида был выше, чем у здоровых детей, а у лиц с синдромом Каннера – выше, чем у обследуемых с синдромом Аспергера. Авторы связывают полученные данные с более высокой проницаемостью слизистой кишечника этих детей по сравнению со здоровыми. Показано, что β -казоморфины, являясь антагонистами серотониновых и агонистами опиоидных рецепторов, могут при повышенных концентрациях влиять на опиоидную и серотониновую системы и в ряде случаев приводить к развитию расстройств аутистического спектра.

В заключение авторы указывают прямую пропорциональную связь между уровнем выделенного с мочой БКМ-7 и выраженностью симптомов аутизма [12].

Антитела IgG с высоким титром к глиадину были обнаружены у 87% аутичных и у 86% больных шизофренией, а антитела IgG к бычьему казеину с высоким титром были обнаружены у 90% аутичных и 93% больных шизофренией. Антитела IgA с высоким титром к глютену или казеину были обнаружены у 30% детей с аутизмом, в то время как у пациентов с шизофренией 86% имели повышенные антитела IgA к глютену и 67% – к казеину. У части здоровых детей и взрослых встречаются эти антитела, но только в следовых количествах. Таким образом, показана взаимосвязь между задержкой темпов психомоторного развития детей грудного возраста, получающих адаптированные молочные смеси на основе белка коровьего молока, и высокими значениями β -казоморфина-7 в сыворотке крови.

Альтернативу коровьему молоку могут составлять молоко и молочные продукты, получаемые от коз или овец, поскольку в этих видах молока нет A1- β -казеина. В тех случаях, когда невозможно грудное вскармливание, в питании детей раннего возраста могут применяться специализированные продукты детского питания на основе козьего молока, которые не вызывают нарушения функциональной активности ЖКТ, воспаления, формирования местного иммунитета в кишечнике и в целом нарушений физического и психомоторного развития ребенка. Смеси Kabrita® изготовлены из молока A2 и являются отличным примером того, как нежное от природы козье молоко A2 благотворно воздействует на ЖКТ детей раннего возраста. Принадлежность молока в смесях Kabrita® к типу A2 подтверждена соответствующими тестами известной международной лаборатории Eurofins Technologies.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Мальчик 2 мес. Жалобы на беспокойство, продолжительные кормления, «вялое» сосание. В массе за последний месяц ребенок прибавил 410 г. Беременность протекала физиологически, роды в срок, масса при рождении 3 250, длина 51 см. На грудном вскармливании, не срыгивает, младенческие колики не беспокоят. Вес в возрасте 2 мес. составил 4 100 г (за 2 мес. ребенок прибавил недостаточно, всего 850 г). При объективном осмотре: кожа, слизистые – чистые, бледно-розовые. Живот мягкий, пальпация безболезненная. Стул через день, сухой, в небольшом объеме.

Лабораторные исследования: клинический анализ крови, мочи – без особенностей, в копрограмме pH – 6,7, жирные кислоты – умеренное количество.

Проведено контрольное взвешивание. Объем съеденного молока за кормление составил всего 45 мл, за сутки ребенок был приложен к груди 10 раз. Таким образом, суточное количество полученного молока составило около 450 мл.

Необходимое количество молока в возрасте 2 мес. должно составлять 800 мл, т. е. дефицит составил $800 - 450 = 350$ г грудного молока за сутки. Диагноз: «недостаточность питания».

Нарушения режима кормления ребенка, нерегулярное прикладывание к груди, длительные перерывы между кормлениями, отсутствие ночных кормлений, использование пустышек и сосок являются причиной нарушения молокообразования, снижают сосательную активность ребенка. Вялое сосание (утомление, недоношенность) ведет к недостаточному раздражению молочной железы и угнетению лактации.

Согласно рекомендациям ВОЗ/ЮНИСЕФ выделены наиболее достоверные признаки недостаточного питания ребенка:

- плохая прибавка в весе – меньше 500 г в месяц, 125 г в неделю, через две недели вес стал меньше, чем был при рождении;
- выделение небольшого количества концентрированной мочи – ребенок мочится меньше чем 6 раз в день, а моча желтая с резким запахом.

Также особенности поведения ребенка и клинические симптомы могут указывать на недостаточное количество грудного молока, эти симптомы называются вероятными: ребенок не удовлетворен после кормления грудью, очень частые и продолжительные периоды кормления грудью; ребенок отказывается от груди и плачет; ребенок долго сосет грудь, совершает много сосательных движений при отсутствии глотательных; беспокойный сон, скудный, сухой и редкий стул.

Кроме этого, с помощью метода Молля (при гипогалактии не обнаруживается разницы между температурой тела в подмышечной области и под молочной железой – при полноценной лактации температура тела под молочной железой выше на $0,1-0,5^{\circ}\text{C}$) можно определить «достаточность» грудного молока.

Рекомендации. Рекомендован режим и коррекция питания кормящей матери, назначен докорм смесью Kabrita® 1 GOLD после каждого кормления грудью. Рекомендован переход на 6-разовое кормление по 130–140 мл (грудное молоко + 90–100 мл Kabrita® 1 GOLD).

Доминирующей казеиновой фракцией козьего молока, так же как и женского, является β -казеин, тогда как казеины белков коровьего молока представлены главным образом $\alpha\text{s}1$ -казеином. Основным сывороточным белком козьего молока является α -лактальбумин, а коровьего – β -лактоглобулин. Низкое содержание в козьем молоке $\alpha\text{s}1$ -казеина и относительно высокое содержание альбуминов способствует формированию более мягкого, небольших размеров сгустка и мелких неплотных хлопьев, что облегчает переваривание молока протеолитическими ферментами. Образующийся сгусток в большей степени напоминает таковой при переваривании грудного молока [13, 14].

В 2017 г. опубликованы результаты *in vitro* исследования смесей Kabrita® из козьего молока, имитирующей процессы переваривания грудного молока и заме-

нителей на основе коровьего и козьего молока. Было показано, что время переваривания и усвоения белковой фракции смесей из козьего молока было намного ближе к грудному молоку, около 50% белка грудного молока и смеси Kabrita® переварилось в течение 2 ч, а смесь на основе коровьего молока на 35% дольше [15].

Жировой компонент смесей на основе козьего молока Kabrita® Gold (произведено в Голландии) имеет существенные отличия от жира смесей на основе коровьего молока: жировые глобулы козьего молока значительно меньших размеров по сравнению с глобулами коровьего молока, что обеспечивает большую возможность воздействия панкреатической липазы; большее содержание коротко- и среднецепочечных жирных кислот в жирнокислотном составе. Козье молоко содержит большее количество коротко- и среднецепочечных жирных кислот – капроновой, каприловой, каприновой, лауриновой и миристиновой кислот, которые всасываются в кишечнике непосредственно в венозную сеть, что облегчает усвоение жира [16, 17]. Таким образом, козье молоко представляет собой продукт с высокой пищевой ценностью, обладает особым белковым составом, а также является источником коротко- и среднецепочечных жирных кислот, минералов и витаминов. Смесью Kabrita® Gold может быть рекомендован как докорм детям с недостаточной прибавкой в весе при недостаточной лактации женщины.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Девочка 4 мес., жалобы матери на нарушение характера стула и нерегулярное опорожнение кишечника у младенца в течение последнего месяца. Эти нарушения у ребенка мама связывает с переходом на искусственное вскармливание, ребенок получает смесь на основе коровьего молока. Беременность протекала на фоне выраженного токсикоза в первом триместре, анемии во втором и третьем триместрах (Hb 105–100 г/л, коррекция не проводилась). Ребенок родился от вторых срочных родов, с массой 3 100, длиной 50 см, оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. На грудном вскармливании до 2 мес., на смешанном – до 3 мес. В весе прибавляла удовлетворительно, срыгивала 2–3 раза в день, не более 5 мл сразу после еды. Младенческие колики беспокоили младенца только перед опорожнением кишечника. Стул через 2 дня, густой консистенции, без патологических примесей. В копрограмме обнаруживали соли жирных кислот, жирные кислоты в большом количестве. При УЗИ органов брюшной полости патологии не выявлено. Диагноз: «функциональное нарушение ЖКТ».

Рекомендации. В связи с отсутствием грудного молока рекомендован постепенный переход на смесь Kabrita® 1 GOLD – адаптированную сухую молочную смесь на основе козьего молока.

При оценке пищеварения младенца педиатр должен обратить внимание на усвоение жира. Последний,

находящийся в козьем молоке, усваивается почти на 100%, этому способствует малый размер жировых глобул, находящихся в виде жировой эмульсии [18]. Жир грудного молока представлен триглицеридами, жирные кислоты – насыщенными (35–40%) и мононенасыщенными (45–50%) либо полиненасыщенными (приблизительно 15%). Пальмитиновая кислота (C16:0) составляет большую часть общего содержания насыщенных жирных кислот, и ее концентрация поддерживается относительно постоянной в грудном молоке [19]. Особенностью триглицеридов грудного молока является то, что около 70% пальмитиновой кислоты находится во второй позиции (SN-2), эта конфигурация облегчает всасывание. Связь глицерола с жирной кислотой во второй позиции не подвержена действию липазы в тонкой кишке, но образовавшиеся при пищеварении молекулы моноглицеридов с жирной кислотой в центральном положении способны всасываться в энтероциты в неизмененном виде. Известно, что в двенадцатиперстной кишке под действием панкреатической липазы происходит частичный гидролиз жира, причем липаза оказывает влияние только на остатки жирных кислот в краевых позициях (SN-1 и SN-3). В растительном жире также пальмитиновая кислота занимает краевые положения, что снижает эффективность ее переваривания и всасывания. Такая позиция приводит к тому, что основная часть пальмитиновой кислоты, содержащаяся в смеси, при пищеварении имеет возможность выделиться в свободном виде в просвет кишечника. Высвобождающаяся при пищеварении свободная пальмитиновая кислота имеет тенденцию образовывать кальциевые мыла, что, с одной стороны, снижает биодоступность кальция, а с другой – повышает твердость, вязкость каловых масс и затруднение опорожнения [20–22].

Жировой компонент в смесях Kabrita® усовершенствован, представлен в виде уникального липидного комплекса DigestX®, близкого по составу и свойствам к грудному молоку. DigestX® – это комплекс жиров (структурированных триглицеридов), подобный жирам грудного молока. Процесс ферментации растительных жиров оказывает влияние на их структуру, в результате чего насыщенная пальмитиновая кислота занимает на глицерольном каркасе такую же, как и в грудном молоке, sn-2-позицию. Таким образом, смесь Kabrita® 1 GOLD содержит жировой комплекс Digestex, где доля пальмитиновой кислоты составляет 42%. Именно вторая позиция пальмитиновой кислоты оказывает влияние на консистенцию стула, является условием мягкого стула у детей. Поэтому смесь с липидным комплексом DigestX® может быть рекомендована детям с нарушением характера стула.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 3

Мальчик 3,5 мес., жалобы на нарушение характера стула, чередование запоров и поносов последние 1,5 мес. (после курса АБТ). Ребенок от матери с хроническим

воспалением урогенитального тракта (хронический пиелонефрит, аднексит). Беременность вторая, получала АБТ (амоксиклав) по поводу обострения хронического пиелонефрита, полижинакс (кандидозный вагинит). Роды в срок, вес 3 300 г, рост 52 см. На грудном вскармливании до 3 нед., срыгивает 4–5 раз в день, 5–10 мл, в весе прибавляет удовлетворительно.

В 2 мес. – острая респираторная инфекция, двухсторонний гнойный средний отит, получал антибактериальную терапию. При осмотре кожа, слизистые – чистые. Живот вздут, пальпация безболезненная. Беспокоят колики интенсивные, продолжительные, проходят после опорожнения кишечника. Стул жидкий, запах резкий, желто-зеленый, без патологических примесей. В копрограмме pH – 7,8, кокки, дрожжеподобные грибы в большом количестве.

Диагноз: «функциональные нарушения ЖКТ: синдром срыгивания. Антибиотико-ассоциированная диарея (с учетом недавнего курса антибактериальной терапии)?».

У ребенка от матери с хроническим заболеванием урогенитальной системы, ранним переходом на искусственное вскармливание наиболее вероятно нарушение формирования кишечной микробиоты. Дополнительный негативный фактор на кишку и ее микробиоту оказала антибактериальная терапия, которая проводилась по поводу острого двухстороннего гнойного отита в течение полутора месяцев эпизода ухудшения стула. По совету педиатра в рацион питания введена смесь Kabrita® 1 GOLD, которая оказывает благотворное влияние на функциональное состояние кишки благодаря своему составу. В состав смесей Kabrita® 1 GOLD входят пребиотики – олигосахариды ГОС и ФОС, благодаря наличию которых обеспечивается формирование оптимальной микробиоты, снижая риск развития младенческих колик. К числу важных функциональных компонентов молочных смесей, оказывающих влияние на кишечную микробиоту, относят олигосахариды. Известно, что в грудном молоке находится порядка 1 000 различных видов олигосахаридов и только 200 из них изучены [23]. У каждой женщины свой уникальный состав олигосахаридов в молоке в зависимости от возраста, расовой принадлежности, генетических факторов, периода лактации и др. Самая высокая концентрация олигосахаридов в молозиве (до 20 г/л), в зрелом молоке их концентрация снижается и составляет от 5 до 15 г/л. Идеальная молочная смесь должна копировать не только количество, но и виды, следовательно, и функции ОС. Смесей могут быть обогащены такими пребиотиками, как ГОС и ФОС, однако они обладают иной структурой, в которой отсутствует конечная фукоза или остатки сиаловой кислоты, что означает и отсутствие некоторых преимуществ олигосахаридов грудного молока [24].

В козьем молоке присутствуют 14 видов олигосахаридов, причем 5 из них идентичны олигосахаридам грудного молока. Прежде всего, отмечено структурное сходство таких олигосахаридов, как 2'-FL, β-3'-

галактозиллактоза, β -6'-галактозиллактоза, лактоза-N-гексаоза, 6'-N-ацетилнеураминиллактоза и 3'-N-ацетилнейраминиллактоза [25]. В козьем молоке содержится самое большое (по сравнению с другими видами молока млекопитающих) количество олигосахаридов. Так, по сравнению с коровьем, в козьем молоке содержится в 4–5 раз большее количество олигосахаридов (в козьем молоке – 0,25–0,3 г/л, в коровьем молоке – 0,03–0,04 г/л). Преимущества смесей на основе козьего молока для микробиоты кишечника изучались в клинических исследованиях и показали, что микробиота кишечника младенцев, вскармливаемых смесями на основе козьего молока, сходна с таковой младенцев, находившихся на ГМ [26]. Как показали тесты, олигосахариды козьего молока стимулируют рост бифидобактерий и лактобацилл, препятствуют адгезии *E. coli* и *S. typhimurium* к стенкам кишечника [27]. Олигосахариды выполняют роль пребиотиков, с трудом перевариваются в верхних отделах ЖКТ, но усваиваются бактериями в толстой кишке. Олигосахариды способствуют развитию и росту облигатной микрофлоры – бифидобактериям и лактобациллам. В процессе метаболизма олигосахаридов бактериями кишечника образуются короткоцепочечные жирные кислоты [28]. Установлено, что при грудном вскармливании олигосахариды грудного молока стимулируют формирование

сбалансированной микробиоты кишечника. Это возможно за счет большого разнообразия олигосахаридов грудного молока [24]. Кроме того, олигосахариды ингибируют рост патогенных бактерий [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, смеси Kabrita® Gold соответствуют всем стандартам, принятым для детских молочных смесей с преимуществами козьего молока. Благодаря запатентованному комплексу DigestX®, смесь является продуктом функционального питания. Смесей Kabrita® Gold отличаются высоким содержанием β -пальмитата, что способствует улучшению энергообмена, пищеварения, формированию более мягкого стула, снижая вероятность развития запоров у младенцев. В состав смесей входят пребиотики – олигосахариды ГОС и ФОС, благодаря которым формируется оптимальный состав микробиоты, снижая частоту развития младенческих колик. Смесь Kabrita® Gold на основе козьего молока можно рекомендовать детям с функциональными нарушениями ЖКТ, находящимся на искусственном вскармливании.



Поступила / Received 07.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 22.09.2021

Принята в печать / Accepted 23.09.2021

Список литературы / References

- Boutrou R., Gaudichon C., Dupont D., Jardin J., Airinei G., Marsset-Baglieri A. et al. Sequential release of milk protein-derived bioactive peptides in the jejunum in healthy humans. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(6):1314–1323. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.055202>.
- Jarmolowska B., Sidor K., Iwan M., Bielkowicz K., Kaczmarek M., Kostyra E., Kostyra H. Changes of b-casomorphin content in human milk during lactation. *Peptides.* 2007;28:1982–1986. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2007.08.002>.
- Wasilewska J., Kaczmarek M., Kostyra E., Iwan M. Cow's-milk-induced infant apnoea with increased serum content of bovine b-casomorphin-5. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(6):772–775. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318204bbcc>.
- Kost N.V., Sokolov O.Y., Kurasova O.B., Dmitriev A.D., Tarakanova J.N., Gabayeva M.V. et al. Beta-casomorphins-7 in infants on different type of feeding and different levels of psychomotor development. *Peptides.* 2009;30(10):1854–1860. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2009.06.025>.
- Курасова О.Б., Гуменик П.В., Соколов О.Ю. Активность энкефалиндеградирующих ферментов у здоровых детей первого года жизни на разных видах вскармливания. *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2002;(1):106.
- Kurasova O.B., Gumenyuk P.V., Sokolov O.Yu. Enkephalin-degrading enzymes activity in healthy infants of the first year of life on different types of feeding. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Russian State Medical University.* 2002;(1):106. (In Russ.)
- Михеева И.Г., Курасова О.Б., Верещагина Т.Г., Соколов О.Ю., Кост Н.В., Зозуля А.А. Роль опиоидных пептидов эндогенного происхождения и бета-казоморфинов в питании детей первых месяцев жизни. *Вопросы детской диетологии.* 2004;4(2):21–25. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9508698>.
- Micheeva I.G., Kurasova O.B., Vereshagina T.G., Sokolov O.Yu., Kost N.V., Zozulia A.A. Role of endogenous opioid peptides and β -casomorphines in the diet of infants of the first months of life. *Voprosy detskoy diyetologii = Pediatric Nutrition.* 2004;4(2):21–25. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9508698>.
- Aadland E., Fagerhol M.K. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14(8):823–825. <https://doi.org/10.1097/00042737-200208000-00002>.
- Pal S., Woodford K., Kukuljan S., Ho S. Milk Intolerance, Beta-Casein and Lactose. *Nutrients.* 2015;7(9):7285–7297. <https://doi.org/10.3390/nu7095339>.
- Chia J.S.J., McRae J.L., Kukuljan S., Woodford K., Elliott R.B., Swinburn B., Dwyer K.M. A1 beta-casein milk protein and other environmental pre-disposing factors for type 1 diabetes. *Nutr Diabetes.* 2017;7:e274. <https://doi.org/10.1038/nutd.2017.16>.
- Kamiński S., Cieslińska A., Kostyra E. Polymorphism of bovine beta-casein and its potential effect on human health. *J Appl Genet.* 2007;48(3):189–198. <https://doi.org/10.1007/BF03195213>.
- Cade R., Wagemaker H., Privette R.M., Fregly M., Rogers J., Orlando J. The effect of dialysis and diet on schizophrenia. *Psychiatry: A World Perspective.* 1990;1:494–500.
- Sokolova O., Kosta N., Andreeva O., Korneeva E. Autistic children display elevated urine levels of bovine casomorphin-7 immunoreactivity. *Peptides.* 2014;56:68–71. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.03.007>.
- Jenness R. Composition and Characteristics of Goat Milk: Review 1968–1979. *J Dairy Sci.* 1980;63:1605–1630. Available at: [https://www.journalofdairysci.org/article/S0022-0302\(80\)83125-0/pdf](https://www.journalofdairysci.org/article/S0022-0302(80)83125-0/pdf).
- Bevilacqua C., Martin P., Candall C., Fauquant J., Piot M., Roucayrol A.M. et al. Goat's milk of defective alpha (sI)-casein genotype decreases intestinal and systemic sensitization to beta-lactoglobulin in guinea pigs. *J Dairy Res.* 2001;68(2):217–227. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11504386/>.
- 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 Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2017;65(6):661–686. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001740>.
- Haenlein G. Goat milk in human nutrition. *Small Rumin Res.* 2004;51:155–163. Available at: <https://www.amalattea.com/documenti/8-latte-di-capra-e-nutrizione-umana.pdf>.
- Xu M., Wei L., Dai Z., Zhang Y., Li Y., Wang J. Effects of goat milk-based formula on development in weaned rats. *Food Nutr Res.* 2015;59:28610. <https://doi.org/10.3402/fnr.v59.28610>.
- Park Y.W., Juárez M., Ramosc M., Haenlein G.F.W. Physico chemical characteristics of goat and sheep milk. *Small Ruminant Research.* 2007;68:88–113. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2006.09.013>.
- Zou L., Pande G., Akoh C.C. Infant formula fat analogs and human milk fat: new focus on infant developmental needs. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2016;7:139–165. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-041715-033120>.

20. Breckenridge W.C., Marai L., Kuksis A. Triglyceride structure of human milk fat. *Can J Biochem.* 1969;47(8):761–769. <https://doi.org/10.1139/o69-118>.
21. Mattson F.H., Volpenhein R.A. The specific distribution of fatty acids in the glycerides of vegetable fats. *J Biol Chem.* 1961;236:1891–1894. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13768327/>.
22. Iwasaki Y., Yamane T. Enzymatic synthesis of structured lipids. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2004;90:151–171. <https://doi.org/10.1007/b94196>.
23. Thurl S., Munzert M., Boehm G., Matthews C., Stahl B. Systematic review of the concentrations of oligosaccharides in human milk. *Nutr Rev.* 2017;75(11):920–933. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux044>.
24. Zuurveld M., van Witzenburg N.P., Garssen J., Folkerts G., Stahl B., van't Land B., Willemsen L.E.M. Immunomodulation by Human Milk Oligosaccharides: The Potential Role in Prevention of Allergic Diseases. *Frontiers in Immunology.* 2020;11:801. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00801>.
25. Meyrand M., Dallas D.C., Caillat H., Bouvier F., Martin P., Barile D. Comparison of milk oligosaccharides between goats with and without the genetic ability to synthesize α s1-casein. *Small Rumin Res.* 2013;113(2–3):411–420. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2013.03.014>.
26. Tannock G.W., Lawley B., Munro K., Gowri Pathmanathan S., Zhou S.J., Makrides M. et al., Comparison of the compositions of the stool microbiotas of infants fed goat milk formula, cow milk-based formula, or breast milk. *Applied and Environmental Microbiology.* 2013;79(9):3040–3048. <https://doi.org/10.1128/AEM.03910-12>.
27. Lara-Villoslada F., Debras E., Nieto A., Concha A., Gálvez J., López-Huertas E. et al. Oligosaccharides isolated from goat milk reduce intestinal inflammation in a rat model of dextran sodium sulfate-induced colitis. *Clin Nutr.* 2006;25(3):477–488. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2005.11.004>.
28. Trompette A., Gollwitzer E.S., Yadava K., Sichelstiel A.K., Sprenger N., Ngom-Bru C. et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med.* 2014;20(2):159–166. <https://doi.org/10.1038/nm.3444>.
29. Quinn E.M., Joshi L., Hickey R.M. Symposium review: Dairy-derived oligosaccharides- Their influence on host-microbe interactions in the gastrointestinal tract of infants. *J Dairy Sci.* 2020;103(4):3816–3827. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17645>.

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; 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; narine6969@mail.ru

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. 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; zakharova-rmapo@yandex.ru

Narine G. Sugian, Cand. 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; narine6969@mail.ru

Клинико-эхографические признаки острого повреждения почек у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела

А.К. Миронова^{1,2✉}, dr_mironova1985@mail.ru, И.М. Османов^{1,3}, И.Н. Захарова², М.И. Пыков², Е.Л. Туманова³, С.Л. Морозов³, Т.И. Вокуева^{1,3}

¹ Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

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

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Одним из актуальных вопросов на первом этапе выхаживания глубоконедоношенных детей является острое повреждение почек. Частота неонатального острого повреждения почек в развивающихся странах составляет 3,9/1000 живорожденных, при этом 34,5/1000 среди пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

Цель исследования. Установить эхографические признаки острого повреждения почек у глубоконедоношенных детей в перинатальном периоде.

Материалы и методы. В исследование вошли недоношенные новорожденные с массой тела при рождении менее 1500 г и сроком гестации менее 32 нед., из них 24 ребенка с клинико-лабораторными признаками острого почечного повреждения «ОПП+» и 76 детей, не имеющих признаков острого повреждения почек «ОПП-». Все дети, вошедшие в исследование, были рождены с массой тела менее 1500 г и сроком гестации менее 32 нед. и находились в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Для уточнения характера выявленных изменений был проведен научный анализ результатов патологоанатомических исследований 55 умерших глубоконедоношенных детей.

Результаты. У всех детей из группы «ОПП+» отмечалось выраженное диффузно-неравномерное повышение эхогенности паренхимы, при ЦДК отмечалось обеднение сосудистого рисунка в субкапсулярной зоне и/или в кортикальном слое паренхимы, у 25% пациентов на 5–15-е сутки жизни отмечались анэхогенные образования без признаков кровотока, диаметром 1–3 мм в области кортикального слоя. Изменения имели двусторонний характер поражения, при дальнейшем наблюдении постепенно редуцировались и к 3 ± 2 мес. жизни не определялись при проведении УЗИ почек.

Обсуждение. В результате проведенного исследования выявлены наиболее характерные ультразвуковые признаки острого повреждения почек, которыми являются неравномерное диффузное повышение эхогенности паренхимы почек, мелкие анэхогенные аваскулярные включения (кисты) паренхимы, обеднение почечного кровотока.

Выводы. Ультразвуковое исследование почек является информативным методом, однако эхографические изменения могут носить лабильный характер в зависимости от клинического течения заболевания, и отсутствие анэхогенных образований в паренхиме могут быть связаны с техническими ограничениями метода ультразвукового исследования, что требует дальнейшего наблюдения и сохранения настороженности педиатра и детского нефролога.

Ключевые слова: недоношенные дети, острое повреждение почек, эхографические признаки, дисплазия, смертность

Для цитирования: Миронова А.К., Османов И.М., Захарова И.Н., Пыков М.И., Туманова Е.Л., Морозов С.Л., Вокуева Т.И. Клинико-эхографические признаки острого повреждения почек у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Медицинский совет.* 2021;(17):182–190. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-182-190>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and echographic signs of acute kidney injury in premature babies born with very low and extremely low body weight

Alyona K. Mironova^{1,2✉}, dr_mironova1985@mail.ru, Ismail M. Osmanov^{1,3}, Irina N. Zakharova², Mikhail I. Pykov², Elena L. Tumanova³, Sergey L. Morozov³, Tatyana I. Vokuyeva^{1,3}

¹ Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

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

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. One of the urgent issues in the first stage of nursing premature infants is acute kidney injury. The incidence of neonatal acute kidney injury in developing countries is 3.9/1000 live births, with 34.5/1000 among neonatal intensive care patients.

The aim of the study was to establish echographic signs of acute kidney injury in deeply premature infants in the neonatal period.

Materials and methods. 24 children with clinical and laboratory signs of acute kidney injury "AKI+" and 76 children without signs of acute kidney injury "AKI-". All the children included in the study were born with a body weight of less than 1500 g and a gestation period of less than 32 weeks and were in the neonatal intensive care unit. To clarify the nature of the detected changes, a scientific analysis of the results of pathoanatomic studies of 55 deceased preterm infants was carried out.

Results. In all children from the "AKI+" group, there was a pronounced diffuse-uneven increase in the echogenicity of the parenchyma, there was a depletion of the vascular pattern in the subcapsular zone and/or in the cortical layer of the parenchyma, in 25% of patients on the 5th–15th day of life, anechogenic formations without signs of blood flow, with a diameter of 1-3 mm in the cortical layer were noted. The changes had a bilateral nature of the lesion, with further observation they were gradually reduced and by 3 ± 2 months of life they were not determined during ultrasound of the kidneys.

Discussion. Acute kidney injury is an urgent problem of preterm infants born with very low and extremely low body weight. The article presents the results of ultrasound examination of the kidneys in comparison with clinical and laboratory indicators and the results of pathomorphological studies. As a result of the study, the most characteristic ultrasound signs of acute kidney injury were identified, which are an uneven diffuse increase in the echogenicity of the renal parenchyma, small anechoic avascular inclusions (cysts) of the parenchyma, depletion of renal blood flow.

Conclusions. Renal ultrasonography is an informative method, but echographic changes may be labile depending on the clinical course of the disease, and the absence of anechogenic masses in the parenchyma may be due to technical limitations of the ultrasonography method. It requires further monitoring and continued vigilance of the pediatrician and pediatric nephrologist.

Keywords: premature infants, acute kidney injury, echographic signs, dysplasia, mortality

For citation: Mironova A.K., Osmanov I.M., Zakharova I.N., Pykov M.I., Tumanova E.L., Morozov S.L., Vokuyeva T.I. Clinical and echographic signs of acute kidney injury in premature babies born with very low and extremely low body weight.

Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2021;(17):182–190. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-182-190>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одним из актуальных вопросов на первом этапе выхаживания (в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН)) глубоконедоношенных детей является острое повреждение почек [1–3]. По данным Американской ассоциации неонатологов, острое повреждение почек (ОПП, acute kidney injury – AKI) диагностируют у 8–24% детей, находящихся в ОРИТН [1].

Наиболее часто ОПП диагностируют у недоношенных детей, родившихся с очень низкой ((ОНМТ) менее 1500 г) и экстремально низкой массой тела ((ЭНМТ)) менее 1000 г) [2–8]. Так, частота неонатального ОПП в развивающихся странах составляет 3,9/1000 живорожденных, при этом 34,5/1000 среди пациентов ОРИТН [3]. По общемировым данным, каждый третий (34%) новорожденный с ОПП является недоношенным, а летальность при ОПП среди недоношенных составляет около 31% [4, 5]. По данным различных авторов, заболеваемость ОПП у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении достигает 18–45% [3–10].

В клиническом течении ОПП, в соответствии с RIFLE-критериями, разработанными в 2002 г. группой экспертов Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI), выделяют 5 стадий: риска (risk-R), повреждения (injury-I), недостаточности

(failure-F), полной потери функции почек (loss-L) и терминальной почечной недостаточности (end-stage kidney disease-E) – RIFLE. С учетом этого в 2013 г. были разработаны критерии RIFLE для неонатального периода (nRIFLE) (табл. 1) [11].

Как известно, в структуре причин ОПП выделяют преренальные, ренальные и постренальные. Вместе с тем в периоде новорожденности в 80% случаев ведущими причинами являются именно преренальные, связанные с нарушением микроциркуляции и снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) [12]. При этом одной из основных причин, приводящих к ОПП у глубоконедоношенных детей, находящихся в критическом состоянии, являются тяжелые гипоксически-ишемические воздействия [13].

В условиях гипоксии в организме запускаются ответные реакции со стороны желез внутренней секреции (гиперальдостеронизм, повышение продукции ренина, катехоламинов и антидиуретического гормона и др.), которые приводят к вазоспазму и нарушению перфузии внутренних органов, в т. ч. и почек [14, 15].

Также на тяжесть течения ОПП влияют метаболический ацидоз, гипо- и гиперкоагуляция, анемия. Данные состояния, как правило, сопровождают тяжелую гипоксию [1, 11–13, 15]. Редукция регионарного кровотока при гипоксии приводит к снижению ренальной перфузии, что

● **Таблица 1.** Критерии стратификации тяжести ОПП у детей неонатального периода в соответствии с nRIFLE (2013)
 ● **Table 1.** Criteria for stratification of AKI severity in neonatal children in accordance with nRIFLE (2013)

Стадии	Критерии креатинина (pСКФ)			Критерии диуреза		
	RIFLE	pRIFLE	nRIFLE	RIFLE	pRIFLE	nRIFLE
I. Риск	↑Scr в 1,5 раза или ↓СКФ ³ 25%	↓СКФ ³ 25%	?	< 0,5 мл/кг/ч × 6 ч	< 0,5 мл/кг/ч × 8 ч	< 1,5 мл/кг/ч × 24 ч
II. Повреждение	↑Scr в 2 раза или ↓СКФ ³ 50%	↓СКФ ³ 50%	?	< 0,5 мл/кг/ч × 12 ч	< 0,5 мл/кг/ч × 16 ч	< 1,5 мл/кг/ч × 24 ч
III. Недостаточность	↑Scr в 3 раза или ↓СКФ ³ 75%	↓СКФ ³ 75% или ↓СКФ ³ 35 мл/ мин/1,73 м ²	?	< 0,3 мл/кг/ч × 24 ч или анурия × 12 ч	< 0,5 мл/кг/ч × 6 ч или анурия × 12 ч	< 0,5 мл/кг/ч × 24 ч или анурия × 12 ч
III. Терминальная почечная недостаточность	тХПН > 3 мес.					
IV. Потеря почечной функции	Персистирующая ОПН = полной потери функции почек > 4 нед.					

СКФ – скорость клубочковой фильтрации, Scr – концентрация сывороточного креатинина, тХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность, ОПН – острая почечная недостаточность.

на фоне незрелости почечной ткани плода к моменту рождения предопределяет развитие гипоксической нефропатии у новорожденных [12].

Наряду с гипоксией, одной из важных причин развития ОПП является церебральная ишемия, которая встречается в 30–40% случаев [1, 11, 12, 16, 17].

При этом следует подчеркнуть, что недоношенный ребенок, нуждающийся в реанимационных мероприятиях после рождения, подвергается воздействию различных повреждающих факторов, влияющих на весь организм, в т. ч. и на почки. Мероприятия интенсивной терапии, которые включают в себя искусственную вентиляцию легких, инфузионную терапию, парентеральное питание, внутривенное введение лекарственных средств, приводят к повышенной нагрузке на незрелые почки недоношенного ребенка в неонатальном периоде с последующим риском развития ОПП [4–7, 18–25].

Также серьезным фоном развития ОПП у недоношенных детей служат несовершенная клубочковая и канальцевая функции, большая капиллярная поверхность почек, обильный почечный кровоток, несовершенная регуляция кислотно-щелочного состояния и недостаточная способность к концентрированию [25, 26].

Формирование нефронов начинается на 8–9-й нед. беременности и достигает максимального значения к 32–36-й нед. гестации. При этом около 60% нефронов развивается в течение III триместра беременности. Следовательно, любой дефицит нефронов после рождения не может быть компенсирован путем усиленного нефрогенеза, и имеющийся дефицит нефронов будет сохраняться на протяжении всей жизни [27].

Общеизвестно, что количество функционирующих нефронов в почках играет важную роль в способности длительного функционирования этого органа: общее количество составляет от 300 000 до 1 000 000 (в среднем 600 000). Соответственно, почки с меньшим количеством нефронов при рождении имеют низкий функциональный

резерв и становятся более уязвимыми в плане последующего повреждения, в т. ч. и острого [25, 27].

Исследование M. Hughson et al. показало, что количество нефронов в почках увеличивается на 250 000 с каждым килограммом массы тела при рождении [25, 28]. Таким образом, низкая масса тела и ранний гестационный возраст при рождении являются весьма значимыми причинами снижения количества нефронов у новорожденного.

Одновременно следует отметить, что почки новорожденных имеют анатомо-гистологические особенности. В частности, даже у доношенных новорожденных почка имеет дольчатое строение, которое у недоношенных более выражено.

В результате функциональной и морфологической незрелости клубочков коркового слоя (которые при рождении являются еще эмбриональными) снижается фильтрационная способность со снижением диуреза и развитием отеочных состояний [29]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у детей, родившихся раньше положенного срока в период новорожденности, составляет 0,5 мл/кг/мин, что в 3 раза меньше, чем у доношенных детей, – 1,5 мл/кг/мин [30].

Установлено, что большая часть почечных врожденных пороков развития являются тканевыми и по морфологическим критериям подразделяются на 5 групп.

В первой группе в разных генерациях собирательных трубочек имеются дивертикулы и мешотчатые расширения. Нефрон при этом остается нормальным, а в дальнейшем в почках у таких детей могут формироваться множественные кисты. Во второй и третьей группах страдает нефрон. Четвертая группа изменений характеризуется наличием мелких кист под капсулой почек, количество нефронов при этом незначительно уменьшено. Данный вид изменений характерен при обструкции нижних мочевых путей. И наконец, пятая группа является безкистозным типом нарушения раз-

вития почек. Абсолютным признаком развития почечной дисплазии является наличие примитивных («штампованных») канальцев и участков метапластического хряща. Наличие клубочков эмбрионального типа, присутствие мезенхимы и разнообразных кист не является решающим при постановке диагноза почечной дисплазии.

Таким образом, указанные факторы также относятся к весьма значимым в плане развития ОПП и определяют необходимость повышенной настороженности неонатологов и педиатров относительно возможности развития почечной патологии у глубоконедоношенных детей в виде формирования анатомических и структурных пороков развития органов мочевой системы (ОМС) [20, 29, 30].

При оценке тяжести поражения почек в неонатальном периоде, кроме клинико-лабораторных показателей, одним из доступных и эффективных методов является ультразвуковое исследование ОМС, которое позволяет визуально оценить анатомическую структуру и гемодинамику почек.

Цель исследования: установить эхографические признаки острого повреждения почек у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела в периоде новорожденности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли недоношенные новорожденные дети с массой тела при рождении менее 1500 г и сроком гестации менее 32 нед., которое было проведено на базе неонатального комплекса ГБУЗ «Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой ДЗМ» (отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, отделение для недоношенных детей, центр восстановительного лечения детей до 3 лет). Период наблюдения составил 4 года (2017–2020 гг.).

Критериями исключения из исследования являлись врожденные пороки развития органов мочевой системы; перевод ребенка в другой стационар; летальный исход в первые 72 ч жизни.

Пациенты были разделены на две группы: основную, в которую вошли 24 ребенка (32%) с клинико-лабораторными признаками острого почечного повреждения («ОПП+»), и группу сравнения – 76 детей (68%) («ОПП-»), не имеющих признаков острого повреждения почек. Группа «ОПП+» была подразделена на три подгруппы в зависимости от стадии ОПП (в соответствии с критериями nRIFLE).

Всем пациентам при поступлении в ОРИТН (в возрасте 3–7 дней жизни) проводилась комплексная ультразвуковая диагностика, в т. ч. ультразвуковое исследование почек с доплерографией. Далее УЗИ почек выполняли всем пациентам с периодичностью каждые 2–3 дня.

Исследования выполняли на аппарате GE Logic e, микроконвексным датчиком 8C-RS 4,2–11,0 МГц и линейным датчиком 9L-RS с частотой сканирования 3,0–9,0 МГц.

КРИТЕРИИ ОПП

Всем новорожденным, находящимся в ОРИТН, ежедневно измеряли уровень креатинина до нормализации показателей и полного прекращения парентерального питания и суточный объем диуреза. Далее диагноз и стадия ОПП определялись в соответствии с критериями nRIFLE для неонатального периода nRIFLE (табл. 1). Также отмечался постнатальный возраст на момент самого раннего эпизода ОПП.

Для уточнения выявленных структурных изменений почечной ткани параллельно у другой группы детей (55 умерших детей, родившихся с ОНМТ (N 19) и ЭНМТ (N 36), со сроком гестации 28–31 нед., умерших в возрасте от 12 до 30 сут. жизни) был проведен научный анализ результатов патологоанатомических исследований, включая результаты гистологических исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Признаки ОПП были выявлены у 24 недоношенных новорожденных, что составляет 32% от общего числа детей. Подавляющее большинство выявленных случаев (18 детей (78%)) приходилось на 1-ю стадию ОПП – I подгруппа; 2-я и 3-я стадии ОПП были диагностированы у 5 (20%) детей и 1 (2%) ребенка, соответственно, II и III подгруппы.

Сравнение по критериям nRIFLE показало статистическую значимость повышения креатинина сыворотки крови у детей со 2-й и 3-й стадией ОПП на 3–5-е сутки жизни, в то же время у детей с 1-й стадией и без ОПП различий не оказалось. Темп диуреза был приблизительно одинаковым у пациентов основной группы с 1-й и 2-й стадиями «ОПП+» и в группе «ОПП-» – $3,76 \pm 0,81$; $3,64 \pm 0,64$ и $3,8 \pm 0,77$ мл/кг/ч ($P > 0,05$) соответственно. Это указывает на неолитический вариант течения заболевания на ранних стадиях (табл. 2).

Расчет СКФ показал отсутствие значительных различий при сравнении показателей у пациентов с ОПП I стадии и группы сравнения («ОПП-») – $9,8 \pm 0,94$ и $12 \pm 2,6$ мл/мин/1,73 м², $P > 0,05$ соответственно, что также не позволяет верифицировать диагноз на ранней стадии (табл. 2).

Таким образом, ранние стадии ОПП у недоношенных новорожденных протекали без существенных отклонений уровня креатина, без снижения диуреза и СКФ. В связи с этим сложность верификации ОПП на ранних стадиях не позволяет ориентироваться только на результаты клинических и лабораторных методов исследования, но и требует проведения ультразвукового исследования почек в качестве информативного дополнительного метода для верификации заболевания.

Всем детям, включенным в исследование, в первые сутки нахождения в ОРИТН выполняли УЗИ ОМС с проведением доплерометрии сосудов почек.

Почки глубоконедоношенных детей имеют ряд ультразвуковых особенностей, среди которых можно выделить размеры и эхогенность паренхимы. Средняя длина

● **Таблица 2.** Зависимость уровня креатинина сыворотки крови, скорости клубочковой фильтрации и темпа диуреза у глубококонедоношенных детей с различной стадией ОПП (по критериям nRIFLE)

● **Table 2.** Dependence of serum creatinine level, glomerular filtration rate and diuresis rate in deep-premature infants with different stages of AKI (according to nRIFLE)

Группы	Критерии ОПП					
	Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л, М ± m	Р	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Р	Темп диуреза, мл/мин, М ± m	Р
ОПП «+», n = 24, стадия						
1-я стадия	101,24 ± 13,51		9,8 ± 0,94		3,76 ± 0,81	
2-я стадия	138,56 ± 23,21		6,2 ± 0,86		3,64 ± 0,64	
3-я стадия	157,88 ± 25,93		3,1 ± 0,3		2,1 ± 0,54	
Р 1–2-я стадии		0,04*		0,004*		0,12
Р 1–3-я стадии		0,004*		0,004*		0,004*
Р 2–3-я стадии		0,37		0,004*		0,02*
ОПП «-», n = 76	98,31 ± 15,46	P > 0,05	12 ± 2,6		3,8 ± 0,77	P > 0,05

Примечание: * - достоверная разница при сравнении между группами (p < 0,05).

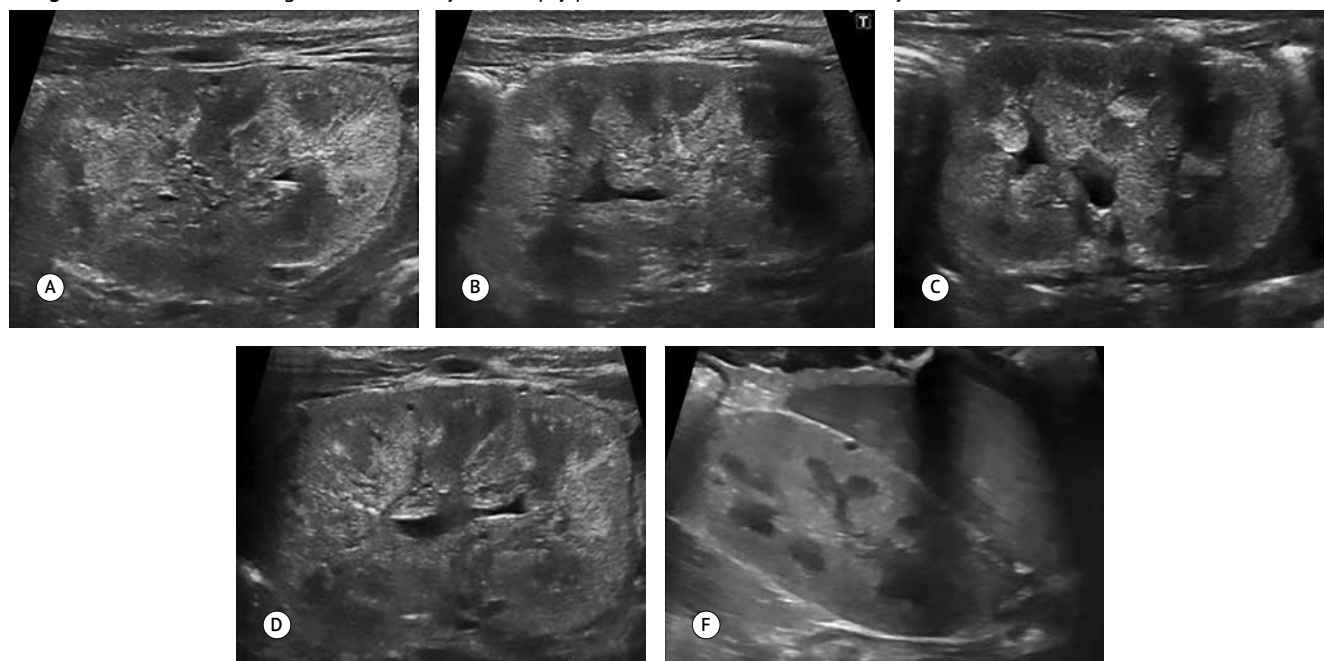
почки детей, родившихся с ОНМТ, составляла 33 ± 3 мм, у детей с ЭНМТ – 30 ± 2 мм. Толщина почки, как и у доношенных детей, была несколько меньше $\frac{1}{2}$ ее длины и равнялась 12–14 мм. Эхогенность паренхимы почек у глубококонедоношенных детей может быть выше, чем у доношенных, и несколько превышать эхогенность печени и селезенки [31, 32].

При этом у всех детей из группы «ОПП+» I–III подгрупп отмечалось выраженное диффузно-неравномерное повышение эхогенности паренхимы, значительно превышающее эхогенность паренхиматозных органов (рис. 1).

При ЦДК у детей группы «ОПП+» отмечалось обеднение сосудистого рисунка в субкапсулярной зоне и/или в кортикальном слое паренхимы (при установки максимально чувствительных параметров сканирования) (рис. 2). При проведении доплерометрии у части пациентов (n = 7 (30%)) отмечались высокие показатели периферического сопротивления на уровне дуговых артерий ($IR > 0,85$), у остальных детей изменений со стороны IR зафиксировано не было (N IR 0,6–0,75). Скоростные показатели почечного кровотока у глубококонедошенных детей широко варьируемы и зависят от многих

● **Рисунок 1.** Эхограммы почек глубококонедоношенных детей в возрасте от 3 до 30 суток жизни

● **Figure 1.** Ultrasound images of the kidneys of deeply premature infants at 3 to 30 days of life



A–D – определяется диффузное неравномерное повышение эхогенности паренхимы почек; B – режим, продольное сканирование; A, D, F – в области кортикального слоя почек – мелкие анэхогенные образования (кисты).

● **Рисунок 2.** Ребенок 5 сут. жизни. При ЦДК кровоток ослаблен по периферии паренхимы почки

● **Figure 2.** 5-day-old infant. Blood flow is impaired at the periphery of the renal parenchyma at colour doppler imaging



факторов, таких как степень недоношенности, сутки жизни, выраженная незрелость дыхательной и сердечно-сосудистой систем (в частности, тяжелая дыхательная недостаточность и открытые фетальные коммуникации в сердце) и других сопутствующих заболеваний. В этой связи установление достоверной разницы по показателям почечной гемодинамики представляется сложным.

При динамическом ультразвуковом наблюдении в 25% (N = 6) случаев перенесших ОПП, на 5–15-е сутки жизни отмечались анэхогенные образования без признаков кровотока, диаметром 1–3 мм в области кортикального слоя. Изменения имели двусторонний характер поражения, при дальнейшем наблюдении постепенно редуцировались и к 3 ± 2 мес. жизни не определялись при проведении УЗИ почек (рис. 3).

Морфологические изменения почек у глубоконедоношенных детей были нами проанализированы при изучении 55 протоколов аутопсий, включавших результаты гистологических исследований. Группу составили глубоконедоношенные дети, родившиеся с ОНМТ (N 19) и ЭНМТ (N 36), на сроке гестации 28–31 нед., умершие в возрасте от 12 до 30 сут. жизни. Распределение по гендерному составу среди умерших детей было следующим: 26 мальчиков, 22 девочки.

По результатам анализа медицинской документации было выявлено, что изменения почек были отмечены у всех умерших детей (55(100%)): у 48 (87%) из них по результатам гистологического исследования отмечались следующие изменения: множественные эмбрио-

нальные клубочки в корковом слое, преимущественно под капсулой, очаги мезонефральной паренхимы, полнокровные сосудов, интерстиция мозгового слоя и сосудистых петель клубочков, очаговые мелкие кровоизлияния в интерстиции коркового и мозгового слоев, в лоханках почек, зернистая дистрофия эпителия извитых канальцев почек как проявление белкового диспротеиноза. У 11 (20%) умерших детей, помимо вышеописанных изменений, отмечались единичные мелкие канальцевые кисты, выстланные уплощенным кубическим эпителием (рис. 4–6).

Обнаруженные изменения не являются специфичными и не позволяют однозначно трактовать наличие дисплазии почек. Однако чем более незрелым является ребенок, тем более неопределенным будет и прогноз для его жизни, в т. ч. и за счет отсутствия нормальной дифференцировки почечной ткани. Тяжелая гипоксия при рождении, последствия длительной интенсивной терапии могут замедлить процесс созревания почечной ткани и в дальнейшем привести к формированию аномалий анатомо-гистологического строения почки 1-й группы.

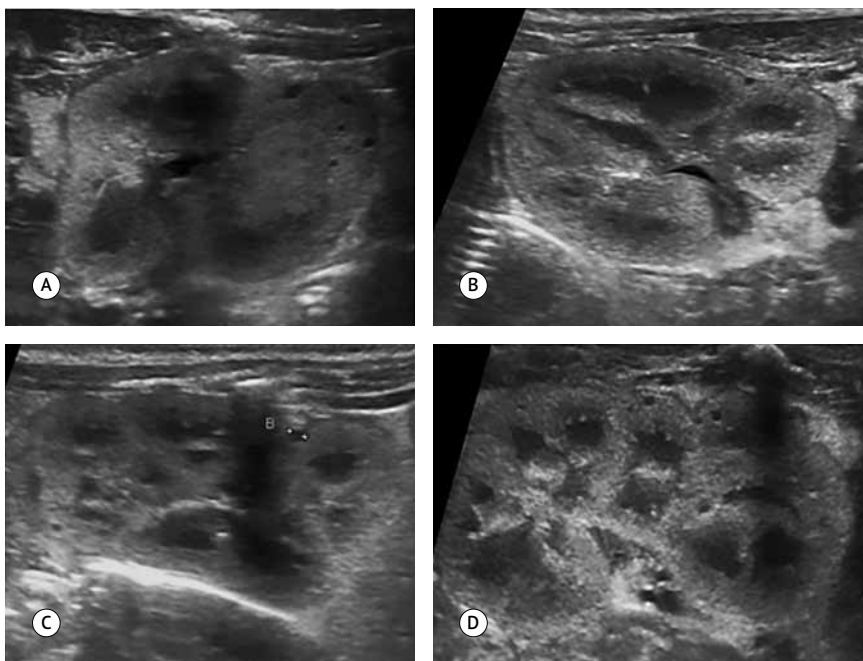
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное нами исследование позволяет сделать следующие выводы:

Ультразвуковое исследование почек является весьма информативным при комплексной оценке выраженности повреждения почек. Характерными ультразвуковыми признаками острого поражения почек у глубоконедоношенных детей являются неравномерное диффузное повышение эхогенности с образованием мелких анэхо-

● **Рисунок 3.** Эхограммы почек глубоконедоношенных детей в возрасте от 15 до 30 сут. жизни

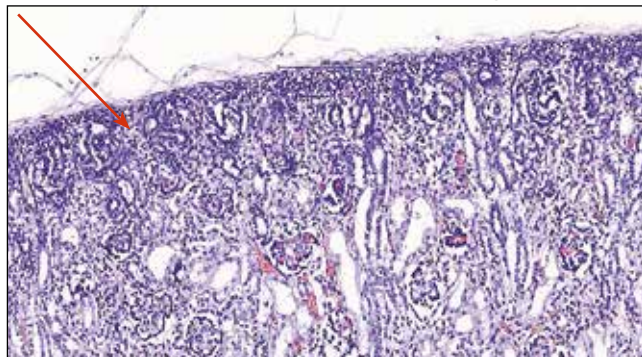
● **Figure 3.** Ultrasound images of kidneys of extremely premature infants at the age of 15 to 30 days of life



A–D – в области кортикального слоя почек – мелкие анэхогенные образования (кисты); B – режим, продольное сканирование.

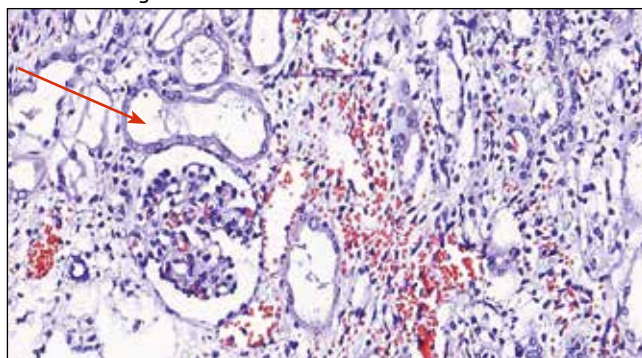
● **Рисунок 4.** Ребенок С., роды на 24–25-й нед. гестации, постконцептуальный возраст 27–28 нед. Эмбриональные клубочки в корковом слое. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

● **Figure 4.** Child С., delivered at 24–25 weeks gestation, postconceptional age 27–28 weeks. Embryonic glomeruli in the renal cortex. Hematoxylin and eosin staining.



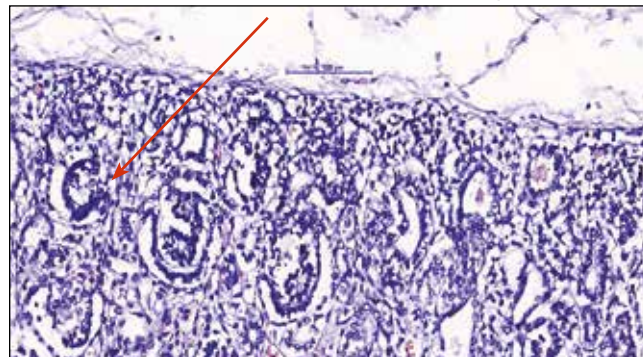
● **Рисунок 6.** Ребенок С., роды на 24–25-й нед. гестации, постконцептуальный возраст 27–28 нед. Канальцы, выстланные уплощенным кубическим эпителием, кровоизлияния в интерстиции. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

● **Figure 6.** Child С., delivered at 24–25 weeks gestation, postconceptional age 27–28 weeks. Canals lined by cuboidal epithelium, hemorrhages in the interstitium. Hematoxylin and eosin staining.



● **Рисунок 5.** Ребенок С., роды на 24–25-й нед. гестации, постконцептуальный возраст 27–28 нед. Эмбриональные клубочки в корковом слое. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

● **Figure 5.** Child С., delivered at 24–25 weeks gestation, postconceptional age 27–28 weeks. Embryonic glomeruli in the renal cortex. Hematoxylin and eosin staining



генных аваскулярных включений (кист) паренхимы, обеспечение почечного кровотока.

Эхографические изменения могут носить лабильный характер и меняться в короткие временные промежутки в зависимости от клинического течения заболевания. Изменчивый характер эхографических изменений при ОПП требует регулярного ультразвукового мониторингирования при данном заболевании с интервалом в 1–3 дня.

Отсутствие анэхогенных образований в паренхиме почки через 1–5 мес. наблюдения могут быть связаны с техническими ограничениями метода УЗ-исследования в распознавании фиброза, что требует дальнейшего медицинского наблюдения и сохранения настороженности педиатра и детского нефролога в отношении почечной патологии у глубоконедоношенных детей.

Поступила / Received 22.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 12.09.2021
Принята в печать / Accepted 16.09.2021

Список литературы

- Hoste E., Kellum J. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Curr Opin Crit Care*. 2006;2(6):531–537. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e3280102af7>.
- Сафина А.И., Абдуллина Г.А., Даминова М.А. Становление функций почек у детей, родившихся преждевременно. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(5):166–173. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-166-173>.
- Rodriguez M.M., Gomez A.H., Abitol C.L., Chandar J.J., Duara S., Zilleruelo G.E. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr Dev Pathol*. 2004;7(1):17–25. <https://doi.org/10.1007/s10024-003-3029-2>.
- Carmody J.B., Charlton J.R. Short-term gestation, long-term risk: prematurity and chronic kidney disease. *Pediatrics*. 2013;131(6):1168–1179. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0009>.
- Koralkar R., Ambalavanan N., Levitan E.B., McGwin G., Goldstein S., Askenazi D. Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants. *Pediatr Res*. 2011;69(4):354–358. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31820b95ca>.
- Rhone E.T., Carmody J.B., Swanson J.R., Charlton J.R. Nephrotoxic medication exposure in very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonat Med*. 2014;27(14):1485–1490. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.860522>.
- Bueters R.R.G., Kusters L.J.A., Klaasen A., van den Heuvel L.P., Schreuder M.F. Antibiotic and renal branching morphogenesis: comparison of toxicities. *Pediatr Res*. 2014;76(6):508–514. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.127>.
- Askenazi D.J., Montesanti A., Hunley H.E., Koralkar R., Pawar P., Shuaib F. et al. Urine biomarkers predict acute kidney injury and mortality in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2011;159(6):907–912.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.05.045>.
- Gallini F., Maggio L., Romagnoli C., Marrocco G., Tortorolo G. Progression of renal function in preterm neonates with gestational age ≤ 32 weeks. *Pediatr Nephrol*. 2000;15(1–2):119–124. <https://doi.org/10.1007/s004670000356>.
- Viswanathan S., Manyam B., Azhibekov T., Mhanna M.J. Risk factors associated with acute kidney injury in extremely low birth weight (ELBW) infants. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(2):303–311. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1977-8>.
- Plotz F.B., Bouma A.B., van Wijk J.A., Kneyber M.C., Bökenkamp A. et al. Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria. *Intensive Care Med*. 2008;34(9):1713–1717. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1176-7>.
- Бессонова О.Б., Голомидов А.Б., Иванова А.В., Фурман А.Э., Григорьев Е.В. Оптимизация ранней диагностики острого повреждения почек у новорожденных в критическом состоянии. *Анестезиология и реаниматология*. 2015;60(3):7–10. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-ranney-diagnostiki-ostrogo-povrezhdeniya-pochek-u-novorozhdennykh-v-kriticheskom-sostoyanii>.
- Luyckx V.A., Bertram J.F., Brenner B.M., Fall C., Hoy W.E., Ozanne S.E., Vikse B.E. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet*. 2013;382(9888):273–283. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60311-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60311-6).
- Youssef D., Abd-Elrahman H., Shehab M.M., Abd-Elrahman M. Incidence of acute kidney injury in the neonatal intensive care unit. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2015;26(1):67–72. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.148738>.

15. Momtaz H.E., Sabzehei M.K., Rasuli B., Torabian S. The main etiologies and acute kidney injury in the newborns hospitalized in the neonatal intensive care unit. *J Clin Neonatol.* 2014;3(2):99–102. <https://doi.org/10.4103/2249-4847.134691>.
16. Чугунова О.Л., Думова С.В., Фоктова А.С., Шумилов П.В., Шербаков А.М. Критерии ранней диагностики острого почечного повреждения у глубоко недоношенных новорожденных и возможности терапевтической коррекции. *Педиатрия.* 2015;94(3):8–12. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/346/2015_3_4283.pdf.
17. Jetton J.G., Askenazi D.J. Update on acute kidney injury in the neonate. *Curr Opin Pediatr.* 2012;24(2):191–196. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32834f62d5>.
18. Gouyon J.B., Guignard J.P. Management of acute renal failure in newborns. *Pediatric Nephrology.* 2000;14(10–11):227–S239. <https://doi.org/10.1007/s004670050068>.
19. Weintraub A.S., Connors J., Carey A., Blanco V., Green R.S. The spectrum of onset of acute kidney injury in premature infants less than 30 weeks gestation. *Journal of Perinatology.* 2016;36(6):474–480. <https://doi.org/10.1038/jp.2015.217>.
20. Askenazi D.J., Koralkar R., Hunley H.E., Montesanti A., Parwar P., Sonjara S., Ambalavanan N. Urine biomarkers predict acute kidney injury in newborns. *J Pediatr.* 2012;161(2):270–275. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.02.007>.
21. Carmody J.B., Swanson J.R., Rhone E.T., Charlton J.R. Recognition and reporting of AKI in very low birth weight infants. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(12):2036–2043. <https://doi.org/10.2215/CJN.05190514>.
22. Rhone E.T., Carmody J.B., Swanson J.R., Charlton J.R. Nephrotoxic medication exposure in very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonat Med.* 2014;27(14):1485–1490. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.860522>.
23. Coca S.G., Singanamala S., Parikh C.R. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012;81(5):442–448. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.379>.
24. Keijzer-Veen M.G., Devos A.S., Meradji M., Dekker F.W., Nauta J., van der Heijden B.J. Reduced renal length and volume 20 years after preterm birth. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(3):499–507. <https://doi.org/10.1007/s00467-009-1371-y>.
25. Bertram J.F., Douglas-Denton R.N., Diouf B., Hughson M.D., Hoy W.E. Human nephron number: implications for health and disease. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(9):1529–1533. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1843-8>.
26. Sutherland M.R., Gubhaju L., Moore L., Kent A.L., Dahlstrom J.E., Horne R.S.C. et al. Accelerated maturation and abnormal morphology in the preterm kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(7):1365–1374. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010121266>.
27. Charlton J.R., Springsteen C.H., Carmody J.B. Nephron number and its determinants in early life: a primer. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(12):2299–2308. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2758-y>.
28. Hughson M., Farris A.B., Douglas-Denton R., Hoy W.E., Bertram J.F. Glomerular number and size in autopsy kidneys: The relationship to birth weight. *Kidney Int.* 2003;63(6):2113–2122. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00018.x>.
29. Bateman D.A., Thomas W., Parravicini E., Polesana E., Locatelli C., Lorenz J.M. Serum creatinine in very-low-birth-weight infants from birth to 34–36 wk postmenstrual age. *Pediatr Res.* 2015;77(5):696–708. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.25>.
30. Askenazi D.J. Are we ready for the clinical use of novel acute kidney injury biomarkers? *Pediatr Nephrol.* 2012;27(9):1423–1425. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2185-x>.
31. Пыков М.И. (ред.). *Детская ультразвуковая диагностика. Уронефрология.* Т. 2. М.: Видар-М; 2014. 240 с.
32. Ольхова Е.Б. *Ультразвуковая диагностика в неотложной неонатологии.* М.: Фирма СТРОМ; 2016. Т. 3. 432 с.

References

1. Hoste E., Kellum J. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Curr Opin Crit Care.* 2006;2(6):531–537. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e3280102af7>.
2. Safina A.I., Abdullina G.A., Daminova M.A. Formation of kidney functions in children born prematurely. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2016;61(5):166–173. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-166-173>.
3. Rodriguez M.M., Gomez A.H., Abitol C.L., Chandar J.J., Duara S., Zilleruelo G.E. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr Dev Pathol.* 2004;7(1):17–25. <https://doi.org/10.1007/s10024-003-3029-2>.
4. Carmody J.B., Charlton J.R. Short-term gestation, long-term risk: prematurity and chronic kidney disease. *Pediatrics.* 2013;131(6):1168–1179. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0009>.
5. Koralkar R., Ambalavanan N., Levitan E.B., McGwin G., Goldstein S., Askenazi D. Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants. *Pediatr Res.* 2011;69(4):354–358. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31820b95ca>.
6. Rhone E.T., Carmody J.B., Swanson J.R., Charlton J.R. Nephrotoxic medication exposure in very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonat Med.* 2014;27(14):1485–1490. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.860522>.
7. Bueters R.J.G., Kusters L.J.A., Klaasen A., van den Heuvel L.P., Schreuder M.F. Antibiotic and renal branching morphogenesis: comparison of toxicities. *Pediatr Res.* 2014;76(6):508–514. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.127>.
8. Askenazi D.J., Montesanti A., Hunley H.E., Koralkar R., Pawar P., Shuaib F. et al. Urine biomarkers predict acute kidney injury and mortality in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2011;159(6):907–912.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.05.045>.
9. Gallini F., Maggio L., Romagnoli C., Marrocco G., Tortorolo G. Progression of renal function in preterm neonates with gestational age ≤ 32 weeks. *Pediatr Nephrol.* 2000;15(1–2):119–124. <https://doi.org/10.1007/s004670000356>.
10. Viswanathan S., Manyam B., Azhibekov T., Mhanna M.J. Risk factors associated with acute kidney injury in extremely low birth weight (ELBW) infants. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:303–311. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1977-8>.
11. Plotz F.B., Bouma A.B., van Wijk J.A., Kneyber M.C., Bökenkamp A. et al. Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria. *Intensive Care Med.* 2008;34(9):1713–1717. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1176-7>.
12. Bessonova O.V., Golomidov A.V., Ivanova A.V., Furman A.E., Grigoriev E.V. Optimization of early diagnosis of acute kidney injury in newborns in critical condition. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2015;60(3):7–10. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-ranney-diagnostiki-ostrogo-povrezhdeniya-pochek-u-novorozhdennyh-v-kriticheskom-sostoyanii>.
13. Luyckx V.A., Bertram J.F., Brenner B.M., Fall C., Hoy W.E., Ozanne S.E., Vikse B.E. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet.* 2013;382(9888):273–283. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60311-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60311-6).
14. Youssef D., Abd-Elrahman H., Shehab M.M., Abd-Elrahman M. Incidence of acute kidney injury in the neonatal intensive care unit. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2015;26(1):67–72. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.148738>.
15. Momtaz H.E., Sabzehei M.K., Rasuli B., Torabian S. The main etiologies and acute kidney injury in the newborns hospitalized in the neonatal intensive care unit. *J Clin Neonatol.* 2014;3(2):99–102. <https://doi.org/10.4103/2249-4847.134691>.
16. Chugunova O.L., Dumova S.V., Foktova A.S., Shumilov P.V., Shcherbakov A.M. Criteria for early diagnosis of acute renal injury in deeply premature newborns and the possibility of therapeutic correction. *Pediatrics.* 2015;94(3):8–12. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/346/2015_3_4283.pdf.
17. Jetton J.G., Askenazi D.J. Update on acute kidney injury in the neonate. *Curr Opin Pediatr.* 2012;24(2):191–196. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32834f62d5>.
18. Gouyon J.B., Guignard J.P. Management of acute renal failure in newborns. *Pediatric Nephrology.* 2000;14(10–11):227–S239. <https://doi.org/10.1007/s004670050068>.
19. Weintraub A.S., Connors J., Carey A., Blanco V., Green R.S. The spectrum of onset of acute kidney injury in premature infants less than 30 weeks gestation. *Journal of Perinatology.* 2016;36(6):474–480. <https://doi.org/10.1038/jp.2015.217>.
20. Askenazi D.J., Koralkar R., Hunley H.E., Montesanti A., Parwar P., Sonjara S., Ambalavanan N. Urine biomarkers predict acute kidney injury in newborns. *J Pediatr.* 2012;161(2):270–275. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.02.007>.
21. Carmody J.B., Swanson J.R., Rhone E.T., Charlton J.R. Recognition and reporting of AKI in very low birth weight infants. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(12):2036–2043. <https://doi.org/10.2215/CJN.05190514>.
22. Rhone E.T., Carmody J.B., Swanson J.R., Charlton J.R. Nephrotoxic medication exposure in very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonat Med.* 2014;27(14):1485–1490. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.860522>.
23. Coca S.G., Singanamala S., Parikh C.R. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012;81(5):442–448. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.379>.
24. Keijzer-Veen M.G., Devos A.S., Meradji M., Dekker F.W., Nauta J., van der Heijden B.J. Reduced renal length and volume 20 years after preterm birth. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(3):499–507. <https://doi.org/10.1007/s00467-009-1371-y>.
25. Bertram J.F., Douglas-Denton R.N., Diouf B., Hughson M.D., Hoy W.E. Human nephron number: implications for health and disease. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(9):1529–1533. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1843-8>.
26. Sutherland M.R., Gubhaju L., Moore L., Kent A.L., Dahlstrom J.E., Horne R.S.C. et al. Accelerated maturation and abnormal morphology in the preterm kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(7):1365–1374. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010121266>.
27. Charlton J.R., Springsteen C.H., Carmody J.B. Nephron number and its determinants in early life: a primer. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(12):2299–2308. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2758-y>.

28. Hughson M., Farris A.B., Douglas-Denton R., Hoy W.E., Bertram J.F. Glomerular number and size in autopsy kidneys: The relationship to birth weight. *Kidney Int.* 2003;63(6):2113–2122. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00018.x>.
29. Bateman D.A., Thomas W., Parravicini E., Polesana E., Locatelli C., Lorenz J.M. Serum creatinine in very-low-birth-weight infants from birth to 34–36 wk postmenstrual age. *Pediatr Res.* 2015;77(5):696–708. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.25>.
30. Askenazi D.J. Are we ready for the clinical use of novel acute kidney injury biomarkers? *Pediatr Nephrol.* 2012;27(9):1423–1425. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2185-x>.
31. Pykov M.I. (ed.). Children's ultrasound diagnostics. *Uronephrology.* Vol. 2. Moscow: Vidar-M; 2014. 240 p. (In Russ.)
32. Olhova E.B. *Ultrasound diagnostics in emergency neonatology.* Moscow: Firma STROM; 2016. Vol. 3. 432 p. (In Russ.)

Информация об авторах:

Миронова Алена Константиновна, к.м.н., заведующая Центром восстановительного лечения детей до 3 лет, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; ассистент кафедры лучевой диагностики детского возраста, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-7864-5090>; dr_mironova1985@mail.ru

Османов Исмаил Магомедович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии имени академика В.А. Таболина, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени 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; <https://orcid.org/0000-0003-3181-9601>; osmanovim@zdrav.mos.ru

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; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharovarmapo@yandex.ru

Пыков Михаил Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики детского возраста, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3731-6263>; pykov@yandex.ru

Туманова Елена Леонидовна, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по патологической анатомии, заведующая кафедрой патологической анатомии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1149-4061>; elena07tumanova@yandex.ru

Морозов Сергей Леонидович, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии №2 педиатрического факультета, старший научный сотрудник отдела наследственных и приобретенных болезней почек, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0942-0103>; mser@list.ru

Вокуева Татьяна Игоревна, к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; ассистент кафедры лучевой диагностики детского возраста, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9699-8781>; sunitiy@mail.ru

Information about the authors:

Alyona K. Mironova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Center for Restorative Treatment of Children under 3 years of age, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Assistant Professor of the Department of Pediatric Radiological Diagnostics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7864-5090>; dr_mironova1985@mail.ru

Ismail M. Osmanov, Dr. 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; <https://orcid.org/0000-0003-3181-9601>; osmanovim@zdrav.mos.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, 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; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharovarmapo@yandex.ru

Mikhail I. Pykov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Radiological Diagnostics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3731-6263>; pykov@yandex.ru

Elena L. Tumanova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief External Expert in Pathological Anatomy, Head of the Department of Pathological Anatomy, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1149-4061>; elena07tumanova@yandex.ru

Sergey L. Morozov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics No. 2, Leading Researcher of Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0942-0103>; mser@list.ru

Tatyana I. Vokuyeva, Cand. Sci. (Med.), Ultrasound Specialist, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Assistant Professor of Department of Pediatric Radiological Diagnostics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9699-8781>; sunitiy@mail.ru

Топическая терапия дерматозов сложных локализаций у детей

Ю.С. Ковалева[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>, julia_jsk@mail.ru

М.В. Оробей, <https://orcid.org/0000-0003-0665-709X>, orobei77@mail.ru

Н.К. Зяблицкая, <https://orcid.org/0000-0002-1774-0334>, oceann7@yandex.ru

Н.К. Бишевская, <https://orcid.org/0000-0002-5170-3852>, bish_natasha@list.ru

Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, д. 40

Резюме

Кожа у детей имеет свои анатомо-физиологические особенности, эпидермис значительно тоньше, чем у взрослых, слои дермы и базальной мембраны слабо развиты и дифференцированы, повышен показатель трансэпидермальной потери воды и снижен уровень естественного увлажняющего фактора. Такое строение кожи у детей предрасполагает к нарушению ее барьерной функции, способствует возникновению заболеваний кожи и обеспечивает повышенную резорбтивную способность кожи, что требует особого внимания при назначении наружной терапии. Использование высококачественных смягчающих средств является важной частью базовой терапии хронических дерматозов, имеет свои особенности в детском возрасте, предотвращает развитие обострений и снижает потребность в противовоспалительных топических препаратах. При локализации поражений на лице, шее, гениталиях и крупных складках необходимо отдавать предпочтение топическим глюкокортикостероидам с сильным противовоспалительным действием, низкой биодоступностью, быстрым началом действия, минимальными побочными эффектами, что позволяет проводить необходимый по длительности курс местной противовоспалительной терапии у детей. Российский опыт применения 0,1%-ного метилпреднизолона ацепоната у детей различных возрастных групп при лечении аллергодерматозов, в т. ч. с локализацией на чувствительных зонах, показал хорошую эффективность, переносимость и отсутствие побочных эффектов. В статье представлены собственные клинические наблюдения эффективности использования комбинированной терапии: эмолиентного средства – специального крема с физиологическими липидами омега 3–6–9 и крема метилпреднизолон ацепонат (с керамидами в основе) в лечении заболеваний кожи у детей с акцентом на сложные локализации, такие как лицо, складки, область половых органов.

Ключевые слова: особенности детской кожи, чувствительные зоны кожи, топические глюкокортикостероиды, эмолиенты, стероидчувствительные дерматозы

Для цитирования: Ковалева Ю.С., Оробей М.В., Зяблицкая Н.К., Бишевская Н.К. Топическая терапия дерматозов сложных локализаций у детей. *Медицинский совет*. 2021;(17):192–202. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-192-202>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Topical therapy of dermatoses in children with complex localizations

Julia S. Kovaleva[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>, julia_jsk@mail.ru

Mariia V. Orobei, <https://orcid.org/0000-0003-0665-709X>, orobei77@mail.ru

Nadezhda K. Zyblytskaya, <https://orcid.org/0000-0002-1774-0334>, oceann7@yandex.ru

Natalya K. Bishevskaya, <https://orcid.org/0000-0002-5170-3852>, bish_natasha@list.ru

Altay State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, Altai Region, 656038, Russia

Abstract

The skin of children has its own anatomical and physiological characteristics, the epidermis is much thinner than in adults, the layers of the dermis and basement membrane are poorly developed and differentiated, the rate of transepidermal water loss is increased and the level of natural moisturizing factor (NMF) is reduced. Such a structure of the skin predisposes to a violation of its barrier function, contributes to the occurrence of skin diseases, provides an increased resorptive capacity of the skin and requires special attention when prescribing external therapy. The use of high-quality emollients is an important part of the basic treatment of chronic dermatoses and has its own characteristics in childhood. The use of emollients prevents the development of exacerbations and reduces the need for anti-inflammatory topical drugs. With the localization of the inflammatory process on the face, neck, genitals and large folds, it is necessary to give preference to short courses of topical glucocorticosteroids (THCS) with sufficient anti-inflammatory activity, rapid onset of action, minimal side effects. Given the high risk of side effects in children in these areas of the skin, strong fluorinated THCS, high-potency THCS, and the use of THCS under occlusive dressings are not recommended. The Russian experience of using 0.1% methylprednisolone aceponate in children of various age groups in the treatment of allergic dermatoses, including those with localization in sensitive areas, has shown good efficacy, tolerance and the absence of side effects. The article presents own clinical observations of the effectiveness of the use of combination

therapy: an emollient agent – a special cream with physiological lipids omega 3–6–9 and cream methylprednisolone aceponate (with ceramides in the base) in the treatment of skin diseases in children with an emphasis on complex localizations, such as face, folds, genital area.

Keywords: features of children's skin, sensitive skin areas, topical glucocorticosteroids, emollients, steroid-sensitive dermatoses

For citation: Kovaleva J.S., Orobei M.V., Zyablitskaya N.K., Bishevskaya N.K. Topical therapy of dermatoses in children with complex localizations. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):192–202. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-192-202>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Созревание кожи у детей с гистологической точки зрения по большей части завершено, но ее структурные, функциональные и физико-химические свойства не до конца организованы и окончательно формируются к семи годам [1].

Кожа образована эпидермисом и дермой, а под ней располагается гиподерма, состоящая из жировой ткани. Эпидермис образован пятью слоями: базальным, шиповатым, зернистым, блестящим и роговым. Базальный и шиповатый слои обеспечивают рост и регенерацию эпидермиса, в зернистом слое происходит биосинтез филаггрина, агрегация кератиновых фибрилл и формирование кератина роговых чешуек. Блестящий слой входит в состав эпидермиса на ладонях и подошвах, клетки этого слоя содержат белок элейдин, участвующий в образовании кератина. Роговой слой представлен ороговевшими безъядерными клетками – корнеоцитами, которые содержат нерастворимый белок кератин, корнеоциты соединяются друг с другом с помощью выростов оболочек, которые разрушаются в поверхностной зоне рогового слоя, и роговые чешуйки легко отторгаются. Эпидермис отделяется от дермы базальной мембраной, которая образована из филаментов, полудесмосом, сплетений ретикулярных волокон, являющихся частью дермы [1].

У детей соотношение массы кожи к массе тела составляет около 20%. Все слои эпидермиса у детей значительно тоньше, чем у взрослых. Роговой слой рыхлый, состоит из нескольких рядов корнеоцитов, у детей от 6 мес. до года толщина рогового слоя тоньше примерно на 30%, а эпидермиса – на 20% по сравнению со взрослыми, что является причиной более легкого повреждения кожи. Тонкость рогового слоя и обилие кровеносных сосудов обеспечивают повышенную резорбтивную способность кожи у детей, что обосновывает противопоказания к назначению некоторых лекарственных и косметических средств, наносимых на кожу. Количество клеток Лангенгарса в эпидермисе детей повышено по сравнению с взрослыми, но незрелость клеточного и гуморального иммунитета предрасполагает к различным инфекциям кожи. Показатель трансэпидермальной потери воды, отражающий состоятельность защитной функции кожи, у детей раннего возраста выше, чем у взрослых, что указывает на незрелость эпидермального барьера. Базальная мембрана у детей раннего возраста состоит из четырех

слабодифференцированных субслоев и окончательно не сформирована, что обуславливает слабое ее соединение с дермой и предрасположенность к развитию буллезных дерматозов [2, 3].

Дерма состоит из сосочкового слоя, образованного из аморфного бесструктурного вещества и тонких соединительнотканых волокон, и сетчатого слоя, состоящего из пучков толстых коллагеновых волокон, которые обеспечивают прочность кожи. Клеточный состав дермы представлен фибробластами, макрофагами, дендритными клетками, резидентными Т-клетками памяти, а также тучными клетками и тканевыми базофилами, локализуемыми преимущественно вокруг кровеносных сосудов. В ней располагаются сальные и потовые железы, кровеносные и лимфатические сосуды, большинство рецепторов (свободных и инкапсулированных) и нервных волокон. Свободные нервные окончания являются безмиелиновыми и воспринимают ощущение боли, зуда и температуры, а инкапсулированные выполняют специфические функции, например механорецепторов. Гиподерма состоит из рыхлой сети коллагеновых, эластических и ретикулярных волокон, а также скоплений крупных жировых клеток, организованных в виде долек, обеспечивает подвижность кожи и выполняет функцию депо для липидов, гормонов, витаминов [1].

У детей раннего возраста слои дермы развиты слабо, гидрофильны, имеют преимущественно клеточный состав, а также в них снижено содержание белка эластина, а основным структурным компонентом дермы является «эмбриональный» коллаген III типа, замещающийся в первый месяц жизни на «взрослый» коллаген I типа. Капиллярная сеть дермы развита хорошо, а в периваскулярном пространстве находится большое количество фибробластов, гистиоцитов, лимфоцитов и тучных клеток. Такое строение дермы у детей способствует быстрому распространению инфекционного и аллергического воспаления. В межклеточном матриксе дермы находится большое количество мукополисахаридов, ферментов (фосфолипаз, гистаминаз), тучных клеток, что может определять предрасположенность к локальным гиперергическим реакциям [3].

Подкожно-жировая клетчатка у детей раннего возраста имеет свои особенности, ее суммарный объем в 4–5 раз больше, чем у взрослых, характерно обильное кровоснабжение жировых долек, слабовыраженные соединительнотканые прослойки, большое число мало-

дифференцированных липоцитов эмбрионального типа. У новорожденных детей в области щек, на плечах и верхней части спины преобладает бурая жировая ткань, которая с возрастом заменяется белой. Толщина гиподермы имеет свои индивидуальные и топографические особенности, она толще на дорзальных и разгибательных поверхностях конечностей, а может и вообще отсутствовать, например в области век и половых органов.

У маленьких детей стенки кровеносных сосудов построены по типу капилляров и представлены одним слоем эндотелиоцитов, расположенных на базальной мембране, при этом мышечная оболочка не развита, поэтому у детей первого года жизни красному дермографизму не предшествует белый, как у взрослых. Также у детей в коже находится большое количество функционально лабильных лимфатических канальцев, образующих «лимфатические озера», что формирует пастозность и легко возникающие отеки кожи.

Кожа новорожденного относительно сухая по причине морфологической и функциональной незрелости эккринных потовых желез, при этом их количество в 12 раз больше, чем у взрослых. По мере созревания потовых желез уровень потоотделения усиливается и достигает максимума к 8–24 мес. жизни, повышенная гидратация кожи позволяет предотвратить повреждение, уменьшить сухость и шелушение. У недоношенных детей нормальный уровень потоотделения возникает только к концу первого месяца жизни, что может приводить к гипертермии и мацерации кожи. Апокринные потовые железы у детей раннего возраста лишены протоков и не функционируют, активность их начинается только в период полового созревания. Уровень NMF у детей первого года жизни ниже, чем у взрослых, поэтому уровень гидратации рогового слоя эпидермиса менее зависит от NMF и поддерживается за счет тонкого рогового слоя, плотной структуры микрорельефа и высокой скорости дифференцировки и десквамации кератиноцитов. Показатель кислотности кожи детей раннего возраста сдвинут в щелочную сторону (от 6,2 до 7,5), что обусловлено низким содержанием NMF, незрелостью ферментативной системы рогового слоя и отсутствием сформированной нормальной микрофлоры, и достигает уровня кислотности кожи взрослых (5,0–5,5) к 3 мес. жизни [3, 4].

Сальных желез у детей раннего возраста в 4–8 раз больше, чем у взрослых, но морфологически они не отличаются от структуры взрослых и имеют большие размеры, их много на лице, волосистой части головы, спине и промежности. У новорожденных нередко наблюдается гиперпродукция секрета сальных желез, что вызвано влиянием материнских гормонов и может способствовать развитию младенческого себорейного дерматита и появлению милиумов. На втором году жизни функция сальных желез снижается и возобновляется в пубертатном периоде [5, 6].

Кожа выполняет свои многочисленные функции: барьерно-защитную, иммунную, рецепторную, терморегуляторную, секреторную, экскреторную, дыхательную,

резорбционную, метаболическую и эндокринную. Барьерно-защитная функция обеспечивается роговым слоем эпидермиса, препятствующего проникновению во внутреннюю среду организма токсических и микробных агентов и потере воды, а также меланином, синтезированным меланоцитами, защищающим от неблагоприятных воздействий ультрафиолетового излучения.

Иммунная функция кожи осуществляется факторами врожденного и приобретенного иммунитета. В эпидермисе располагаются клетки Лангенгарса (внутриэпидермальные макрофаги), клетки Гринштейна (разновидность тканевых макрофагов) и кератиноциты, синтезирующие противовирусные цитокины. Клетки Лангенгарса и Гринштейна выполняют фагоцитарную и антигенпрезентирующую функции. Из капиллярного русла в кожу под действием провоспалительных медиаторов (хемокинов и цитокинов) мигрируют нейтрофилы, эозинофилы и базофилы, осуществляя местную иммунную защиту, при этом у детей раннего возраста бактерицидная активность нейтрофилов развита недостаточно, что повышает чувствительность кожи к инфекционным агентам. Т-лимфоциты (CD4+ и CD8+) кожи обеспечивают иммунную защиту по отношению к инфекционным агентам и онкогенным факторам.

Множество разнообразных рецепторов кожи делает ее сложным органом чувств, так, на 1 см² располагается в среднем 25 тактильных, 150–200 болевых, 10–13 холодовых и 1–2 тепловых рецепторов. Поэтому, особенно у новорожденных, кожа имеет основное значение в процессе приспособления к условиям окружающей среды. Кожа совместно с потовыми железами участвует в процессах терморегуляции и газообмена, около 80% вырабатываемого в организме тепла выделяется через кожу посредством испарения, теплопроводения и теплоизлучения. У взрослых через кожу осуществляется 1–2% всего газообмена, а у детей интенсивность кожного дыхания в 8 раз больше в сравнении с взрослыми.

Резорбтивная функция кожи осуществляется за счет проникновения через нее жирорастворимых веществ и соединений с малой молекулярной массой, а экскреторная – за счет выведения через сальные и потовые железы токсических веществ, метаболитов, избытка воды и солей. Под действием ультрафиолетовых лучей в коже синтезируется витамин D, кератиноциты рогового слоя синтезируют эпидермальный тимопоэтин, стимулирующий фактор, идентичный строению и функциям тимопоэтина, в базальном, шиповатом и зернистом слоях эпидермиса секретируется мет-энкефалин, являющийся эндогенным лигандом – агонистом опиоидных рецепторов, в подкожно-жировой клетчатке образуется лептин, все это позволяет считать кожу органом, осуществляющим эндокринные функции [7, 8].

Рассмотренные выше анатомо-физиологические особенности кожи детей раннего возраста могут приводить к возникновению как физиологических состояний (физиологическое шелушение, эритема новорожденных, телеангиоэктазии, синие (монгольские или монголоидные) пятна, сальный ихтиоз, милиумы), не требующих лечения,

так и пограничных изменений кожи (потница, токсическая эритема), при которых потребуется медицинское вмешательство [8–10].

При atopическом дерматите (АД) все вышеуказанные особенности детской кожи сочетаются еще и с дефектом эпидермального барьера, в основе которого лежит недостаток важных межклеточных липидов рогового слоя, неадекватное соотношение липидных соединений (холестерин, незаменимые жирные кислоты, керамиды), дефекты филагрина. Это приводит к еще большей трансэпидермальной потере воды, ксерозу, микротрещинам эпидермиса, что, в свою очередь, вызывает прямую активацию клеток Лангерганса и нервных окончаний аллергенами и неспецифическими раздражителями окружающей среды. Дополнительное нарушение барьерной функции кожи у детей с АД способствует еще большему проникновению аллергенов в кожу, форсированию воспалительного процесса, повышению риска вторичного инфицирования [11–13].

СМЯГЧАЮЩИЕ СРЕДСТВА/ЭМОЛЕНТЫ

Использование высококачественных смягчающих средств (эмоленов) является важной частью базовой терапии детей с АД, предотвращающей развитие обострений и снижающей потребность в противовоспалительных топических препаратах, таких как топические глюкокортикостероиды (ТГКС) и топические ингибиторы кальциневрина [14].

Большинство из них содержат увлажняющие компоненты, способствующие гидратации рогового слоя (такие как мочевины или глицерин), и окклюзионные компоненты, уменьшающие трансэпидермальную потерю воды (например, вазелин). Выбирая увлажняющее средство, необходимо учитывать не только структурные и функциональные особенности детской кожи, но и возраст ребенка. Следует отметить, что у детей в возрасте до 5 лет глицерин в качестве увлажняющего средства в эмолентах обычно переносится лучше, чем мочевины. Необходимо избегать использования смягчающих средств с мочевиной по уходу за кожей в младенческом возрасте, т. к. она может вызвать раздражение чувствительной кожи. В то же время мочевины являются хорошим смягчающим ингредиентом и могут быть рекомендованы детям старшего возраста в концентрации 5% или меньше. Пропиленгликоль в составе поликомпонентных увлажняющих средств часто вызывает раздражительный контактный дерматит у детей младше двух лет и не рекомендован к использованию в этой возрастной группе [12, 15].

Смягчающие средства, содержащие танин- и битуминосульфонат аммония (ихтаммол), напротив, могут быть полезным дополнением к базовой схеме лечения, особенно при легких формах заболевания или если лечение ТГКС невозможно с точки зрения пациента, например при стероидофобии [16].

Детям с АД рекомендуется регулярное ежедневное использование эмоленов с частотой не менее двух раз в день как самостоятельно, так и после принятия ванны

в достаточно большом объеме не менее 250 мл/нед. Однако опубликованы исследования, показывающие, что нанесение эмоленов на сухую кожу имеет более продолжительное действие. Смягчающие масла для ванн и специальные эмульсии вместо мыла для купания детей также должны быть рекомендованы [17–19].

Структурно-функциональные особенности кожи определяют и тот факт, что дети имеют больший риск развития контактной аллергии на компоненты средств по уходу за кожей. Наиболее распространенной является сенсibilизация замедленного типа к эмульгаторам, консервантам и отдушкам, в связи с чем детям, особенно с аллергическими заболеваниями кожи, лучше рекомендовать простейшие составы смягчающих средств с наименьшим количеством ингредиентов. Смягчающие средства, содержащие потенциально аллергенные растительные белки арахиса, овса или пшеницы, не должны использоваться у детей, особенно до 2-летнего возраста, тогда как безбелковые растительные экстракты являются безопасными. Использование растительных масел в чистом виде (например, кокосового масла) вместо эмоленов помимо дополнительной аллергенной нагрузки еще и увеличивает трансэпидермальную потерю воды, усиливает сухость кожи и поэтому не рекомендуется [20, 21].

Во время обострения уход за кожей имеет свои особенности. При выраженном обострении АД необходимо сначала назначить активное противовоспалительное лечение и только потом продолжить совместное применение эмоленов, т. к. увлажняющие средства, наносимые на участки активного воспаления в коже, обычно плохо переносятся, вызывая такие сенсорные побочные эффекты, как жжение, покалывание или зуд. В то же время использование только смягчающих средств во время обострений без достаточной местной противовоспалительной терапии сопряжено со значительным риском распространения бактериальной или вирусной инфекции при АД, что необходимо тщательно разъяснять родителям [22–25].

ТОПИЧЕСКИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Наружная терапия с использованием ТГКС является обязательной и важной частью комплексного лечения дерматозов у детей, таких как atopический дерматит, экзема, псориаз, контактный дерматит. Как правило, они являются стандартом, с которым сравнивают другие противовоспалительные препараты для местного применения. ТГКС действуют на множество иммунных клеток, включая Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги и дендритные клетки, препятствуя процессингу антигена и подавляя высвобождение провоспалительных цитокинов.

Правильное и своевременное назначение ТГКС способствует достижению положительной динамики и контроля над заболеванием при минимальных побочных эффектах и зависит от трех основных принципов: достаточной активности препарата, дозировки и правильного применения. В связи с этим выбор ТГКС осуществляется с учетом степени тяжести обострения, локализации пора-

жения, возраста ребенка, активности препарата и способа его нанесения [12].

В зависимости от способности ТГКС связываться с рецепторами, блокировать активность ферментов и уменьшать образование провоспалительных медиаторов, с учетом концентрации действующего вещества и по силе действия ТГКС принято делить на классы активности. По степени активности принято выделять 7 классов: от I (очень сильный) до VII (слабый) по данным S Jacob, T. Stieele [26]. Европейская классификация по Miller & Munro делит ТГКС на 4 класса: слабые (класс I); средней силы (класс II); сильные (класс III) и очень сильные (класс IV). Анатомо-физиологические особенности детской кожи диктуют в первую очередь учитывать возрастные ограничения применения ТГКС разных классов (табл. 1).

● **Таблица 1.** Классификация топических глюкокортикостероидов по степени активности (с доп. [26])

● **Table 1.** Classification of topical glucocorticosteroids by degree of activity (with add. [26])

Международное непатентованное название	Возраст
I класс (степень активности – очень сильные)	
Клобетазол 0,05%, крем, мазь	С 1 года
Бетаметазон (бетаметазона дипропионат) 0,05%, крем и мазь	С 6 мес.
II класс (степень активности – сильные)	
Мометазон (мометазона фуруат) 0,1%, мазь, крем, раствор	С 2 лет
Триамцинолона ацетонид 0,5%, мазь	С 2 лет
III класс (степень активности – сильные)	
Бетаметазон (бетаметазона валерат) 0,01%, мазь	С 6 мес.
Флутиказон (флутиказона пропионат) 0,005%, мазь	С 6 мес.
IV класс (степень активности – средней силы)	
Флуоцинолона ацетонид 0,025%, мазь	С 2 лет
Мометазон (мометазона фуруат) 0,1%, мазь, крем, раствор	С 2 лет
Триамцинолона ацетонид 0,025%, мазь	С 2 лет
Метилпреднизолона ацепонат 0,1%, жирная мазь, мазь, крем, эмульсия	С 4 мес.
V класс (степень активности – средней силы)	
Бетаметазон (бетаметазона валерат) 0,01%, крем	С 6 мес.
Гидрокортизон (гидрокортизона бутират) 0,1%, мазь, крем	С 6 мес.
Флуоцинолона ацетонид 0,025%, крем, гель	С 2 лет
VI класс (степень активности – средней силы)	
Алклометазон (алклометазона дипропионат) 0,05%, мазь, крем	С 6 мес.
Флутиказон (флутиказона пропионат) 0,005%, крем	С 6 мес.
VII класс (степень активности – слабая)	
Гидрокортизон (гидрокортизона ацетат) 0,5%, 1%, мазь	С 2 лет
Преднизолон 0,5%, мазь	С 1 года

В период обострения заболевания предпочтительно назначение ТГКС средней или сильной активности, при этом использование коротких курсов (3 дня) сильнодействующих топических стероидов у детей столь же эффективно и безопасно, как и длительное применение (7 дней) слабых. По данным исследователей, сильные ТГКС, применяемые при обострениях дерматозов, не только демонстрируют высокую клиническую эффективность, купируя симптомы заболевания, но и максимально быстро восстанавливают целостность эпидермального барьера, снижая тем самым системную абсорбцию препарата [27–29].

Не следует применять очень сильные ТГКС (клобетазол) у детей до 14 лет. Несмотря на то что инструкция разрешает применение клобетазола с возраста 1 года, это может быть допустимо только при тяжелом течении дерматозов у детей, рефрактерном к другим топическим препаратам. Исключено применение высокопотентных ТГКС на чувствительных участках кожи, таких как лицо, шея, крупные складки [27].

Важно контролировать длительность непрерывного курса ТГКС, которая должна, с одной стороны, быть достаточной для достижения терапевтического эффекта, но в то же время для наибольшей безопасности минимизирована настолько, насколько позволяет клиническая ситуация. Непрерывный курс ТГКС у детей не должен превышать 2 нед., и при существенном уменьшении интенсивности клинических проявлений заболевания рекомендовано постепенное уменьшение частоты нанесения.

Кратность нанесения ТГКС рекомендуется определять особенностями фармакокинетики стероида. Например, метилпреднизолона ацепонат и мометазона фуруат рекомендуется применять 1 раз в сутки, флутиказон – 1–2 раза в сутки, гидрокортизон 2–3 раза в сутки. Следует помнить, что повышение рекомендуемой кратности дозирования может привести к возрастанию риска побочных стероидных реакций, а не к потенцированию клинической эффективности.

Способ определения необходимого количества стероида с помощью выдавливания на кончик фаланги пальца – Fingertipunit (FTU) – полезный инструмент для обучения родителей правильному количеству местных кортикостероидов для использования. Он определяется как количество стероидного препарата, выдавленное из тубы, которое проходит вдоль указательного пальца взрослого до первой складки. Этой дозы топического средства достаточно для нанесения на кожу двух ладоней взрослого человека. В табл. 2 показано необходимое дозирование (FTU) для детей в возрасте от трех месяцев до 10 лет на различные участки тела [30].

Необходимо учитывать и более активное проникновение ТГКС на участках кожи с изменением барьерных свойств (экзематизация, шелушение, расчесы). Не следует применять на эти зоны мажевые основы, т. к. они улучшают абсорбцию действующего вещества и, следовательно, обладают более выраженным действием, чем кремы и лосьоны. Окклюзионные повязки также значительно (до 100 раз) увеличивают абсорбцию и активность ТГКС [31, 32].

● **Таблица 2.** Дозирование (в FTU) нанесения топических стероидов у детей
 ● **Table 2.** Dosing (FTU) of topical steroid application in children

Возраст	Нога и ступня	Передняя поверхность туловища	Задняя поверхность туловища	Рука и кисть	Лицо и шея
3–6 мес.	1,5	1	1,5	1	1
1–2 года	2	2	3	1,5	1,5
3–5 лет	3	3	3,5	2	1,5
6–10 лет	4,5	3,5	5	2,5	2

Максимальная осторожность в отношении высокоактивных ТГКС необходима при лечении участков тонкой кожи (например, лица, шеи и других кожных складок), где наблюдается большая пенетрация и более высокая вероятность системного всасывания. Анатомические различия во всасывании (общая абсорбированная доза со всей площади поверхности тела, %) таковы: подошвенная поверхность ступни – 0,14; ладонная поверхность – 0,83; предплечье – 1,0; голова – 3,5; лоб – 6,0; область нижней челюсти – 13; поверхность гениталий – 42. Топические формы с большим содержанием жира в основе создают дополнительный эффект окклюзии, в связи с этим на участки кожи с активным всасыванием рекомендованы кремы или лосьоны. Необходимо с особой осторожностью подходить к выбору ТГКС при локализации поражений на лице, шее, поверхности гениталий и крупных складках, отдавая предпочтение препаратам с сильным противовоспалительным действием, низкой биодоступностью, быстрым началом действия, минимальными побочными эффектами. ТГКС, обладающие такими свойствами, позволяют проводить необходимый по длительности курс местной противовоспалительной терапии у детей с минимальным риском [33].

В последние годы на фармацевтическом рынке появились ТГКС, полученные благодаря методике микронизации – технологии уменьшения размера частиц, при которой их распределение по размерам составляет менее 10 мкм, благодаря чему действующее вещество легче и быстрее проникает к очагу воспаления, пролонгируется действие, снижается риск побочных эффектов [34]. Микронизированная форма является уникальным преимуществом метилпреднизолона ацепоната среди всех представителей сильных ТГКС.

В отечественной и зарубежной литературе недостаточно исследований по безопасности использования ТГКС у детей младше 2 лет, а данные о безопасности долгосрочной терапии в более старшем возрасте ограничены ТГКС низкой и средней активности. В связи с этим в педиатрической практике эта группа препаратов рекомендована преимущественно для лечения обострений дерматозов, в то время как для длительной топической терапии, особенно при локализации в чувствительных зонах, рекомендовано отдавать предпочтение препаратам других фармакологических групп [35, 36].

В позиционных документах последних лет четко обозначено, что самый конструктивный способ снижения курсовой нагрузки ТГКС и тем самым уменьшения риска побочных эффектов является не отказ от их применения, а, напротив, раннее назначение во время обострений коротким курсом с последующим сокращением кратности их применения или переходом на другие средства наружной терапии [12, 37].

Хорошим соотношением эффективности и безопасности обладают ТГКС с высокой липофильностью, высоким уровнем связывания и активации рецепторов глюкокортикоидов, а также быстрым метаболическим обменом в коже. По данным исследования A. Roeder et al., флутиказона пропионат в форме 0,05%-ного крема и 0,005%-ной мази демонстрирует низкий потенциал кожных и системных побочных эффектов даже в чувствительных зонах, таких как лицо, веки и интертригинозные области. Среди педиатрических пациентов с атопической экземой флутиказона пропионат оказался безопасным и эффективным [38].

Российский опыт применения 0,1%-ного метилпреднизолона ацепоната длительностью от 7 до 21 дней у 60 детей различных возрастных групп при распространенном АД, в т. ч. с локализацией на лице и шее, показал хорошую эффективность, оцениваемую по динамике индекса SCORAD, переносимость и отсутствие побочных эффектов [39].

Еще одно наблюдательное исследование ТГКС в педиатрической популяции не выявило истончения кожи в исследуемой группе, которую сравнивали с контрольной группой того же возраста, не использующей ТГКС. Среднее время лечения составляло 10 мес. 93% пациентов использовали сильнодействующие кортикостероиды местного действия, в т. ч. в зонах с чувствительной кожей, и единственным отмеченным побочным эффектом была легкая телеангиэктазия [40].

В 2018 г. были опубликованы результаты систематического обзора по изучению эффективности и безопасности топического лечения псориаза у детей, в т. ч. с использованием ТГКС. По результатам анализа 13 статей с использованием базы данных MEDLINE никаких серьезных побочных реакций применения ТГКС зарегистрировано не было, тогда как эффективность лечения составила 72,7% [41].

В систематическом обзоре проанализированы результаты 12 исследований (3 открытых исследования, 9 отчетов о клинических случаях) о лечении псориаза половых органов у 126 младенцев и детей, в т. ч. с использованием ТГКС средней и высокой активности, показавших хорошую переносимость без каких-либо серьезных побочных эффектов [42].

Представляем свой опыт клинических наблюдений использования топической терапии в лечении дерматозов сложных локализаций у детей: крема Комфодерм К (метилпреднизолона ацепонат с керамидами в основе, далее – МПА) 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.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Девочка М., 2 года, с родителями на приеме у аллерголога с жалобами на зудящие высыпания на лице. Общие жалобы, со слов мамы, на эмоциональную лабильность, плохой сон.

Анамнез болезни: первые проявления заболевания отмечают с 2-месячного возраста, когда впервые появились элементы на коже шеи и лица. С 5-месячного возраста в поликлинике по месту жительства установлен диагноз «атопический дерматит». В лечении использовали увлажняющие средства, топические глюкокортикостероидные препараты. Последнее ухудшение около месяца после перенесенной респираторной инфекции.

Анамнез жизни: ребенок от второй беременности. Роды произошли в срок путем кесарева сечения. Оценка по шкале Апгар при рождении составила 8/9 баллов. Масса тела при рождении – 3 200 г, длина тела – 51 см. Выписана из родильного дома на седьмые сутки. На грудном вскармливании находилась до 5 мес., затем в связи с гипогалактией у матери переведена на прием адаптированной смеси. Хронических заболеваний не отмечают, на учете у узких специалистов не состоят.

● **Рисунок 1.** Пациентка М., 2 года, atopический дерматит (высыпания на лице) до лечения

● **Figure 1.** Patient M., 2 years old, atopic dermatitis (rash on the face) before treatment



● **Рисунок 2.** Пациентка М., 2 года, atopический дерматит (высыпания на лице) на 7-й день лечения кремом Комфодерм К на элементы высыпания и специальным кремом Сенсодерм

● **Figure 2.** Patient M., 2 years old, atopic dermatitis (rash on the face) on the 7th day of treatment with Comfoderm K cream on the elements of the rash and a special Sensoderm cream



Объективный статус: общее состояние удовлетворительное. Девочка нормостенического телосложения, умеренного питания. Кожные покровы нормальной окраски, сухие. Костно-мышечная и мышечная системы без особенностей. Лимфатические узлы не пальпируются. Органы дыхания: частота дыхательных движений 12 в мин, хрипов в легких нет; сердечно-сосудистая система: тоны ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 62 уд/мин. АД 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул и диурез в норме.

Локальный статус: патологический процесс на коже носит ограниченный и симметричный характер, локализуется преимущественно в области обеих щек (рис. 1). Проведено диагностическое обследование:

Лабораторное исследование. Анализ крови на маркеры гепатита В и С отрицательный. Общий анализ крови: гемоглобин 120 г/л; лейкоциты $5,9 \times 10^9$ г/л; лимфоциты 24,2%, эозинофилы – 2%, тромбоциты 231×10^9 /л; СОЭ 5 мм/ч. Биохимический анализ крови: глюкоза крови 5,1 ммоль/л; общий билирубин 6,61 ммоль/л; АСТ 18 ЕД/л; АЛТ 19 ЕД/л; холестерин 3,4 г/л; общий белок 82 г/л; мочевины 4,1 ммоль/л; креатинин 39 мкмоль/л, общий белок 65 г/л. Общий анализ мочи: цвет желтый, относительная плотность 1020, рН 5, белок и глюкоза отрицательные; лейкоциты 1–2 в поле зрения; эпителий единично в поле зрения. Общий Ig E – 42 МЕ/мл.

Кал на яйца глистов – отрицательно. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости – без патологии. Флюорография легких без патологии.

Аллергологом выставлен диагноз «атопический дерматит, ограниченная форма, средней степени тяжести, обострение».

Рекомендовано: на очаги на лице – крем Комфодерм К (метилпреднизолон ацепонат + керамида в составе основы) 1 раз в день в течение 7 дней, а также специальный крем Сенсодерм два раза в день.

При повторном визите через 7 дней на коже отмечается существенное улучшение (рис. 2) в виде практически полного купирования эритемы, значительного уменьшения зуда, выраженного купирования явлений инфильтрации и лихенизации. Рекомендовано продолжить уход за кожей кремом или эмульсией Сенсодерм до 1 мес. 1 раз в день.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Мальчик К., 4 года, житель Барнаула. Его родители обратились на амбулаторный прием к дерматологу с жалобами ребенка на высыпания на волосистой части головы и за обеими ушными раковинами.

Анамнез болезни: высыпания на коже головы появились около года назад, спустя 5–6 мес. высыпания появились и в заушной складке. Лечение не получали, к врачам не обращались.

Анамнез жизни: из сопутствующих заболеваний перинатальные респираторные инфекции (4–5 раз в год), у папы псориаз.

Объективно. Общее состояние удовлетворительное. Костно-мышечная система без патологии. Лимфатические узлы не пальпируются. Органы дыхания: частота дыхательных движений 12 в мин, хрипов нет; сердечно-сосудистая система: тоны ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 71 уд/мин. АД 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень не пальпируется. Стул, диурез в норме.

Локальный статус. Процесс носит локализованный симметричный характер на волосистой части головы, где имеется несколько элементов, а также за обеими ушными раковинами, и единичная бляшка в области полового члена. Морфологические элементы представлены очаговой эритемой с инфильтрацией в основании с четкими границами и обильным шелушением. В заушной области трещины, мокнутие (рис. 3, 4).

На основании типичной клинической картины и данных анамнеза дерматологом впервые диагностирован бляшечный псориаз, прогрессирующая стадия.

Рекомендовано: на высыпания за ушными раковинами и на половом члене крем метилпреднизолона ацепонат два раза в день – 10 дней, затем перейти на однократное нанесение в день еще 5 дней, и специальный крем Сенсадерм 1–2 раза в день длительно.

При повторном визите через 10 дней на коже отмечается значительное улучшение (рис. 5, 6) в виде полного отсутствия воспаления и зуда, эпителизация трещин. Рекомендовано продолжить уход за кожей кремом или эмульсией Сенсадерм 1 раз в день длительно.

● **Рисунок 3.** Пациент К., 4 года, псориаз (высыпания в заушной складке) до лечения

● **Figure 3.** Patient K., 4 years old, psoriasis (a rash in the fold behind the ear) before treatment



● **Рисунок 5.** Пациент К., 4 года, псориаз (высыпания в заушной складке) на 10-й день лечения кремом метилпреднизолона ацепонат

● **Figure 5.** Patient K., 4 years old, psoriasis (rash in the fold behind the ear) on the 10th day of treatment with methylprednisolone aceponate cream



● **Рисунок 4.** Пациент К., 4 года, псориаз (высыпания на пенисе) до лечения

● **Figure 4.** Patient K., 4 years old, psoriasis (rash on the penis) before treatment



● **Рисунок 6.** Пациент К., 4 года, псориаз (высыпания на пенисе) на 10-й день лечения кремом метилпреднизолона ацепонат

● **Figure 6.** Patient K., 4 years old, psoriasis (rash on the penis) on the 10th day of treatment with methylprednisolone aceponate cream



КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3

Мальчик С., 7 лет, обратился с мамой на прием аллерголога с жалобами на зудящие высыпания в области век.

Анамнез болезни: первые проявления заболевания отмечают около 2 мес. Мальчик занимается в секции спортивного плавания 2–3 раза в неделю, на занятиях использует водозащитные очки для плавания. В лечении применяли Фенистил гель и увлажняющие средства, без эффекта.

Анамнез жизни: хронических заболеваний не отмечает, на учете у узких специалистов не состоит.

Объективный статус: общее состояние удовлетворительное. Мальчик нормостенического телосложения, умеренного питания. Кожные покровы обычной окраски, обычной влажности. Костно-мышечная и мышечная системы без особенностей. Лимфатические узлы не паль-

пируются. Органы дыхания: частота дыхательных движений 16 в мин, хрипов в легких нет; сердечно-сосудистая система: тоны ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 65 уд/мин, АД 117/63 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул, диурез в норме.

Локальный статус: патологический процесс на коже век носит ограниченный и симметричный характер, локализуется преимущественно в периорбитальной области, больше слева, и представлен эритемой с четкими границами и умеренным шелушением (рис. 7). Проведено диагностическое обследование.

Лабораторное исследование. Общий анализ крови: гемоглобин 121 г/л; лейкоциты $4,1 \times 10^9$ /л; лимфоциты 23,9%, эозинофилы – 2%, тромбоциты 223×10^9 /л; СОЭ 4 мм/ч.

● **Рисунок 7.** Пациент С., 7 лет, аллергический дерматит век (высыпания в области нижнего века) до лечения

● **Figure 7.** Patient S., 7 years old, allergic dermatitis (rash in the lower eyelid) before treatment



● **Рисунок 8.** Пациент С., 7 лет, аллергический дерматит век (высыпания в области нижнего века) на 7-й день лечения кремом Комфодерм К и специальным кремом Сенсодерм

● **Figure 8.** Patient S., 7 years old, allergic dermatitis (rash in the lower eyelid) on the 7th day of treatment with Comfoderm K cream on the elements of the rash and a special Sensoderma cream



Биохимический анализ крови: глюкоза крови 5,1 ммоль/л; общий билирубин 6,23 ммоль/л; АСТ 20 ЕД/л; АЛТ 19 ЕД/л; холестерин 2,9 г/л; общий белок 81 г/л; мочевины 4,6 ммоль/л; креатинин 35 мкмоль/л, общий белок 61 г/л. Общий анализ мочи: цвет желтый, относительная плотность 1021, pH 6, белок и глюкоза отрицательные; лейкоциты 1–2 в поле зрения; эпителий единично в поле зрения.

Учитывая данные анамнеза и клиническую картину, аллергологом выставлен диагноз «аллергический дерматит век».

Рекомендовано: на очаги на веках – крем Комфодерм К (метилпреднизолона ацепонат + керамиды в составе основы) 1 раз в день – 5 дней, затем специальный крем Сенсодерм 1 раз в день.

При повторном визите через 7 дней на коже отмечается существенное улучшение (рис. 8) в виде купирования эритемы в области левого века. Рекомендовано продолжить уход за кожей кремом или эмульсией Сенсодерм 1 раз в день.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, кожные покровы детей, имея свои анатомо-физиологические особенности, обеспечивают как больший риск возникновения заболеваний кожи, так и требуют пристального внимания при назначении наружной терапии, особенно при нанесении ТГКС на участки кожи сложных локализаций (лицо, шея, кожные складки, область половых органов). Особенности использования ТГКС у детей при локализации очагов на чувствительных участках кожи являются: использование только при обострении коротким курсом; применение в форме эмульсии или крема; исключение нанесения под окклюзионные повязки, применять ТГКС совместно с эмолянтами с физиологическими липидами. Врачам, занимающимся терапией дерматозов у детей, следует с особой ответственностью подходить к выбору препаратов для наружной терапии, учитывая ограниченное количество исследований по вопросам безопасности ТГКС, применяемых на чувствительных участках кожи. Метилпреднизолона ацепонат крем может быть препаратом выбора для лечения стероидчувствительных дерматозов у детей и может применяться даже на чувствительных участках кожи.

Поступила / Received 17.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 05.10.2021
Принята в печать / Accepted 06.10.2021

Список литературы

1. Цыбулевский А.Ю., Дубовая Т.К. Кожа: морфология, гистохимия, гистофизиология. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2021;11(1):37–42. Режим доступа: <http://www.ma.cfuv.ru/docs/256600/КЖЭКМ%20том%2011%20№1.pdf>.
2. Шарова Н.М. Подходы к лечению и профилактике пеленочного дерматита. *Медицинский совет*. 2018;(11):27–30. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-11-27-30>.
3. Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А., Савелова А.А., Федоров Д.В., Опрятин Л.А., Ахмад В. Особенности формирования эпидермального барьера в развитии атопического фенотипа у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2019;18(5):386–392. <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i5.2064>.
4. Мурашкин Н.Н., Савелова А.А., Иванов Р.А., Федоров Д.В., Опрятин Л.А., Ахмад В. Современные представления о роли эпидермального барьера в развитии атопического фенотипа у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2019;18(5):386–392. <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i5.2064>.
5. Кешинян Е.С., Сахарова Е.С., Афанасьева Н.В. Консультирование по уходу за кожей детей первых лет жизни. *Медицинский совет*. 2018;(17):47–49. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-47-49>.
6. Тамразова О.Б., Заславский Д.В. Заболевания сальных желез у детей грудного возраста. *Медицинский совет*. 2019;(2):152–160. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-152-160>.
7. Захарова И.Н., Пшеничникова И.И., Мачнева Е.Б. Правильный уход за кожей новорожденных и детей раннего возраста: что нужно знать педиатру. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2016;(1):24–30. Режим доступа: <https://pediatria.orscience.ru/2658-6630/issue/view/3414>.
8. Старостина Л.С. Уход за кожей детей грудного возраста. Профилактика пеленочного дерматита. *Медицинский совет*. 2020;(1):41–49. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-41-49>.
9. Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н., Тамразова О.Б., Букин С.С. Эритродермии у новорожденных и детей грудного возраста: дифференциальная диагностика и терапевтическая тактика. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2020;(3):29–34. Режим доступа: <https://pediatria.orscience.ru/2658-6630/article/view/57084>.
10. Позднякова О.Н., Решетникова Т.Б., Бычков С.Г. Структура заболеваемости дерматозами новорожденных и детей грудного возраста с отягощенным соматическим анамнезом. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019;(4):81–86. <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-4-81-86>.
11. Weidinger S., Illig T., Baurecht H., Irvine A.D., Rodriguez E., Diaz-Lacava A. et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):214–219. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.05.004>.
12. Wollenberg A., Christen-Zäch S., Taieb A., Paul C., Thyssen J.P., de Bruin-Weller M. et al. European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2717–2744. <https://doi.org/10.1111/jdv.16892>.
13. Ковалева Ю.С., Зяблицкая Н.К., Оробей М.В., Бишевская Н.К. Комбинированная патогенетическая терапия аллергических дерматозов у детей.

- Медицинский совет. 2021;(8):28–38. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-8-28-38>.
14. Akerström U, Reitamo S, Langeland T, Berg M, Rustad L, Korhonen L. et al. Comparison of Moisturizing Creams for the Prevention of Atopic Dermatitis Relapse: A Randomized Double-blind Controlled Multicentre Clinical Trial. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(5):587–592. <https://doi.org/10.2340/00015555-2051>.
 15. Wollenberg A, Barbarot S, Biebert 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. <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>.
 16. Boyd A.S. Ichthammol revisited. *Int J Dermatol*. 2010;49(7):757–760. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04551.x>.
 17. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taieb A., Werfel T, Oranje A. et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(3):317–328. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03415.x>.
 18. Breternitz M, Kowatzki D, Langenauer M, Elsner P, Fluhr J.W. Placebo-controlled, double-blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic dermatitis: biophysical and clinical evaluation. *Skin Pharmacol Physiol*. 2008;21:39–45. <https://doi.org/10.1159/000111134>.
 19. Chiang C, Eichenfield L.F. Quantitative assessment of combination bathing and moisturizing regimens on skin hydration in atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(3):273–278. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2009.00911.x>.
 20. Simonsen A.B., Johansen J.D., Deleuran M., Mortz C.G., Skov L., Sommerlund M. Children with atopic dermatitis may have unacknowledged contact allergies contributing to their skin symptoms. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(3):428–436. <https://doi.org/10.1111/jdv.14737>.
 21. Wollenberg A., Fölster-Holst R., Saint Aroman M., Sampogna F., Vestergaard C. Effects of a protein-free oat plantlet extract on microinflammation and skin barrier function in atopic dermatitis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(1):1–15. <https://doi.org/10.1111/jdv.14846>.
 22. Draels Z.D., Feldman S.R., Berman B., Olivadoti M., Sierka D., Tallman A.M. et al. Tolerability of Topical Treatments for Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019;9(1):71–102. <https://doi.org/10.1007/s13555-019-0280-7>.
 23. Elias P.M., Wakefield J.S., Man M.Q. Moisturizers versus Current and Next-Generation Barrier Repair Therapy for the Management of Atopic Dermatitis. *Skin Pharmacol Physiol*. 2019;32(1):1–7. <https://doi.org/10.1159/000493641>.
 24. Wollenberg A., Wetzel S., Burgdorf W.H., Haas J. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(4):667–674. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.07.001>.
 25. Mason J.M., Carr J., Buckley C., Hewitt S., Berry P., Taylor J., Cork M. Improved emollient use reduces atopic eczema symptoms and is cost neutral in infants: before-and-after evaluation of a multifaceted educational support programme. *BMC Dermatol*. 2013;13:7. <https://doi.org/10.1186/1471-5945-13-7>.
 26. Jacob S.E., Steele T. Corticosteroid classes: a quick reference guide including patch test substances and cross-reactivity. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(4):723–727. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.12.028>.
 27. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. (ред.). *Атопический дерматит у детей*. М.: Педиатр; 2020. С. 22–26. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42744805>.
 28. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Вишнева Е.А. и др. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(3):279–294. <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i3.1566>.
 29. Walsh P., Aeling J.L., Huff L., Weston W.L. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppression by superpotent topical steroids. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29(3):501–503. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(08\)82011-7](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(08)82011-7).
 30. Mooney E., Rademaker M., Dailey R., Daniel B.S., Drummond C., Fischer G. et al. Adverse effects of topical corticosteroids in paediatric eczema: Australasian consensus statement. *Australas J Dermatol*. 2015;56(4):241–251. <https://doi.org/10.1111/ajd.12313>.
 31. Белоусова Т.А., Каиль М.В. Терапевтические возможности наружных глюкокортикостероидов в современной клинической практике. *Медицинский совет*. 2020;(12):36–45. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-12-36-45>.
 32. Воронина В.Р. Основные подходы к наружной терапии атопического дерматита у детей. *Практика педиатра*. 2016;(1):54–59. Режим доступа: <https://medi.ru/pp/2016/02/3449>.
 33. Eichenfield L.F., Tom W.L., Berger T.G., Krol A., Paller A.S., Schwarzenberger K. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):116–132. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.023>.
 34. Устинов М.В., Чаплыгин А.В. Микронизация и другие способы повышения эффективности и безопасности топических препаратов в дерматологии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(4):417–426. <https://doi.org/10.17116/kinderma201918041418>.
 35. Fishbein A.B., Mueller K., Lor J., Smith P., Paller A.S., Kaat A. Systematic Review and Meta-analysis Comparing Topical Corticosteroids With Vehicle/Moisturizer in Childhood Atopic Dermatitis. *J Pediatr Nurs*. 2019;47:36–43. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2019.03.018>.
 36. 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. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0607-9>.
 37. Eichenfield L.F., Hanifin J.M., Beck LA., Lemanske R.F.Jr., Sampson H.A., Weiss S.T., Leung D.Y. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics*. 2003;111(3):608–616. <https://doi.org/10.1542/peds.111.3.608>.
 38. Roeder A., Schaller M., Schäfer-Korting M., Korting H.C. Safety and efficacy of fluticasone propionate in the topical treatment of skin diseases. *Skin Pharmacol Physiol*. 2005;18(1):3–11. <https://doi.org/10.1159/000081680>.
 39. Ларькова И.А. Атопический дерматит у детей раннего возраста: эффективность и безопасность наружной противовоспалительной терапии. *Медицинский совет*. 2015;(14):77–80. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/364>.
 40. Hong E., Smith S., Fischer G. Evaluation of the atrophogenic potential of topical corticosteroids in pediatric dermatology patients. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(4):393–396. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2011.01445.x>.
 41. Kravvas G., Gholam K. Use of topical therapies for psoriasis: A systematic review. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(3):296–302. <https://doi.org/10.1111/pde.13422>.
 42. Beck K.M., Yang E.J., Sanchez I.M., Liao W. Treatment of Genital Psoriasis: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018;8(4):509–525. <https://doi.org/10.1007/s13555-018-0257-y>.

References

1. Cybulevskij A.Yu., Dubovaya T.K. Skin: morphology, histochemistry, histophysiology. *Krymskij zhurnal eksperimental'noj i klinicheskoy mediciny = Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2021;11(1):37–42. (In Russ.) Available at: <http://www.ma.cfuv.ru/docs/256600/KJKZKM%20tom%2011%20N1.pdf>.
2. Sharova N.M. Approaches to the treatment and prevention of diaper dermatitis. *Meditsinskiy совет = Medical Council*. 2018;(11):27–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-11-27-30>.
3. Murashkin N.N., Ivanov R.A., Savelova A.A., Fedorov D.V., Opryatin L.A., Ahmad V. Features of the formation of the epidermal barrier and the use of emollients in premature infants and young children. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2019;16(4):241–247. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v16i4.2054>.
4. Murashkin N.N., Savelova A.A., Ivanov R.A., Fedorov D.V., Opryatin L.A., Ahmad V. Modern ideas about the role of the epidermal barrier in the development of the atopic phenotype in children. *Voprosy sovremennoj pediatrii = Current Pediatrics*. 2019;18(5):386–392. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i5.064>.
5. Keshinyan E.S., Saharova E.S., Afanas'eva N.V. Consulting on skin care for children of the first years of life. *Meditsinskiy совет = Medical Council*. 2018;(17):47–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-47-49>.
6. Tamrazova O.B., Zaslavskij D.V. Diseases of the sebaceous glands in infants. *Meditsinskiy совет = Medical Council*. 2019;(2):152–160. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-152-160>.
7. Zaharova I.N., Pshenichnikova I.I., Machneva E.B. Proper skin care for newborns and young children: what a pediatrician needs to know. *Pediatriya. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum*. 2016;(1):24–30. (In Russ.) Available at: <https://pediatria.orscience.ru/2658-6630/issue/view/3414>.
8. Starostina L.S. Skin care for infants. Prevention of diaper dermatitis. *Meditsinskiy совет = Medical Council*. 2020;(1):41–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-41-49>.
9. Dmitrieva Yu.A., Zaharova I.N., Tamrazova O.B., Bukin S.S. Erythroderma in newborns and infants: differential diagnosis and therapeutic tactics. *Pediatriya. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum*. 2020;(3):29–34. (In Russ.) Available at: <https://pediatria.orscience.ru/2658-6630/article/view/57084>.
10. Pozdnyakova O.N., Reshetnikova T.B., Bychkov S.G. The structure of the incidence of dermatoses of newborns and infants with a burdened somatic history. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*. 2019;(4):81–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-4-81-86>.
11. Weidinger S., Illig T., Baurecht H., Irvine A.D., Rodriguez E., Diaz-Lacava A. et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):214–219. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.05.004>.
12. Wollenberg A., Christen-Zäch S., Taieb A., Paul C., Thyssen J.P., de Bruin-Weller M. et al. European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2717–2744. <https://doi.org/10.1111/jdv.16892>.
13. Kovaleva Yu.S., Zybalskaya N.K., Orabei M.V., Bishevskaya N.K. Combined pathogenetic therapy of allergic dermatoses in children. *Meditsinskiy совет = Medical Council*. 2021;(8):28–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-8-28-38>.

14. Akerström U, Reitamo S, Langeland T, Berg M, Rustad L, Korhonen L. et al. Comparison of Moisturizing Creams for the Prevention of Atopic Dermatitis Relapse: A Randomized Double-blind Controlled Multicentre Clinical Trial. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(5):587–592. <https://doi.org/10.2340/00015555-2051>.
15. 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. <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>.
16. Boyd A.S. Ichthammol revisited. *Int J Dermatol.* 2010;49(7):757–760. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04551.x>.
17. Darsow U., Wollenberg A., Simon D., Taieb A., Werfel T., Oranje A. et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(3):317–328. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03415.x>.
18. Breternitz M., Kowatzki D., Langenauer M., Elsner P., Fluhr J.W. Placebo-controlled, double-blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic dermatitis: biophysical and clinical evaluation. *Skin Pharmacol Physiol.* 2008;21:39–45. <https://doi.org/10.1159/000111134>.
19. Chiang C., Eichenfield L.F. Quantitative assessment of combination bathing and moisturizing regimens on skin hydration in atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2009;26(3):273–278. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2009.00911.x>.
20. Simonsen A.B., Johansen J.D., Deleuran M., Mortz C.G., Skov L., Sommerlund M. Children with atopic dermatitis may have unacknowledged contact allergies contributing to their skin symptoms. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(3):428–436. <https://doi.org/10.1111/jdv.14737>.
21. Wollenberg A., Fölster-Holst R., Saint Aroman M., Sampogna F., Vestergaard C. Effects of a protein-free oat plantlet extract on microinflammation and skin barrier function in atopic dermatitis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(1):1–15. <https://doi.org/10.1111/jdv.14846>.
22. Draeos Z.D., Feldman S.R., Berman B., Olivadoti M., Sierka D., Tallman A.M. et al. Tolerability of Topical Treatments for Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2019;9(1):71–102. <https://doi.org/10.1007/s13555-019-0280-7>.
23. Elias P.M., Wakefield J.S., Man M.Q. Moisturizers versus Current and Next-Generation Barrier Repair Therapy for the Management of Atopic Dermatitis. *Skin Pharmacol Physiol.* 2019;32(1):1–7. <https://doi.org/10.1159/000493641>.
24. Wollenberg A., Wetzel S., Burgdorf W.H., Haas J. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(4):667–674. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.07.001>.
25. Mason J.M., Carr J., Buckley C., Hewitt S., Berry P., Taylor J., Cork M. Improved emollient use reduces atopic eczema symptoms and is cost neutral in infants: before-and-after evaluation of a multifaceted educational support programme. *BMC Dermatol.* 2013;13:7. <https://doi.org/10.1186/1471-5945-13-7>.
26. Jacob S.E., Steele T. Corticosteroid classes: a quick reference guide including patch test substances and cross-reactivity. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(4):723–727. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.12.028>.
27. Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. *Atopic dermatitis in children.* Moscow: Pediatr; 2020. pp. 22–26. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42744805>.
28. Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A., Kubanova A.A., Il'ina N.I., Kurbachyova O.M., Vishnyova E.A. et al. Atopic dermatitis in children: modern clinical recommendations for diagnosis and therapy. *Voprosy sovremennoj pediatrii = Current Pediatrics.* 2016;15(3):279–294. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i3.1566>.
29. Walsh P., Aeling J.L., Huff L., Weston W.L. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppression by superpotent topical steroids. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29(3):501–503. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(08\)82011-7](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(08)82011-7).
30. Mooney E., Rademaker M., Dailey R., Daniel B.S., Drummond C., Fischer G. et al. Adverse effects of topical corticosteroids in paediatric eczema: Australasian consensus statement. *Australas J Dermatol.* 2015;56(4):241–251. <https://doi.org/10.1111/ajd.12313>.
31. Belousova T.A., Kail' M.V. Therapeutic possibilities of external glucocorticosteroids in modern clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;12(3):36–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-12-36-45>.
32. Voronina V.R. The main approaches to the external therapy of atopic dermatitis in children. *Praktika pediatrii = Pediatric Practice.* 2016;1(1):54–59. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/pp/2016/02/3449>.
33. Eichenfield L.F., Tom W.L., Berger T.G., Krol A., Paller A.S., Schwarzenberger K. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):116–132. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.023>.
34. Ustinov M.V., Chaplygin A.V. Micronization and other ways to improve the efficiency and safety of topical drugs in dermatology. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2019;18(4):417–426. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201918041418>.
35. Fishbein A.B., Mueller K., Lor J., Smith P., Paller A.S., Kaat A. Systematic Review and Meta-analysis Comparing Topical Corticosteroids With Vehicle/Moisturizer in Childhood Atopic Dermatitis. *J Pediatr Nurs.* 2019;47:36–43. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2019.03.018>.
36. 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. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0607-9>.
37. Eichenfield L.F., Hanifin J.M., Beck LA., Lemanske R.F.Jr., Sampson H.A., Weiss S.T., Leung D.Y. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics.* 2003;111(3):608–616. <https://doi.org/10.1542/peds.111.3.608>.
38. Roeder A., Schaller M., Schäfer-Korting M., Korting H.C. Safety and efficacy of fluticasone propionate in the topical treatment of skin diseases. *Skin Pharmacol Physiol.* 2005;18(1):3–11. <https://doi.org/10.1159/000081680>.
39. Larkova I.A. Atopic dermatitis in young children: efficacy and safety of topical anti-inflammatory therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2015;14(7):77–80. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/364>.
40. Hong E., Smith S., Fischer G. Evaluation of the atrophogenic potential of topical corticosteroids in pediatric dermatology patients. *Pediatr Dermatol.* 2011;28(4):393–396. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2011.01445.x>.
41. Kravvas G., Gholam K. Use of topical therapies for pediatric psoriasis: A systematic review. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(3):296–302. <https://doi.org/10.1111/pde.13422>.
42. Beck K.M., Yang E.J., Sanchez I.M., Liao W. Treatment of Genital Psoriasis: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2018;8(4):509–525. <https://doi.org/10.1007/s13555-018-0257-y>.

Информация об авторах:

Ковалева Юлия Сергеевна, д.м.н., заведующая кафедрой дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; julia_jsk@mail.ru

Оробей Мария Владимировна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; orobei77@mail.ru

Зяблицкая Надежда Константиновна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; oceann7@yandex.ru

Бишевская Наталья Константиновна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; bish_natasha@list.ru

Information about the authors:

Julia S. Kovaleva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology of the Altay State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, Altai Region, 656038, Russia; julia_jsk@mail.ru

Mariia V. Orobei, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology of the Altay State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, Altai Region, 656038, Russia; orobei77@mail.ru

Nadezhda K. Zyablitskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology of the Altay State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, Altai Region, 656038, Russia; oceann7@yandex.ru

Natalya K. Bishevskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children Diseases of the Altay State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, Altai Region, 656038, Russia; bish_natasha@list.ru

Использование местных кремов-репарантов при чувствительной и атопичной коже у детей

Т.В. Ковалевская-Кучерявенко, <https://orcid.org/0000-0001-5938-9290>, kucheryavenkoTV@niikim.ru

Клиника иммунопатологии Научно-исследовательского института фундаментальной и клинической иммунологии; 630075, Россия, Новосибирск, ул. Залесского, д. 2/1

Резюме

В последние десятилетия отмечается значимый рост аллергопатологии среди детского населения. Каждый пятый ребенок на педиатрическом приеме имеет аллергическое заболевание, или обладаетотягощенным аллергологическим анамнезом, или проявлениями атопической конституции. Также в последние годы в медицинской литературе все чаще встречается термин «чувствительная кожа». Это независимый синдром, проявляющийся в двух формах: объективной, при которой наблюдается клиника синдрома параллельно с заболеванием кожи, и субъективной, когда проявления синдрома возникают на здоровой коже. Основные проявления синдрома чувствительной кожи – это ощущения жжения, зуда и покалывания, а также утолщение и сухость кожи в ответ на воздействие факторов окружающей среды. Нередко чувствительная кожа ассоциирована с самой частой патологией кожи детского возраста – атопическим дерматитом. Такая ассоциация обязывает использовать на практике комбинированную наружную терапию. Топические глюкокортикостероиды в виде монотерапии или в комбинации с антибактериальными и/или антигрибковыми средствами призваны контролировать динамику воспаления, приводить к достижению и пролонгации ремиссии. Однако сочетание противовоспалительных средств с кремами-репарантами является более эффективным, т.к. усиливает процессы заживления поврежденной (эксфолированной) кожи.

В статье описаны клинические примеры лечения кожи у детей, имеющихотягощенный аллергоанамнез, страдающих атопическим дерматитом и синдромом чувствительной кожи. В терапии использовали восстанавливающие средства дерматокосметики на примере мультивосстанавливающего средства крема-репаранта. Клинические примеры показали высокую эффективность комбинации местных противовоспалительных средств и крема-репаранта. Такое сочетание приводило к более быстрому уменьшению сухости и зуда, интенсивности воспаления, способствовало скорому восстановлению поврежденных кожных покровов, повышало приверженность пациентов и родителей пациентов к лечению.

Ключевые слова: чувствительная кожа, атопический дерматит, аллергический дерматит, контактный дерматит, крем-репарант, топические глюкокортикостероиды

Для цитирования: Ковалевская-Кучерявенко Т.В. Использование местных кремов-репарантов при чувствительной и атопичной коже у детей. *Медицинский совет.* 2021;(17):205–210. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-205-210>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of topical reparative creams for sensitive and atopic skin in children

Tatyana V. Kovalevskaya-Kucheryavenko, <https://orcid.org/0000-0001-5938-9290>, kucheryavenkoTV@niikim.ru

The Clinic of the Immunopathology, Scientific Research Institute of Clinical Immunology; 2/1, Zalessky St., Novosibirsk, 630075, Russia

Abstract

In recent decades, there has been a significant increase in allergy pathology among the pediatric population. One in five children at a pediatrician's consultation has an allergic disease or has a history of allergy, or manifestations of an atopic constitution. Also, in recent years, the term «sensitive skin» has become increasingly common in the medical literature. It is an independent syndrome that manifests itself in two forms: objective, in which the syndrome clinic is observed in parallel with the skin disease, and subjective when the manifestations of the syndrome occur in healthy skin. The main manifestations of sensitive skin syndrome are burning, itching, and tingling sensations, as well as thickening and dryness of the skin in response to environmental factors. Often, sensitive skin is associated with the most common skin pathology of childhood - atopic dermatitis. This association obliges the use of combined external therapy in practice. Topical glucocorticosteroids in the form of monotherapy or combination with antibacterial and/or antifungal agents are designed to control the dynamics of inflammation and lead to the achievement and prolongation of remission. However, the combination of anti-inflammatory agents with reparative creams is more effective because it enhances the healing processes of the damaged skin.

The article describes clinical cases of skin treatment in children with a history of allergies, atopic dermatitis, and sensitive skin syndrome. The therapy used restorative agents of dermocosmetics in the example of reparative cream. Clinical examples showed high efficacy of the combination of topical anti-inflammatory agents and reparative cream. This combination led to a more rapid reduction of dryness and itching, the intensity of inflammation, contributed to the rapid recovery of damaged skin, increased adherence to treatment by patients and patient's parents.

Keywords: sensitive skin, atopic dermatitis, allergic dermatitis, contact dermatitis, reparative cream, topical glucocorticosteroids

For citation: Kovalevskaya-Kucheryavenko T.V. Use of topical reparative creams for sensitive and atopic skin in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):205–210. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-205-210>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одной из частых причин для обращения на прием к педиатру и аллергологу являются кожные высыпания. У детей с неотягощенным аллергологическим анамнезом причиной высыпаний зачастую является инфекция как самой кожи, так и системная – грибковая, вирусная, бактериальная или паразитарная. У детей-аллергиков высыпания чаще обусловлены неспецифическими раздражителями, контактными реакциями, сухостью и нарушением структуры кожных покровов.

Проблема сухой кожи и кожи, склонной к атопическим заболеваниям, ведущим из которых на сегодняшний день является атопический дерматит, является как никогда актуальной.

Атопический дерматит встречается во всех странах, у лиц обоего пола, среди детей распространенность составляет до 20% [1]. Кожа детей, страдающих атопическим дерматитом, отличается выраженной сухостью, неспецифической гиперреактивностью на действие триггерных раздражителей, повышенной восприимчивостью к различным микроорганизмам [2, 3].

Важно помнить, что кожа ребенка-атопика всегда имеет снижение барьерных функций, связанных с увеличением проницаемости эпидермального барьера, и характеризуется изменением структуры и состава липидного матрикса рогового слоя, снижением концентрации компонентов натурального увлажняющего фактора (NMF) и увеличением pH как в самом роговом слое, так и на поверхности кожи [4]. Все вышеуказанные особенности приводят к тому, что атопичная и сухая кожа склонна к частому раздражению и повреждению. Нередко дети с атопией демонстрируют синдром чувствительной кожи, который все чаще рассматривается как состояние возникновения неприятных ощущений (жжение, боль, зуд и покалывание; часть экспертов относит также и покраснение) в ответ на раздражители, которые обычно не должны провоцировать такие ощущения. Такими банальными стимулами являются температурные воздействия, ультрафиолет, ветер, моющие средства, трение. Чувствительная кожа может выглядеть нормально или сопровождаться эритемой [5]. Чувствительными могут быть все участки тела, но особенно лицо. Часть экспертов считает, что эритема не характерна для чувствительной кожи, а является проявлением основного дерматоза. Чувствительная кожа – это самостоятельный синдром, но он может быть связан с бронхиальной астмой и атопической предрасположенностью. Чувствительная кожа связана с увеличением проницаемости рогового слоя эпидермиса, транс-

эпидермальной потерей воды и снижением уровня керамидов [6].

В статье мы делимся собственным опытом применения восстанавливающих препаратов для лечения дерматозов у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом, синдромом чувствительной кожи и атопическим дерматитом на примере гаммы Цикапласт В5.

В состав средств входят: пантенол 5%, мадекассосид, комплекс медь – цинк – марганец, масло карите, глицерин, термальная вода La Roche-Posay.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Пациент Р., 6 мес. **Жалобы:** кожные высыпания, зуд, повышенная чувствительность кожи при контакте с пищевыми продуктами, от трения с одеждой, ветра.

Anamnesis morbi. Пациент страдает атопическим дерматитом с возраста 2 мес. Диагноз верифицирован в стационаре, куда поступил в состоянии средней степени тяжести с обширными кожными высыпаниями, осложненными вторичным инфицированием. В терапии получал глюкокортикостероиды, антибактериальные и антигистаминные препараты системно, инфузионную терапию, местно комбинированные сложные мази. После выписки из стационара амбулаторно наблюдался у аллерголога. Проведено аллергообследование: уровень специфических IgE (метод ImmunoCap) к коровьему молоку – 9,63 kU/l, казеину – 11,2 kU/l, бета-лактоглобулину – 1,18 kU/l, яичному белку – 47,4 kU/l, пшенице – 24,1 kU/l.

В качестве проактивной терапии с 2 мес. и до настоящего времени местно использует крем метилпреднизолона ацепонат, эмоленты по потребности, соблюдает элиминационную лечебную диету.

Мама ребенка стала отмечать зуд, усиление покраснения и шелушения кожи в месте контакта кожи ребенка с едой, с одеждой и после прогулок. На этих же участках впоследствии обостряются очаги атопического дерматита.

Anamnesis vitae. Ребенок от 1-й беременности, 1-х самопроизвольных срочных родов. Вскармливание естественное. Наследственность отягощена: у бабушки по линии матери атопический дерматит в детском и подростковом возрасте, у матери – фотодерматит, у отца – атмосферный дерматит кожи кистей, лица.

Status localis: кожный процесс симметричный, локализованный в области лица, преимущественно на щеках и подбородке, в виде эритематозных очагов с нечеткими контурами и минимальным шелушением, а также единичных светло-розовых папул. Отмечается общая сухость кожных покровов.

Diagnosis: Атопический дерматит, младенческий период, стадия минимальных клинических проявлений, состояние на фоне поддерживающей терапии наружными препаратами. Простой раздражительный контактный дерматит. Синдром чувствительной кожи. Пищевая аллергия к белкам коровьего молока, куриного яйца, пшенице (рис. 1).

В терапии: крем метилпреднизолона ацепонат один раз в сутки на основные очаги поражения, в качестве сопутствующей терапии Цикапласт Бальзам В5 минимум 2 раза в сутки и дополнительное нанесение перед едой и прогулками на улице. Маме рекомендовано исключить трение (высокий ворот, шлемы), при повышенном слюноотделении предпочитать умывания с эмолентами, а не протирание кожи салфетками или текстилем. На 5-е сутки терапии топический стероид отменен ввиду полного купирования гиперемии. Поддерживающая терапия до чистой кожи препаратом Цикапласт Бальзам В5 с хорошим эффектом (рис. 2).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Пациент П., 7 лет. **Жалобы:** кожные высыпания вокруг рта, жжение, ощущение стянутости.

Anamnesis morbi. Страдает атопическим дерматитом с раннего возраста, имел аллергию к белкам коровьего молока, полная толерантность сформировалась к возрасту 3 лет. Кожный процесс носил распространенный характер, локализовался в области волосистой части головы, туловища, локтевых сгибов, подколенных ямок. Обострения 3–4 раза в год, лечение в условиях стационара до 0–1 раза в год с использованием системных глюкокортикостероидов. Спонтанная ремиссия с возраста 5 лет, когда высыпания значительно уменьшились, сконцентрировались в области кистей и лица. Также в возрасте 5 лет дебют сезонного аллергического риноконъюнктивита в сезон пыления деревьев. Имеет оральный аллергический синдром на яблоки и косточковые фрукты.

Настоящее обострение в течение 7–10 дней. Мама ребенка связывает высыпания со стрессовым фактором (начал посещать 1-й класс общеобразовательной школы – сосет нижнюю губу) и воздействием низких температур (резкое похолодание). В лечении самостоятельно использовали цинковую пасту, без эффекта.

Anamnesis vitae. Ребенок от 3-й беременности, 1-х самопроизвольных срочных родов. Вскармливание искусственное лечебными смесями с переходом от аминокислот до сывороточного гидролизата до 1 года 2 мес. Наследственность отягощена: у матери бронхиальная астма, у младшей сестры бронхиальная астма.

Status localis: кожный процесс несимметричный, локализованный в области под нижней губой и крас-

ной каймы губ в виде эритематозно-эрозивных очагов с четкими контурами, обилием корочек, в т. ч. медового оттенка, а также единичных трещин. Отмечается сухость кожи тыла кистей.

Diagnosis: Атопический дерматит, детский период, ограниченно-локализованный, стадия минимальных клинических проявлений. Хейлит. Синдром чувствительной кожи. Аллергический ринит, среднетяжелого течения, сенсibilизация к пыльце деревьев, стадия межсезонной ремиссии. Оральный аллергический синдром: яблоки, косточковые (рис. 3).

Терапия: в течение 7 дней на кожу вокруг рта, за исключением красной каймы губ, – комбинированный крем гидрокортизона, неомицина и натамицина, первые трое суток до 4 раз в день, в последующем 2 раза в сутки. Между нанесением лечебного крема на красную кайму губ назначен Цикапласт В5 бальзам для губ 2 раза в сутки, использовал в течение 14 дней, с хорошим эффектом. Далее использование препарата Цикапласт В5 бальзам для губ рекомендовано в качестве индивидуального стика перед выходом на улицу (рис. 4).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 3

Пациентка А., 12 лет. **Жалобы:** кожные высыпания с зудом, ощущение сухости, болезненности, жжения в области кистей.

Anamnesis morbi. Страдает атопическим дерматитом с возраста 5 лет. Мама ребенка связывает дебют заболевания с разводом родителей и началом посещения детского дошкольного учреждения (изменился тип питания). Аллергообследование проводилось неоднократно – сенсibilизации не выявлено. Мама имеет приверженность к гомеопатическому лечению, народным средствам. Кожный процесс в течение предшествующих 2 лет носит распространенный характер. Обострения до 3–4 раз в год, преимущественно в осенне-зимний период, прово-

● **Рисунок 1.** Клинический пример 1. Пациент Р., 6 мес., атопический дерматит, до лечения

● **Figure 1.** Clinical case 1. Patient R., 6 months old, atopic dermatitis, before treatment



● **Рисунок 2.** Клинический пример 1. Пациент Р., 6 мес., атопический дерматит, после лечения

● **Figure 2.** Clinical case 1. Patient R., 6 months old, atopic dermatitis, after treatment



● **Рисунок 3.** Клинический пример 2. Пациент П., 7 лет., atopический дерматит, хейлит, до лечения

● **Figure 3.** Clinical case 2. Patient P., 7 years old, atopic dermatitis, cheilitis, before treatment



● **Рисунок 4.** Клинический пример 2. Пациент П., 7 лет, atopический дерматит, хейлит, после лечения

● **Figure 4.** Clinical case 2. Patient P., 7 years old, atopic dermatitis, cheilitis, after treatment



щинами. Больше всего трещин и корочек в области кистей. Отмечается стойкий белый дермографизм.

Diagnosis: Атопический дерматит, подростковый период, распространенный, стадия выраженных клинических проявлений, вялотекущее обострение (рис. 5).

Терапия: на участки высыпаний – тонкий слой крема мометазона фуроата 0,1% ежедневно в течение 14 дней, далее через день в течение 10 дней, далее в режиме проактивной терапии 2 раза в неделю, до 3 мес. Увлажнение и очищение кожи эмолентами. Для кожи кистей в качестве поддерживающей терапии рекомендован Цикапласт В5 крем-барьер для рук 2 раза в сутки. Также даны рекомендации по использованию крема-барьера для рук под хлопчатобумажные перчатки при

цируются стрессовыми факторами, повышенным употреблением в пищу либераторов гистамина, контактом с синтетическими моющими средствами, во время течения острых респираторных заболеваний.

Настоящее обострение длится около 1 мес., с прогрессивным ухудшением. В лечении самостоятельно использовали антигистаминные препараты 1-го поколения, энтеросорбенты, ванны с травами и крахмалом, с минимальным эффектом.

Anamnesis vitae. Ребенок от 1-й беременности, 1-х самопроизвольных срочных родов. Вскармливание смешанное, в докорме получала обычную молочную смесь до 1,5 лет. Наследственность отягощена: у бабушки, тети по линии отца и у отца – сезонный аллергический ринит.

Status localis: патологический кожный процесс распространенный, симметричный, локализованный в области лица, задней поверхности шеи, локтевых и подколенных ямках, ягодичах, кистей. Высыпания представлены эритематозно-папулезными элементами, эрозиями, корочками, очаговой лихенизацией, шелушением и тре-

зании домашними делами, контакте с водой, бытовой химией. На места корочек, расчесов, помимо эмолентов, назначен Цикапласт Бальзам В5, 2 раза в сутки, на кожу кистей – Цикапласт крем-барьер для рук, после мытья рук и на ночь под хлопчатобумажные перчатки. Использовала комплексное лечение с хорошим эффектом (рис. 6).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 4

Пациент Л., 2 года 8 мес. **Жалобы:** покраснение и шелушение кожи век, зуд.

Anamnesis morbi. В возрасте до года демонстрировал кожные высыпания в области лица при вводе продуктов во время прикорма. Настоящее обострение в течение 2 дней, с течением времени высыпания усиливаются. Мама связывает острое возникновение высыпаний с употреблением рыбы в детском саду. Самостоятельного лечения не было.

Anamnesis vitae. Ребенок от 2-й беременности, 2-х срочных оперативных родов.

● **Рисунок 5.** Клинический пример 3. Пациентка А., 12 лет, atopический дерматит, до лечения

● **Figure 5.** Clinical case 3. Patient A., 12 years old, atopic dermatitis, before treatment



● **Рисунок 6.** Клинический пример 3. Пациентка А., 12 лет, atopический дерматит, после лечения

● **Figure 6.** Clinical case 3. Patient A., 12 years old, atopic dermatitis, after treatment



Вскармливание естественное. Наследственность отягощена: у отца экзема кистей, у старшей сестры контактный дерматит на металлы, аллергический ринит при контакте с животными. *Status localis*: кожный процесс симметричный, локализованный в области век, больше верхних, в виде эритематозных очагов с нечеткими контурами и минимальным шелушением.

Diagnosis: Острый аллергический дерматит кожи век (рис. 7).

Терапия: ввиду локализации в терапии местно только крем-репаратант Цикапласт Бальзам В5 2 раза в сутки, в течение 7 дней, внутрь антигистаминные препараты 2-го поколения в виде капель 2 раза в сутки, с полным регрессом симптомов к 7-м суткам (рис. 8).

● **Рисунок 7.** Клинический пример 4. Пациент Л., 2 года 8 мес., аллергический дерматит кожи век, до лечения

● **Figure 7.** Clinical case 4. Patient L., 2 years 8-month old, allergic dermatitis of the eyelid skin, before treatment



● **Рисунок 8.** Клинический пример 4. Пациент Л., 2 года 8 мес., аллергический дерматит кожи век, после лечения

● **Figure 8.** Clinical case 4. Patient L., 2 years 8-month old, allergic dermatitis of the eyelid skin, after treatment

● **Figure 8.** Clinical case 4. Patient L., 2 years 8-month old, allergic dermatitis of the eyelid skin, after treatment



КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 5

Пациентка К., 14 лет. *Жалобы*: высыпания в области нижних век, небольшой зуд, болезненность.

Anamnesis morbi: девочка активно пользуется декоративной и уходовой косметикой масс-маркета. Около недели назад после начала использования новых патчей для глаз корейского производства с экстрактом улитки стала замечать покраснение в области нанесения патчей. При продолжении использования высыпания на коже нарастали, появился зуд. Также отмечает покраснение и шелушение кожи лица в осенне-зимний период, при посещении бассейна, нервном перенапряжении.

● **Рисунок 9.** Клинический пример 5. Пациентка К., 14 лет, контактный дерматит, до лечения

● **Figure 9.** Clinical case 5. Patient K., 14 years old, contact dermatitis, before treatment



● **Рисунок 10.** Клинический пример 5. Пациентка К., 14 лет, контактный дерматит, после лечения

● **Figure 10.** Clinical case 5. Patient K., 14 years old, contact dermatitis, after treatment



Anamnesis vitae. Ребенок от 1-й беременности, 1-х оперативных срочных родов. Вскармливание естественное до возраста 2 лет. С 1,5 лет до 5-летнего возраста страдала atopическим дерматитом среднетяжелого течения, далее в длительной ремиссии. С возраста 9 лет и до настоящего времени страдает аллергическим ринитом, аллергия к шерсти животных, пыльце деревьев и сорных трав.

Status localis: высыпания носят симметричный характер, локализуются преимущественно в области нижних век, представлены эритематозно-сквамозными элементами, небольшое утолщение кожного рисунка. Также на лице имеются очаги гиперпигментации и шелушения.

Diagnosis: Простой контактный аллергический дерматит. Аллергический ринит, средней степени тяжести, сенсibilизация эпидермальная, пыльцевая, вне обострения. Синдром чувствительной кожи (рис. 9).

Терапия: крем с пиритионом цинка 2 раза в сутки и Цикапласт Бальзам В5 также 2 раза в сутки на очаги поражения, в течение 10 дней с хорошим эффектом. Рекомендован полный отказ от использования патчей. Даны рекомендации по использованию перед выходом на улицу препарата Цикапласт Бальзам В5 с SPF 50 (рис. 10).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стоит отметить, что все средства гаммы Цикапласт В5 показали высокую эффективность при ссадинах, трещинах, шелушении, расчесах. Все пациенты из разных возрастных групп отмечали хорошую переносимость, приятный запах, текстуру, соотношение цены и качества средств из указанной гаммы.

Безусловно, atopический дерматит и синдром чувствительной кожи, часто ассоциированный с ним, существенно снижают качество жизни пациентов вследствие поражения кожи, зуда и дисфункции сна, что в итоге приводит к нарушениям социальной адаптации и работоспособности [2]. Очень важным является использование местных средств с успокаивающим, увлажняющим, противовоспалительным действием, ускоряющих регенерацию поврежденной кожи. Поэтому использование мультисоставляющих средств, таких как Цикапласт Бальзам В5, которые безопасны как для младенцев, детей, так и для взрослых, является наиболее эффективным.

Поступила / Received 15.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 02.10.2021

Принята в печать / Accepted 05.10.2021

Список литературы

1. Кубанов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Алексеева Е.А., Амбарчян Э.Т. и др. *Атопический дерматит: клинические рекомендации*. М.; 2020. 75 с. Режим доступа: https://raaci.ru/dat/pdf/KR/atopic_dermatitis_2020.pdf.
2. Смолин Ю.С., Масальский С.С., Смолина О.Ю. Вопросы применения биологической терапии при atopическом дерматите: акцент на дупилумаб. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2020;61(2):27–40. <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10005>.
3. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Гамаюнов Б.Н., Короткий В.Н. Современные инновационные средства лечебно-профилактического ухода за сухой и atopической кожей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012;4(1):121–126. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-innovatsionnye-sredstva-lechebno-profilakticheskogo-uhoda-za-suhoy-i-atopicheskoy-kozhey>.
4. Ishikawa J., Narita H., Kondo N., Hotta M., Takagi Y., Masukawa Y. et al. Changes in the ceramide profile of atopie dermatitis patients. *J Invest Dermatol*. 2010;130(10):2511–2514. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.161>.
5. Misery L., Stander S., Szepletowski J.C., Reich A., Wallengren J., Evers A.W. et al. Definition of sensitive skin: an expert position paper from the special interest group on sensitive skin of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(1):4–6. <https://doi.org/10.2340/00015555-2397>.
6. Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Федоров Д.В., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Опрятин Л.А. и др. Синдром чувствительной кожи при atopическом дерматите у детей: особенности патогенеза и терапевтической тактики. *Вопросы современной педиатрии*. 2019;18(4):285–293. <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i4.2046>.

References

1. Kubanov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaïtov R.M., Il'ina N.I., Alekseeva E.A., Ambarchyan E.H. et al. *Atopic dermatitis: clinical recommendations*. Moscow; 2020. 75 p. (In Russ.) Available at: https://raaci.ru/dat/pdf/KR/atopic_dermatitis_2020.pdf.
2. Smolkin Y.S., Masalskiy S.S., Smolkina O.Y. The application of the biological treatment in atopie dermatitis: focus on dupilumab. *Allergologiya i Immunologiya v pediatrii = Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2020;61(2):27–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10005>.
3. Korotkiy N.G., Tikhomirov A.A., Gamayunov B.N., Korotkiy V.N. Modern innovative means of therapeutic and preventive care for dry and atopie skin. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2012;4(1):121–126. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-innovatsionnye-sredstva-lechebno-profilakticheskogo-uhoda-za-suhoy-i-atopicheskoy-kozhey>.
4. Ishikawa J., Narita H., Kondo N., Hotta M., Takagi Y., Masukawa Y. et al. Changes in the ceramide profile of atopie dermatitis patients. *J Invest Dermatol*. 2010;130(10):2511–2514. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.161>.
5. Misery L., Stander S., Szepletowski J.C., Reich A., Wallengren J., Evers A.W. et al. Definition of sensitive skin: an expert position paper from the special interest group on sensitive skin of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(1):4–6. <https://doi.org/10.2340/00015555-2397>.
6. Murashkin N.N., Epishev R.V., Fedorov D.V., Materikin A.I., Ambarchyan E.T., Opryatn L.A. et al. Sensitive Skin Syndrome in Children with Atopic Dermatitis: Pathogenesis and Management Features. *Voprosy sovremennoj pediatrii = Current Pediatrics*. 2019;18(4):285–293. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i4.2046>.

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих личных данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторе:

Ковалевская-Кучерявенко Татьяна Владимировна, врач аллерголог-иммунолог научно-консультативного отделения, Клиника иммунопатологии, Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии; 630075, Россия, Новосибирск, ул. Залесского 2/1; kucheryavenkoTV@niikim.ru

Information about the author:

Tatyana V. Kovalevskaya-Kucheryavenko, Allergist-Immunologist of the Scientific-Consulting Department of The Clinic of the Immunopathology, Scientific Research Institute of Clinical Immunology; 2/1, Zalesky St., Novosibirsk, 630075, Russia; kucheryavenkoTV@niikim.ru

Ведение детей с аллергическим ринитом в практике участкового педиатра

И.В. Колтунцева✉, <https://orcid.org/0000-0002-4327-1260>, koltunceva@yandex.ru

И.М. Гайдук, <https://orcid.org/0000-0003-3633-4662>, sheveluk@inbox.ru

Л.В. Сахно, <https://orcid.org/0000-0002-6818-6695>, lvs_doc@mail.ru

С.В. Баирова, <https://orcid.org/0000-0001-5125-1094>, svabar@mail.ru

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100 Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме

В связи с увеличением веса аллергических заболеваний в общей патологии детского возраста диагностика и лечение аллергического ринита у детей и ведение этих пациентов на амбулаторном этапе не потеряли своей актуальности. Период дошкольного и школьного возраста характеризуется высокой частотой острых респираторных заболеваний верхних дыхательных путей, особенно острого ринита, ринофарингита, риносинусита. Это ежедневно ставит перед участковым педиатром задачи дифференциальной диагностики аллергического ринита и острого ринита с затяжным течением. Аллергический ринит чаще всего не требует госпитализации и при своевременной диагностике не приводит к тяжелым последствиям. Известно, что дети, склонные к аллергии, болеют острыми респираторными вирусными инфекциями чаще и тяжелее сверстников. Комплексный подход к диагностике и лечению таких детей с участием аллерголога, оториноларинголога, под постоянным наблюдением участкового педиатра, рациональное применение медикаментозной терапии позволяют снизить продолжительность заболевания, повысить качество жизни пациента.

В статье приводятся обобщенные принципы ведения больных с аллергическим ринитом с точки зрения отечественных и мировых рекомендаций, подробно излагаются правила быта для детей с аллергическим ринитом, подчеркнута роль участкового педиатра в обучении родителей по обеспечению гипоаллергенного окружения ребенка.

Авторами представлен клинический пример эффективного применения комбинированного деконгестанта и антигистаминного препарата для лечения острых респираторных вирусных инфекций у ребенка с аллергическим ринитом.

Ключевые слова: аллергический ринит, лечение, дети, топические деконгестанты, фенилэфрин, диметинден

Для цитирования: Колтунцева И.В., Гайдук И.М., Сахно Л.В., Баирова С.В. Ведение детей с аллергическим ринитом в практике участкового педиатра. *Медицинский совет*. 2021;(17):212–219. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-212-219>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Management of children with allergic rhinitis in the practice of a local pediatrician

Inna V. Koltuntseva✉, <https://orcid.org/0000-0002-4327-1260>, koltunceva@yandex.ru

Irina M. Gaiduk, <https://orcid.org/0000-0003-3633-4662>, sheveluk@inbox.ru

Larisa V. Sakhno, <https://orcid.org/0000-0002-6818-6695>, lvs_doc@mail.ru

Svetlana V. Bairova, <https://orcid.org/0000-0001-5125-1094>, svabar@mail.ru

St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

Abstract

Due to the increase in the weight of allergic diseases in the general pathology of childhood, the diagnosis and treatment of allergic rhinitis in children and the management of these patients at the outpatient stage have not lost their relevance. The period of preschool and school age is characterized by a high frequency of acute respiratory diseases of the upper respiratory tract, especially acute rhinitis, rhinopharyngitis, rhinosinusitis. This daily poses to the district pediatrician the tasks of differential diagnosis of allergic rhinitis and acute rhinitis with a prolonged course. Allergic rhinitis most often does not require hospitalization and, with timely diagnosis, does not lead to serious consequences. It is known that children who are prone to allergies suffer from acute respiratory viral infections more often and more severely than their peers. An integrated approach to the diagnosis and treatment of such children with the participation of an allergist, an otorhinolaryngologist, under the constant supervision of a district pediatrician, the rational use of drug therapy can reduce the duration of the disease, improve the quality of life of the patient. The article presents generalized principles of management of patients with allergic rhinitis from the point of view of domestic and international recommendations, describes in detail the rules of life for children with allergic rhinitis, emphasizes the role of the district pediatrician in teaching parents to ensure a hypoallergenic environment of the child.

The authors present a clinical example of the effective use of a combined decongestant and an antihistamine for the treatment of acute respiratory viral infections in a child with allergic rhinitis.

Keywords: allergic rhinitis, treatment, children, topical decongestants, phenylephrine, dimetindene

For citation: Koltuntseva I.V., Gaiduk I.M., Sakhno L.V., Bairova S.V. Management of children with allergic rhinitis in the practice of a local pediatrician. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):212–219. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-212-219>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Аллергический ринит (АР) – хроническое воспаление слизистой оболочки носа, обусловленное аэроаллергенами. Как правило, дебютирует в детском возрасте, нередко является этапом атопического марша и рассматривается как один из факторов, способствующих развитию бронхиальной астмы.

Диагностика АР на этапе оказания первичной медицинской помощи врачом-педиатром участковым должна проводиться по клиническим симптомам (заложенность носа, слизистые выделения из носа, чихание, зуд в области носа, которые проявляются ежедневно в течение минимум 1 ч) с учетом наследственности и аллергоанамнеза [1, 2]. Несмотря на то что в стандарте оказания помощи таким пациентам показана консультация аллерголога¹, и штатное расписание поликлиники предусматривает его наличие (1 ставка на 20 000 детского населения²), в амбулаторном звене часто возникает проблема специализированной помощи в связи с нехваткой кадров, поэтому нередко ведение детей с АР является обязанностью участкового педиатра. Федеральные клинические рекомендации (ФКР)³ и наличие профессиональной компетенции⁴ позволяют врачу первичного звена ставить диагноз «АР» и самостоятельно начинать лечение. Безусловно, консультация аллерголога необходима для уточнения диагноза доказательными лабораторными методами и специфическими аллергопробами, но необходимо учитывать, что наблюдение в динамике (диспансеризация) этой патологии осуществляется также педиатром совместно с аллергологом. Лечение предусматривает элиминационную терапию (механическое удаление аллергенов со слизистой ВДП при помощи ирригационных растворов) и в зависимости от тяжести течения – применение препаратов по ступеням: антигистаминных, блокаторов лейкотриеновых каналов и глюкокортикостероидов назального применения, а также симптоматическую терапию деконгестантами. Кроме того, санитарно-просветительная работа по поводу гипоаллергенного быта с законными представителями ребенка, обучение технике управляемого самоведения пациента, коррекция индивидуальной программы реабилитации осуществляется в первую оче-

редь доверенным педиатром, и только при тяжелом течении и рефрактерному к стандартной терапии требуется обязательная консультация аллерголога. В последнее время появилось много сайтов-помощников для больных аллергическими заболеваниями с доказательной научной информацией, которые облегчают задачу врача, значительно экономят время на приеме.

ПАТОГЕНЕЗ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Аллергены, попадающие в организм, фрагментируются до упрощенных пептидов и через комплекс гистосовместимости они передаются Th2-клеткам, которые продуцируют ряд цитокинов, экспрессируют на своей поверхности лиганд для CD40, что обеспечивает сигнал для В-клетки к индукции синтеза IgE. Далее аллергенспецифический IgE фиксируется на специализированных рецепторах FcεRI и на низкоаффинных FcεRII. При повторном поступлении аллерген связывается IgE-антителами, что вызывает цепь биохимических превращений мембранных липидов (патохимическую фазу), происходит секреция медиаторов (гистамина, простагландина D2, сульфидопептидных лейкотриенов C4, D4, E4, фактора активации тромбоцитов, активации плазменных кининов), которые в конечном итоге и обуславливают клинические проявления аллергических заболеваний [3, 4].

ДИАГНОСТИКА АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Для диагностики АР требуется тщательный сбор аллергологического анамнеза, оценка клинических симптомов и данных аллергологического обследования пациента [1, 3, 5, 6].

Критериями для постановки диагноза АР являются:

- ежедневно проявляющиеся в течение часа и более хотя бы двух из следующих симптомов: заложенность (обструкция) носа, выделения из носа (ринорея), чихание, зуд в полости носа; наличие анамнестических данных, указывающих на связь возникновения жалоб после контакта с предполагаемым причинно-значимым аллергеном;
- имеющиеся у пациента другие аллергические заболевания в анамнезе (аллергический конъюнктивит, бронхиальная астма, синдром перекрестной пищевой непереносимости, атопический дерматит);
- положительные результаты аллергологического обследования [1].

При этом необходимо отметить, что выделяются две формы заболевания в зависимости от продолжительности симптоматики в течение календарного года – круглогодичный (КАР) и сезонный (САР) аллергический ринит. Основными причинно-значимыми аллергенами при АР являются пыльца растений деревьев (береза, ольха, ореш-

¹ Приказ Минтруда России от 27.03.2017 №306н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-педиатр участковый». Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=292113>.

² Приказ Минздрава России от 10.05.2017 №203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи». Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_216975/.

³ Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования по специальности 31.05.02 Педиатрия, утвержденный приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 12 августа 2020 г. №965. Режим доступа: <https://www.consultant.ru/search?q=16.%09Федеральный+государственный+образовательный+стандарт+высшего+образования+по+специальности+31.05.02+Педиатрия%2C+утвержденный+приказом+Министерства+науки+и+высшего+образования+Российской+Федерации+от+12+августа+2020+г.+№965>.

⁴ Приказ Минздрава России от 22 ноября 2004 года №228 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным аллергическим ринитом». Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=80429>.

ник, дуб); злаковых или луговых трав (тимфеевка, овсяница, ежа, райграс, костер, рожь, мятлик); сорных трав (подсолнечник, полынь, амброзия, крапива, лебеда); аллергенов клещей домашней пыли (видов *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*), эпидермальных аллергенов (кошки, собаки, лошади), грибковых аллергенов (плесневых грибов). Для пыльцевых аллергенов характерна определенная сезонность симптомов. Аллергены грибов и клещей домашней пыли относятся к круглогодичным аллергенам, их количество в окружающем воздухе также зависит от времени года [1].

Пациентам с выраженными симптомами в период обострения АР рекомендуется проводить исследование клинического анализа крови с целью дифференциальной диагностики с другой патологией и определения тактики терапии (необходимо учитывать, что эозинофилия может иметь другие причины – паразитарные инвазии, грибковую инфекцию, а при повышении уровня маркеров бактериального воспаления (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево) должно быть проведено дополнительное обследование для поиска очага инфекционного воспаления, в первую очередь острого риносинусита [5].

Пищевая аллергия характерна для пациентов, страдающих сезонным АР (поллинозом). Развитие данной реакции объясняется наличием общих эпитопов у пыльцевых и пищевых аллергенов (свежих фруктов и овощей, меда, орехов), перекрестно реагирующие с IgE-антителами.

Обследование, лечение и динамическое наблюдение пациента с АР должно проводиться участковым педиатром параллельно с врачами двух специальностей: оториноларингологами и аллергологами-иммунологами, что позволяет обеспечить оптимальный комплексный подход к терапии АР.

Оториноларинголог проводит дифференциальную диагностику АР с другими заболеваниями полости носа и околоносовых пазух (наличие анатомических нарушений в полости носа), определяет необходимость хирургического лечения таких пациентов, выявляет осложненные формы АР.

Аллерголог-иммунолог определяет тактику аллергообследования, проводит постановку кожных аллергологических проб и интерпретацию результатов, уточняет диагноз, определяет показания для проведения иммунотерапии. Для оценки уровня контроля заболевания всем пациентам при первичном обращении исходно и через 2–4 нед. после назначения терапии рекомендуется оценить уровень контроля над симптомами аллергического ринита и функциональный статус пациента с помощью нормального теста «дыхание с закрытым ртом» и визуальной аналоговой шкалы с целью определения степени тяжести, объема терапии, а в динамике – с целью оценки эффективности назначенной ранее терапии и целесообразности ее изменения [7–9].

Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) представляет собой горизонтальную градуированную линию длиной 10 см, на которой пациент отмечает вертикальной чертой оценку влияния симптомов АР на свое самочувствие, выраженную в баллах от 0 до 100, где 0 – это отсутствие

жалоб и симптомов, а 100 – максимально выраженные проявления болезни (при этом от 0 до 50 свидетельствуют о контролируемом течении АР, от 50 и выше – о неконтролируемом течении АР).

Проведение теста носового дыхания с «закрытым ртом». Пациента просят закрыть рот и дышать исключительно через нос в течение 30 сек. Нормальный тест – дыхание с закрытым ртом в течение 30 мин [1].

ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ И АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

В Российской Федерации на долю острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) приходится до 90% всех случаев инфекционных заболеваний. При этом дети болеют ОРВИ чаще, чем взрослые⁵. В среднем каждый ребенок переносит 5–8 эпизодов ОРВИ в год. ОРВИ отличаются разнообразием симптоматики, однако наиболее частыми их проявлениями являются кашель, заложенность носа, чихание, насморк [10].

Аллергический и инфекционный ринит имеют схожую клиническую симптоматику. Нередко в первые годы развития заболевания проявления АР педиатры расценивают как симптомы ОРВИ, что может привести к полипрагмазии и утяжелению состояния ребенка [11]. Дифференциальная диагностика ринитов требует от педиатра внимательного отношения к анамнезу и симптомам заболевания. Дети с АР чаще имеют отягощенную наследственность по аллергии, нередко у них имеются сопутствующие аллергические заболевания. Симптомы острого ринита развиваются, как правило, в период эпидемического подъема ОРВИ (осень, зима). Проявления АР имеют четкую связь с аллергеном и могут появляться круглогодично или в сезон цветения. Повышение температуры, особенно до фебрильных цифр, характерно для ОРВИ. Симптомы АР сохраняются все время, пока присутствует контакт с аллергеном и инициированная им иммунная реакция. Продолжительность инфекционного ринита, как правило, не превышает полутора недель.

Нередким является также сочетание АР и ОРВИ. Практика показывает, что дети-аллергики болеют ОРВИ, как правило, чаще и тяжелее сверстников. Это обусловлено несколькими факторами. Известно, что наличие персистирующего воспаления при аллергии предрасполагает пациента к более частому и/или более тяжелому развитию инфекции верхних дыхательных путей. Аллергическое воспаление вызывает экспрессию молекул адгезии, таких как молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) на эпителиальных клетках. Молекулы ICAM-1 имеют сродство к риновирусу, что облегчает проникновение вируса внутрь клетки. Исследования компьютерной томографии показывают, что у пациентов с АР наблюдаются более серьезные изменения околоносовых пазух во время вирусного ринита, чем у неаллергических лиц, что сопровождается уменьшением времени мукоцилиарного клиренса. Интерлейкин-13, который является ключевым цитокином

⁵ Банк документов. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Режим доступа: <http://old.rosminzdrav.ru/docs>.

при аллергическом воспалении дыхательных путей, снижает частоту биений ресничек за счет замедления мукоцилиарного клиренса, тем самым способствуя вирусной инвазии слизистой оболочки [12, 13]. Респираторные вирусы могут быть как триггером обострения аллергической болезни, так и пусковым фактором развития аллергических заболеваний дыхательных путей [11].

При развитии ОРВИ у детей с АР лечение должно быть направлено как на лечение аллергического заболевания, так и на купирование симптомов вирусной инфекции.

ЛЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ

Для выбора тактики лечения пациента с подозрением на АР с целью подтверждения диагноза и определения степени тяжести заболевания рекомендуется тщательный сбор анамнеза и жалоб [3, 6, 14, 15].

Лечение АР легкого или среднетяжелого течения проводится в амбулаторных условиях.

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

- крайне тяжелое и/или осложненное течение заболевания (экстренная);
- у детей тяжелое обострение с выраженной назальной обструкцией (экстренная);
- необходимость проведения ускоренного курса аллергенспецифической иммунотерапии в условиях элиминации аллергена (плановая).

Лечение детей с АР включает элиминационную терапию – ограничение контакта с значимым аллергеном, а также механическое удаление аллергенов со слизистой верхних дыхательных путей посредством промывания и полоскания полости носа и рта физиологическим и/или другими солевыми растворами (ирригационная терапия). Рассматривается эффективность барьерной терапии с использованием препаратов, защищающих слизистую от контакта с аллергеном [10, 16–19].

Для медикаментозного лечения АР применяются три основных класса лекарственных препаратов в зависимости от тяжести заболевания: препаратами 1-й степени при легкой степени тяжести АР являются антигистаминные (местные интраназальные и системные без седативного эффекта), препаратами второй степени при легком и среднетяжелом течении являются интраназальные гормональные или антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Также используются интраназальные препараты кромоглициевой кислоты при легком течении, но их эффективность несколько ниже местных антигистаминных. Третья ступень терапии предполагает сочетание нескольких указанных групп препаратов или коротких курсов системных гормональных, назначаемых в условиях стационара, и в случае неэффективности возможно применение омализумаба [1, 3, 4, 6]. Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) – основной метод патогенетического лечения – назначается при наличии четких доказательств связи между экспозицией аллергена, симптомами болезни и IgE-зависимым механизмом и применяется у детей старше 5 лет.

В практике участкового педиатра особую актуальность приобретает также лечение инфекционного ринита у детей с АР. В этом случае восстановление носового дыхания в связи с инфекционной природой на фоне аллергического компонента требует обязательного применения деконгестантов короткого действия (эфедрин, нафазолин), которые в детской практике рекомендуется применять в течение не более 3–5 дней [20]. Оптимальным для интраназального использования в терапии острого ринита (ОР) на фоне АР является препарат, который содержит не только адреномиметик, но и антигистаминный компонент [1, 6].

Препарат Виброцил имеет рН, приближенный к естественному рН слизистой оболочки носа, и имеет сходную изотоничность, содержит диметинден, блокирующий H1-гистаминовые рецепторы, и фенилэфрин, селективно стимулирующий α 1-адренергические рецепторы слизистой оболочки носа и оказывающий противоотечное и сосудосуживающее действие, в форме капель разрешен к применению у детей старше 1 года. Основанием для составления такой комбинации явилось частое возникновение на фоне острых ринитов инфекционно-аллергических процессов или развитие обострений у детей с хроническим АР [21].

На базе кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в открытом сравнительном исследовании оценки терапии препаратом Виброцил для интраназального применения у детей с острыми инфекционными ринитами (ОР) и персистирующими АР доказана безопасность, переносимость и эффективность данного препарата по нескольким субъективным симптомам (по 5-балльной шкале): выделения из полости носа и их характер, заложенность носа, жжение и сухость слизистой, чихание, зуд в полости носа; также производились инструментальные исследования: передняя риноскопия и риноманометрия. Через 10 дней применения препарата отмечалось отсутствие симптомов у 90% детей с АР и у 84% детей с ОР [22].

В исследовании Е.Ю. Радциг принимали участие 70 детей, оценивалась эффективность препарата Виброцил в лечении пациентов с диагнозом «острый ринит на фоне ОРВИ» и подтвержденным диагнозом «аллергический ринит». Дети в группе сравнения – препарат топический нафазолин. Курсовая длительность приема препарата Виброцил составила 14 дней. В исследовании побочных эффектов препарата Виброцил не было отмечено. Благодаря мягкому вазоконстрикторному действию Виброцил не вызывает существенного уменьшения кровотока в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух и, следовательно, не нарушает ее функции. Применение препарата Виброцил в комплексной терапии острого ринита у детей с АР способствует купированию симптомов основного заболевания и позволяет снизить объем терапии системными антигистаминными препаратами и назальными кортикостероидами, т. е. уменьшить фармакологическую нагрузку на пациента [23].

В работе Т.В. Гарашенко и О.Э. Бойковой [24] исследовано 60 детей методом риноманометрии в возрасте 3–14 лет с ОР и АР легкой и средней тяжести. Комбинация фенилэфрина и диметиндена 4 раза в день 10 дней улуч-

шила назальную проходимость в 2 раза при ОР и в 3 раза при АР, что позволяет рекомендовать препарат Виброцил детям с обострением АР для купирования назальной обструкции.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Мальчик А., 6 лет, родился от первой беременности, протекавшей с токсокозом в I триместре, роды первые срочные путем кесарева сечения из-за слабой родовой деятельности. Оценка по Апгар 8/9 баллов. К груди приложен в родзале, грудное вскармливание до 4 мес. В 4,5 мес. проявления атопического дерматита в виде гиперемии в области лица и конечностей при переводе ребенка на молочные смеси, в 5 мес. проконсультирован аллергологом, рекомендован перевод на гидролизаты, с 7 мес. – положительная динамика со стороны кожных покровов. С 4 лет после посещения детского учреждения появились жалобы на частые ОРВИ, осмотрен ЛОР-врачом – диагноз «аденоидные вегетации», рекомендован курс топических стероидов, после которого отмечена положительная динамика. С 5 лет отмечались жалобы на заложенность носа на фоне здорового состояния вне ОРВИ и частые ОРВИ на фоне нормальной температуры длительностью более 3 нед. В 6 лет направлен участковым педиатром к аллергологу, при обследовании была выявлена сенсibilизация к клещам домашней пыли и выставлен диагноз «аллергический ринит, интермиттирующий, среднетяжелое течение, бытовая сенсibilизация, период обострения». Рекомендован курс терапии топическими стероидами и антагонистами лейкотриеновых рецепторов в течение 2 мес. На фоне лечения отмечена положительная динамика, но на фоне ОРВИ отмечалось длительное сохранение симптомов ринита в виде заложенности носа. Врач-аллерголог рекомендовал на фоне ОРВИ применение в качестве симптоматической терапии комбинированного препарата для интраназального использования, содержащего адrenomиметик фенилэфрин и антигистаминный компонент диметинден (Виброцил капли). Оценка терапии проводилась по 5-балльной шкале оценки симптомов (заложенность носа, выделения из носа, приступы чихания, зуд носа), минимальная – 0 баллов, максимальная – 5 баллов. При оценке результатов рекомендованной терапии родители пациента отметили, что при применении препарата каплей Виброцил отмечено уменьшение длительности течения ОРВИ, а также снижение длительности перорального приема антигистаминных препаратов.

АМБУЛАТОРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БОЛЬНЫМИ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

Наибольшая роль в наблюдении и ведении детей с АР отводится участковому педиатру. При подозрении на АР необходимо тщательно собрать анамнез (в т. ч. семейный), осмотреть больного, оценить клинический анализ крови и направить больного к аллергологу или отоларингологу для подтверждения диагноза. Дальнейшее наблюдение

и лечение проводит участковый педиатр, при этом обеспечивая преемственность между аллергологом и отоларингологом [14]. Основными направлениями ведения детей с АР являются:

- осуществление диспансерного наблюдения за больными
- психологическая работа с пациентом и его родителями
- проведение и контроль элиминационных и лечебных мероприятий
- направление детей с тяжелым течением АР к специалистам (аллерголог и/или оториноларинголог) или на госпитализацию.

Диспансерное наблюдение детей осуществляется педиатром в стадии обострения 1 раз в 5–7 дней, вне обострения – 1 раз в 6 мес. Аллерголог-иммунолог осматривает ребенка 1 раз в 6 мес. вне обострения. Консультации других специалистов, динамическое комплексное обследование с контролем состоянием и определением изменений спектра и степени сенсibilизации проводятся 1 раз в 6–12 мес. В зависимости от тяжести и характера течения процесса такое обследование может быть проведено как амбулаторно, так и в дневном стационаре. При необходимости хирургического лечения ребенок госпитализируется в специализированный стационар [25].

АР – заболевание хроническое, в связи с чем после постановки диагноза необходимо проинформировать пациента и его родителей о природе заболевания, причинах обострения, доступных методах лечения и важности проведения терапии. Пациент (и/или его родители) должен знать о возможных осложнениях, признаках, при которых необходимо обратиться к врачу, о негативном влиянии ринита на качество жизни и преимуществах правильного и регулярного лечения. Ориентация больного должна быть направлена на реалистичные ожидания и понимание того, что хронические заболевания не подлежат излечению, и поэтому нужно долгосрочное врачебное наблюдение и длительная рациональная терапия [1, 3]. Пациент и его семья должны понимать, что ограничения в образе жизни, диете, режиме потребуют значительных усилий, но в то же время приведут к значительному улучшению состояния ребенка и минимизации лекарственной терапии. Наиболее рационально выдавать письменные рекомендации в виде памятки с доступной информацией о правилах проведения элиминационных мероприятий с учетом вида аллергии (отдельно для бытовой аллергии, пылевой и т. д.) [26].

Комплексная программа лечения АР включает в себя мероприятия по ограничению контакта со значимыми аллергенами, индивидуально подобранную медикаментозную терапию, при необходимости АСИТ и обязательное обучение пациента технике управляемого самоведения [1].

Элиминационные мероприятия являются важным направлением лечения АР. Они проводятся индивидуально по результатам аллергообследования и направлены на максимально возможные разобщения пациента с «виновными» аллергенами.

Мероприятия по устранению аллергенов клещей домашней пыли включают в себя: уменьшение количе-

ства мест скопления пыли, особенно в спальном комнате; исключить использование изделий из меха, ковры, мягкие игрушки; желательно использовать жалюзи вместо занавесок; при невозможности отказа от мягких игрушек стирать их не реже 1 раза в месяц; в комнате у ребенка должно быть как можно меньше мебели с обивкой из ткани; книги, игрушки, одежду, сувениры, посуду следует хранить в закрытых шкафах; верхнюю одежду при хранении в шкафах желательно помещать в чехлы; отказ от домашних животных, птиц, аквариумных рыбок; использовать специальные гипоаллергенные постельные принадлежности, которые также необходимо регулярно стирать не реже 1–2 раз в месяц в горячей воде (60 °C и выше). Использование специальных акарицидных средств при стирке позволяет снизить частоту стирок и использовать воду более низкой температуры; постельные принадлежности, не подлежащие стирке (например, матрас), следует обрабатывать специальными акарицидными средствами или помещать в чехлы; стирка постельного белья (наволочки, простыни, пододеяльники) еженедельно в горячей воде (не менее 80 °C). При стирке цветного белья использовать акарицидные средства; влажную уборку следует проводить ежедневно, уборку с помощью специального пылесоса с HEPA-фильтрами – не менее 1 раза в неделю в отсутствие больного; использовать очистители воздуха с HEPA-фильтрами или фотокаталитические очистители многоступенчатой очистки для снижения количества аллергенов и пыли в воздухе. При использовании очистителей воздуха надо соблюдать ряд правил: очиститель должен соответствовать объему помещения (рекомендованный объем указан на приборе), должна производиться регулярная смена фильтров, обеспечение притока воздуха к воздухозаборным панелям очистителя; контроль влажности воздуха необходим, т. к. избыточная влажность способствует размножению клещей и плесневых грибов. Сухой воздух содержит больше пыли и затрудняет дыхание. Оптимальный уровень влажности – 35%. Для урегулирования влажности используется влажная уборка или увлажнители воздуха.

Мероприятия по устранению аллергенов домашних животных: не заводить домашних животных, а при их наличии желательно отдать животное или уменьшить контакт ребенка с ним; провести обработку квартиры и одежды специальными средствами, позволяющими устранить аллергены животных; исключить посещение мест, где есть животные (зоопарк, цирк, дома).

Мероприятия по ограничению воздействия пылевых аллергенов: в сезон цветения причинных растений не рекомендуется выезжать за город, в квартире рекомендуется установить воздушный фильтр или очиститель воздуха; не употреблять в пищу продукты, которые могут вызывать перекрестные пищевые реакции, особенно в сезон; ограничить использование косметических и лекарственных средств, содержащих растительные компоненты; в сезон цветения причинных растений запрещено проведение профилактической вакцинации и плановых оперативных вмешательств.

Мероприятия по устранению грибковых аллергенов: достаточная вентиляция в квартире, регулярное проветривание; контроль влажности воздуха, при наличии аллергии к плесневым грибкам влажность не должна превышать 50%; при наличии грибковых изменений на стенах необходимо провести ремонт с использованием специальных фунгицидных препаратов; регулярная уборка с помощью дезинфицирующих средств; не разводить комнатные растения; пользоваться одноразовыми пакетами для мусора и часто выносить мусор; избегать контакта с землей, опавшими листьями, комнатными растениями, клетками домашних птиц; не употреблять в пищу продукты грибкового происхождения: сыры с плесенью, кисломолочные (сметана, йогурты), изделия из дрожжевого теста, квас, квашеную капусту, другие продукты, подвергшиеся ферментации, сухофрукты; не принимать витамины группы В (в т. ч. пивные дрожжи), антибиотики пенициллинового ряда [1].

Проведение медикаментозной терапии позволяет контролировать симптомы и предупредить осложнения. В лечении АР сохраняется проблема недооценки степени тяжести и назначения неадекватной терапии. В некоторых случаях это приводит к нарушению комплаенса «врач – пациент» и отказу от терапии или недовольству от неэффективности лечения. Подбор терапии должен быть индивидуальным после полного обследования и установления степени тяжести заболевания. Пациент должен быть обучен правильной технике использования препаратов местного применения. Для контроля за проводимой терапией желательно ведение дневника с регистрацией выраженности симптомов. В зависимости от степени клинических проявлений проводится изменение объема терапии (ступенчатый принцип лечения АР) [27].

При отсутствии эффекта от проводимой терапии участковый педиатр направляет пациента на повторную консультацию к специалистам или госпитализацию в профильное отделение.

ВЫВОДЫ

АР является проблемой современной педиатрии вследствие широкого распространения, быстрого роста заболеваемости и частого развития осложнений. Проявления АР значительно нарушают качество жизни пациента. Терапия данного заболевания – длительная, требующая внимания и усилий пациента и его семьи. Систематическое ведение пациента на амбулаторном этапе с учетом всех основных направлений позволит значительно улучшить состояние пациента, достичь длительной ремиссии и предотвратить развитие осложнений. При ОРВИ у больного с АР рационально применение топического деконгестанта в сочетании с антигистаминным препаратом (комбинированный препарат Виброцил капли), позволяющего быстро купировать симптомы и снизить продолжительность заболевания.



Поступила / Received 24.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 10.09.2021
Принята в печать / Accepted 11.09.2021

Список литературы

- Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И. и др. *Аллергический ринит: клинические рекомендации 2020*. М.; 2020. 55 с. Режим доступа: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Аллергический%20ринит_2020.pdf.
- Балаболкин И.И., Терлецкая Р.Н. Аллергическая заболеваемость детей и подростков в современных экологических условиях. *Педиатрия*. 2014;(2):40–46. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/allergicheskaya-zabolevaemost-detey-i-podrostkov-v-sovremennyh-ekologicheskikh-usloviyah>.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.050>.
- Ленько М.И., Косенкова Т.В. IFN-γ и его роль в формировании аллергического воспаления у детей. *Медицина: теория и практика*. 2020;5(1):170–171. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ifn-i-ego-rol-v-formirovani-allergicheskogo-vospaleniya-u-detey>.
- Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E., Orlandi R.R., Akdis C.A., Alt J.A. et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(2):85–107. <https://doi.org/10.1002/alf.22073>.
- Хаитов М.Р., Намазова-Баранова Л.С., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Bachert C., Hellings P.W. et al. ARIA 2019: алгоритмы оказания помощи при аллергическом рините в России. *Российский аллергологический журнал*. 2020;17(1):7–22. <https://doi.org/10.36691/RAJ.2020.17.1.001>.
- Bousquet J., Schünemann H.J., Hellings P.W., Arnavielhe S., Bachert C., Bedbrook A. et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):367–374.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.025>.
- Courbis A.L., Murray R.B., Arnavielhe S., Caimmi D., Bedbrook A., Van Eerd M. et al. Electronic Clinical Decision Support System for allergic rhinitis management: MASK e-CDSS. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(12):1640–1653. <https://doi.org/10.1111/cea.13230>.
- Тюфиллин Д.С., Деев И.А., Кобякова О.С., Куликов Е.С., Табакаев Н.А., Винокурова Д.А., Кириллова Н.А. Контроль аллергического ринита: современные инструменты оценки. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(2):262–273. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-262-273>.
- Колтунцева И.В., Байрова С.В., Сахно Л.В. Современные подходы к лечению ринофарингита в практике участкового педиатра. *Медицинский совет*. 2021;(1):108–115. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-108-115>.
- Ревакина В.А. Что скрывается под маской ОРВИ с позиции аллерголога? *Лечащий врач*. 2017;(6):13. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/06/15436735>.
- Hellings P.W., Fokkens W.J. Allergic rhinitis and its impact on otorhinolaryngology. *Allergy*. 2006;61(6):656–664. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01109.x>.
- Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(11):718–725. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70270-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70270-X).
- Ревнова М.О. (ред.). *Блокнот педиатра*. СПб.: МедЛит; 2020. 367 с. Режим доступа: <https://speclitsu/image/catalog/978-5-9500908-1-3/978-5-9500908-1-3.pdf>.
- Чотчаева А.А., Колотилина А.И., Корсунский И.А., Смирнова Г.И., Асманов А.И., Мунблит Д.Б. Аллергический ринит: подходы к диагностике и лечению. *ПМЖ*. 2018;(9):22–28. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Allergicheskii_rinit_podhody_k_diagnostike_i_lecheniyu/.
- Li C.L., Lin H.C., Lin C.Y., Hsu T.F. Effectiveness of Hypertonic Saline Nasal Irrigation for Alleviating Allergic Rhinitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(1):64. <https://doi.org/10.3390/jcm8010064>.
- Овчаренко Л.С., Вертерел А.А., Шамрай И.В., Андриенко Т.Г., Редько И.И., Жихарева Н.В., Самохин И.В. Эффективная терапия инфекционных и аллергических риносинуситов у детей. *Современная педиатрия*. 2010;5(33):44–49. Режим доступа: https://aquamaris.kz/upload/article/2145_206328073.pdf.
- Зайцева О.В. Уход за полостью носа у детей с аллергическим ринитом в осенне-зимний период. *Consilium Medicum*. 2015;17(11):87–89. https://doi.org/10.26442/2075-1753_2015.11.87-89.
- Барденикова С.И., Зайцева О.В., Снитко С.Ю., Полякова М.А., Довгун О.Б. Эффективность барьерной терапии назальным спреем Аква Марис® Сенс у детей с круглогодичным аллергическим ринитом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2016;95(2):114–123. Режим доступа: https://pediatryjournal.ru/files/upload/mags/351/2016_2_4584.pdf.
- Белов В.А. Основные принципы терапии аллергического ринита в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2017;(9):103–107. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-103-107>.
- Кириченко И.М. Роль топических деконгестантов в лечении острых ринитов у детей. *Медицинский совет*. 2018;(2):118–121. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-118-121>.
- Геппе Н.А., Старостина Л.С., Батырева О.В., Фарбер И.М., Озерская И.В., Малявина У.С. Взгляд педиатра на ринит у детей. Подход к терапии деконгестантами. *ПМЖ*. 2013;(2):66. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Vzglyad_pediatra_na_rinit_u_detey_Podhod_k_terapii_dekongestantami/.
- Радчик Е.Ю. Комплексные интраназальные препараты в лечении различных форм ринита у детей. *ПМЖ*. 2012;(6):296. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelykh_putey/Kompleksnye_intranazalnye_preparaty_v_lechenii_razlichnykh_form_rinita_u_detey/.
- Гарашенко Т.И., Бойкова Н.Э. Затрудненное носовое дыхание и аллергический ринит у детей. *Медицинский совет*. 2015;(6):72–78. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/197>.
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Новик Г.А. и др. Аллергический ринит у детей: принципы своевременной диагностики и эффективной терапии. Краткий обзор клинических рекомендаций. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(4):272–282. <https://doi.org/10.15690/pf.v14i4.1758>.
- Минаева Н.В., Корюкина И.П. Аллергический ринит в практике педиатра: как определить и чем помочь. *Медицинский совет*. 2018;(11):142–146. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-11-142-146>.
- Бодня О.С., Ненашева Н.М. В помощь практикующему врачу: ведение пациентов с аллергическим ринитом на амбулаторном этапе. *Астма и аллергия*. 2015;(4):28–34. Режим доступа: <https://medi.ru/info/10191>.

References

- Astafeva N.G., Baranov A.A., Vishneva E.A., Daykhes N.A., Zhestkov A.V., Il'ina N.I. et al. *Allergic rhinitis: clinical guidelines 2020*. Moscow; 2020. 55 p. (In Russ.) Available at: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Аллергический%20ринит_2020.pdf.
- Balabolkin I.I., Terletskaia R.N. Allergic morbidity of children and adolescents in modern environmental conditions. *Pediatr = Pediatrician (St Petersburg)*. 2014;(2):40–46. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/allergicheskaya-zabolevaemost-detey-i-podrostkov-v-sovremennyh-ekologicheskikh-usloviyah>.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.050>.
- Lenko M.I., Kosenkova T.V. IFN-γ and its role in the formation of allergic inflammation in children. *Meditsina: teoriya i praktika = Medicine: Theory and Practice*. 2020;5(1):170–171. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ifn-i-ego-rol-v-formirovani-allergicheskogo-vospaleniya-u-detey>.
- Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E., Orlandi R.R., Akdis C.A., Alt J.A. et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(2):85–107. <https://doi.org/10.1002/alf.22073>.
- Khaitov M.R., Namazova-Baranova L.S., Ilyina N.I., Kurbacheva O.M., Bachert C., Hellings P.W. et al. 2019 ARIA: care pathways for allergic rhinitis in Russia. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2020;17(1):7–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RAJ.2020.17.1.001>.
- Bousquet J., Schünemann H.J., Hellings P.W., Arnavielhe S., Bachert C., Bedbrook A. et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):367–374.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.025>.
- Courbis A.L., Murray R.B., Arnavielhe S., Caimmi D., Bedbrook A., Van Eerd M. et al. Electronic Clinical Decision Support System for allergic rhinitis management: MASK e-CDSS. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(12):1640–1653. <https://doi.org/10.1111/cea.13230>.
- Tyufilin D.S., Deev I.A., Kobayakova O.S., Kulikov E.S., Tabakaev N.A., Vinokurova D.A., Kirillova N.A. Allergic rhinitis control: contemporary approaches to evaluation. *Bulleten sibirskoi meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(2):262–273. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-262-273>.
- 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.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-108-115>.
- Revyakina V.A. What is hidden under the mask of SARS from the position of allergologist? *Lechashchiy vrach*. 2017;(6):13. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/06/15436735>.
- Hellings P.W., Fokkens W.J. Allergic rhinitis and its impact on otorhinolaryngology. *Allergy*. 2006;61(6):656–664. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01109.x>.
- Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(11):718–725. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70270-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70270-X).

14. Revnova M.O. (ed.). *The pediatrician's notebook: a reference and methodological manual*. 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>.
15. Chotchaeva A.A., Kolotilina A.I., Korsunskiy I.A., Smirnova G.I., Asmanov A.I., Munblit D.B. Allergic rhinitis: approaches to diagnostics and management. *RMZH = RMJ*. 2018;(9):22–28. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Allergicheskiy_rinit_podhody_k_diaagnostike_i_lecheniyu.
16. Li C.L., Lin H.C., Lin C.Y., Hsu T.F. Effectiveness of Hypertonic Saline Nasal Irrigation for Alleviating Allergic Rhinitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(1):64. <https://doi.org/10.3390/jcm8010064>.
17. Ovcharenko L.S., Vertegel A.A., Shamray I.V., Andrienko T.G., Redko I.I., Zhikhareva N.V., Samokhin I.V. Effective therapy of infectious and allergic rhinosinusitis in children. *Sovremennaya pediatriya = Modern Pediatrics*. 2010;5(33):44–49. (In Russ.) Available at: https://aquamaris.kz/upload/article2/145_206328073.pdf.
18. Zaytseva O.V. Care of the nasal cavity in children with allergic rhinitis in the autumn-winter period. *Consilium Medicum*. 2015;17(11):87–89. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/2075-1753_2015.11.87-89.
19. Bardenikova S.I., Zaitseva O.V., Snitko S.Yu., Polyakova M.A., Dovgun O.B. Effectiveness of barrier therapy with nasal spray Aqua Maris® Sens in children with year-round allergic rhinitis. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2016;95(2):114–123. (In Russ.) Available at: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/351/2016_2_4584.pdf.
20. Belov V.A. Basic principles of allergic rhinitis therapy in paediatric practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(9):103–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-103-107>.
21. Kirichenko I.M. The role of topical decongestants in the treatment of acute rhinitis in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(2):118–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-118-121>.
22. Geppe N.A., Starostina L.S., Batyeva O.V., Farber I.M., Ozerskaya I.V., Malyavina W.S. Pediatrician's view of rhinitis in children. Decongestant therapy approach. *RMZH = RMJ*. 2013;(2):66. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Vzglyad_pediatra_na_rinit_u_detey_Podhod_k_terapii_dekongestantami.
23. Radtsig E.Yu. Complex intranasal drugs in the treatment of various forms of rhinitis in children. *RMZH = RMJ*. 2012;(6):296. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Kompleksnye_intranazalnye_preparaty_v_lechenii_razlichnykh_form_rinita_u_detey.
24. Garaschenko T.I., Boikova N.E. Impaired nasal breathing and allergic rhinitis in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(6):72–78. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/197>.
25. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaitov R.M., Ilyina N.I., Kurbacheva O.M., Novik G.A. et al. Allergic Rhinitis in Children: Principles of Early Diagnosis and Effective Therapy. Overview of Clinical Recommendations. *Pediatricskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2017;14(4):272–282. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v14i4.1758>.
26. Minaeva N.V., Koryukina I.P. Allergic rhinitis in pediatric practice: how to identify and manage. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(11):142–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-11-142-146>.
27. Bodnya O.S., Nenasheva N.M. To help a medical practitioner: management of patients with allergic rhinitis at the outpatient stage. *Asthma i allergiya = Asthma and Allergies*. 2015;(4):28–34. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/10191>.

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; koltunceva@yandex.ru
Гайдук Ирина Михайловна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической педиатрии имени академика А.Ф. Тура, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100 Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; sheveluk@inbox.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; lv_s_doc@mail.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; svabar@mail.ru

Information about the authors:

Inna V. Koltuntseva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Outpatient Pediatrics n.a. A.F. Tour, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; koltunceva@yandex.ru
Irina M. Gaiduk, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Outpatient Pediatrics n.a. A.F. Tour, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; sheveluk@inbox.ru
Larisa V. Sahno, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Outpatient Pediatrics n.a. A.F. Tour, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; lv_s_doc@mail.ru
Svetlana V. Bairova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Outpatient Pediatrics n.a. A.F. Tour, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; svabar@mail.ru

Эффективность антигистаминных препаратов в терапии atopического дерматита у детей

Х.М. Вахитов^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9339-2354>, vhakim@mail.ru

Т.Г. Маланичева¹, <https://orcid.org/0000-0002-7027-0319>, tgmal@mail.ru

И.Н. Сердинская², si.mia@yandex.ru

Л.Ф. Вахитова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3643-2302>, vliliya@mail.ru

Р.Р. Шайхутдинова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2263-2394>, glabella26@hotmail.com

¹ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

² Детская городская поликлиника № 6; 420087, Россия, Казань, ул. Отрадная, д. 38А

Резюме

Одним из ключевых эндогенных медиаторов, участвующих в регуляции важных физиологических и патологических процессов в организме человека, является гистамин. Реализация его эффектов происходит через несколько типов специфических поверхностных клеточных Histamine (H)-рецепторов. Наиболее изученными являются H1-рецепторы, основными клиническими эффектами возбуждения которых являются вазодилатация, бронхоконстрикция, стимуляция секреции гормонов гипофизом, усиление секреции слизи железами носовой полости и др. Для лечения большинства аллергических заболеваний в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями патогенетически оправданными средствами являются блокаторы H1-гистаминовых рецепторов двух поколений. В настоящее время в практику терапии аллергических заболеваний внедрены антигистаминные препараты второго поколения, которые лишены седативного эффекта, при этом клинически более эффективные, чем препараты первого поколения, и являющиеся основными средствами терапии аллергических заболеваний, особенно в острых проявлениях болезни. Препаратом выбора симптоматического лечения поражений кожи, особенно у детей грудного возраста, является диметиндена малеат. В статье приведен результат анализа 26 амбулаторных карт детей первого года жизни (от 4 до 12 мес.) с верифицированным диагнозом «атопический дерматит, ограниченная форма, в стадии обострения». У 17 детей отмечено легкое, у 9 – среднетяжелое течение заболевания. Длительность лечения составляла от 7 до 16 дней. На фоне терапии (1-я группа) были получены следующие результаты: индекс SCORAD-TIS на 3-и сутки лечения у детей со среднетяжелым течением снизился до $16,4 \pm 1,6$, а на 7-е сутки – до $9,1 \pm 1,3$ балла, а у детей с легким течением соответственно до $6,7 \pm 0,8$ и $4,1 \pm 0,9$ балла. У детей второй группы снижение показателя SCORAD-TIS было менее значимым: со среднетяжелым течением на 3-и сутки – $19,5 \pm 1,5$, на 7-е – $12,2 \pm 1,1$ балла соответственно. Аналогичные значения у детей с легким течением atopического дерматита снизились на 3-и сутки до $9,0 \pm 0,9$, а на 7-е – до $6,9 \pm 1,2$ балла. Проведенный анализ демонстрирует высокую клиническую эффективность препарата диметиндена малеата в каплях, хорошую переносимость и отсутствие тахифилаксии. Побочных эффектов, в том числе связанных с холинолитическими свойствами (сухость во рту, возбуждение), выявлено не было.

Ключевые слова: atopический дерматит, аллергия, дети, блокаторы H1-гистаминовых рецепторов, антигистаминные препараты второго поколения, диметиндена малеат

Для цитирования: Вахитов Х.М., Маланичева Т.Г., Сердинская И.Н., Вахитова Л.Ф., Шайхутдинова Р.Р. Эффективность антигистаминных препаратов в терапии atopического дерматита у детей. *Медицинский совет.* 2021;(17):220–224. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-220-224>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effectiveness of antihistamines in the treatment of atopical dermatitis in children

Khakim M. Vakhitov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9339-2354>, vhakim@mail.ru

Tatyana G. Malanicheva¹, <https://orcid.org/0000-0002-7027-0319>, tgmal@mail.ru

Inna N. Serdinskaya², si.mia@yandex.ru

Lilia F. Vakhitova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3643-2302>, vliliya@mail.ru

Rimma R. Shaikhutdinova¹, <https://orcid.org/0000-0003-2263-2394>, glabella26@hotmail.com

¹ Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

² Children's City Polyclinic No. 6; 38A, Otrdnaya St., Kazan, 420087, Russia

Abstract

Histamine is one of the key endogenous mediators involved in the regulation of essential physiological and pathological processes in the human body. Its effects are implemented through several types of specific cell surface histamine (H)-receptors. H1-receptors are the most studied ones. The main clinical effects of their stimulation are vasodilation, bronchoconstriction, pituitary gland stimulation of hormone production, increased mucus production by the nasal glands, etc. Histamine H1 receptor

antagonists of two generations are pathogenetically justified agents for the treatment of most allergic diseases in accordance with the current clinical guidelines. The second-generation antihistamines that are devoid of sedative effects and are clinically more effective than the first-generation drugs have been currently introduced into the allergic disease treatment practice. They are the main drugs for the treatment of allergic diseases, especially in acute symptoms of the disease. Dimetindene maleate is the drug of choice for the symptomatic treatment of skin lesions, especially in infants. The article presents the result of the analysis of 26 out-patient medical records of infants (aged from 4 to 12 months) with a verified diagnosis of "atopic dermatitis, limited form, in the exacerbation phase". A mild course of the disease was observed in 17 children, and a moderately severe course in 9 children. The duration of treatment was 7 to 16 days. Against the background of therapy (group 1), the following results were obtained: on day 3 of treatment the SCORAD-TIS index decreased to 16.4 ± 1.6 and on day 7 to 9.1 ± 1.3 points in children with a moderate course, and to 6.7 ± 0.8 and 4.1 ± 0.9 points in children with a mild course, respectively. In the children from group 2, the decrease in SCORAD-TIS was less significant: 19.5 ± 1.5 points on day 3, 12.2 ± 1.1 points on day 7 in children with a moderate course, respectively. Similar values decreased to 9.0 ± 0.9 on day 3, and to 6.9 ± 1.2 points on day 7 in children with a mild course of atopic dermatitis. The conducted analysis demonstrates the high clinical efficacy, good tolerance and the absence of tachyphylaxis of dimetindene maleate, drops. No side effects including those associated with anticholinergic properties (dry mouth, agitation) were identified.

Keywords: atopic dermatitis, allergies, children, histamine H1 receptor antagonists, second-generation antihistamines, dimethindene maleate

For citation: Vakhitov Kh.M., Malanicheva T.G., Serdinskaya I.N., Vakhitova L.F., Shaikhutdinova R.R. The effectiveness of antihistamines in the treatment of atopic dermatitis in children. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2021;(17):220–224. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-220-224>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одним из ключевых эндогенных медиаторов, участвующих в регуляции важных физиологических и патологических процессов в организме человека, является гистамин. Опосредуя межклеточное взаимодействие, во многих реакциях гистамин действует как местный гормон, вызывающий расширение капилляров, снижение артериального давления, сокращение гладкой мускулатуры матки, стимулирующий выделение желудочного сока. Гистамину принадлежит большая роль в формировании иммунных реакций: повышается проницаемость сосудистой стенки для лейкоцитов и целого ряда активных белков, формирующих воспалительный фокус, при этом дебютирование и течение воспалительного процесса значительно ускоряются [1].

ЭФФЕКТЫ ГИСТАМИНА

В головном мозге гистамин функционирует уже как возбуждающий медиатор, являясь одним из компонентов системы высокого уровня бодрствования. В связи с этим купирование воспаления с помощью таких липофильных антагонистов гистамина, как димедрол, сопровождается седативными эффектами, действие которых связано с блокирующим влиянием на гистаминовые рецепторы в центральной нервной системе (ЦНС).

Важно отметить, что в физиологических условиях выделение гистамина незначительно, уровень в крови не превышает $9,3$ нмоль/л, при этом его основная масса находится в организме преимущественно в связанном и неактивном состоянии. Одним из основных депо гистамина в организме является тучная клетка, в которой из сухой массы гранул на гистамин приходится более 10%. При развитии аллергических заболеваний, анафилакти-

ческих реакций, ожогов, обморожений и при поступлении в организм либераторов из числа лекарственных препаратов, токсинов и пищевых продуктов количество свободного гистамина способно резко увеличиваться. Сегодня известно, что гистамин является короткоживущей молекулой, а длительное течение воспалительных реакций далее поддерживается последующей продукцией тучными клетками других медиаторов, в том числе лейкотриенов и простагландинов [2].

Избыток свободного гистамина становится одним из ведущих медиаторов реакций гиперчувствительности 1-го типа и способен спровоцировать каскад реакций с дальнейшим выбросом цитокинов, простагландинов и фактора активации тромбоцитов, приводящий к патологическому спазму гладкой мускулатуры бронхов, застою крови в капиллярах, транссудации жидкости и появлению отеков окружающих тканей, понижению артериального давления и сгущению крови. При развитии декомпенсированных реакций происходит выброс адреналина, сужаются артериолы, учащаются сердечные сокращения, избыточно усиливается секреция желудочного сока [3].

Реализация эффектов гистамина происходит через несколько типов специфических поверхностных клеточных Histamine (H)-рецепторов. Наиболее изученными среди них являются H1-рецепторы, преобладающие в коже, гладкомышечных, эндотелиальных и постсинаптических клетках ЦНС, которые ответственны за усиление хемотаксиса эозинофилов, нейтрофилов, усиление образования простагландинов, тромбосана, простациклина и других медиаторов. Основными клиническими эффектами возбуждения H1-рецепторов являются вазодилатация, бронхоконстрикция, стимуляция секреции гормонов гипофизом, усиление секреции слизи железами носовой полости и др. [1].

H2-рецепторы преимущественно экспрессируются в желудочных париетальных клетках, нейтрофилах, серд-

це и матке, гладких мышцах сосудов. Следствием физиологической активации H2-рецептора является расслабление гладкой мускулатуры, ингибирование активации нейтрофилов и синтеза антител, не исключено также их участие в регуляции кишечной секреции и желудочно-кишечной подвижности. Наиболее характерным клиническим эффектом возбуждения H2-рецепторов является стимуляция выделения желудочного сока.

H3-рецепторы в основном локализируются в пресинаптических клетках ЦНС и действуют преимущественно как модуляторы высвобождения большого количества различных нейротрансмиттеров. Данный факт делает их перспективным объектом изучения и потенциальной мишенью для лечения расстройств сна, терапии боли, болезни Паркинсона, шизофрении и др.

В настоящее время ведутся активные исследования по изучению H4-рецепторов, которые имеют высокий показатель экспрессии в костном мозге и регулируют в частности высвобождение нейтрофилов и хемотаксис тучных клеток.

РОЛЬ И ВИДЫ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Ведущее значение гистамина в патогенезе течения аллергических реакций определило поиск препаратов, способных подавлять опосредуемые им эффекты. Уже более 80 лет назад появились первые научные публикации о разработке антигистаминных препаратов, которых в настоящее время известно более 50: H1-блокаторы в основном используются при терапии аллергических заболеваний, H2-блокаторы применяются в гастроэнтерологической практике как противоязвенные средства для лечения кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта за счет снижения продукции соляной кислоты. Данные средства не снимают эффекты гистамина, но предупреждают их развитие. Селективные антагонисты H3-рецепторов для клинического применения пока не созданы.

Для лечения большинства аллергических заболеваний в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями патогенетически оправданными средствами являются блокаторы H1-гистаминовых рецепторов двух поколений. К антигистаминным средствам первого поколения относятся такие препараты, как дифенгидрамин (димедрол), хлоропирамин (супрастин), диметиндена малеат (Фенистил®), клемастин (тавегил), фенирамин, хифенадин (фенкарол) и др. Эффективность препаратов данной группы приблизительно одинакова, но чувствительность пациентов к ним может быть различна. Например, диметиндена малеат блокирует действие гистамина – вещества, выделяемого организмом во время аллергических реакций и начинает действовать в течении первых 30 мин, облегчая симптомы аллергии: кожную сыпь, зуд, сенную лихорадку и аллергический ринит [1].

Также сегодня в практику терапии аллергических заболеваний внедрены антигистаминные препараты второго поколения. Их важным отличием от препаратов первого поколения является то, что H1-блокирующее действие потенцируется их противовоспалительными

эффектами за счет ингибирования целого ряда таких биологически активных веществ, как цитокины и интерлейкины. Группа гистаминоблокаторов второго поколения включает такие препараты и их производные, как левоцетиризин (ксизал, левозин), цетиризин (зиртек, зодак, парлазин), эбастин (кестин), лоратадин (klaritin), деслоратадин (зриус) и др.

По данным Всемирной организации здравоохранения, среди взрослого населения аллергические состояния по распространенности различных нозологических форм занимают третье место в мире после заболеваний сердца и онкологической патологии. В детской популяции, по данным различных эпидемиологических исследований, удельный вес аллергических заболеваний также значителен и достигает 35%. Важно отметить, что у детей отмечается отчетливая тенденция к росту их числа: так, по различным данным, в развитых странах число детей и подростков с диагнозом «бронхиальная астма» за последние два десятилетия возросло в 3–4 раза [4, 5].

В настоящее время антигистаминные препараты являются основными средствами терапии аллергических заболеваний. Особое внимание они привлекают в качестве средств лечения острых проявлений болезни. Препаратом выбора симптоматического лечения поражений кожи, особенно у детей грудного возраста, является диметиндена малеат (Фенистил®). Фенистил® обладает высокой аффинностью только к H1-рецепторам и крайне низким сродством к α-рецепторам, что лишает его противопоказаний по возрасту (разрешен с 1 мес.) и позволяет безопасно использовать при сердечно-сосудистой патологии. Согласно литературным данным, Фенистил® высокоэффективен при местном и системном лечении поражений кожи и отдельных симптомов болезни, например, терапии зуда. В связи с частым назначением препарата в педиатрической амбулаторной практике большой интерес представляла оценка его эффективности при терапии такого аллергического состояния, как атопический дерматит [5, 6]. Наибольший интерес представляла оценка эффективности применения Фенистила в комплексе лечебных мероприятий при атопическом дерматите у детей первого года жизни. В соответствии с современными клиническими рекомендациями антигистаминные препараты второго поколения могут быть использованы для системной терапии атопического дерматита и устранения таких его отдельных симптомов, как дневной и ночной зуд. При этом в отечественных клинических рекомендациях отмечено, что «достоверные исследования об эффективности антигистаминных препаратов второго поколения, не обладающих седативным эффектом, в лечении больных атопическим дерматитом отсутствуют» [7, 8].

АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ФЕНИСТИЛ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА

Учитывая особую актуальность данной проблемы у детей раннего возраста, нами проведен анализ 26 амбулаторных карт детей первого года жизни (от 4 до 12 мес.) с верифицированным аллергологом с диагнозом «атопи-

ческий дерматит, ограниченная форма, в стадии обострения». Основными жалобами и клиническими проявлениями заболевания были зуд и покраснение кожи, появление папул и микровезикул с мокнутием и локализацией на лице, голенях, бедрах и разгибательных поверхностях рук. У 17 детей отмечено легкое, у 9 – среднетяжелое течение. Для уменьшения антигенного и гистаминолибераторного действия пищи всем детям проводилась коррекция меню, рекомендовался индивидуальный элиминационный рацион. Прикормы у подавляющего большинства детей вводились в возрасте 5,5–6 мес. Важно отметить, что полностью на грудном вскармливании к моменту постановки диагноза «атопический дерматит» находились только 4 ребенка, у 9 питание было смешанным и у 13 – искусственное. Все дети получали местную терапию в виде программ для сухой и атопической кожи, специальные гигиенические средства и увлажнители кожи. В качестве элемента системной терапии обострения атопического дерматита все дети получали капли Фенистил® в рекомендованной суточной дозе из расчета 0,1 мг/кг массы тела (в среднем по 2 капли на 1 кг массы тела в сутки, т. е. от 4 до 30 капель в сутки), разделенной на 3 приема. Длительность лечения Фенистилом составляла от 7 до 16 дней. Группу контроля составили 11 детей с аналогичным диагнозом, из них у 8 течение заболевания было легким, у 3 – среднетяжелым. В данной группе 3 ребенка находились на грудном питании, 4 – на смешанном и 4 – на искусственном. Терапия обострения включала различные варианты местного лечения. Системная терапия в качестве приема антигистаминных капель не проводилась. По полу и возрасту группы были идентичны.

Анализировалась динамика индекса SCORAD-TIS (Scoring Atopic Dermatitis The Three Item Severity – Шкала атопического дерматита (модифицированный индекс)) у детей обеих групп до и после курса лечения обострения. Исходные уровни индекса SCORAD-TIS в первой группе со среднетяжелым течением составили $28,3 \pm 3,2$ балла, с легким течением – $13,1 \pm 2,2$, во второй – соответственно $30,1 \pm 2,9$ и $12,3 \pm 1,7$ балла.

Результаты. Динамика кожных проявлений оценивалась на 3-и и 7-е сутки от начала терапии атопического дерматита. На фоне приема Фенистила (1-я группа)

были получены следующие результаты: индекс SCORAD-TIS на 3-и сутки лечения у детей со среднетяжелым течением снизился до $16,4 \pm 1,6$, а на 7-е – до $9,1 \pm 1,3$ балла, а у детей с легким течением соответственно до $6,7 \pm 0,8$ и $4,1 \pm 0,9$ балла. У детей второй группы снижение показателя SCORAD-TIS было менее значимым, составив у детей со среднетяжелым течением на 3-и сутки $19,5 \pm 1,5$, а на 7-е – $12,2 \pm 1,1$ балла соответственно. Аналогичные значения у детей с легким течением атопического дерматита снизились на 3-и сутки до $9,0 \pm 0,9$, а на 7-е – до $6,9 \pm 1,2$ балла.

Таким образом, использование препарата Фенистил® в виде капель в комплексе лечебных мероприятий при обострении атопического дерматита у детей до 1 года позволяет более эффективно и за короткий срок купировать выраженность кожного синдрома. Благодаря высоким органолептическим свойствам препарата в виде капель была достигнута достаточно высокая комплаентность. Капли Фенистил® не обладают кардиотоксическим действием. Учитывая, что наряду с блокадой гистамина препарат уменьшает эффекты и других медиаторов аллергии, в частности кининов, значительно уменьшаются повышенная проницаемость капилляров и зуд кожи. Наличие пипетки позволяет удобно дозировать препарат, а сладковатый вкус не вызывает негативных эмоций у маленьких детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ использования препарата Фенистил® демонстрирует его высокую клиническую эффективность, хорошую переносимость и отсутствие тахифилаксии. Побочных эффектов, в том числе связанных с холинолитическими свойствами (сухость во рту, возбуждение), выявлено не было. Способность быстро и на длительный срок купировать симптомы атопического дерматита позволяет рекомендовать его к использованию в педиатрической практике. Благодаря наличию нескольких лекарственных форм обеспечивается возможность удобного дозирования для детей различных возрастных групп.



Поступила / Received 14.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 02.10.2021

Принята в печать / Accepted 03.10.2021

Список литературы

1. Скепьян Е.Н., Василевский И.В. *Клинико-фармакологические особенности применения антигистаминных лекарственных средств в практике педиатра*. Минск: БГМУ; 2015. 49 с. Режим доступа: https://www.bsmu.by/downloads/kafedri/k_klin_farm/2016-1/clinika.pdf.
2. Мельников В.Л., Митрофанова Н.И., Мельников Л.В. *Аллергические заболевания*. Пенза: ПГУ; 2015. 88 с. Режим доступа: https://dep_medeliiib.pnrgu.ru/files/dep_medeliiib.pnrgu.ru/for_site/students/digital_library/dl00000007.pdf.
3. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Хаитов Р.М. (ред.). *Аллергология и иммунология*. М.: ПедиатрЪ; 2020. 512 с.
4. Маланичева Т.Г., Денисова С.Н., Вахрамеева С.Н. Атопический дерматит у детей – основные принципы терапии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012;(2):109–115. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17871614>.
5. Маланичева Т.Г., Закирова А.М., Зиятдинова Н.В. Особенности наружной и системной фармакотерапии при атопическом дерматите у детей, осложненном вторичной инфекцией. *Вестник современной клинической медицины*. 2016;9(2):21–24. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9\(2\).21-24](https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9(2).21-24).
6. Маланичева Т.Г., Зиятдинова Н.В., Сердинская И.Н. Эффективность синбиотиков в терапии атопического дерматита у детей. *Медицинский совет*. 2021;(11):52–56. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-52-56>.
7. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Кубанова А.А., Ильина Н.И., Курбачева О.М. и др. *Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с атопическим дерматитом*. М.; 2015. 32 с. Режим доступа: <http://www.dkkb-krasnodar.ru/Клинические%20рекомендации/атопический%20дерматит>.
8. Гуцуляк С.А. *Атопический дерматит у детей*. Иркутск: ИГМУ; 2019. 72 с. Режим доступа: https://mir.ismu.baikal.ru/src/downloads/94cbe712_atopicheskiy_dermatit_uchebnoe_posobie.pdf.

References

1. Skepyan E.N., Vasilevskiy I.V. *Clinical and Pharmacological Features of Antihistamine Use in Pediatric Practice*. Minsk: BGMU; 2015. 49 p. (In Russ.) Available at: https://www.bsmu.by/downloads/kafedri/k_klin_farm/2016-1/klinika.pdf.
2. Melnikov V.L., Mitrofanova N.I., Melnikov L.V. *Allergic Diseases*. Penza: PGU; 2015. 88 p. (In Russ.) Available at: https://dep_medeiib.pnzgu.ru/files/dep_medeiib.pnzgu.ru/for_site/students/digital_library/dl00000007.pdf.
3. Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A., Khaitov R.M. (eds.). *Allergology and Immunology*. Moscow: Pediatr; 2020. 512 p. (In Russ.).
4. Malanicheva T.G., Denisova S.N., Vakhrameyeva S.N. Atopic Dermatitis in Children: the Basic Principles of Therapy. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2012;(2):109–115. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17871614>.
5. Malanicheva T.G., Zakirova A.M., Ziatdinova N.V. Features of External and Systemic Pharmacotherapy of Atopic Dermatitis Complicated by Secondary Infection in Children. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2016;9(2):21–24. (In Russ.) [https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9\(2\).21-24](https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9(2).21-24).
6. Malanicheva T.G., Ziatdinova N.V., Serdinskaya I.N. The Effectiveness of the Combination of *Lactobacillus rhamnosus* GG and Prebiotics in the Treatment of Atopic Dermatitis in Children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):52–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-52-56>.
7. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaitov R.M., Kubanova A.A., Ilyina N.I., Kurbacheva O.M. et al. *Federal Clinical Guidelines for the Provision of Medical Care to Children with Atopic Dermatitis*. Moscow; 2015. 32 p. (In Russ.) Available at: <http://www.dkkb-krasnodar.ru/Клинические%20рекомендации/атопический%20дерматит>.
8. Gutsulyak S.A. *Atopic Dermatitis in Children*. Irkutsk: IGMU; 2019. 72 p. (In Russ.) Available at: https://mir.ismu.baikal.ru/src/downloads/94cbe712_atopicheskiy_dermatit_uchebnoe_posobie.pdf.

Информация об авторах:

Вахитов Хаким Муратович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; vhakim@mail.ru

Маланicheva Татьяна Геннадьевна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; tgmal@mail.ru

Сердинская Инна Николаевна, врач-педиатр, детская городская поликлиника № 6; 420087, Россия, Казань, ул. Отрадная, д. 38А; si.mia@yandex.ru

Вахитова Лилия Фаукатовна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; vliliya@mail.ru

Шайхутдинова Римма Рамисовна, врач – аллерголог-иммунолог, ассистент кафедры клинической иммунологии с аллергологией, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; glabella26@hotmail.com

Information about the authors:

Khakim M. Vakhitov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; vhakim@mail.ru

Tatyana G. Malanicheva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; tgmal@mail.ru

Inna N. Serdinskaya, Pediatrician, Children's City Polyclinic No. 6; 38A, Otradnaya St., Kazan, 420087, Russia; si.mia@yandex.ru

Lilia F. Vakhitova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; vliliya@mail.ru

Rimma R. Shaikhutdinova, Allergist-Immunologist, Assistant of the Department of Clinical Immunology with Allergology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; glabella26@hotmail.com

Несовершенный остеогенез: обзор литературы и клинический случай перинатально-летального типа заболевания

Л.Я. Климов¹✉, klimov_leo@mail.ru, Т.М. Вдовина², В.А. Печёнкина¹, Т.В. Железнякова³, И.Н. Захарова⁴, С.В. Долбня^{1,5}, В.А. Курьянинова^{1,6,7}, А.В. Кастарнов⁸, Д.А. Шмалько³, Р.О. Цуцаев¹, Ю.В. Быков^{1,6}

¹ Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

² Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Ленина, д. 304

³ Ставропольский краевой клинический перинатальный центр; 355041, Россия, Ставрополь, ул. Ломоносова, д. 44

⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

⁵ Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3

⁶ Городская детская клиническая больница имени Г.К. Филиппского; 355002, Россия, Ставрополь, ул. Пономарева, д. 5

⁷ Международный медицинский центр «СОГАЗ»; 191186, Россия, Санкт-Петербург, ул. М. Конюшенная, д. 8

⁸ Пятигорская городская клиническая больница № 2; 357538, Россия, Ставропольский край, Пятигорск, ул. Адмиралского, д. 6

Резюме

В статье представлены современные взгляды клиницистов и генетиков на одно из наиболее тяжелых наследственных заболеваний соединительной ткани и скелета – несовершенный остеогенез. Представлены данные литературы о частоте, генетической неоднородности несовершенного остеогенеза и роли ряда белков, участвующих в построении костной ткани, а также дана клиническая классификация основных типов заболевания. Авторы описали клинический случай: у девочки с типичными клиническими и рентгенологическими проявлениями случай наиболее редкого из всех типов несовершенного остеогенеза – II тип (перинатально-летальный, врожденный несовершенный остеогенез, синдром Вролика). Диагноз у ребенка верифицирован с помощью молекулярно-генетического анализа методом параллельного секвенирования, выявлена ранее не описанная в литературе гетерозиготная мутация с. 1966G>A в 29-м экзоне гена COL1A1, обусловившая замену глицина на серин в 656-й позиции. Отмечены роль антенатальной диагностики и важность медико-генетического консультирования семьи до планирования следующей беременности вследствие имеющегося риска повторного рождения больного ребенка. В связи с тем, что большая часть пациентов с наиболее прогностически неблагоприятным II типом несовершенного остеогенеза, как правило, погибает внутриутробно, приведенный случай наблюдения девочки с типичными клиническими и рентгенологическими признаками заболевания в течение почти 3 мес. постнатального периода является крайне редким и весьма показательным. Дополнительную важность описанному наблюдению придает выявление методом параллельного секвенирования ранее не описанной в литературе мутации с. 1966G>A в гетерозиготном состоянии в 29-м экзоне гена COL1A1.

Ключевые слова: несовершенный остеогенез, врожденные переломы, антенатальная диагностика, медико-генетическое консультирование, редкая мутация в гене COL1A1

Для цитирования: Климов Л.Я., Вдовина Т.М., Печёнкина В.А., Железнякова Т.В., Захарова И.Н., Долбня С.В., Курьянинова В.А., Кастарнов А.В., Шмалько Д.А., Цуцаев Р.О., Быков Ю.В. Несовершенный остеогенез: обзор литературы и клинический случай перинатально-летального типа заболевания. *Медицинский совет.* 2021;(17):226–234. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-226-234>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Osteogenesis imperfecta: a literature review and a clinical case of a perinatal-lethal type of disease

Leonid Ya. Klimov¹✉, klimov_leo@mail.ru, Tatyana M. Vdovina², Viktoria A. Pechenkina¹, Tatiana V. Zhelezniakova³, Irina N. Zakharova⁴, Svetlana V. Dolbnya^{1,5}, Victoriya A. Kuryaninova^{1,6,7}, Andrey V. Kastarnov⁸, Darina A. Shmalko³, Ruslan O. Tsutsaev¹, Yuri V. Bykov^{1,6}

¹ Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia

² Stavropol Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center; 304, Lenin St., Stavropol, 355017, Russia

³ Stavropol Regional Clinical Perinatal Center; 44, Lomonosov St., Stavropol, 355041, Russia

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

⁵ Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia

⁶ Filippovskiy City Children's Clinical Hospital; 5, Ponomarev St., Stavropol, 355002, Russia

⁷ SOGAZ International Medical Center; 8, M. Konyushennaya St., St. Petersburg, 191186, Russia

⁸ Pyatigorsk City Clinical Hospital No. 2; 6, Admiralskiy St., Stavropol Region, Pyatigorsk, 357538, Russia

Abstract

The article presents the modern views of clinicians and geneticists on one of the most severe genetic disorders of skeletal and connective tissues – osteogenesis imperfecta. The review provided the literature data that showed the incidence rates, genetic heterogeneity of osteogenesis imperfecta, as well as the role of some proteins involved in the construction of bone tissue, as well as a clinical classification of the main types of the disorder. The authors described a clinical case: a girl with typical clinical and radiological manifestations of the rarest of all types of osteogenesis imperfecta – type II (perinatal-lethal, congenital osteogenesis imperfecta, Vrolik's syndrome). The child's diagnosis was verified by a parallel DNA sequence analysis which showed a heterozygous mutation in exon 29 (c.1966G> A) of COL1A1 gene not previously described in the literature. It caused the substitution of glycine for serine at position 656. The role of antenatal diagnostics and the importance of medical genetic counselling of the family before planning the next pregnancy due to the existing risk of re-birth of a sick child is outlined. Due to the fact that majority of the patients with the most prognostically unfavourable type II osteogenesis imperfecta, as a rule, die in utero, the described case of observation of the girl with typical clinical and X-ray signs of the disorder for almost 3 months of postpartum period is extremely rare and highly indicative. The detection of the heterozygous mutation in exon 29 (c.1966G > A) of COL1A1 gene by a parallel DNA sequence analysis which was not previously described in the literature gives an additional significance to the described observation.

Keywords: osteogenesis imperfecta, congenital fractures, antenatal diagnostics, medical and genetic counselling, rare mutation in COL1A1 gene

For citation: Klimov L.Ya., Vdovina T.M., Pechenkina V.A., Zhelezniakova T.V., Zakharova I.N., Dolbnya S.V., Kuryaninova V.A., Kastarnov A.V., Shmalko D.A., Tsutsaev R.O., Bykov Yu.V. Osteogenesis imperfecta: a literature review and a clinical case of a perinatal-lethal type of disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):226–234. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-226-234>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Несовершенный остеогенез (osteogenesis imperfecta, болезнь Лобштейна – Вролика, несовершенное костеобразование, болезнь «хрустального человека») – генетически гетерогенное наследственное заболевание соединительной ткани и скелета, характеризующееся патологической ломкостью костей и склонностью к переломам, возникающим в результате травм с несоответствующей силой. В зависимости от типа и тяжести течения у пациентов наблюдаются и другие клинические признаки заболевания, такие как деформация скелета, низкорослость, голубые склеры, прогрессирующая тугоухость, аномалии дентиногенеза¹ [1–5].

Частота несовершенного остеогенеза в различных странах мира в среднем составляет 6–7 на 100 тыс. новорожденных. В Российской Федерации, по данным Федерального регистра 2015 г., она заметно ниже: 1,08 на 100 тыс. детей, при этом наибольшие значения данного показателя выявлены в Сибирском – 1,5 и в Приволжском – 1,35, а самые низкие – в Северо-Западном федеральном округе – 0,28 на 100 тыс.² [1].

Исторически считалось, что главной причиной несовершенного остеогенеза служит нарушение синтеза коллагена I типа, являющегося основным структурным компонентом костного матрикса, при этом наблюдаются генетически детерминированный дефект в первичной структуре белка или нарушение его экспрессии. Согласно существующей статистике, у пациентов в 90% случаев отмечаются наследующиеся по аутосомно-доминантному типу мутации в генах COL1A1 и COL1A2, обеспечивающих синтез α_1 - и α_2 -цепей коллагена [6, 7].

С 2006 г. выделены новые, так называемые неколлагеновые, мутации (CRTAP, LEPRE1, PPIB), обуславливающие рецессивные варианты заболевания. Экспрессируемые этими генами белки крайне важны для формирования тройничной спирали коллагеновых цепей. На основании полученных в последние годы сведений установлено, что причина несовершенного остеогенеза обусловлена не только первичным дефектом коллагена, но и нарушением его посттрансляционной модификации, а также изменением характеристик белков, обеспечивающих ремоделирование костной ткани [3, 6–9].

В 2012 г. выявлена точечная мутация в гене IFITM5, обуславливающая аномальную дифференцировку остеобластов на ранней стадии процесса их созревания. В результате происходит нарушение минеральной композиции кости и формирование дефектных кристаллов гидроксилатапата, вследствие чего развивается истонченная и деформированная кость, не способная переносить физиологическую нагрузку. Кроме аномалий скелета, данная мутация играет большую роль в функционировании иммунной системы.

В течение последних лет обнаружено свыше полутора десятков новых генов, мутации в которых ответственны за развитие несовершенного остеогенеза³ [3, 10]. К ним относят следующие гены:

- BMP1 – обеспечивает синтез и дифференцировку остеобластов;
- CREB3L1, цАМФ – ответственный элемент, регулирует образование проколлагена I типа;
- FKBP10 – в роли шаперона принимает участие в формировании тройной спирали проколлагена I типа;
- P4HB – фермент внутриклеточного процессинга;

¹ Яхяева Г.Т. Научное обоснование новых подходов к диагностике и лечению несовершенного остеогенеза у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. 24 с.

² Там же.

³ Яхяева Г.Т. Научное обоснование новых подходов к диагностике и лечению несовершенного остеогенеза у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. 24 с.

- WMT1 – белок сигнального пути, активатор остеобластов;
- PLOD2 – участвует в гидроксилировании лизиновых окончаний в волокнах коллагена;
- SEC24D – ответственен за отделение везикул от эндоплазматического ретикулума;
- SERPINF1 – многофункциональный белок – ингибитор ангиогенеза, кроме этого участвует в биологии костной ткани;
- SERPINH1 – играет роль в образовании тройной спирали коллагена;
- SP7 – играет роль в формировании остеобластов;
- SPARK (остеонектин) – регулирует пролиферацию и взаимодействие клеток и костного матрикса, участвует в импрегнации ионов кальция в гидроксипатит;
- PLS3 – обеспечивает образование нитевидных актиновых пучков, необходим для поддержания прочности костной ткани;
- TMEM38B – обнаружен при летальных формах заболевания.

Все вновь обнаруженные мутации подчеркивают генетическую гетерогенность заболевания и его клинический полиморфизм, который обусловлен еще и разнообразием типов мутаций: делеции, инсерции, сплайс-иговые и нонсенс-мутации, общее количество которых на сегодняшний день превышает 2 000 (табл. 1).

Несмотря на ощутимый прогресс в расшифровке молекулярно-генетических основ несовершенного остео-

генеза, у клиницистов и генетиков сохраняются значительные затруднения в сопоставлении и интерпретации результатов ДНК-диагностики и клиники заболевания.

В 1979 г. австралийский врач D. Sillence разработал первую рабочую классификацию заболевания, в которой в соответствии с характерными клиническими симптомами и рентгенологическими данными выделены 4 основных типа несовершенного остеогенеза. На основании исследований F.H. Glorieux и F. Rauch она была дополнена: учитывая гистологические различия, в нее были включены V аутосомно-доминантный и VI, VII аутосомно-рецессивные типы заболевания⁴ [11].

В связи с сохраняющимися ограничениями использования молекулярно-генетических методов верификации в реальной клинической практике, как правило, употребляется классификация D. Sillence, в соответствии с которой выделяют пациентов со следующими типами несовершенного остеогенеза: I – несовершенный остеогенез Лобштейна, поздний несовершенный остеогенез, II – врожденный несовершенный остеогенез, перинатально-летальный, синдром Вролика, III – прогрессивно-деформирующий и IV, занимающий промежуточное положение между I и III типами, – среднетяжелый – тяжелый тип (табл. 2) [4, 12–14].

Несовершенный остеогенез – заболевание с выраженным полиморфизмом клинической картины.

⁴ Яхяева Г.Т. Научное обоснование новых подходов к диагностике и лечению несовершенного остеогенеза у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2016. 24 с.

● **Таблица 1.** Молекулярно-генетическая характеристика несовершенного остеогенеза

● **Table 1.** Molecular genetic characteristics of osteogenesis imperfecta

Тип заболевания, OMIM	Ген, локализация	Первичный биохимический дефект	Наследование
IA, 166200 IB, 166240	COL1A1, 17q21.33, COL1A2, 7q22.3	Коллаген α_1 -цепь, коллаген α_2 -цепь	A–D
II, 166210	COL1A1, 17q21.33, COL1A2, 7q22.3	Коллаген α_1 -цепь, коллаген α_2 -цепь	A–D
III, 259420	COL1A1, 17q21.33, COL1A2, 7q22.3	Коллаген α_1 -цепь, коллаген α_2 -цепь	A–D
IV, 166220	COL1A1, 17q21.33	Коллаген α_1 -цепь	A–D
V, 610967	IFITM5, 11p15.5	Интерферон-индуцированный трансмембранный белок-5	A–D
VI, 613982	SERPINF1, 17p13.3	Серпин, ингибитор сериновых протеаз	A–P
VII, 610682	CRTAP, 3p22.3	Хрящ-ассоциированный протеин, активатор пролил-3-гидроксилазы-1	A–P
VIII, 610915	LEPRE1, 1p34.2	Лепрекан, активатор пролил-3-гидроксилазы-2	A–P
IX, 259440	PPIB, 15q22.31	Пептидил-пропил-изомераза B, коллаген-модифицирующий белок	A–P
X, 613848	SERPINH1, 11q13.5	Ингибитор серпин пептидазы, коллаген-связывающий белок, коллигин-2	A–P
XI, 610968	FKBP10, 17q21.2	FK506-связывающий белок, участвует в синтезе коллагена	A–P
XII, 613849	SP7, 12q13.13	Транскрипционный фактор остеобластов	A–P
XIII, 614856	BMP1, 8p21.3	Морфогенетический протеин кости-1	A–P
XIV, 615066	TMEM38B, 9q31.1	Трехмерный внутриклеточный катион, канал 38B	A–P
XV, 615220	WMT1, 12q13.12	Белок сигнального пути, активатор остеобластов	A–P

● **Таблица 2.** Клиническая классификация несовершенного остеогенеза

● **Table 2.** Clinical classification of osteogenesis imperfecta

Тип	Клинические проявления
I	Прогрессирующая деформация и множественные переломы длинных трубчатых костей в дошкольном возрасте, голубые склеры, в 50% случаев – тугоухость. I-A – зубы без патологии, I-B – несовершенный дентиногенез
II	Многочисленные внутриутробные переломы и деформации костей скелета, голубая окраска склер, мембранозный череп, синдром дыхательных расстройств, смерть в перинатальном периоде. II-A – короткие широкие бедренные кости с неровными волнистыми контурами и костные мозоли на ребрах, напоминающие бусины. II-B – деформация бедренных костей, но изменения ребер в виде костных мозолей выражены в меньшей степени. II-C – трубчатые кости, истонченные, удлинненные, прямоугольной формы и с переломами различной степени выраженности, ребра тонкие и унизаны костными мозолями
III	Многokrратно повторяющиеся переломы длинных трубчатых костей, зачастую во время родов, с неуклонной деформацией скелета, треугольная форма лица, связанная с недоразвитием костей лицевого черепа, гипермобильность суставов, нарушение структуры хрящевой пластины роста, которое вызывает модификацию формы метафизов и эпифизов костей в виде попкорна, склеры имеют обычную окраску, слух не изменен, несовершенный дентиногенез
IV	Постепенно развивающиеся деформации костей, редкие переломы, склеры и слух без патологии. IV-A – нормальные зубы, IV-B – несовершенный дентиногенез.

Перинатально-летальный (II) тип характеризуется тяжелыми внутриутробными переломами и внутричерепными кровотечениями, которые вызывают гибель как в антенатальном, так и в неонатальном периодах.

В литературе встречаются сообщения о пренатальной ультразвуковой диагностике несовершенного остеогенеза II типа, однако ввиду редкости этой патологии в популяции достоверное установление окончательного диагноза для специалистов ультразвукового исследования (УЗИ) остается сложной задачей. Пренатальные признаки несовершенного остеогенеза отнюдь не всегда специфичны, во многих случаях эту патологию приходится дифференцировать с другими скелетными аномалиями и дисплазиями, проявляющимися деформацией, укорочением, нарушенной минерализацией костей и внутриутробными переломами. Верифицировать на УЗИ плода перечисленные отклонения со стороны костной системы возможно, как правило, не ранее 18-й недели беременности [15, 16].

Эхографические признаки патологии при несовершенном остеогенезе II типа отмечаются во всех отделах костной системы. Так, в длинных трубчатых костях в ходе исследования могут обнаруживаться укорочение, изогнутость, дугообразное искривление, переломы, очаговое утолщение в результате образования костной мозоли и признаки деминерализации. Наибольшие патологические изменения, как правило, определяются в бедренной кости, однако могут наблюдаться и в плечевых костях.

Иногда вследствие выраженного укорочения конечностей их крайне трудно или даже невозможно измерить. На УЗИ плода может отмечаться снижение двигательной активности, обусловленное множественными нарушениями строения костной системы [15, 16].

Выраженное истончение костей черепа зачастую вызывает их деформацию под давлением ультразвукового датчика. При тяжелых формах заболевания наблюдаются волнистые контуры свода черепа, при этом он легко сдавливается. Многочисленные переломы ребер формируют колоколообразную или узкую форму грудной клетки, при этом показатели эхогенности позвоночника снижаются редко [15].

Представляем описание клинического случая несовершенного остеогенеза II типа (синдрома Вролика) у ребенка.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка К., родилась от первой беременности. Родители – русские по национальности, кровное родство исключают. Отец (31 год) соматически здоров, у матери (30 лет) – синдром поликистозных яичников, первичное бесплодие на протяжении двух лет, нодозный зоб, эутиреоз, хронический гастрит в стадии ремиссии, хронический тонзиллит. Беременность первая, наступила естественным путем. В первой половине беременности мать перенесла ОРВИ в 16 и 23 нед., генитальный герпес, микоплазмоз в 18 нед.

На сроке 28 нед. на УЗИ выявлены значительное укорочение длины трубчатых костей, уменьшение размеров грудной клетки, лопаток и ключиц; аномальный профиль плода: укорочение костной части спинки носа, гипоплазия нижней челюсти; подозрение на дефект межжелудочковой перегородки, сдвиг корня аорты вправо; гипоплазия легких, невыраженное маловодие.

На УЗИ плода в 36 нед. беременности повторно подтверждено существенное укорочение всех трубчатых костей, гипоплазия грудной клетки и лопаток, аномальный профиль плода: уменьшение длины костной части спинки носа, микрогнатия, гипотелоризм, длинный фильтр; тригоноцефалия. Осмотр сердца крайне затруднен, подозрение на дефект межжелудочковой перегородки, гидроперикард. Невыраженное многоводие.

Роды первые, срочные, в 40,5 нед., отмечались компенсированная плацентарная недостаточность, преждевременный разрыв плодных оболочек.

Масса тела девочки при рождении составила 2 080 г, рост – 36 см, окружность груди 28 см, окружность головы – 30 см. Ребенок находился в крайне тяжелом состоянии, оценка по шкале Апгар составила 2 балла. При осмотре форма головы неправильная, кости черепа мягкие, податливые при пальпации, грудная клетка уменьшена в размерах и уплощена, выраженное укорочение костей верхних и нижних конечностей, бедра в положении отведения и наружной ротации, голени деформированы и ротированы внутрь, в физиологическое положение не выводятся, мышечный тонус резко снижен (рис. 1, 2).

Немедленно после рождения были осуществлены реанимационные мероприятия – начиная с родильного зала ИВЛ в режиме SIMV, катетеризация пупочной вены. На рентгенограмме органов грудной полости обнаружены снижение пневматизации легких, кардиомегалия.

На 4-е сутки жизни в анализах крови наблюдалось значительное снижение уровня гемоглобина до 94 г/л, вследствие чего проведена гемотрансфузия эритроцитарной массы.

На УЗИ головного мозга отмечалось наличие паренхиматозного кровоизлияния в лобно-теменной области с правой стороны, признаки гипоксически-ишемических поражений в перивентрикулярных отделах, расширение левого бокового желудочка в результате внутрижелудочкового кровоизлияния, в районе сосудистых сплетений отмечается наличие субэпендимальных уплотнений.

На УЗИ сердца с доплеровским анализом выявлены гипоплазия левых отделов, восходящей части, дуги и нисходящей части грудного отдела аорты, открытое овальное окно 2,9 мм, открытый артериальный проток 4 мм, увеличение мышечной массы всех отделов сердца, межжелудочковой перегородки, умеренная недостаточность трехстворчатого клапана и клапана легочной артерии.

Краниограмма: в лобной и теменной областях кости черепа определяются в виде островков тонкой костной пластины.

В возрасте 9 дней ребенок переведен в реанимационное отделение краевой детской клинической больницы

г. Ставрополя в крайне тяжелом состоянии, обусловленном дыхательной недостаточностью, нарушением кровообращения, метаболическими нарушениями, синдромом угнетения и интоксикацией. Вес за 9 дней увеличился на 266 г, параметры роста, окружности головы, окружности грудной клетки остались прежними.

Данные объективного осмотра ребенка: уровень сознания – оглушение, арефлексия, адинамия. Самостоятельное дыхание отсутствует, вследствие чего ребенок находится на ИВЛ. Зрачки: D = S, фотореакция положительная. Кожные покровы бледные, с мраморным рисунком, наблюдается акроцианоз. Подкожно-жировой слой развит слабо, распределен равномерно. Тургор тканей сохранен. Отмечается общая пастозность, отеков нет. Голова аномальной формы, сужена в височных областях, расширена в затылочной части, родничок размерами 4,5 x 4,5 см, не напряженный, при пальпации черепные кости мягкие, податливые, шея короткая, грудная клетка гипоплазированная. Верхние и нижние конечности резко укорочены, бедра широко разведены, голени ротированы внутрь, деформированы, мышечный тонус снижен. Аускультативно: дыхание ослабленное, проводится во все отделы легких, выслушиваются проводные хрипы. Из интубационной трубки выделяется мокрота слизистого характера. При аускультации тоны сердца ритмичные, приглушенные, учащенные, в области первой и пятой точек определяется непродолжительный систолический

● **Рисунок 1.** Общий вид девочки с несовершенным остеогенезом II типа

● **Figure 1.** General appearance of the girl with type II osteogenesis imperfecta



Диспропорциональное телосложение – макроцефалия, короткая шея, гипоплазия грудной клетки, резкое укорочение и искривление конечностей; мраморность кожных покровов, выраженный акроцианоз, дополнительные кожные складки в области конечностей и шеи; генерализованная мышечная гипотония; широкие кисти с короткими, конусовидными и искривленными за счет переломов пальцами, стопы короткие с коротким и широким первым пальцем

● **Рисунок 2.** Лицо девочки с несовершенным остеогенезом II типа

● **Figure 2.** The face of the girl with type II osteogenesis imperfecta



Голубые склеры, экзофтальм, периорбитальный отек тканей, высокий лоб с низким ростом волос

шум, за пределы кардиальной области не проводится. На бедренной артерии пульс не изменен.

Живот мягкий, на пальпацию не реагирует, не вздут, перистальтика сохранена. Печень выдается на 3,0 см из-под края реберной дуги, селезенка – на 2,5 см. При активной декомпрессии желудка отделяемого нет. Кормление осуществляется посредством назогастрального зонда смесью в объеме 20 мл. Стул желтовато-зеленого цвета, самостоятельный. Мочеиспускание по уретральному катетеру.

Содержание прокальцитонина и паратормона в крови находится в границах нормы.

При бактериологическом исследовании мокроты установлен рост *Klebsiella pneumonia*.

Цитогенетическое исследование: 46, XX (женский кариотип, норма).

Эхография головного мозга: выраженные перивентрикулярные отеки с признаками неоднородности. Начальная дилатация желудочковой системы головного мозга.

Рентгенография скелета: наблюдаются многочисленные костные травматические изменения скелета в стадии консолидации. Rg-признаки множественных переломов длинных трубчатых костей верхних конечностей с обеих сторон, а также ребер, без смещения костных отломков. Rg-признаки перелома правой бедренной кости со смещением костных отломков на ширину кортикального слоя под углом 32°, левой бедренной кости со смещением на ширину кортикального слоя без выраженного углового

смещения. Rg-признаки перелома костей правой голени с угловой деформацией (угол 65°), левой голени с деформацией 79°. В области обеих кистей множественные переломы фаланг пальцев (рис. 3, 4).

Рентгенография органов грудной полости: признаки интерстициального-отечного синдрома, кардиомегалии. Тень средостения не смещена, диафрагма четкая, ровная.

КТ головного мозга: деформация и остеопороз костей черепа. Признаки тяжелого гипоксически-ишемически-геморрагического поражения головного мозга с паренхиматозным кровоизлиянием в теменную область с правой стороны с присутствием гигромы в теменно-затылочной области слева.

Ребенок обследован кардиологом, в результате чего выявлены: врожденный порок сердца – гипоплазия левых отделов сердца, открытый артериальный проток (до 3,0 мм), недостаточность кровообращения 2А, функциональный класс III. Результат обследования неврологом: синдром угнетения, гигрома в теменно-затылочной области с левой стороны, тяжелое гипоксически-ишемически-геморрагическое поражение центральной нервной системы с паренхиматозным кровоизлиянием в теменную зону справа. Осмотр окулистом: подозрение на частичную атрофию зрительного нерва обоих глаз. Травматолог-ортопед обнаружил у девочки в области костей плеча, предплечья и голени признаки консолидирующих переломов, выраженную деформацию конечностей.

- **Рисунок 3.** Рентгенограмма черепа девочки с несовершенным остеогенезом II типа
- **Figure 3.** Cranial X-ray of the girl with type II osteogenesis imperfecta



Лицевая часть гипоплазирована, швы черепа расширены, кости черепа в виде островков тонкой костной пластины в лобной и теменной областях, множественные вставочные (вормиевы) кости

- **Рисунок 4.** Рентгенограмма ребенка с несовершенным остеогенезом II типа
- **Figure 4.** X-ray diagram of the girl with type II osteogenesis imperfecta



Плечевые кости и кости предплечья деформированы по типу «гармошки» с множественными консолидированными переломами и широкопелтистой перестройкой балочной структуры, бедренные кости также характерно деформированы в виде дуги с формированием на вершинах зон Лооэзера, в средней трети обеих бедренных костей определяются консолидированные переломы с формированием гиперпластических костных мозолей; гипоплазия грудной клетки, множественные деструктивно-склеротические изменения в ребрах, ключицах, лопатках.

С целью достоверной верификации диагноза на базе лаборатории молекулярной патологии «Геномед» пациентке была проведена ДНК-диагностика по панели «Заболевания соединительной ткани», предназначенной для анализа 494 генов, ассоциированных с наследственными соединительнотканными дисплазиями. Методом параллельного секвенирования в 29-м экзоне гена COL1A1 была выявлена мутация с. 1966G>A в гетерозиготном состоянии, приводящая к замене аминокислот глицина на серин в 656-й позиции, ранее не описанная в доступной литературе.

В возрасте 2 мес. девочка была переведена в городскую детскую клиническую больницу имени Г.К. Филиппского г. Ставрополя. Состояние по-прежнему оставалось крайне тяжелым, пребывала в сознании, на осмотр реагировала страдальческой гримасой, характерна выраженная гиподинамия. Зрачки широкие, D = S, фотореакция отсутствует. Кожные покровы бледные, с мраморностью, резкий периоральный и дистальный акроцианоз. Видимые слизистые оболочки бледные, характерно голубое прокрашивание склер. Подкожно-жировая клетчатка развита слабо, распределена равномерно, тургор тканей снижен, отеки не определяются, однако наблюдалась пастозность лица, верхних и нижних конечностей. Голова имеет неправильную форму, большой родничок ненапряженный, размером 4,5 x 4,5 см. Над легкими дыхание аппаратное, над всей поверхностью выслушиваются обильные влажные и сухие хрипы. Тоны сердца приглушенные, ритмичные, во всех точках отмечается наличие грубого систолического шума. Гемодинамика стабильная. ЧСС – 146 в мин, АД – 80/35 мм рт. ст. Живот мягкий, на пальпацию не реагирует, перистальтика сохранена. Энтеральное питание усваивается. Стул и диурез не нарушены.

К патогномоничным для несовершенного остеогенеза II типа особенностям фенотипа у пациентки также можно отнести аномальную конфигурацию черепа с уплощенными височными областями, выдающимися теменными и лобными буграми, расхождением костей черепа по сагитальному и венечному швам, крупными размерами большого родничка. Пальпаторно кости черепа мягкие, податливые. Лоб высокий с низким ростом волос. Определяются периорбитальный отек тканей, экзофтальм,

короткая и уплощенная спинка носа, носовые ходы смотрят вперед, полные щеки, фильтр короткий, умеренная микростомия, макроглоссия, значительная микрогения, острый раздвоенный подбородок, мягкие, низко расположенные ушные раковины, укороченная шея с избытком кожи, узкая и короткая грудная клетка, сосковый гипертелоризм.

В возрасте 2 мес. 22 дней общее состояние девочки внезапно ухудшилось, зарегистрирована остановка сердечной деятельности. В результате успешно проведенных реанимационных мероприятий сердечный ритм восстановлен, тоны сердца ритмичные, приглушены, пульс на лучевой артерии удовлетворительного наполнения, ЧСС 100 в мин.

В возрасте 2 мес. 25 дней вновь зарегистрирована остановка сердечной деятельности. Состояние клинической смерти. По заявлению родителей ребенка вскрытие не было проведено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с тем, что большая часть пациентов с наиболее прогностически неблагоприятным II типом несовершенного остеогенеза, как правило, погибает внутриутробно, приведенный случай наблюдения девочки с типичными клиническими и рентгенологическими признаками заболевания в течение почти 3 мес. постнатального периода является крайне редким и весьма показательным.

Дополнительную важность описанному наблюдению придает выявление методом параллельного секвенирования ранее не описанной в литературе мутации с. 1966G>A в гетерозиготном состоянии в 29-м экзоне гена COL1A1.

Клинически здоровым родителям, имеющим ребенка с этим достаточно редким и чаще всего летальным заболеванием, в случае планирования следующей беременности необходимо проводить медико-генетическое консультирование.



Поступила / Received 05.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 07.06.2021

Принята в печать / Accepted 18.07.2021

Список литературы

1. Яхьяева Г.Т., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В., Чумакова О.В. Несовершенный остеогенез у детей в Российской Федерации: результаты аудита федерального регистра. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(1):44–48. <https://doi.org/10.15690/pf.v13i1.1514>.
2. Martin E., Shapiro J.R. Osteogenesis Imperfecta: Epidemiology and Pathophysiology. *Curr Osteopor Rep*. 2007;5(3):91–97. <https://doi.org/10.1007/s11914-007-0023-z>.
3. Van Dijk F.S., Sillence D.O. Osteogenesis Imperfecta: Clinical Diagnosis, Nomenclature and Severity Assessment. *Am J Med Genet*. 2014;164A(6):1470–1481. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36545>.
4. Джонс К.Л. *Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту: атлас-справочник*. М.: Практика; 2011. 1022 с.
5. Kim H.K.W. Metabolic and endocrine bone diseases. In: Herring J.A. (ed.). *Tachdjian's Pediatric Orthopaedics: From the Texas Scottish Rite Hospital for Children*. 5th ed. Saunders; 2014, pp. 582–642.
6. Щеплягина Л.А., Полякова Е.Ю., Белова Н.А. Несовершенный остеогенез: известные и неизвестные факты. *Лечение и профилактика*. 2017;1(1):5–11. Режим доступа: https://www.lechprof.ru/catalog/article/original_research/osteogenesis_imperfecta_in_children_known_and_unknown_facts.
7. Land C., Rauch F., Montpetit K., Ruck-Gibis J., Glorieux F.H. Effect of Intravenous Pamidronate Therapy on Functional Abilities and Level of Ambulation in Children with Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatr*. 2006;148(4):456–460. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.10.041>.
8. Надыршина Д.Д., Хусаинова П.И., Хуснутдинова Э.К. Молекулярно-генетические основы несовершенного остеогенеза. *Медицинская генетика*. 2013;12(6):15–23. Режим доступа: <https://www.medgen-journal.ru/jour/issue/view/issue/6/6>.
9. Palomo T., Glorieux F.H., Schoenau E., Rauch F. Body Composition in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatrics*. 2016;169:232–237. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.10.058>.

10. Marini J.C. Osteogenesis Imperfecta. In: Kliegman R.M., Stanton B.F., Geme J.W., Schor N., Behrman R.E. (eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2011. p. 2437–2440. Available at: <https://www.uselsevierhealth.com/nelson-textbook-of-pediatrics-2-volume-set-9780323529501.html>.
11. Rauch F., Glorieux F.H. Osteogenesis Imperfecta. *Lancet*. 2004;363(9418): 1377–1385. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16051-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16051-0).
12. Кадашева А.Б., Черкаев В.А., Арутюнов Н.В., Галкин М.В. Редкое наблюдение гиперостотического поражения черепа при несовершенном остеогенезе. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2010;(2):24–29. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15164216>.
13. Поворознюк В.В., Гречанина Е.Я., Балацкая Н.И., Вайда В.М. Несовершенный остеогенез: патогенез, классификация, клиническая картина, лечение. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2009;(4):110–117. <https://doi.org/10.15674/0030-598720094110-117>.
14. Harrington J., Sochett E., Howard A. Update on the Evaluation and Treatment of Osteogenesis Imperfecta. *Pediatr Clin North Amer*. 2014;61(6):1243–1257. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.08.010>.
15. Шелестова М.Л., Стыгар А.М., Гус А.И., Холин А.М. Антенатальная ультразвуковая диагностика несовершенного остеогенеза II типа. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2013;(4):66–73. Режим доступа: http://vidar.ru/Article.asp?fid=USFD_2013_4_66.
16. Медведев М.В. *Пrenатальная эхография: дифференциальный диагноз и прогноз*. 4-е изд. М.: Реал Тайм; 2016. 640 с.

References

1. Yakhyayeva G.T., Namazova-Baranova L.S., Margiyeva T.V., Chumakova O.V. Osteogenesis Imperfecta in Children in the Russian Federation: Results of the Federal Registry Audit. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2016;13(1):44–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v13i1.1514>.
2. Martin E., Shapiro J.R. Osteogenesis Imperfecta: Epidemiology and Pathophysiology. *Curr Osteopor Reports*. 2007;5(3):91–97. <https://doi.org/10.1007/s11914-007-0023-z>.
3. Van Dijk F.S., Sillence D.O. Osteogenesis Imperfecta: Clinical Diagnosis, Nomenclature and Severity Assessment. *Am J Med Genet*. 2014;164A(6):1470–1481. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36545>.
4. Jones K.L. *David Smith's Hereditary Syndromes: A Reference Atlas*. Moscow: Praktika; 2011. 1022 p. (In Russ.).
5. Kim H.K.W. Metabolic and endocrine bone diseases. In: Herring J.A. (ed.). *Tachdjian's Pediatric Orthopaedics: From the Texas Scottish Rite Hospital for Children*. 5th ed. Saunders; 2014. pp. 582–642.
6. Shcheplyagina L.A., Polyakova E.Yu., Belova N.A. The Imperfect Osteogenesis in Children: the Well-Known and Unknown Factors. *Lecheniye i profilaktika = Treatment and Prevention*. 2017;(1):5–11. (In Russ.) Available at: https://www.lechprof.ru/catalog/article/original_research/osteogenesis_imperfecta_in_children_known_and_unknown_facts/.
7. Land C., Rauch F., Montpetit K., Ruck-Gibis J., Glorieux F.H. Effect of Intravenous Pamidronate Therapy on Functional Abilities and Level of Ambulation in Children with Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatr*. 2006;148(4):456–460. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.10.041>.
8. Nadyrshina D.D., Khushainova R.I., Khushnutdinova E.K. Molecular Genetic Basis of Osteogenesis Imperfecta. *Meditinskaya genetika = Medical Genetics*. 2013;12(6):15–23. (In Russ.) Available at: <https://www.medgen-journal.ru/jour/issue/viewIssue/6/6>.
9. Palomo T., Glorieux F.H., Schoenau E., Rauch F. Body Composition in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatrics*. 2016;169:232–237. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.10.058>.
10. Marini J.C. Osteogenesis Imperfecta. In: Kliegman R.M., Stanton B.F., Geme J.W., Schor N., Behrman R.E. (eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2011. pp. 2437–2440. Available at: <https://www.uselsevierhealth.com/nelson-textbook-of-pediatrics-2-volume-set-9780323529501.html>.
11. Rauch F., Glorieux F.H. Osteogenesis Imperfecta. *Lancet*. 2004;363(9418): 1377–1385. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16051-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16051-0).
12. Kadasheva A.B., Cherekaev V.A., Arutyunov N.V., Galkin M.V. Rare Observation of Hyperostotic Cranial Lesions in Osteogenesis Imperfecta. *Voprosy neirokhirurgii imeni N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2010;(2):24–29. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15164216>.
13. Povoroznyuk V.V., Grechanina E.Ya., Balatskaya N.I., Vaida V.M. Osteogenesis Imperfecta: Pathogenesis, Classification, Clinical Picture, Treatment. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye = Orthopedics, Traumatology and Prosthetics*. 2009;(4):110–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.15674/0030-598720094110-117>.
14. Harrington J., Sochett E., Howard A. Update on the Evaluation and Treatment of Osteogenesis Imperfecta. *Pediatr Clin North Amer*. 2014;61(6):1243–1257. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.08.010>.
15. Shelestova M.L., Stygar A.M., Gus A.I., Kholin A.M. Antenatal Ultrasound Diagnostics of Osteogenesis Imperfecta Type II. *Ultrazvukovaya i funktsional'naya diagnostika = Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2013;(4):66–73. (In Russ.) Available at: http://vidar.ru/Article.asp?fid=USFD_2013_4_66.
16. Medvedev M.V. *Prenatal Echography: Differential Diagnosis and Prognosis*. 4th ed. Moscow: Real Time; 2016. 640 p. (In Russ.).

Информация об авторах:

Климов Леонид Яковлевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>; klimov_leo@mail.ru

Вдовина Татьяна Михайловна, к.м.н., врач-генетик Центра планирования семьи и репродукции, Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Ленина, д. 304; <https://orcid.org/0000-0002-0355-3116>; vdovina.71.71@mail.ru

Печёнкина Виктория Александровна, клинический ординатор, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0003-4747-9568>; sorokina-vika@yandex.ru

Железнякова Татьяна Викторовна, заведующая отделением реанимации новорожденных, Ставропольский краевой клинический перинатальный центр; 355041, Россия, Ставрополь, ул. Ломоносова, д. 44; <https://orcid.org/0000-0002-7594-3498>; mars19501970@list.ru

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; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; 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; врач-педиатр, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-2056-153X>; 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; врач-гастроэнтеролог, Городская детская клиническая больница имени Г.К. Филиппского; 355002, Россия, Ставрополь, ул. Пономарева, д. 5; врач-гастроэнтеролог, Международный медицинский центр «СОГАЗ»; 191186, Россия, Санкт-Петербург, ул. М. Конюшенная, д. 8; <https://orcid.org/0000-0002-0731-7153>; vichkak@mail.ru

Кастарнов Андрей Викторович, заведующий отделением лучевой диагностики, Пятигорская городская клиническая больница № 2; 357538, Россия, Ставропольский край, Пятигорск, ул. Адмиралского, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-7195-3202>; ctgb2pyatigorsk@gmail.com

Шмалько Дарина Анатольевна, врач-генетик, Ставропольский краевой клинический перинатальный центр; 355041, Россия, Ставрополь, ул. Ломоносова, д. 44; <https://orcid.org/0000-0002-8536-2793>; darina.shmalko@yandex.ru

Цуцаев Руслан Олегович, клинический ординатор кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0003-0860-5680>; r.cucaev@yandex.ru

Быков Юрий Витальевич, к.м.н., ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач-реаниматолог, Городская детская клиническая больница имени Г.К. Филиппского; 355002, Россия, Ставрополь, ул. Пономарева, д. 5; <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>; yubykov@gmail.com

Information about the authors:

Leonid Ya. Klimov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>; klimov_leo@mail.ru

Tatyana M. Vdovina, Cand. Sci. (Med.), Geneticist, Center for Family Planning and Reproduction, Stavropol Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center; 304, Lenin St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0355-3116>; vdovina.71.71@mail.ru

Viktoria A. Pechenkina, Clinical Resident, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4747-9568>; sorokina-vika@yandex.ru

Tatiana V. Zhelezniakova, Head of the Neonatal Intensive Care Unit, Stavropol Regional Clinical Perinatal Center; 44, Lomonosov St., Stavropol, 355041, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7594-3498>; mars19501970@list.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Svetlana V. Dolbnya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Pediatrician, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2056-153X>; svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Victoriya A. Kuryaninova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Gastroenterologist, Filippskiy City Children's Clinical Hospital; 5, Ponomarev St., Stavropol, 355002, Russia; Gastroenterologist, SOGAZ International Medical Center; 8, M. Konyushennaya St., St. Petersburg, 191186, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0731-7153>; vichkak@mail.ru

Andrey V. Kastarnov, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Pyatigorsk City Clinical Hospital No. 2; 6, Admiralskiy St., Stavropol Region, Pyatigorsk, 357538, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7195-3202>; ctgb2pyatigorsk@gmail.com

Darina A. Shmalko, Geneticist, Stavropol Regional Clinical Perinatal Center; 44, Lomonosov St., Stavropol, 355041, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8536-2793>; darina.shmalko@yandex.ru

Ruslan O. Tsutsaev, Clinical Resident of the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Medicine, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0860-5680>; r.cucaev@yandex.ru

Yuri V. Bykov, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Medicine, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Resuscitator, Filippskiy City Children's Clinical Hospital; 5, Ponomarev St., Stavropol, 355002, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>; yubykov@gmail.com

Острый наружный отит у детей: причины, диагностика, лечение, клинический случай

И.М. Кириченко^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6966-8656>, loririna@yandex.ru

В.И. Попадюк¹, <https://orcid.org/0000-0003-3309-4683>, lorval04@mail.ru

Н.С. Козлова², matyushkina.natalia@yandex.ru

¹ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Международный медицинский центр «Он Клиник»; 121069, Россия, Москва, ул. Большая Молчановка, д. 32, стр. 1

Резюме

Острый наружный отит – достаточно распространенное заболевание в педиатрической популяции – характеризуется диффузным воспалением наружного слухового прохода. Типичные симптомы острого наружного отита включают отолгию, зуд, заложенность и ощущение распирания в больном ухе. В случае активного воспаления процесс может перейти на все слои барабанной перепонки, и к наружному присоединится острый средний отит. Начальная терапия диффузного неосложненного острого наружного отита должна включать местное противомикробное средство без добавления системного антибиотика. Топическая терапия антибактериальными препаратами в сочетании с анестетиками является наиболее рациональной. Приведен клинический пример лечения пациента 12 лет с диагнозом «острый наружный диффузный и катаральный средний отит; острый назофарингит; аденоидит, установленный на основании анамнеза и клинических данных». Назначена комплексная терапия, включающая местную антибактериальную терапию комплексным топическим препаратом для лечения наружного и среднего неперфоративного отита. При повторном осмотре через 5 дней у пациента отмечена положительная динамика, боли в левом ухе купировались. При неосложненном наружном диффузном отите, а также в случаях его сочетания с катаральным средним отитом приоритетным является топическая антибиотикотерапия. Необходимо учитывать, что топический препарат эффективнее действует при очистке наружного слухового прохода от воспалительного секрета и при правильном применении обеспечивает положительную динамику без системного назначения антибиотика. Это сохраняет микробиом и мобилизует защитные силы организма. Применение комплексного топического антибактериального препарата может быть широко рекомендовано в педиатрической практике.

Ключевые слова: наружный диффузный отит, средний катаральный отит, диагностика, топическая антибиотикотерапия у детей, *Staphylococcus aureus*

Для цитирования: Кириченко И.М., Попадюк В.И., Козлова Н.С. Острый наружный отит у детей: причины, диагностика, лечение, клинический случай. *Медицинский совет*. 2021;(17):236–240. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-236-240>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acute otitis externa in children: causes, diagnosis, treatment, clinical report

Irina M. Kirichenko^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6966-8656>, loririna@yandex.ru

Valentin I. Popadyuk¹, <https://orcid.org/0000-0003-3309-4683>, lorval04@mail.ru

Natalya S. Kozlova², matyushkina.natalia@yandex.ru

¹ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² International Medical Center "On Clinics"; 32, Bldg. 1, Bolshaya Molchanovka St., Moscow, 121069, Russia

Abstract

Acute otitis externa is a common disease in the pediatric population, characterized by diffuse inflammation of the external auditory canal. Typical symptoms of acute otitis externa include otology, itching, congestion, and a feeling of fullness in the sore ear. In the case of active inflammation, the process can go to the tympanic membrane, and acute otitis media will join the external one. Primary therapy for diffuse uncomplicated acute otitis externa should include a local antimicrobial drug, without systemic antibiotic therapy. Topical therapy with antibacterial drugs in combination with anesthetics is the most rational. A clinical case of a 12-year-old patient with acute diffuse otitis externa and otitis media with effusion; acute nasopharyngitis; and adenoiditis, which was established based on anamnesis and clinical data is presented. Complex therapy was prescribed, which included local antibiotic therapy with a complex topical drug for the treatment of imperforated otitis externa and imperforated otitis media. At re-examination 5 days later, the patient demonstrated positive dynamics, pain in the left ear was eliminated. In cases of uncomplicated diffuse otitis externa, as well as in cases of its combination with otitis media with effusion, topical antibiotic therapy is a major priority. It should be borne in mind that the topical medication is more effective with the cleansing of the external auditory canal from inflammatory secretion. If it is used correctly, it would provide positive dynamics without systemic antibiotic prescription. It preserves the microbiome and mobilizes the body's defenses. The application of complex topical antibiotic drugs can be widely recommended in pediatric practice.

Keywords: acute diffuse otitis externa, imperforated otitis media, diagnostics, topical antibiotic therapy in children, *Staphylococcus aureus*

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

ВВЕДЕНИЕ

Острый наружный отит является достаточно распространенным заболеванием в педиатрической популяции и характеризуется диффузным воспалением наружного слухового прохода. Ежегодная заболеваемость острым наружным отитом в России составляет от 12,9 до 21% среди детей с заболеваниями уха [1, 2], значительное увеличение заболеваемости отмечается в летние месяцы у детей в возрасте от 5 до 14 лет.

Такие особенности детского возраста, как узкий и короткий наружный слуховой проход, покрытый тонкой, легко повреждающейся кожей, незрелость иммунной системы, являются предрасполагающими факторами в развитии острого наружного отита. Особую группу составляют слабослышащие дети, которые постоянно пользуются слуховыми аппаратами, т. е. испытывают постоянное механическое воздействие на кожу наружного слухового прохода [3].

Необходимо отметить, что сам термин «наружный отит» объединяет различные по этиологии и патогенезу заболевания, вовлекающие в воспалительный процесс анатомические структуры, относящиеся к наружному уху (ушная раковина, наружный слуховой проход и эпидермальный слой барабанной перепонки). Несмотря на различные причины, обобщающими являются развитие воспаления в структурах наружного уха и характерная клиника заболевания.

ПРИЧИНЫ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА

Одной из наиболее частых причин развития острого наружного отита является регулярный контакт с водой – так называемое ухо пловца, преобладающее у детей, которые в анамнезе длительное время занимались водными видами спорта [4].

Другие причины, которые могут сделать кожу наружного слухового прохода восприимчивой к инфекциям, – повышенная влажность, мацерация кожи или местная травма,

инородные тела наружного слухового прохода, частое использование внутриушных аудиоустройств, наличие кожных заболеваний и аллергии, анатомические особенности или аномалии развития наружного уха (табл.) [5].

Из механизмов, препятствующих развитию воспаления на коже наружного слухового прохода, наиболее значимым является наличие состоятельного микробиома кожи и слабощелочной среды, препятствующих адгезии и размножению патогенных бактерий. Ушная сера также является фактором, поддерживающим слабощелочной pH. При ее активном удалении возможны травма кожи и смещение pH в щелочную сторону, что создает благоприятные условия для размножения патогенов [5].

Из бактериальных возбудителей *Pseudomonas aeruginosa* вызывает острый наружный средний отит в 50–70% случаев (практически в 100% в злокачественной форме), на втором месте *Staphylococcus aureus* (до 10%), реже встречаются *Staphylococcus epidermidis* (8–10%), β-гемолитические стрептококки (около 5%). Микотическая флора высевается у 5–10% пациентов с острым наружным отитом и чаще всего представлена грибами родов *Candida* и *Aspergillus*, бактериально-грибковые ассоциации встречаются реже [6, 7].

Однако с учетом необоснованного и фактически тотального назначения антибиотиков в условиях пандемии COVID-19 на фоне растущей антибиотикорезистентности возможно повышение роли бактериально-грибковых ассоциаций в развитии острого наружного отита.

Типичные симптомы острого наружного отита включают оталгию, зуд, заложенность и ощущение распирания в больном ухе. Возможны развитие болезненности при пальпации козелка и ушной раковины, снижение слуха по кондуктивному типу, гиперемия кожи наружного слухового прохода, сужение или диффузный отек слухового прохода, оторея [8]. В случае активного воспаления процесс может перейти на все слои барабанной перепонки, и к наружному присоединяется острый средний отит.

● **Таблица.** Факторы, предрасполагающие к развитию наружного отита [5]

● **Table.** Factors predisposing to the development of otitis media [5]

Анатомические факторы	Кожные заболевания	Экологические факторы	Травмы	Системные заболевания	Эндогенные факторы	Другие факторы
Стеноз (атрезия) наружного слухового прохода Экзостозы наружного слухового прохода Наличие обильного оволосения наружного слухового прохода	Экзема Псориаз Себорея Нейродермит Другие воспалительные заболевания кожи	Повышенная влажность окружающего воздуха Высокая температура окружающей среды	Манипуляции, вызывающие раздражение кожи Удаление серы Слуховые аппараты Беруши Инородные тела	Заболевания обмена веществ Сахарный диабет Иммуносупрессия	Отсутствие или чрезмерная выработка серы Повышенное потоотделение и частое попадание жидкости в слуховой проход, в т. ч. при плавании	Раздражение моющими средствами (мыло, шампунь и др.) Радикация Химиотерапия Гнойный отит Предшествующие хирургические вмешательства на ухе Стресс

Острый средний отит (ОСО) определяется как острое воспаление полостей среднего уха, проявляющееся одним или несколькими характерными симптомами: болью в ухе, повышением температуры тела, снижением слуха и выделениями из уха. В детском возрасте в случае присоединения ОСО развиваются беспокойство, раздражительность, отказ от пищи (особенно в раннем детском возрасте), также возможны рвота, понос [8].

Острый наружный отит следует дифференцировать от других причин боли в наружном ухе, включая фурункулез, опоясывающий герпес, отомикоз, наружный злокачественный отит, острый средний отит с перфорацией, контактный дерматит и инородное тело наружного слухового прохода, поскольку к ним будут применяться различные методы лечения [9]. Также не нужно забывать об опухолях наружного слухового прохода, которые могут долгое время не проявляться клинически. При присоединении воспаления появляются боль и выделения, которые, наряду с сужением наружного слухового прохода, сглаживают клиническую картину заболевания и усложняют диагностику [10].

В детском возрасте также нельзя не учитывать наличие аллергических заболеваний, увеличение аденоидов и воспаление в пазухах носа. Патология носа и околоносовых пазух способствует развитию острого среднего отита на фоне воспалительных изменений в наружном слуховом проходе, особенно на фоне вирусных инфекций у часто болеющих детей [11].

В связи со схожестью симптомов бывает трудно провести дифференциальную диагностику между наружным и средним отитом только по анамнезу, без тщательного осмотра больного уха. Необходимо помнить, что эти заболевания часто сочетаются, особенно в детском возрасте.

При наличии выделения из уха необходимо взять мазки на флору, тщательно провести туалет наружного слухового прохода, внимательно осмотреть ухо. При наружном диффузном отите барабанная перепонка часто не визуализируется, и оценить ее состояние бывает невозможно. Это нужно учитывать при назначении лечения.

Начальная терапия диффузного неосложненного острого наружного отита должна включать местное противомикробное средство, в то время как добавление системного антибиотика не всегда оправдано. Это подтверждается двойным слепым рандомизированным исследованием с участием двух групп пациентов, одна из которых получала местную и системную антибиотикотерапию, а вторая – местную антибиотикотерапию с плацебо. По результатам исследования не было выявлено достоверных различий в скорости купирования симптомов между группами, а следовательно, и в необходимости назначения системной антибиотикотерапии [12, 13].

Роль системных антибиотиков заключается в лечении пациентов с осложненным острым наружным отитом при присоединении ОСО, особенно в раннем детском возрасте, у пациентов с иммуносупрессией, болезнями обмена или при распространении за пределы наружного слухового прохода: образованием заушного абсцесса, некротическим наружным отитом или мастоидитом [14].

Топическая терапия антибактериальными препаратами в сочетании с анестетиками является наиболее рациональной. Одним из комплексных топических препаратов для лечения наружного и среднего неперфоративного отита у детей является Анауран¹. Такое сочетание антибиотиков обладает широким спектром действия и эффективно влияет на бактериальную флору, в т.ч. и на *Pseudomonas aeruginosa*, которая является в большинстве случаев причинным фактором развития наружного отита, в особенности его злокачественной формы. Анестетик, входящий в состав препарата, уменьшает болевой синдром, что очень важно, в особенности у маленьких детей. Анауран обладает способностью быстро уменьшать признаки воспаления и облегчать болевой синдром и зуд. Препарат не имеет возрастных ограничений, однако детям до года он назначается только под контролем врача. Анауран нельзя применять при перформативном отите, поэтому если нет возможности полностью визуализировать барабанную перепонку при гнойных выделениях из уха, от его применения следует воздержаться.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент М., 12 лет. **Жалобы** на боли в левом ухе, выделения из левого уха, снижение слуха на левое ухо.

Анамнез жизни. Ребенок от 1-й беременности и нормальных родов. Отмечаются простудные заболевания 4–5 раз в год. В возрасте 4 лет диагностированы аденоиды 2-й степени, лечился амбулаторно с улучшением.

Аллергологический анамнез: пищевая аллергия на шоколад и цитрусовые в виде кожных высыпаний.

Сопутствующие заболевания: аденоиды 1–2-й ст.

Перенесенные заболевания: ветряная оспа, краснуха.

Анамнез заболевания. Со слов матери, за 4 дня до обращения во время пребывания на отдыхе после длительного купания в море и ныряния сын отметил попадание воды в левое ухо и нос, после чего появилась заложенность левого уха и носа, затем присоединились боли и снижение слуха слева, слизистые выделения из носа, повышение температуры до 37,2 °С в течение двух дней. Лечился сосудосуживающими каплями с топическими антибиотиками в нос 3 раза в день. При попытке матери самостоятельно почистить ухо ушными палочками с 3%-й перекисью водорода боль усилилась, появились выделения из левого уха.

При осмотре:

AS: ушная раковина не изменена, в наружном слуховом проходе белесовато-желтоватые массы полностью заполняют слуховой проход, барабанная перепонка не визуализируется. После туалета AS кожа воспалена, барабанная перепонка втянута с выраженным сосудистым рисунком (рис. 1).

AD: раковина не изменена, наружный слуховой проход свободен, кожа обычной окраски, барабанная перепонка со всеми опознавательными знаками, незначительно втянута.

Нос: носовое дыхание затруднено умеренно, выделения слизистые, обильные. При эндоскопии полости носа слизи-

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Анауран®. Номер П N012942/01 от 14.09.2007. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=109ce105-ee73-4b9b-b6a3-692009255197&t=.

стая гиперемирована, нижние носовые раковины умеренно отечные, носовая перегородка искривлена незначительно, в носоглотке аденоиды 2-й степени со слизистым отделяемым (рис. 2).

Ротоглотка: слизистая зева незначительно гиперемирована, задняя стенка глотки рыхлая, с сосудистым рисунком, отмечается стекание мутного слизистого отделяемого из носоглотки, небные миндалины 2-й степени гипертрофии, лакуны со слизистым отделяемым.

На основании анамнеза и клинических данных был установлен **диагноз** «острый наружный диффузный и катаральный средний отит, острый назофарингит, аденоидит».

В мазке из левого уха высеяна грамположительная бактериальная флора *Staphylococcus aureus*.

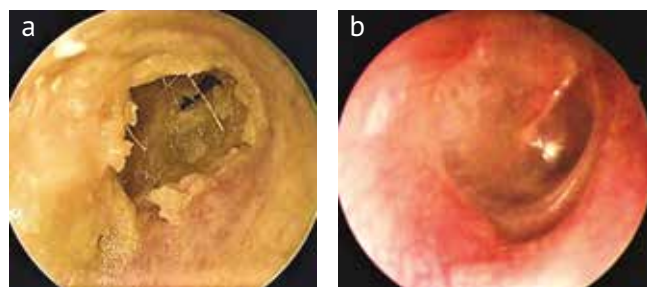
При исследовании слуха выявлена левосторонняя кондуктивная тугоухость 1-й степени (рис. 3).

Учитывая клинику заболевания, пациенту рекомендовано беречь левое ухо от попадания воды и назначена местная антибактериальная терапия комплексным топическим препаратом Анауран по 2–3 капли в левое ухо 3 раза в день в течение 7 дней. Орошение носа нормализованным раствором морской соли, комплексные сосудосуживающие капли с муколитиком в обе половины носа по 1 впрыску 2 раза в день не более 7 дней, орошение ротоглотки антисептиком, динамическое наблюдение оториноларинголога.

При повторном осмотре через 5 дней у пациента отмечена положительная динамика. Боли в левом ухе купированы.

● **Рисунок 1.** Эндоскопическая картина наружного слухового прохода

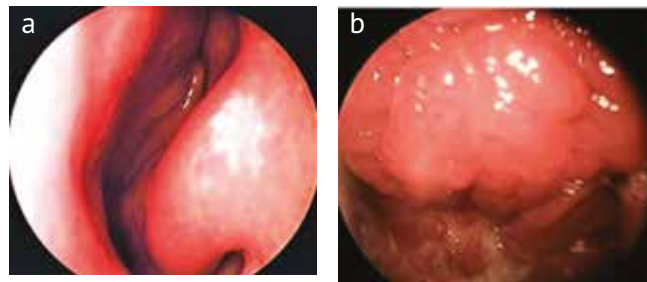
● **Figure 1.** Endoscopic image of the external auditory canal



а – AS: эндоскопическая картина наружного слухового прохода до туалета левого уха, оптика 0 KarlStorz 2,7 мм
б – эндоскопическая картина наружного слухового прохода и барабанной перепонки после туалета левого уха, оптика 0 KarlStorz 2,7 мм.

● **Рисунок 2.** Эндоскопическая картина носа и носоглотки

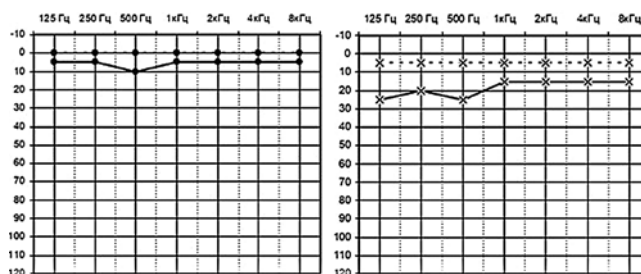
● **Figure 2.** Endoscopic image of the nose and nasopharynx



а – эндоскопическая картина левой половины носа, оптика 0 KarlStorz 2,7 мм
б – эндоскопическая картина аденоидов в носоглотке, оптика 0 KarlStorz 2,7 мм

● **Рисунок 3.** Аудиограмма пациента М., 12 лет. Левосторонняя кондуктивная тугоухость 1-й степени

● **Figure 3.** Audiogram of patient M., 12 years old. Left mild conductive hearing loss



● **Рисунок 4.** AS: эндоскопическая картина левого уха после лечения, оптика 0 KarlStorz 2,7 мм

● **Figure 4.** AS: Endoscopic image of the left ear after treatment, 0 KarlStorz 2.7 mm optics



лись, сохранялась незначительная заложенность левого уха (рис. 4), носовое дыхание улучшилось, выделение слизи из носа и ее затекание в носоглотку сократились.

ВЫВОДЫ

Таким образом, при неосложненном наружном диффузном отите, а также в случаях его сочетания с катаральным средним отитом приоритетным является топическая антибиотикотерапия. Необходимо учитывать, что топический препарат эффективнее действует при очистке наружного слухового прохода от воспалительного секрета и при правильном применении обеспечит положительную динамику без системного назначения антибиотика. Это сохраняет микробиом и мобилизует защитные силы организма. Входящие в состав комплексного препарата Анауран полимиксин В, неомицин оказывают эффективное воздействие на этиопатогенетические факторы в развитии воспаления, а лидокаин блокирует избыточную болевую импульсацию и связанные с ней патологические рефлексы, что особенно ценно у детей младшего возраста.

Применение комплексного препарата Анауран может быть широко рекомендовано в педиатрической практике при наружном диффузном отите и неперфоративном среднем отите, что обеспечит быстрый регресс симптоматики и выздоровление пациентов.



Поступила / Received 10.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 30.08.2021
Принята в печать / Accepted 01.09.2021

Список литературы

1. Бабияк В.И., Гофман В.Р., Накатис Я.А. *Нейрооториноларингология*. СПб.: Гиппократ; 2002. 727 с.
2. Бобошко М.Ю., Лопотко А.И. *Слуховая труба*. СПб.: Диалог; 2014. 384 с.
3. Сапова К.И., Рязанцев С.В. Топическая терапия наружных отитов различной этиологии. *Медицинский совет*. 2017;(16):92–95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-16-92-95>.
4. Rubin J., Yu V.L. Malignant External Otitis: Insights into Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med*. 1988;85(3): 391–398. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(88\)90592-x](https://doi.org/10.1016/0002-9343(88)90592-x).
5. Schaefer P., Baugh R.F. Acute Otitis Externa: An Update. *Am Fam Physician*. 2012;86(11):1055–1061. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2012/1201/p1055.html>.
6. Заварзин Б.А., Аникин И.А. Кандибиотик в лечении острых средних и наружных отитов. *Российская оториноларингология*. 2011;(2):146–149. Режим доступа: <https://medi.ru/info/12166/>.
7. Rosenfeld R.M., Schwartz S.R., Cannon C.R., Roland P.S., Simon G.R., Kumar K.A. et al. Clinical Practice Guideline: Acute Otitis Externa. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150(1 Suppl):S1–S24. <https://doi.org/10.1177/0194599813517083>.
8. Кириченко И.М. Роль топической терапии в лечении острых средних отитов у детей. *Медицинский совет*. 2020;(18):48–52. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-48-52>.
9. Klein J.O. 62 Otitis Externa, Otitis Media, and Mastoiditis. In: Bennett J.E., Dolin R., Blaser M.J. (eds.). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Elsevier; 2015. Vol. 1. p. 767.e1-773. e1. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00062-X>.
10. Попадюк В.И., Чернолев А.И., Антонив В.Ф., Коршунова И.А. Применение радиоволнового ножа Сургитрон при хирургическом лечении новообразований наружного уха. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(3):17–20. <https://doi.org/10.17116/otorino201681317-20>.
11. Гарашенко Т.Н., Кириченко И.М. Синупет в лечении острого синусита у детей на фоне вирусной инфекции. *Медицинский совет*. 2017;(1):108–114. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-108-114>.
12. Beers S.L., Abramo T.J. Otitis Externa Review. *Pediatr Emerg Care*. 2004;20(4):250–256. <https://doi.org/10.1097/01.ped.0000121246.99242.f5>.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Estimated Burden of Acute Otitis Externa – United States, 2003–2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(19):605–609. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6019a2.htm>.
14. Rosenfeld R.M., Brown L., Cannon C.R., Dolor R.J., Ganiats T.G., Hannley M. et al. Clinical Practice Guideline: Acute Otitis Externa. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134(4 Suppl):S4–S23. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2006.02.014>.

References

1. Babiyak V.I., Goffman V.R., Nakatis Ya.A. *Neurotorinolaryngology*. St Petersburg: Gippokrat; 2002. 727 p. (In Russ.).
2. Boboshko M.Yu., Lopotko A.I. *Auditory Tube*. St Petersburg: Dialog; 2014. 384 p. (In Russ.).
3. Sapova K.I., Ryzantsev S.V. The Application of the Combined Drug Polidex in the therapy of otitis externa of various bacteriological etiology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(16):92–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-16-92-95>.
4. Rubin J., Yu V.L. Malignant External Otitis: Insights into Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med*. 1988;85(3): 391–398. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(88\)90592-x](https://doi.org/10.1016/0002-9343(88)90592-x).
5. Schaefer P., Baugh R.F. Acute Otitis Externa: An Update. *Am Fam Physician*. 2012;86(11):1055–1061. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2012/1201/p1055.html>.
6. Zavarzin B.A., Anikin I.A. Candibiotic in the Treatment of Acute Otitis Media and Otitis Externa. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2011;(2):146–149. (In Russ.). Available at: <https://medi.ru/info/12166>.
7. Rosenfeld R.M., Schwartz S.R., Cannon C.R., Roland P.S., Simon G.R., Kumar K.A. et al. Clinical Practice Guideline: Acute Otitis Externa. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150(1 Suppl):S1–S24. <https://doi.org/10.1177/0194599813517083>.
8. Kirichenko I.M. The Role of Topical Therapy in the Treatment of Acute Otitis Media in Children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(18):48–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-48-52>.
9. Klein J.O. 62 Otitis Externa, Otitis Media, and Mastoiditis. In: Bennett J.E., Blaser M.J. (eds.). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Elsevier; 2015. Vol. 1, pp. 767.e1-773. e1. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00062-X>.
10. Popadyuk V.I., Chernolev A.I., Antoniv V.F., Korshunova I.A. The Use of the Surgitron Radio Wave Knife in the Surgical Treatment of Neoplasms of the External Ear. *Vestnik Otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2016;81(3):17–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/otorino201681317-20>.
11. Garashchenko T.N., Kirichenko I.M. Mucolytics in the treatment of acute and chronic diseases of the nose and paranasal sinuses and nonpurulent middle ear disease in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(1):108–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-108-114>.
12. Beers S.L., Abramo T.J. Otitis Externa Review. *Pediatr Emerg Care*. 2004;20(4):250–256. <https://doi.org/10.1097/01.ped.0000121246.99242.f5>.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Estimated Burden of Acute Otitis Externa – United States, 2003–2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(19):605–609. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6019a2.htm>.
14. Rosenfeld R.M., Brown L., Cannon C.R., Dolor R.J., Ganiats T.G., Hannley M. et al. Clinical Practice Guideline: Acute Otitis Externa. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134(4 Suppl):S4–S23. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2006.02.014>.

Информация об авторах:

Кириченко Ирина Михайловна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный оториноларинголог, Международный медицинский центр «Он Клиник»; 121069, Россия, Москва, ул. Большая Молчановка, д. 32, стр. 1; loririna@yandex.ru

Попадюк Валентин Иванович, д.м.н., профессор, декан факультета непрерывного медицинского образования, заведующий кафедрой оториноларингологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; lorval04@mail.ru

Козлова Наталья Сергеевна, врач-оториноларинголог, Международный медицинский центр «Он Клиник»; 121069, Россия, Москва, ул. Большая Молчановка, д. 32, стр. 1; matyushkina.natalia@yandex.ru

Information about the authors:

Irina M. Kirichenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Otorhinolaryngology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Head of the Department of Otorhinolaryngology, International Medical Center "On Clinics"; 32, Bldg. 1, Bolshaya Molchanovka St., Moscow, 121069, Russia; loririna@yandex.ru

Valentin I. Popadyuk, Dr. Sci. (Med.), Dean of the Faculty of Postgraduate Education and Head of the Department of Otorhinolaryngology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; lorval04@mail.ru

Natalya S. Kozlova, Otorhinolaryngologist, International Medical Center "On Clinics"; 32, Bldg. 1, Bolshaya Molchanovka St., Moscow, 121069, Russia; matyushkina.natalia@yandex.ru

Клинический случай синдрома Поттера у новорожденного

И.Х. Шидиков✉, <https://orcid.org/0000-0002-2066-1944>, islam_shidakov@mail.ru

А.Т. Шавтикова, <https://orcid.org/0000-0001-5075-2161>, azza_89@mail.ru

Ф.А. Джибабова, Sofjashapoastemir09@gmail.ru

Республиканский перинатальный центр; 369000, Россия, Карачаево-Черкесская Республика, Черкесск, ул. Грибоедова, д. 77

Резюме

Введение. Синдром Поттера является редким и очень тяжелым врожденным синдромокомплексом, включающим врожденные пороки почек, приводящие к возникновению олигогидрамниона, гипоплазии легких и нарушениям строения скелета. Представлен клинический случай: наблюдение мальчика, рожденного от 5-й беременности матери на сроке 37 нед. Антенатально у плода была выявлена двусторонняя агенезия почек и мочевого пузыря, пороки развития конечностей, но от прерывания беременности родители отказались. После рождения ребенку был диагностирован синдром Поттера с выраженной гипоплазией легких, потребовавшей ИВЛ. Через 2 ч после рождения у ребенка развился напряженный пневмоторакс, который был купирован проведением дренирования плевральной полости. В течение суток больной получал комплексное лечение в реанимационном отделении, несмотря на которое к 2-м сут. жизни наступила смерть ребенка. В настоящее время принципов лечения синдрома Поттера с доказанными положительными отдаленными исходами нет.

Обсуждение. Дети с синдромом Поттера не имеют один и тот же набор признаков, но у них развивается цепочка событий, ведущих к общему конечному результату – уменьшению количества околоплодных вод. Аномалии, ведущие к олигогидрамниону, могут включать: тяжелую гипоплазию, дисплазию, поликистоз, обструктивные уродопатии или агенезию почек. В большинстве случаев заболевание возникает спорадически, но имеются и формы с генетической передачей: аутосомно-доминантным или рецессивным наследованием поликистозной болезни, наследственной дисплазией почек, вызванной мутациями генов RET, UPK3A и другими хромосомными аномалиями.

Заключение. Синдром Поттера является тяжелым синдромокомплексом, проявляющимся аномалиями развития почек, олигогидрамнионом, ведущим к гипоплазии легких, нарушениям строения скелета и другим врожденным аномалиям. Тяжесть имеющихся в составе врожденных пороков зависит от сроков развития маловодия. Несмотря на наличие экспериментальных методов лечения, в настоящее время заболевание считается несовместимым с жизнью.

Ключевые слова: агенезия почек, олигогидрамнион, гипоплазия легких, врожденные пороки, синдром Поттера

Для цитирования: Шидиков И.Х., Шавтикова А.Т., Джибабова Ф.А. Клинический случай синдрома Поттера у новорожденного. *Медицинский совет.* 2021;(17):242–245. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-242-245>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A case report of Potter's syndrome in a newborn

Islam H. Shidakov✉, <https://orcid.org/0000-0002-2066-1944>, islam_shidakov@mail.ru

Aza T. Shavtikova, <https://orcid.org/0000-0001-5075-2161>, azza_89@mail.ru

Farizat A. Dzhibabova, Sofjashapoastemir09@gmail.ru

Republican Perinatal Center; 77, Griboyedova St., Cherkessk, Karachay-Cherkess Republic, 369000, Russia

Abstract

Introduction. Potter's sequence is a very rare and severe syndromic complex that includes congenital kidney defects leading to oligohydramnios, lung hypoplasia and structural skeletal disorders. Clinical case presentation: observation of a boy born from the 5th pregnancy to the mother at 37 weeks. Antenatally, the fetus was found to have bilateral renal and urinary bladder agenesis, malformations of the limbs, but the parents refused to terminate the pregnancy. After birth, the child was diagnosed with Potter's syndrome with severe hypoplasia of the lungs, which required mechanical ventilation. In 2 hours after birth, the child developed a tension pneumothorax, which was arrested by performing drainage of the pleural cavity. During the day, the patient received complex treatment in the intensive care unit, despite which, by the 2nd day of life, the death of the child occurred. Currently, there are no guidelines for the treatment of Potter syndrome with proven positive long-term outcomes.

Discussion. Children with Potter syndrome do not have the same set of symptoms, but they develop a chain of events leading to a common ultimate result - decreased amount of amniotic fluid. Abnormalities leading to oligohydramnios may include severe hypoplasia, dysplasia, polycystic, obstructive uropathy or renal agenesis. In most cases, the disease occurs sporadically, but there are also forms with transmission of the disorder through successive generations: autosomal dominant or recessive inheritance of polycystic disease, hereditary renal dysplasia caused by mutations in RET, UPK3A genes and other chromosomal abnormalities.

Conclusion. Potter syndrome is a set of severe syndromes manifested by abnormalities in the development of kidneys, oligohydramnios, leading to lung hypoplasia, skeletal disorders and other congenital anomalies. The severity of congenital defects included in the set depends on the time periods when oligohydramnios occurred. Despite the availability of experimental therapies, the disease is now considered to be fatal.

Keywords: renal agenesis, oligohydramnios, pulmonary hypoplasia, congenital malformations, Potter's syndrome

For citation: Shidakov I.H., Shavtikova A.T., Dzhibabova F.A. A case report of Potter's syndrome in a newborn. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):242–245. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-242-245>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Поттера – редкое врожденное заболевание, характеризующееся гипоплазией легких, тяжелыми пороками развития почек и аномалиями строения скелета. Частота возникновения данной патологии составляет 1 на каждые 2000–5000 живых новорожденных. Кроме того, синдром Поттера диагностируется в 0,2–0,4% всех аутопсий мертворожденных и умерших в раннем неонатальном периоде. При этом у мальчиков заболевание встречается в 2–3 раза чаще [1–3].

Патогенез заболевания запускается тяжелыми врожденными аномалиями почек, ведущими к возникновению олигогидрамниона, который влечет за собой недоразвитие легочной ткани. Давление на стенку матки из-за маловодия приводит к необычному внешнему виду лица, неправильному положению и дефектам развития конечностей [1].

Пренатальная диагностика синдрома Поттера сводится в основном к отсутствию визуализации почек в почечной ямке и пустого мочевого пузыря. Хотя при наличии олигогидрамниона визуализация мочевыводящих путей и диагностика других аномалий затруднена, выявление двусторонней агенезии почек к 16-й нед. возможно у 84% беременных. В сомнительных случаях возможно выполнение МРТ плода, обладающей более высокой разрешающей способностью, особенно в условиях выраженного маловодия [4].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Новорожденный ребенок, мальчик, родился от пятой беременности матери, третьих родов. В анамнезе у матери отмечался эндометрит, варикозное расширение вен нижних конечностей. Кроме того, мать имела отягощенный акушерско-гинекологический анамнез: две неудачные беременности (замерший плод) и две беременности, закончившиеся рождением здоровых детей. Настоящая беременность протекала с острой респираторной инфекцией, гипертермией у матери на 6-й нед. При выполнении антенатального УЗИ на 14-й нед. гестации было выявлено маловодие, заподозрено отсутствие почек. На 22-й нед. УЗИ плода подтвердило диагноз двусторонней агенезии почек, мочевого пузыря, олигогидрамниона. Кроме того, было установлено наличие гипоплазии легких, кардиомегалии, гипертрофии миокарда левого и правого желудочков, укорочения бедренных и плечевых костей, малый плод к сроку гестации. От предложенного прерывания беременности по медицинским показаниям родители отказались.

Ребенок родился в срок 37 нед. гестации путем плановой ОКС. Вес при рождении 2 000 г, рост 41 см, окружность груди 31 см, окружность головы 33 см. Оценка по шкале Апгар – 3 и 5 баллов на 1-й и 5-й мин соответственно.

Состояние при рождении очень тяжелое, отмечается выраженная мышечная гипотония, поза «лягушки», спонтанная двигательная активность не выражена. Кожные покровы цианотичные, подкожно-жировой слой истончен, тургор тканей снижен. Отмечаются множественные аномалии развития скелета: туловище непропорционально черепу, укорочение длинных трубчатых костей, уплощение лицевой части черепа, эквинуварусная деформация левой стопы с вывихом 4-го и 5-го пальцев, аномальное строение правой кисти, гипермобильность суставов. Большой родничок размерами 2,5 × 2,5 см, швы не сомкнуты, малый родничок открыт. Грудная клетка уплощена, «западение» в нижней трети грудины. Дыхание по типу «гаспинг», единичные вдохи со слабой экскурсией грудной клетки, влажные хрипы с обеих сторон. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС – 145 в минуту. Передняя брюшная стенка без гиперемии и отека, живот запавший, меконий отошел. Промежность сформирована по мужскому типу, наружные половые органы развиты правильно. В родильном зале выполнена интубация трахеи, ребенок переведен в реанимационное отделение. На момент осмотра в ОРИТН состояние больного было очень тяжелое, обусловлено множественными пороками развития, тяжелой асфиксией, приведшей к дыхательной недостаточности 3-й степени, церебральной недостаточностью. Сознание угнетено. ИВЛ в режиме CMV. При аускультации отмечалось ослабление дыхания с обеих сторон, больше слева. SpO₂ – 94–97%. Перкуторно над левой половиной грудной клетки выявлялся коробочный оттенок звука. Больному была выполнена рентгенография органов грудной клетки, при которой было установлено наличие пневмоторакса слева со смещением органов средостения в контрлатеральную сторону. При УЗИ была подтверждена агенезия обеих почек и мочевого пузыря, выявлены признаки гипоплазии надпочечников, диффузные изменения паренхимы печени с перегибами желчного пузыря (рис. 1, 2).

Учитывая признаки напряженного левостороннего пневмоторакса, больной был осмотрен хирургом. После предварительного обезболивания была проведена пункция плевральной полости, эвакуировано около 15 мл воздуха одномоментно, при этом постепенное накопление воздуха сохранялось. В 6-м межреберном промежутке по передней подмышечной линии было выполнено дренирование левой плевральной полости по Бюлау. Дальнейшее обследование больного выявило сонографические признаки гипоксии головного мозга, а при ЭхоКГ – недостаточность трикуспидального и аортального клапанов 1-й степени. Учитывая наличие множественных врожденных пороков развития, ребенок был консультирован генетиком, который диагностировал синдром Поттера. Несмотря на проведение интенсивной терапии в реанимационном отделении, на 2-е сут. жизни больной умер при развитии полиорганной недостаточности.

● **Рисунок 1.** Эквиноварусная деформация, вывих 4-го и 5-го пальцев левой стопы

● **Figure 1.** Equinovarus deformity, dislocation of the 4th and 5th toes of the left foot



● **Рисунок 2.** Признаки левостороннего напряженного пневмоторакса со смещением органов средостения в противоположную сторону

● **Figure 2.** Signs of a left side tension pneumothorax with displacement of the mediastinum to the contralateral side of the chest



ОБСУЖДЕНИЕ

Дети с синдромом Поттера не имеют один и тот же набор признаков, но у них развивается цепочка событий, ведущих к общему конечному результату – уменьшению количества околоплодных вод. Аномалии, ведущие к олигогидрамниону, могут включать: тяжелую гипоплазию, дисплазию, поликистоз, обструктивные уropатии или агенезию почек [1–3, 5, 6]. В большинстве случаев заболевание возникает спорадически, но имеются и формы с генетической передачей: аутосомно-доминантным или рецессивным наследованием поликистозной болезни, наследственной дисплазией почек, вызванной мутациями генов RET, UPR3A и другими хромосомными аномалиями. Достоверно известно, что синдром Поттера чаще развивается у детей, в анамнезе родителей которых имелись различные заболевания почек. Кроме того, была установлена связь с другими врожденными аномалиями: агенезией мозолистого тела, синдромом Пруне – Белли, ассоциацией VACTERL [2].

Двусторонняя агенезия почек встречается с частотой около 1–3 на 10 000 новорожденных [4, 7, 8]. Помимо синдрома Поттера, ДПА может включаться в состав более 70 синдромов и клинических состояний (Майер – Рокитанского – Кюстер – Хаузера, Паллистера – Холла, гетеротаксия и др.) [5, 9–11]. Известны также варианты, вызванные аномалиями в нескольких генах (EYA1, SIX1, SIX2, FRAS1, GATA3, WNT4, FGF20 B ITGA8), которые представляют несиндромную агенезию почек [9]. Что касается агенезии мочевого пузыря, то к 2020 г. в мировой литературе было описано 74 случая, из которых лишь 25 детей – живорожденные [12].

Прогноз при ДПА зависит от наличия или отсутствия гипоплазии легких. Даже изолированная двусторонняя агенезия в большинстве случаев несовместима с жизнью [1, 13]. Больные с двусторонней изолированной ДПА нуждаются в пожизненной заместительной терапии – проведении диализа, а в лучшем случае при достижении определенного возраста – трансплантации почки. Имеются лишь единичные наблюдения детей, проживших 2–3 мес. при проведении перитонеального диализа. Определяющим компонентом при синдроме Поттера является недоразвитие легочной ткани, тяжесть которого зависит от фазы развития органа, в которой возникает маловодие, его выраженности и продолжительности [3, 14].

Возможным вариантом улучшения исходов при синдроме Поттера является купирование олигогидрамниона, который приводит к вторичной гипоплазии легких и скелетным аномалиям. В этой связи представляют интерес проводимые в некоторых клиниках исследования по серийным амниоинфузиям. По имеющимся на сегодняшний день ограниченным данным, несколько сеансов амниоинфузий с 17-й по 33-ю нед. гестации способствуют купированию олигогидрамниона [15]. Дети, участвовавшие в данных исследованиях, в большинстве случаев не имели выраженной гипоплазии легких и признаков дыхательной недостаточности к моменту рождения. Но существует много осложнений, к которым могут привести эти вмешательства: инфицирование матери, кесарево сечение, эмбо-

лии, а также неблагоприятные исходы в виде внутриутробной гибели плода. Учитывая единичные исследования, остается открытым вопрос о том, насколько надежно амниоинфузии могут справиться с недостаточным количеством околоплодных вод и привести к достаточному созреванию легочной ткани. Также неясно, как лучше проводить амниоинфузии, когда начинать, какое количество и продолжительность сеансов необходимо, какой оптимальный срок гестации для родов, учитывая осложнения в виде преждевременных родов. Кроме того, в дополнение к заместительной почечной терапии новорожденному ребенку могут понадобиться сложные реконструктивные операции на мочевыводящих путях и при сопутствующих пороках. К тому же на сегодняшний день известно лишь об одном выжившем ребенке в возрасте 9 мес., перенесшем серийные амниоинфузии и находящемся на перитонеальном диализе, в ожидании трансплантации почек. Таким образом, учитывая отсутствие доказательной базы

и отсроченных результатов, а также психологические и этические аспекты САИ, данный вид вмешательства пока не может рассматриваться в качестве метода лечения детей с синдромом Поттера [2, 4, 6, 8, 15–17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Поттера является тяжелым синдромом, проявляющимся аномалиями развития почек, олигогидрамнионом, ведущим к гипоплазии легких, нарушениям строения скелета и другим врожденным аномалиям. Тяжесть имеющихся в составе врожденных пороков зависит от сроков развития маловодия. Несмотря на наличие экспериментальных методов лечения, в настоящее время заболевание считается несовместимым с жизнью.

Поступила / Received 25.06.2021

Поступила после рецензирования / Revised 11.08.2021

Принята в печать / Accepted 15.08.2021

Список литературы / References

- Gautam U., Kafley R., Chikanbanjar V., Shakya A., Basnet R., Manandhar S.R. Rare manifestations of Potter Sequence: A Case Report. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2020;58(223):178–180. <https://doi.org/10.31729/jnma.4683>.
- Kostov S., Slavchev S., Dzhakov D., Strashilov S., Yordanov A. Discordance for Potter's Syndrome in a Dichorionic Diamniotic Twin Pregnancy – An Unusual Case Report. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(3):109. <https://doi.org/10.3390/medicina56030109>.
- Shastri S.M., Kolte S.S., Sanagapati P.R. Potter's Sequence. *J Clin Neonatol.* 2012;1(3):157–159. <https://doi.org/10.4103/2249-4847.101705>.
- Huber C., Shazly S.A., Blumenfeld Y.J., Jelin E., Ruano R. Update on the Prenatal Diagnosis and Outcomes of Fetal Bilateral Renal Agenesis. *Obstet Gynecol Surv.* 2019;74(5):298–302. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000670>.
- Harewood L., Liu M., Keeling J., Howatson A., Whiteford M., Branney P., Evans M., Fantes J., Fitzpatrick D.R. Bilateral renal agenesis/hypoplasia/dysplasia (BRAHD): postmortem analysis of 45 cases with breakpoint mapping of two de novo translocations. *PLoS ONE.* 2010;5(8):e12375. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012375>.
- Bhandari J., Thada P.K., Sergeant S.R. Potter Syndrome. [Updated 2021 Jan 17]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560858>.
- Jain S., Chen F. Developmental pathology of congenital kidney and urinary tract anomalies. *Clin Kidney J.* 2019;12(3):382–399. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfy112>.
- Warring S.K., Novoa V., Shazly S., Trinidad M.C., Sas D.J., Schiltz B. et al. Serial Amniocentesis as Regenerative Therapy for Pulmonary Hypoplasia in Fetuses With Intrauterine Renal Failure or Severe Renal Anomalies: Systematic Review and Future Perspectives. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2020;4(4):391–409. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2020.04.008>.
- Brophy P.D., Rasmussen M., Parida M., Bonde G., Darbro B.W., Hong X. et al. A Gene Implicated in Activation of Retinoic Acid Receptor Targets Is a Novel Renal Agenesis Gene in Humans. *Genetics.* 2017;207(1):215–228. <https://doi.org/10.1534/genetics.117.1125>.
- Jegadeesh S., Mahajan J.K. Cloacal dysgenesis sequence with bilateral renal agenesis and normal pulmonary development in twin pregnancy. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2015214130. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-214130>.
- Natarajan G., Jeyachandran D., Subramanian B., Thanigachalam D., Rajagopalan A. Congenital anomalies of kidney and hand: a review. *Clin Kidney J.* 2013;6(2):144–149. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfs186>.
- Delshad S., Rastad H., Mardi P. Congenital Bladder and Urethral Agenesis: Two Case Reports and Management. *Adv Urol.* 2020;2020:2782783. <https://doi.org/10.1155/2020/2782783>.
- Ramanathan S., Kumar D., Khanna M., Al Heidous M., Sheikh A., Virmani V., Palaniappan Y. Multi-modality imaging review of congenital abnormalities of kidney and upper urinary tract. *World J Radiol.* 2016;8(2):132–141. <https://doi.org/10.4329/wjr.v8.i2.132>.
- Prabhu S., Sigamani E., Das P., Sasi A., Safaya R. Potter syndrome with an unusual cardiac anomaly. *BMJ Case Rep.* 2009;2009:bcr0120091518. <https://doi.org/10.1136/bcr.01.2009.1518>.
- Thomas A.N., McCullough L.B., Chervenak F.A., Placencia F.X. Evidence-based, ethically justified counseling for fetal bilateral renal agenesis. *J Perinat Med.* 2017;45(5):585–594. <https://doi.org/10.1515/jpm-2016-0367>.
- Sugarman J., Anderson J., Baschat A.A., Herrera Beutler J., Bienstock J.L., Bunchman T.E. et al. Ethical Considerations Concerning Amniocentesis for Treating Fetal Bilateral Renal Agenesis. *Obstet Gynecol.* 2018;131(1):130–134. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002416>.
- Miyahara J., Yamamoto M., Motoshige K., Fujita N., Ohki S. Survival of a very low-birthweight infant with Potter sequence on long-term hemodialysis. *Pediatr Int.* 2016;58(7):604–606. <https://doi.org/10.1111/ped.12848>.

Информация об авторах:

Шидаков Ислам Хусенинович, врач – детский хирург, отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, Республиканский перинатальный центр; 369000, Россия, Карачаево-Черкесская Республика, Черкесск, ул. Грибоедова, д. 77; islam_shidakov@mail.ru
Шавтикова Аза Темуровна, врач – анестезиолог-реаниматолог, отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, Республиканский перинатальный центр; 369000, Россия, Карачаево-Черкесская Республика, Черкесск, ул. Грибоедова, д. 77; azza_89@mail.ru
Джибабова Фаризат Арабиевна, врач – анестезиолог-реаниматолог, отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, Республиканский перинатальный центр; 369000, Россия, Карачаево-Черкесская Республика, Черкесск, ул. Грибоедова, д. 77; Sofjashapoastemir09@gmail.ru

Information about authors:

Islam H. Shidakov, Pediatric Surgeon, Department of Resuscitation and Intensive Care of Newborns, Republican Perinatal Center; 77, Griboyedova St., Cherkessk, Karachay-Cherkess Republic, 369000, Russia; islam_shidakov@mail.ru
Aza T. Shavtikova, Anesthesiologist-Resuscitator, Department of Resuscitation and Intensive Care of Newborns, Republican Perinatal Center; 77, Griboyedova St., Cherkessk, Karachay-Cherkess Republic, 369000, Russia; azza_89@mail.ru
Farizat A. Dzhibabova, Anesthesiologist-Resuscitator, Department of Resuscitation and Intensive Care of Newborns, Republican Perinatal Center; 77, Griboyedova St., Cherkessk, Karachay-Cherkess Republic, 369000, Russia; Sofjashapoastemir09@gmail.ru

Младенческие колики: где грань между нормой и патологией? Роль нарушения микробиома кишечника

Л.Д. Панова, <https://orcid.org/0000-0001-7570-7420>, panov_home@ufacom.ru

Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

Резюме

Младенческие колики относятся к наиболее часто встречающимся функциональным нарушениям желудочно-кишечного тракта у детей первого года жизни, ухудшающим состояние как самого ребенка, так и психологический климат в семье. Младенческая кишечная колика является мультифакториальным симптомокомплексом, требующим дифференциальной диагностики между нормой и патологией. До настоящего времени нет четкого понимания критериев необходимости диетической и медикаментозной коррекции данного состояния. В статье представлен анализ современной литературы по проблеме кишечных колик у детей первого года жизни. Патогенез функциональных кишечных колик определяется совокупностью причин, в т. ч. незрелостью центральной нервной системы, гипоталамо-гипофизарной системы, регуляцией иннервации кишечника и ферментативной системы, также выявлена определенная зависимость от психосоциальных факторов, большое влияние оказывает микрофлора кишечника. В 2014 г. Н. Кianifar et al. в выводах по исследованию отметили, что мультипробиотик (семь штаммов пробиотиков и фруктоолигосахариды) значительно улучшил симптомы колик, в частности сокращение время плача (82,6%), по сравнению с плацебо (35,7%) на 7-й день приема ($p < 0,005$). На 30-й день успех лечения составил 87 и 46% в группе синбиотиков и плацебо соответственно ($p < 0,01$). Приведены результаты отечественного исследования мультипробиотика, проведенного И.Н. Захаровой и др. в 2016 г., которое показало, что после применения мультиштаммового пробиотика кишечные колики сохранились только у 3 (10%) детей основной группы и у всех детей группы плацебо. После приема пробиотика у 80% детей отмечена нормализация стула, а в группе плацебо нарушения стула (жидкий, водянистый стул или отсутствие стула с необходимостью опорожнения после клизмы) были зарегистрированы у 87% детей. Показаны случаи из клинической практики с опытом применения мультиштаммового пробиотика при коликах.

Ключевые слова: функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, младенческие колики, микробиом кишечника, мультиштаммовый пробиотик

Для цитирования: Панова Л.Д. Младенческие колики: где грань между нормой и патологией? Роль нарушения микробиома кишечника. *Медицинский совет*. 2021;(17):246–254. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-246-254>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Infant colic: where is the line between norm and pathology, the role of disruption of the intestinal microbiome

Luydmila D. Panova, <https://orcid.org/0000-0001-7570-7420>, panov_home@ufacom.ru

Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

Abstract

Infant colic is one of the most common functional disorders of the gastrointestinal tract in children of the first year of life, worsening the condition of both the child himself and the psychological climate in the family. Infant intestinal colic is a multifactorial symptom complex that requires differential diagnosis between norm and pathology. Until now, there is no clear understanding of the criteria for the need for dietary and drug correction of this condition. The article presents an analysis of the modern literature on the problem of intestinal colic in infants. The pathogenesis of functional intestinal colic is determined by a combination of reasons, including the immaturity of the central nervous system, hypothalamic-pituitary system, regulation of the intestinal innervation and the enzymatic system, a certain dependence on psychosocial factors has also been identified, the intestinal microflora has a great influence. H. Kianifar et al. (2014) in the findings of a study noted that a multiprobiotic (seven strains of probiotics and fructooligosaccharides) significantly improved colic symptoms, in particular a reduction in crying time, (82.6%) compared with placebo (35.7%) on day 7 of intake ($p < 0.005$). On day 30, treatment success was 87% and 46% in the synbiotics and placebo groups, respectively ($p < 0.01$). The results of a domestic study by I.N. Zakharova et al. (2016) multiprobiotic, which showed that after the use of a multistrain probiotic, intestinal colic remained in 3 (10%) children of the main group and in all children in the placebo group. After taking the probiotic, 80% of children showed normalization of stool, and in the placebo group, stool disorders (loose, watery stools or no stool with the need to empty after an enema) were recorded in 87% of children. Cases from clinical practice with experience of using a multistrain probiotic for colic are shown.

Keywords: functional disorders of the gastrointestinal tract, infant colic, intestinal microbiome, multi-strain probiotic

For citation: Panova L.D. Infant colic: where is the line between norm and pathology, the role of disruption of the intestinal microbiome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):246–254. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-246-254>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире крики ребенка первых месяцев жизни в связи с дисфункцией желудочно-кишечного тракта являются самой частой причиной обращения к педиатрам [1]. Термин «колика» происходит от греческого слова «коликос», что означает «боль в толстой кишке». Критерии определения младенческих колик менялись по мере изучения проблемы. Впервые детские колики были описаны у младенцев в 1954 г. M.A. Wessel et al. как «детский плач, продолжающийся 3 часа в день и более, по меньшей мере 3 дня в неделю, на протяжении не менее 3 недель» [2]. В дальнейшем данная нозология получила несколько другое определение: «эпизоды повышенной раздражительности, беспокойства или плача, возникающие и завершающиеся без очевидных причин, которые продолжаются 3 часа в день и более, по меньшей мере 3 дня в неделю, на протяжении не менее одной недели», что нашло свое отражение в Римских критериях III [3]. Римский консенсус IV предложил следующие критерии колик: симптоматика начинается и завершается у детей младше 5 мес.; повторный и пролонгированный период плача, беспокойства или раздражительности, которые возникают без очевидной причины и не могут быть предупреждены; нет признаков нарушения роста и развития, лихорадки или проявления иных болезней [4].

Младенческие кишечные колики встречаются, по данным различных авторов, от 5 до 80% (в среднем у 20%) детей на первом году жизни независимо от пола, вида вскармливания и являются мультифакториальным состоянием (табл.) [2, 5–8].

Приводятся многочисленные гипотезы механизма происхождения данного заболевания от погрешности в диете кормящей матери, нарушения техники кормления, пищевой непереносимости, аллергии к белкам коровьего молока до нарушения равновесия состава кишечной микрофлоры [5, 6, 7, 9, 10]. Патогенез функциональных кишечных колик определяется совокупностью причин, в т. ч. незрелостью центральной нервной системы, гипоталамо-гипофизарной системы, регуляцией иннервации кишечника и ферментативной системы, в результате которых возможны спазмы определенных отделов тонкого кишечника и повышенное газообразование [10–12]. Психосоциальные факторы: напряженное отношение в семье, беспокойство или депрессия у матери, нарушение взаимоотношений с ребенком, курение матери, а также особенности темперамента ребенка – являются факторами риска младенческих колик [5, 7, 13–15]. E.A. Cohen et al. предположили, что мелатонин, который поступает к младенцу с грудным молоком, может играть определенную роль в улучшении сна и уменьшении кишечных колик у детей на грудном вскармливании [16]. A. Burns и N. Thapar указывают, что разнообразные функции ЖКТ регулируются целым рядом систем, в т. ч. энтеральной нервной системой и кишечной микрофлорой [12]. S. Grenham et al., описывая ось «мозг – кишечник – кишечная микробиота», подчеркивают важность кишечной микробиоты для гомеостаза организма и регуляции функциональной активности кишечника [17]. У младенцев с коликами выявлено снижение уровня нормофлоры, повышение количества кишечной палочки, клебсиеллы и другой условно-патогенной флоры [18–20]. В 2017 г. A. Pärtty et al., изучая биомаркеры сыворотки крови (цитокины, интерферон- γ , хемокины, моноцитарный хемотаксический макрофагальный воспалительный белок и др.), кишечный белок, связывающий жирные кислоты (биомаркер повреждения энтероцитов) и зонулин (биомаркер проницаемости кишечника), установили, что в дополнение к изменениям микробиоты кишечника колики у младенцев связаны с системным воспалением низкой степени тяжести, которое успешно лечится пробиотиками [21]. Повышенный рост протеолитической анаэробной микрофлоры сопровождается продукцией газов, обладающих потенциальной цитотоксичностью, что нередко приводит к повышению уровня воспалительного белка – кальпротектина и подтверждает роль воспаления слизистой оболочки кишечника в генезе колик [22]. В последних исследованиях, опубликованных в 2021 г., A. Loughman et al., используя метод секвенирования 16S рРНК, показали, что несколько таксонов микробиоты, включая бифидобактерии, клостридии, лактобактерии и клебсиеллы, ассоциируются с тяжестью колик и базовый состав микробиоты может предсказать дальнейший плач через 4 нед. с точностью до 65% [23].

Изучены не только ближайшие возможные последствия колик – это более раннее прекращение грудного вскармливания и «синдром встрянутого ребенка» с большой вероятностью получения травм, но и такие серьезные отдаленные негативные последствия, как психологические

● **Таблица.** Основные материнские и младенческие факторы риска колик

● **Table.** Major maternal and infant risk factors for colic

Материнские факторы риска	Младенческие факторы риска
Акушерские факторы: • гестоз; • кесарево сечение	Нарушение количественного и качественного состава микробиома кишечника
Психосоциальные факторы: • отсутствие социальной поддержки во время беременности; • возраст старше 35 лет; • первый ребенок в семье; • психоэмоциональная обстановка в семье, конфликтные ситуации; • матери-одиночки; • курение, употребление алкоголя, наркотиков во время беременности	Морфофункциональная незрелость. Ферментативная незрелость: • транзиторная лактазная недостаточность
Заболевания: • метаболический синдром; • мигрень	Нейроэндокринные нарушения: • недостаток мелатонина, избыток серотонина; • повышенный уровень мотилина и грелина в крови
Ошибки ухода и вскармливания: • нарушение диеты кормящей матери; • нарушение техники вскармливания (аэрофагия, перекорм и т. д.); • неправильное разведение смеси	Гипоксическое поражение ЦНС
	Сенсибилизация к белку коровьего молока
	Особенности темперамента («холерики»)

нарушения с агрессией и гиперактивностью [11, 24–27]. Выявлены взаимосвязи младенческих колик с рецидивирующей болью в животе, функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта, аллергическими заболеваниями, мигренью в последующем у детей школьного возраста [26, 28, 29]. E. Botha, K. Joronen, M. Kauponen провели комплексный обзор литературы, опубликованной в период с января 2008 г. по апрель 2018 г., по базам данных MEDLINE, CINAHL, PsycINFO, Medline и Journals@Ovid (31 статья) по последствиям чрезмерного плача ребенка при коликах. Было сделано заключение, что чрезмерно плачущий ребенок в семье не только нарушает повседневную жизнь и ухудшает грудное вскармливание, но и разрушает семейные отношения, может привести к физическому и психическому истощению родителей, жестокому обращению. У самого младенца могут возникнуть различные проблемы со здоровьем в более позднем возрасте [30]. Результаты проведенного обзора литературы за 10 лет позволили авторам рекомендовать дальнейшие исследования для изучения основанных на фактических данных вмешательств, которые могут помочь при коликах младенцам и их семьям. Диагноз младенческих колик в большинстве случаев клинично-анамнестический. Основопологающим клиническим симптомом колики является чрезмерный и упорный громкий плач, преимущественно в вечерние часы, с выраженным беспокойством ребенка, покраснением лица, часто – урчанием в животе на фоне хорошего аппетита и нормальных показателей физического развития [4, 25]. Клиническая картина младенческих колик может скрывать такие заболевания, как гастроинтестинальная форма пищевой аллергии (чаще к белкам коровьего молока), нарушение толерантности к лактозе, гастроэзофагеальный рефлюкс, инфекция органов мочевой системы, перинатальное поражение ЦНС и др. [5–7, 9, 31–33]. Около 5–10% случаев кишечных колик могут быть проявлением органических заболеваний, характеризуются упорным течением и наличием дополнительных «симптомов тревоги» (упорная диарея или запор, частые срыгивания или рвота с эпизодами кашля, кровь в кале, отказ от еды, нарушение весовых прибавок, замедление линейного роста, лихорадка, кривошея и др.), что требует проведения дифференциальной диагностики [25, 34].

Необходимость комплексного подхода в лечении младенческих колик обусловлено многофакторным характером данной патологии [35–37]. В некоторых случаях необходима терапия, направленная на то или другое звено патогенеза кишечных колик, ведущая роль которого установлена по результатам обследования. Первым шагом в коррекции младенческой колики можно считать психологическую поддержку и разъяснительную работу с родителями, которым необходимо объяснить, что колики являются преходящим состоянием и с возрастом уменьшаются [1, 26, 35, 36, 38]. Важным моментом в профилактике и коррекции колик, кроме физических методов, является диетотерапия [3, 8, 35, 36, 38]. При естественном вскармливании в свободном режиме необходимо исключить перекорм ребенка, из питания матери исключить продукты, повышающие газообразование в кишечнике, богатые экс-

трактивными веществами, и цельное коровье молоко. При искусственном вскармливании рекомендуются адаптированная кисломолочная смесь и/или смеси, которые имеют в своем составе частично гидролизированный белок и обогащены пре- и/или пробиотиками (смеси серии «Комфорт»), при лактазной недостаточности – с пониженным содержанием лактозы [3, 8, 9, 35, 36, 38].

В литературе нет однозначных данных, указывающих на эффективность применения медикаментозной терапии при младенческих коликах, – оно носит индивидуальный характер. В ряде публикаций приводятся исследования по применению при коликах препаратов, содержащих симетикон, однако их рутинный прием не рекомендуется в связи с противоречивыми результатами [3, 35, 38].

В связи с тем, что существенную роль в патогенезе младенческих колик принадлежит нарушению становления микробиоценоза кишечника, с каждым годом возрастает интерес к роли определенных генетически сертифицированных пробиотических штаммов в поддержании функции микробиоты кишечника, в т. ч. у детей с коликами [9, 18–20, 26, 36]. Y. Waikar подчеркивает, что недостаточно данных об эффективности некоторых штаммов пробиотиков и многообещающие результаты по ряду других [39]. Многочисленны исследования по применению при коликах у младенцев пробиотиков, содержащих *Lactobacillus reuteri* [19, 26, 36, 40]. Канадское педиатрическое общество опубликовало результаты анализа систематических обзоров (SRs) и рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по эффективности пробиотиков при младенческих коликах, опубликованных в период с 1 января 2000 г. по 11 июля 2018 г. в базах MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane, проведенного M. Karkhanavaz et al. [40]. Пробиотик *Lactobacillus reuteri* использовался в большинстве (пяти из восьми) исследований для лечения колик и значительно снижал плач у детей, находящихся на грудном вскармливании, по сравнению с плацебо. Из шести исследований по профилактическому назначению пробиотика два показали значительное сокращение времени плача по сравнению с плацебо у детей на грудном вскармливании, еще два показали другие преимущества применения пробиотика, включая сокращение использования лекарств (симетикона) и визитов к врачу. Во включенных исследованиях не было выявлено никаких побочных явлений пробиотика *Lactobacillus reuteri*, он безопасен для здоровья детей [40]. Авторы считают, что применение определенных штаммов пробиотиков может быть вариантом управления коликами у младенцев. Результаты аналогичных обзоров и последующих исследований использования пробиотика *Lactobacillus reuteri* были созвучны с вышеизложенным обзором [41, 42]. Заслуживает внимание публикация иранских ученых о перспективе антенатальной профилактики колик пробиотиком: материнская пренатальная добавка с пробиотиком *L. reuteri* LR92 DSM 26866 в течение последних 4 нед. беременности может предотвратить возникновение и уменьшить тяжесть детской колики [43]. Периодически появляются данные об эффективности и других лактобацилл при коликах у младенцев: *Lactobacillus acidophilus* (NCFM) и *Lactobacillus rhamnosus* GG [44–46]. В 2016 г. группа польских ученых

опубликовала данные РКИ и метаанализов, где звучит, что *Lactobacillus rhamnosus* GG является наиболее изученным бактериальным пробиотиком с доказанной эффективностью при различных заболеваниях и функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта, в т. ч. и детских коликах [45]. F. Savino et al. провели рандомизированное контролируемое исследование по оценке эффективности *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 вместе с отказом матери от коровьего молока при лечении детских коликов. После приема в течение 28 дней добавки *Lactobacillus rhamnosus* младенцами с коликами медиана ежедневного плача достоверно снижалась (104 против 242 мин, $p < 0,001$), что сопровождалось значительным снижением кальпротектина в кале ($p = 0,026$) и увеличением количества лактобактерий ($p = 0,048$) [46]. Для подтверждения этих результатов требуется двойное слепое плацебо-контролируемое исследование на более крупной когорте.

В последние годы приводятся данные об эффективности различных штаммов *Bifidobacterium* [47–49]. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование терапевтической эффективности *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12® при детских коликах показало уменьшение средней продолжительности ежедневного плача более чем на 50% начиная со 2-й нед. приема BB-12. В группе BB-12 наблюдалось увеличение численности бифидобактерий (со значительной корреляцией с сокращением времени плача), уровня бутирата и бета-дефензина-2, кателицидина, секреторного IgA и кальпротектина в кале [48]. Многоцентровое рандомизированное открытое параллельное контролируемое исследование продолжительностью 28 дней было проведено J.A. Maldonado-Lobón у 150 младенцев с коликами с применением *B. breve* CECT7263. Установлено снижение ежедневного времени плача к концу первой недели и улучшение ночного сна [49]. В заключение было отмечено, что пробиотический штамм *B. breve* CECT7263, выделенный из грудного молока, является безопасным и эффективным средством для лечения детских коликов, оказывающим более раннее и более стойкое действие, чем эталонный назначенный препарат симетикон [49]. K. Chen et al. демонстрируют улучшение симптомов детской колики при пероральном введении смеси *Bifidobacterium longum* CECT7894 и *Pediococcus pentosaceus* CECT8330 [50].

Все более популярными в педиатрической практике становятся мультиштаммовые синбиотические препараты, поддерживающие многообразие кишечной микробиоты, нормализующие метаболическую активность и функциональную деятельность желудочно-кишечного тракта [51–57].

Одним из синбиотических мультиштаммовых препаратов, применяемых для коррекции коликов у младенцев, является Бак-Сет® Беби (ADM Protexin, Великобритания) [51, 52, 55–57]. В его составе 7 генетически сертифицированных, кислотоустойчивых штаммов пробиотических культур, включенных в перечень европейского качества, имеющих оригинальное происхождение и обеспечивающих синергизм действия (*Lactobacillus casei*, *L. rhamnosus*, *L. Acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *B. longum*, *B. breve*; термофильный стрептококк *Streptococcus thermophilus*)

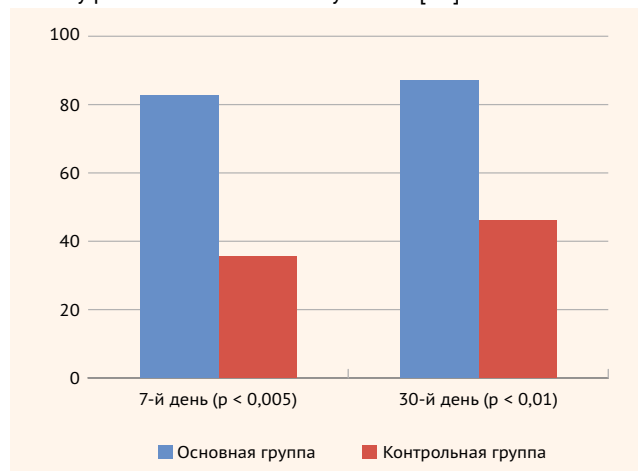
не менее 1 млрд микроорганизмов (1×10^9) КОЕ в одной саше, и фруктоолигосахариды (ФОС) в качестве пребиотика. При выборе пробиотика немаловажное значение имеет физиологичность его штаммового состава. Бак-Сет® содержит виды бифидобактерий, которые могут применяться у детей с первых месяцев жизни (*Bifidobacterium breve* PXN 25, *B. infantis* PXN 27, *B. longum* PXN 30).

Бак-Сет® Беби не содержит 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). Бак-Сет® Беби – первый на российском рынке мультивидовой и мультиштаммовый синбиотик, разрешенный к применению у детей с рождения. Бак-Сет® Беби – уникальный английский мультипробиотик, который снижает плач у младенцев с коликами до 90% уже через 7 дней приема, что подтверждено зарубежными и российскими клиническими исследованиями [51, 52, 56, 57]. Н. Kianifar et al. в выводах по исследованию отметили, что данный синбиотик (семь штаммов пробиотиков и ФОС) значительно снизил проявления симптомов коликов, в частности сокращение время плача – 82,6%, по сравнению с плацебо 35,7% на 7-й день приема ($p < 0,005$). На 30-й день успех лечения составил 87 и 46% в группе синбиотика и плацебо соответственно ($p < 0,01$) (рис. 1) [52].

И.Н. Захарова и др. установили, что после применения мультиштаммового пробиотика кишечные колики сохранились у 3 (10%) детей основной группы и у всех детей группы плацебо (рис. 2). После приема пробиотика у 80% детей отмечена нормализация стула, а в группе плацебо нарушения стула (жидкий, водянистый стул или отсутствие стула с необходимостью опорожнения после клизмы) были зарегистрированы у 87% детей [56]. На фоне приема мультиштаммового пробиотика отмечена тенденция к восстановлению активности облигатной толстокишечной микрофлоры, снижению активности факультативной и остаточной анаэробной и аэробной микрофлоры

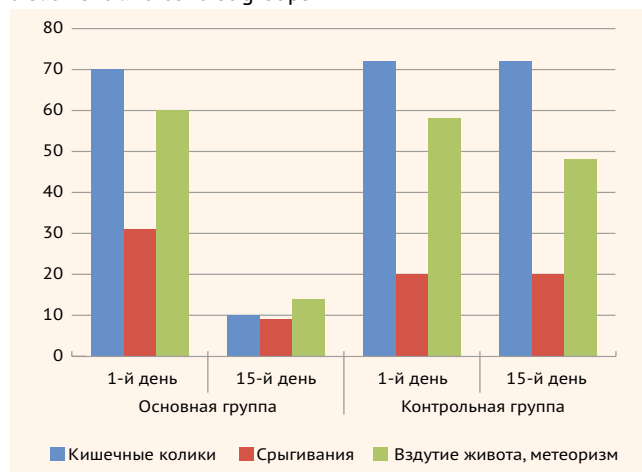
● **Рисунок 1.** Доля детей, достигших первичной точки эффективности при приеме синбиотика [52]

● **Figure 1.** Percentage of children who achieved the primary efficacy point due to intake of synbiotic [52]



● **Рисунок 2.** Динамика клинической симптоматики у детей основной и контрольной групп

● **Figure 2.** Changes in clinical symptoms in children of the treatment and control groups



ры [56]. Авторы не столкнулись с осложнениями, связанными с применением синбиотика.

Таким образом, определенные штаммы пробиотиков могут играть решающую роль в манипулировании микробиотой. Введение пробиотиков, вероятно, поддерживает гомеостаз кишечника за счет модуляции проницаемости и перистальтики, влияя на ось «кишечник – мозг» и подавляя гиперчувствительность. Это решающая область в разработке профилактических и терапевтических стратегий при детских коликах [19]. Последний симптоматический обзор 2021 г., включающий 20 статей (15 рандомизированных контролируемых исследований и 5 мета-анализов), подчеркивает, что пробиотики могут быть безопасно рекомендованы, если родители желают назначить лечение своим детям с коликами [58].

Приводим два клинических случая, подтверждающих высокую эффективность мультиштаммового синбиотика Бак-Сет® Беби при лечении младенческих колик.

Клинический случай 1

Девочка 3 мес. Жалобы на выраженное беспокойство ребенка, периодически пронзительный крик во время или после кормления, больше в вечернее время, более 3 ч/сут.

Родилась от первой доношенной беременности у женщины 19 лет. Беременность протекала на фоне ожирения, анемии, вегетососудистой дистонии по гипертоническому типу. В родах слабость потуг, медродоусиление. Девочка родилась с массой тела 3 200 г, длиной 52 см, без асфиксии. К груди приложена в родильном зале, находилась на совместном пребывании с мамой. Выписана домой на 4-й день жизни. Вскармливалась грудным молоком по требованию до 10 раз в сутки. Стул после каждого кормления кашицеобразный или разжижен. Прибавка в массе достаточная. В возрасте 21 дня девочка после вечернего кормления стала громко и пронзительно кричать, поджимать ножки к животу, успокаивалась после отхождения газов или стула. Приступы повторялись ежедневно с нарастанием частоты и длительности, вызывая беспокойство мамы. Мама не соблюдала диетические принципы питания

во время кормления грудью: употребляла жирную и жареную пищу, сырые овощи; для стимуляции лактации пила много горячего молока и чай с молоком.

После консультации участковым педиатром мама старалась придерживаться рекомендованной диеты, давала фитопрепараты ветрогонного действия в течение двух недель с временным эффектом, боли в животе у девочки сохранялись. Стул до 5 раз в сутки, кашицеобразный.

При первичном осмотре: масса тела 4900 г, рост 55 см, температура 36,9 °С. Состояние удовлетворительное. Аппетит не нарушен. Кожные покровы розовые, чистые, суховаты. Видимая слизистая полости рта чистая, влажная, язык чистый. Дыхание в легких пуэрильное, хрипов нет. Тоны сердца чистые, ритмичные. ЧСС 110 уд/мин. Во время осмотра по требованию мама кормит ребенка грудью. К концу кормления отмечается покраснение лица, девочка начинает пронзительно кричать, резко поджимает ноги к животу. Живот вздут, умеренно напряжен, доступен пальпации, перкуторно – коробочный звук. Печень +0,5 см из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул кашицеобразный, без патологических примесей.

Результаты обследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови: без особенностей. Копрология: в небольшом количестве нейтральный жир и йодофильная флора. Кальпротектин в кале: 91 мг/кг (норма до 6 мес. менее 538 мг/кг). Углеводы в кале: 0,1% (норма 0–0,25%). Анализ микробиоты тонкого кишечника методом хромато-масс-спектрометрии (ХМС): нарушения микробиологического состава со снижением нормофлоры (лакто- и бифидобактерий), увеличения резидентных анаэробных микроорганизмов – пропионобактерий, клостридий тетани. Общая бактериальная нагрузка составила 20 895 микроорганизмов (норма до 19 660). Плазминоген 33,71 мкг/мл (норма до 50 мкг/мл). Эндотоксин 0,025 наномоль/мл (норма до 0,5 наномоль/мл). УЗИ органов брюшной полости: повышенное газообразование. На основании анамнеза и результатов осмотра и обследования выставлен диагноз «R 10.4 «Кишечная колика».

Рекомендации: с целью снятия психологического напряжения в семье с родителями проведена беседа о причине колик как функциональном расстройстве желудочно-кишечного тракта у ребенка, которые постепенно будут угасать. Маме даны рекомендации по исключению из питания продуктов, которые вызывают метеоризм (огурцы, виноград, фасоль, кукуруза, майонез, молоко). Раскрыты правила поструральной терапии с наклоном ребенка животиком вниз в течение 10 мин для отхождения воздуха в результате аэрофагии. Рекомендован тактильный контакт кожи живота ребенка с кожей живота матери, выкладывание животиком на теплую пеленку. При выраженном метеоризме – использование газоотводной трубки и препаратов симетикона.

На фоне симптоматической терапии (симетикон без эффекта) в комплексную коррекцию колик включен мультиштаммовый синбиотик Бак-Сет® Беби согласно традиционной схеме, рекомендованной в инструкции к препарату, по 1 саше 1 раз в день перед кормлением курсом 14 дней. Клиническая эффективность Бак-Сет® Беби

начала проявляться с 5-х сут. применения и заключалась в уменьшении выраженности и продолжительности болевого синдрома. В семье снизилась тревожность, появилась уверенность в благоприятном исходе колик. Спокойный психологический климат в окружении ребенка, снижение явлений метеоризма на фоне продолжения приема Бак-Сет® Беби значительно улучшили самочувствие ребенка и привели к полному купированию болевого синдрома к окончанию курса терапии.

Клинический случай 2

Пациент 3 мес. Жалобы на умеренные срыгивания после каждого кормления, вздутие живота, отсутствие стула до 3 сут. Выраженное беспокойство ребенка, периодически пронзительный крик во время кормления смесью, больше во второй половине дня.

Девочка от первой беременности у женщины 40 лет, роды путем операции кесарева сечения по поводу преждевременной отслойки плаценты при сроке 40 нед. Наследственность по аллергическим заболеваниям не отягощена. Беременность протекала на фоне ожирения, осложнилась гестозом, кольпитом. Девочка родилась с массой тела 4 500 г, длиной 54 см, с асфиксией легкой степени. К груди приложена на 3-и сут. по состоянию мамы. Мама получала антибиотик в послеродовом периоде. Выписана из роддома на 8-й день жизни. Вскармливалась грудным молоком каждые 3 ч, однако в связи с гипогалактией у мамы с 1 мес. начала докармливаться стандартной смесью для доношенных детей на основе цельных белков коровьего молока «Нестожен». Девочка начала умеренно срыгивать после каждого кормления, отмечалось беспокойство, вздутие живота, крик при кормлении смесью. От переживаний у мамы молока практически не осталось, и с 2 мес. девочка полностью переведена на искусственное вскармливание. Усилилось газообразование, стул через сутки, часто поджимает ножки к животу, длительно кричит. После отхождения газов и стула самочувствие ребенка на некоторое время улучшалось. Стул, со слов мамы, с примесью слизи, иногда неоформленный. Прибавка в массе достаточная. Мама по рекомендации подруги начала кормить ребенка смесью на основе козьего молока «Нэнни», без ожидаемого эффекта.

Приступы колик повторялись ежедневно с нарастанием частоты и длительности во время и после кормления, вызывая беспокойство мамы. Нарушился сон, ребенок практически все время находился на руках. В семье нарушилась психологическая обстановка. Все внимание было приковано к состоянию ребенка, уходу за ним, попытке каким-либо образом его успокоить.

Данные первичного осмотра: масса тела 6 950 г, рост 59 см, температура 36,6 °С. Состояние удовлетворительное. Несколько возбуждена. Психомоторное развитие соответствует возрасту. Кожные покровы розовые, щеки гиперемированы, суховаты. Слизистые чистые. Лимфатические узлы не увеличены. Отоскопия: отита не выявлено. Дыхание в легких пуэрильное, хрипов нет. Тоны сердца чистые, ритмичные. ЧСС 100 уд/мин. Живот мягкий, умеренно вздут, безболезненный при пальпации. Печень не увеличена,

селезенка не пальпируется. Мочеиспускание не нарушено, безболезненно. Стул при осмотре кашицеобразный, неоформленный, желтый.

Результаты обследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови: без особенностей. Копрология: рН 6,0, в небольшом количестве нейтральный жир, йодофильная флора, лейкоцитов до 5 в поле зрения. Кальпротектин в кале: 490 мг/кг (норма до 6 мес. менее 538 мг/кг). Углеводы в кале: 0,2% (норма 0–0,25%). Панкреатическая эластаза в кале: 300 мкг/г (норма более 200 мкг/г). Анализ микробиоты тонкого кишечника методом хромато-масс-спектрометрии (ХМС): нарушения микробиологического равновесия со снижением нормофлоры (лакто- и бифидобактерий), увеличением резидентных аэробных и анаэробных микроорганизмов – пропионовых бактерий и актинобактерий. Общая бактериальная нагрузка составила 18 656 микроорганизмов (норма до 19 660). Плазминоген 42,64 мкг/мл (норма до 50 мкг/мл). Эндотоксин 0,33 наномоль/мл (норма до 0,5 наномоль/мл). УЗИ органов брюшной полости: повышенное газообразование. На основании анамнеза и результатов осмотра и обследования выставлен диагноз «R 10.4 «Кишечная колика».

Рекомендации: с родителями проведена беседа о причине колик как о преходящем состоянии. Придана уверенность, что их ребенок здоров, требуется только правильный уход при появлении беспокойства: выкладывание на животик перед кормлением, массаж животика, постановка газоотводной трубки в случае задержки отхождения газов и выраженном метеоризме. Кроме того, очень важен подбор смеси и нормализация колонизационной резистентности кишечника. Поскольку перинатальный анамнез отягощен факторами, нарушающими первичную микробную колонизацию желудочно-кишечного тракта новорожденного ребенка (кесарево сечение, гестоз, кольпит, искусственное вскармливание базовой смесью), обосновали необходимость приема пре- и пробиотиков. Подчеркнули, что эффект облегчения болей наступит не ранее чем через 2 нед. после смены питания и приема препаратов, нормализующих качественный состав микробиоты кишечника и поддерживающих ее многообразие. Рекомендован поэтапный переход в течение недели на смесь категории «Комфорт», например «Нутрилон Комфорт» на основе частичного гидролизата белков коровьего молока, обогащенную фрукто- и галактоолигосахаридами, аналогичными в грудном молоке, обладающими свойствами пребиотиков. Альтернативный вариант – «Симилак Комфорт» с пребиотиком 2-фукозиллактоза. В комплексную коррекцию колик включен мультиштаммовый синбиотик Бак-Сет® Беби по 1 саше однократно со смесью курсом, рекомендуемым инструкцией к препарату, в течение 14 дней, что наряду с коррекцией питания способствовало улучшению самочувствия ребенка за счет уменьшения колик с 7-го дня и полного купирования болей к концу второй недели приема. Нивелировалась сухость кожи на щеках. Нормализовался сон. Стул ежедневно, кашицеобразный, без слизи. Семья обрела покой. Клиническая эффективность Бак-Сет® Беби не требовала повторного исследования микробиоты кишечника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ существующих научных данных демонстрирует, что патогенез младенческих колик продолжает оставаться предметом дискуссий и исследований, обосновывает необходимость персонализированного подхода к их коррекции. Проведенные многочисленные исследования показывают важность состояния кишечной микрофлоры в патогенезе колик, а полученные данные о возможности развития тяжелых ближайших и отдаленных последствий перенесенных в младенчестве колик для ребенка и членов семьи указывают на то, что кишечные колики нельзя оставлять без лечения. Представленный

комплексный подход к ведению детей с младенческими коликами без значительного медикаментозного вмешательства и материальных затрат с применением мультиштаммового синбиотика Бак-Сет® Беби эффективен и обоснован. Исследования подтверждают эффективность Бак-Сета Беби в таких важных показателях, как снижение времени плача младенца и восстановление нормофлоры кишечника. Данные эффекты подтверждены клинической практикой применения мультиштаммового синбиотика.



Поступила / Received 13.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 30.09.2021

Принята в печать / Accepted 01.10.2021

Список литературы

- Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Потехина Т.В. Младенческие колики – новый взгляд на старую проблему. *Педиатрия*. 2015;94(1):137–144. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/344/2015_1_4212.pdf.
- Wessel M.A., Cobb J.C., Jackson E.B., Harris G.S.Jr., Detwiler A.C. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called colic. *Pediatrics*. 1954;14(5):421–435. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13214956>.
- Vandenplas Y., Gutierrez-Castrellon P., Velasco-Benitez C., Palacios J., Jaen D., Ribeiro H. et al. Practical algorithms for managing common gastrointestinal symptoms in infants. *Nutrition*. 2013;29(1):184–194. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.08.008>.
- Benninga S., Nurko M.A., Faure C., Hyman P.E., James Roberts I. St., Schechter N.L. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1443–1455. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.065>.
- Cohen-Silver J., Ratnapalan S. Management of infantile colic: a review. *Clin Pediatr*. 2009;48(1):14–17. <https://doi.org/10.1177/0009922808323116>.
- Koletzko S., Niggemann B., Arato A., Dias J.A., Heuschkel R., Husby S. et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Diagnostic approach and management of cow-s-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GL Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(2):221–229. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31825c9482>.
- Miranda A. Early life stress and pain: an important link to functional bowel disorders. *Pediatr Ann*. 2009;38(5):279–282. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19476301>.
- Shergill-Bonner R. Infantile colic: practicalities of management, including dietary aspects. *J Fam Health Care*. 2010;20(6):206–209. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21319674>.
- Critch J. Infantile colic: is there a role for dietary interventions? *Pediatr Child Health*. 2011;16(1):47–49. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22211076>.
- St James-Roberts I., Alvarez M., Hovish K. Emergence of a developmental explanation for prolonged crying in 1-to 4-month-old infants: review of the evidence. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(1):30–36. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000441932.07469.1b>.
- Brand S., Furlano R., Sidler M., Schulz J.C., Holsboer-Trachsler E.A. "Oh, baby, please don't cry!": in infants suffering from infantile colic hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity is related to poor sleep and increased crying intensity. *Neuropsychobiology*. 2011;64:15–23. <https://doi.org/10.1159/000322456>.
- Burns A.J., Thapar N. Developmental and postnatal changes in the enteric nervous system. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(1):4–8. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000441925.75189.01>.
- van der Wal M.F., van E.M., Bonsel G.J. Stress and emotional problems during pregnancy and excessive infant crying. *J Dev Behav Pediatr*. 2007;28(6):431–437. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e31811ff8f4>.
- Vik T., Grote V., Escribano J., Socha J., Verduci E., Fritsch M. et al. Infantile colic, prolonged crying and maternal postnatal depression. *Acta Paediatr*. 2009;98(8):1344–1348. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01317.x>.
- Ha-Vinh Leuchter R., Darque A., Huppi P.S. Brain maturation, early sensory processing and infant colic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(1):18–25. Available at: https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2013/12001/Brain_Maturation_Early_Sensory_Processing_and.8.aspx.
- Cohen E.A., Hadash A., Shehadeh N., Pillar G. Breastfeeding may improve nocturnal sleep and reduce infantile colic: potential role of breast milk melatonin. *Eur J Pediatr*. 2012;171:729–732. <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1659-3>.
- Grenham S., Clarke G., Cryan J.F., Dinan T.G. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol*. 2011;2:94. <https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00094>.
- Pärtty A., Kalliomäki M., Endo A., Salminen S., Isolauri E. Compositional Development of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* Microbiota Is Linked with Crying and Fussing in Early Infancy. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e32495. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032495>.
- Indrio F., Dargenio V.N., Giordano P., Francavilla R. Preventing and Treating Colic. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1125:49–56. https://doi.org/10.1007/5584_2018_315.
- de Weerth C., Fuentes S., Puylaert P., de Vos W. Intestinal Microbiota of Infants With Colic: Development and Specific Signatures. *Pediatrics*. 2013;131(2):550–558. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1449>.
- Pärtty A., Kalliomäki M., Salminen S., Isolauri E. Infantile Colic Is Associated With Low-grade Systemic Inflammation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(5):691–695. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001340>.
- Rhoads J.M., Fatheree N.J., Norori J., Liu Y., Lucke J., Tyson J., Ferris M. Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infant colic. *J Pediatr*. 2009;155(6):823–828. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19628216>.
- Loughman A., Quinn T., Nation M.L., Reichelt A., Moore R.J., Van T.T.H., Sung V., Tang M.L.K. Infant microbiota in colic: predictive associations with problem crying and subsequent child behavior. *J Dev Orig Health Dis*. 2021;12(2):260–270. <https://doi.org/10.1017/S2040174420000227>.
- Altman R.L., Canter J., Patrick P.A., Daley N., Butt N., Brand D. Parent education by maternity nurses and prevention of abusive head trauma. *Pediatrics*. 2011;128(5):1164–1172. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3260>.
- Bechtel K., Le K., Martin K.D., Shah N., Leventhal J., Colson E. Impact of an educational intervention on caregivers' beliefs about infant crying and knowledge of shaken baby syndrome. *Acad Pediatr*. 2011;11(6):481–486. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2011.08.001>.
- 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. <https://doi.org/10.15690/pf.v14i5.1788>.
- Wolke D., Schmid G., Schreier A., Meyer R. Crying and feeding problems in infancy and cognitive outcome in preschool children born at risk: a prospective population study. *J Dev Behav Pediatr*. 2009;30(3):226–238. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3181a85973>.
- Romanello S., Spiri D., Marcuzzi E., Zanin A., Boizeau P., Rivier S. et al. Association between childhood migraine and history of infantile colic. *JAMA*. 2013;309(15):1607–1612. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.747>.
- Savino F., Castaño E., Bretto R., Brondello C., Palumeri E., Oggero R. A prospective 10-year study on children who had severe infantile colic. *Acta Paediatr Suppl*. 2005;94(449):129–132. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2005.tb02169.x>.
- Botha E., Joronen K., Kaunonen. The consequences of having an excessive crying infant in the family: an integrative literature review. *Scand J Caring Sci*. 2019;33(4):779–790. <https://doi.org/10.1111/scs.12702>.
- Benninga M.A., Nurko S., Faure C., Hyman P., Roberts I., Schechter N. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1443–1455. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.016>.
- Heine R.G. Cow's-milk allergy and lactose malabsorption in infants with colic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(1):25–27. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000441930.13307.9b>.
- Vandenplas Y., Rudolph C.D., Di Lorenzo C., Hassall E., Liptac G., Mazur L. et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(4):498–547. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181b7f563>.
- Freedman S.B., Al-Harthi N., Thull-Freedman J. The crying infant: diagnostic testing and frequency of serious underlying disease. *Pediatrics*. 2009;123(3):841–848. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0113>.
- Захарова И.Н., Яцык Г.В., Боровик Т.Э., Скворцова В.А., Звонкова Н.Г., Дмитриева Ю.А. и др. Младенческие кишечные колики: современный

- взгляд на проблему. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прим.)*. 2014;(4):34–41. Режим доступа: https://www.pfizerprofi.ru/sites/default/files/cm_pediatriya_2014.pdf.
36. Савино Ф., Захарова И.Н. Диагностика и лечение младенческих кишечных колик: мнение экспертов ESPGHAN. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прим.)*. 2016;(2):10–17. Режим доступа: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/95a/95a55b61b413b8984888e5d5cde1cc.pdf>.
 37. Daelemans S., Peeters L., Hauser B., Vandenplas Y. Recent advances in understanding and managing infantile colic. *F1000Res*. 2018;7:F1000. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14940.1>.
 38. Руженцова Т.А. Младенческие колики: от патогенеза к лечению. *РМЖ. Педиатрия*. 2018;(5):82–85. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Mladencheskie_koliki_ot_patogeneza_klecheniyu.
 39. Waikar Y. Infantile Colic: An Overview. *J Neonatal Pediatr*. 2018;4(1):1–3. <https://doi.org/10.4172/2572-4983.1000153>.
 40. Karkhanavich M., Fraser L., Jou H., Vohra S. Effectiveness of probiotics in infantile colic: A rapid review. *Paediatr Child Health*. 2020;25(3):149–159. <https://doi.org/10.1093/pch/pxz007>.
 41. Skonieczna-Zydecka K., Janda K., Kaczmarczyk M., Marlicz W., Loniewski J., Loniewska B. The Effect of Probiotics on Symptoms, Gut Microbiota and Inflammatory Markers in Infantile Colic: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med*. 2020;9(4):999. <https://doi.org/10.3390/jcm9040999>.
 42. Hjern A., Lindblom K., Reuter A., Silfverdal S.A. A systematic review of prevention and treatment of infantile colic. *Acta Paediatr*. 2020;109(9):1733–1744. <https://doi.org/10.1111/apa.15247>.
 43. Pourmirzaei M.A., Famouri F., Moazeni W., Hassanzadeh A., Hajhashemi M. The efficacy of the prenatal administration of *Lactobacillus reuteri* LR92 DSM 26866 on the prevention of infantile colic: a randomized control trial. *Eur J Pediatr*. 2020;179(10):1619–1626. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03641-4>.
 44. Ringel-Kulra T., Goldsmith J.R., Carroli I.M., Barros S. 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. <https://doi.org/10.1111/apt.12800>.
 45. Szajewska H., Konarska Z., Kolodziej M. Probiotic Bacterial and Fungal Strains: Claims with Evidence. *Dig Dis*. 2016;34(3):251–259. <https://doi.org/10.1159/000443359>.
 46. Savino F., Montanari P., Galliano I., Daprà V., Bergallo M. *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) for the Management of Infantile Colic: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2020;12(6):1693. <https://doi.org/10.3390/nu12061693>.
 47. Brenner D.M., Chey W.D. *Bifidobacterium infantis*: a novel probiotic for the treatment of irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Disord*. 2009;9(1):7–15. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19367213>.
 48. Nocerino R., De Filippis F., Cecere G., Marino A., Micillo M., Di Scala C. et al. The therapeutic efficacy of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12® in infant colic: A randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(1):110–120. <https://doi.org/10.1111/apt.15561>.
 49. Maldonado-Lobón J.A., Blanco-Rojo R., Maldonado J., Ali M.A., Almazán M.V., Suñes-Cabello A. et al. Efficacy of *Bifidobacterium breve* CECT7263 for infantile colic treatment: an open-label, parallel, randomised, controlled trial. *Benef Microbes*. 2021;12(1):55–67. <https://doi.org/10.3920/BM2020.0105>.
 50. Chen K., Liu C., Li H., Lei Y., Zeng C., Xu S. et al. Infantile Colic Treated With *Bifidobacterium longum* CECT7894 and *Pediococcus pentosaceus* CECT8330: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Front Pediatr*. 2021;9:635176. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.635176/full>.
 51. 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.
 52. Kianfar H., Ahanchian H., Grover Z., Jafari S., Noorbakhsh Z., Khakshour A. et al. Synbiotic in the management of infantile colic: A randomized controlled trial. *J Paed Chil Heal*. 2014;50(10):801–805. <https://doi.org/10.1111/jpc.12640>.
 53. Харитонов Л.А., Кучеря Т.В. Применение пробиотика в педиатрической практике: результаты клинического исследования. *Доктор.ру*. 2016;(6):38–41. Режим доступа: https://journaldoctor.ru/catalog/pediatriya/primenenie-probiotika-v-pediatricheskoy-praktike-rezultaty-klinicheskogo-issledovaniya/?lang=ru&clear_cache=Y.
 54. Hojsak I. Probiotics in Functional Gastrointestinal Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1125:121–137. https://doi.org/10.1007/5584_2018_321.
 55. Ishaque M., Khosruzzaman S., Ahmed D., Sah M. Рандомизированное плацебоконтролируемое клиническое исследование мультипробиотика Bio-Kult® при лечении синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи. *Медицинский совет*. 2018;(14):98–108. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-14-98-108>.
 56. Захарова И.Н., Ардатская М.Д., Суган Н.Г. Влияние мультиштаммового пробиотика на метаболическую активность кишечной микрофлоры у детей грудного возраста с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта: результаты плацебо-контролируемого исследования. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(1):68–73. <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i1.1501>.
 57. Захарова И.Н., Суган Н.Г. Мультипробиотик Бак-Сет. Результаты российских и зарубежных клинических исследований. *Медицинский совет*. 2017;(19):104–110. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-104-110>.
 58. Simonson J., Haglund K., Weber E., Fial A., Hanson L. Probiotics for the Management of Infantile Colic: A Systematic Review. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2021;46(2):88–96. <https://doi.org/10.1097/NMC.0000000000000691>.

References

1. Belyaeva I.A., Namazova-Baranova L.S., Potekhina T.V. Infantile colic: a new look at an old problem. *Pediatr*. 2015;94(1):137–144. (In Russ.) Available at: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/344/2015_1_4212.pdf.
2. Wessel M.A., Cobb J.C., Jackson E.B., Harris G.S. Jr., Detwiler A.C. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called colic. *Pediatrics*. 1954;14(5):421–435. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13214956>.
3. Vandenplas Y., Gutierrez-Castrellon P., Velasco-Benitez C., Palacios J., Jaen D., Ribeiro H. et al. Practical algorithms for managing common gastrointestinal symptoms in infants. *Nutrition*. 2013;29(1):184–194. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.08.008>.
4. Benninga S., Nurko M.A., Faure C., Hyman P.E., James Roberts I. St., Schechter N.L. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1443–1455. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.065>.
5. Cohen-Silver J., Ratnapalan S. Management of infantile colic: a review. *Clin Pediatr*. 2009;48(1):14–17. <https://doi.org/10.1177/0009922808323116>.
6. Koletzko S., Niggemann B., Arato A., Dias J.A., Heuschkel R., Husby S. et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Diagnostic approach and management of cow-s-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GL Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(2):221–229. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31825c9482>.
7. Miranda A. Early life stress and pain: an important link to functional bowel disorders. *Pediatr Ann*. 2009;38(5):279–282. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19476301>.
8. Shergill-Bonner R. Infantile colic: practicalities of management, including dietary aspects. *J Fam Health Care*. 2010;20(6):206–209. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21319674>.
9. Critch J. Infantile colic: is there a role for dietary interventions? *Pediatr Child Health*. 2011;16(1):47–49. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22211076>.
10. St James-Roberts I., Alvarez M., Hovish K. Emergence of a developmental explanation for prolonged crying in 1- to 4-month-old infants: review of the evidence. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(1):30–36. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000441932.07469.1b>.
11. Brand S., Furlano R., Sidler M., Schulz J.C., Holsboer-Trachslar E.A. “Oh, baby, please don’t cry!”: in infants suffering from infantile colic hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity is related to poor sleep and increased crying intensity. *Neuropsychobiology*. 2011;64:15–23. <https://doi.org/10.1159/000322456>.
12. Burns A.J., Thapar N. Developmental and postnatal changes in the enteric nervous system. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(1):4–8. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000441925.75189.01>.
13. van der Wal M.F., van E.M., Bonsel G.J. Stress and emotional problems during pregnancy and excessive infant crying. *J Dev Behav Pediatr*. 2007;28(6):431–437. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e31811ff8f4>.
14. Vik T., Grote V., Escibano J., Socha J., Verduri E., Fritsch M. et al. Infantile colic, prolonged crying and maternal postnatal depression. *Acta Paediatr*. 2009;98(8):1344–1348. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01317.x>.
15. Ha-Vinh Leuchter R., Darque A., Huppi P.S. Brain maturation, early sensory processing and infant colic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(1):18–25. Available at: https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2013/12001/Brain_Maturation,_Early_Sensory_Processing,_and_8.aspx.
16. Cohen E.A., Hadash A., Shehadeh N., Pillar G. Breastfeeding may improve nocturnal sleep and reduce infantile colic: potential role of breast milk melatonin. *Eur J Pediatr*. 2012;171:729–732. <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1659-3>.
17. Grenham S., Clarke G., Cryan J.F., Dinan T.G. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol*. 2011;2:94. <https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00094>.
18. Pärtty A., Kalliomäki M., Endo A., Salminen S., Isolauri E. Compositional Development of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* Microbiota Is Linked with Crying and Fussing in Early Infancy. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e32495. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032495>.
19. Indrio F., Dargenio V.N., Giordano P., Francavilla R. Preventing and Treating Colic. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1125:49–56. https://doi.org/10.1007/5584_2018_315.
20. de Weerth C., Fuentes S., Puylaert P., de Vos W. Intestinal Microbiota of Infants With Colic: Development and Specific Signatures. *Pediatrics*. 2013;131(2):550–558. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1449>.

21. Pärtty A., Kalliomäki M., Salminen S., Isolauri E. Infantile Colic Is Associated With Low-grade Systemic Inflammation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(5):691–695. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001340>.
22. Rhoads J.M., Fatheree N.J., Norori J., Liu Y., Lucke J., Tyson J., Ferris M. Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infant colic. *J Pediatr.* 2009;155(6):823–828. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19628216>.
23. Loughman A., Quinn T., Nation M.L., Reichelt A., Moore R.J., Van T.T.H., Sung V., Tang M.L.K. Infant microbiota in colic: predictive associations with problem crying and subsequent child behavior. *J Dev Orig Health Dis.* 2021;12(2):260–270. <https://doi.org/10.1017/S2040174420000227>.
24. Altman R.L., Canter J., Patrick P.A., Daley N., Butt N., Brand D. Parent education by maternity nurses and prevention of abusive head trauma. *Pediatrics.* 2011;128(5):1164–1172. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3260>.
25. Bechtel K., Le K., Martin K.D., Shah N., Leventhal J., Colson E. Impact of an educational intervention on caregivers' beliefs about infant crying and knowledge of shaken baby syndrome. *Acad Pediatr.* 2011;11(6):481–486. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2011.08.001>.
26. Makarova E.G., Ukraintsev S.E. Functional Gastrointestinal Disorders in Infants: Long-Term Consequences and Modern Approaches for Prevention and Treatment. *Pediatriceskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology.* 2017;14(5):392–399. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v14i5.1788>.
27. Wolke D., Schmid G., Schreier A., Meyer R. Crying and feeding problems in infancy and cognitive outcome in preschool children born at risk: a prospective population study. *J Dev Behav Pediatr.* 2009;30(3):226–238. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3181a85973>.
28. Romanello S., Spiri D., Marcuzzi E., Zanin A., Boizeau P., Rivier S. et al. Association between childhood migraine and history of infantile colic. *JAMA.* 2013;309(15):1607–1612. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.747>.
29. Savino F., Castaño E., Bretto R., Brondello C., Palumeri E., Oggero R. A prospective 10-year study on children who had severe infantile colic. *Acta Paediatr Suppl.* 2005;94(449):129–132. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2005.tb02169.x>.
30. Botha E., Joronen K., Kaunonen. The consequences of having an excessively crying infant in the family: an integrative literature review. *Scand J Caring Sci.* 2019;33(4):779–790. <https://doi.org/10.1111/scs.12702>.
31. Benninga M.A., Nurko S., Faure C., Hyman P., Roberts I., Schechter N. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1443–1455. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.016>.
32. Heine R.G. Cow's-milk allergy and lactose malabsorption in infants with colic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(1):25–27. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000441930.13307.9b>.
33. Vandenplas Y., Rudolph C.D., Di Lorenzo C., Hassall E., Liptak G., Mazur L. et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(4):498–547. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181b7f563>.
34. Freedman S.B., Al-Harthi N., Thull-Freedman J. The crying infant: diagnostic testing and frequency of serious underlying disease. *Pediatrics.* 2009;123(3):841–848. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0113>.
35. Zakharova I.N., Yatsyk G.V., Borovik T.E., Skvortsova V.A., Zvonkova N.G., Dmitrieva Yu.A. et al. Infantile intestinal colic: modern view on the problem. *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.).* 2014;(4):34–41. (In Russ.) Available at: https://www.pfizerprofi.ru/sites/default/files/cm_pediatriya_2014.pdf.
36. Savino F., Zakharova I.N. Diagnosis and treatment of infantile colic: the experts ESPGHAN opinion. *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.).* 2016;(2):10–17. (In Russ.) Available at: <https://omnidoc.ru/upload/iblock/95a/95a55b61b413b8984888e5d5cde1cc.pdf>.
37. Daelmans S., Peeters L., Hauser B., Vandenplas Y. Recent advances in understanding and managing infantile colic. *F1000Res.* 2018;7:F1000. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14940.1>.
38. Ruzhentsova T.A. Baby colics: from pathogenesis to treatment. *RMZh = RMJ.* 2018;(5):82–85. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Mladencheskie_koliki_ot_patogeneza_klecheniyyu.
39. Waikar Y. Infantile Colic: An Overview. *J Neonatal Pediatr.* 2018;4(1):1–3. <https://doi.org/10.4172/2572-4983.1000153>.
40. Karkhanav M., Fraser L., Jou H., Vohra S. Effectiveness of probiotics in infantile colic: A rapid review. *Paediatr Child Health.* 2020;25(3):149–159. <https://doi.org/10.1093/pch/pxz007>.
41. Skonieczna-Zydecka K., Janda K., Kaczmarek M., Marlicz W., Loniewski I., Loniewska B. The Effect of Probiotics on Symptoms, Gut Microbiota and Inflammatory Markers in Infantile Colic: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med.* 2020;9(4):999. <https://doi.org/10.3390/jcm9040999>.
42. Hjern A., Lindblom K., Reuter A., Silfverdal S.A. A systematic review of prevention and treatment of infantile colic. *Acta Paediatr.* 2020;109(9):1733–1744. <https://doi.org/10.1111/apa.15247>.
43. Pourmirzaee M.A., Famouri F., Moazeni W., Hassanzadeh A., Hajhashemi M. The efficacy of the prenatal administration of *Lactobacillus reuteri* LR92 DSM 26866 on the prevention of infantile colic: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr.* 2020;179(10):1619–1626. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03641-4>.
44. Ringgel-Kulra T., Goldsmith J.R., Carroli I.M., Barros S. 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. <https://doi.org/10.1111/apt.12800>.
45. Szajewska H., Konarska Z., Kotodziej M. Probiotic Bacterial and Fungal Strains: Claims with Evidence. *Dig Dis.* 2016;34(3):251–259. <https://doi.org/10.1159/000443359>.
46. Savino F., Montanari P., Galliano I., Dapra V., Bergallo M. *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) for the Management of Infantile Colic: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2020;12(6):1693. <https://doi.org/10.3390/nu12061693>.
47. Brenner D.M., Chey W.D. *Bifidobacterium infantis*: a novel probiotic for the treatment of irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Disord.* 2009;9(1):7–15. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19367213>.
48. Nocerino R., De Filippis F., Cecere G., Marino A., Micillo M., Di Scala C. et al. The therapeutic efficacy of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12® in infant colic: A randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(1):110–120. <https://doi.org/10.1111/apt.15561>.
49. Maldonado-Lobón J.A., Blanco-Rojo R., Maldonado J., Ali M.A., Almazán M.V., Suñes-Cabello A. et al. Efficacy of *Bifidobacterium breve* CECT7263 for infantile colic treatment: an open-label, parallel, randomised, controlled trial. *Benef Microbes.* 2021;12(1):55–67. <https://doi.org/10.3920/BM2020.0105>.
50. Chen K., Liu C., Li H., Lei Y., Zeng C., Xu S. et al. Infantile Colic Treated With *Bifidobacterium longum* CECT7894 and *Pediococcus pentosaceus* CECT8330: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Front Pediatr.* 2021;9:635176. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.635176/full>.
51. 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.
52. Kianifar H., Ahanchian H., Grover Z., Jafari S., Noorbakhsh Z., Khakshour A. et al. Synbiotic in the management of infantile colic: A randomized controlled trial. *J Paed Chil Heal.* 2014;50(10):801–805. <https://doi.org/10.1111/jpc.12640>.
53. Kharitonova L.A., Kucherya T.V. Using Probiotics in Pediatric Practice: Clinical Study Results. *Doktor.Ru.* 2016;(6):38–41. (In Russ.) Available at: https://journaldoctor.ru/catalog/pediatriya/primenenie-probiotika-v-pediatriceskoy-praktike-rezultaty-klinicheskogo-issledovaniya/?lang=ru&clear_cache=Y.
54. Hojsak I. Probiotics in Functional Gastrointestinal Disorders. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1125:121–137. https://doi.org/10.1007/5584_2018_321.
55. 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.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-14-98-108>.
56. Zakharova I.N., Ardatskaya M.D., Sugyan N.G. The Effect of Multi-Strain Probiotic on the Metabolic Activity of the Intestinal Microflora in Infants with Functional Disorders of the Gastrointestinal Tract: the Results of a Placebo-Controlled Study. *Voprosy sovremennoj pediatrii = Current Pediatrics.* 2016;15(1):68–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i1.1501>.
57. Zakharova I.N., Sugyan N.G. Bac-set multiprobiotic: results of russian and foreign clinical research. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(19):104–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-104-110>.
58. Simonson J., Haglund K., Weber E., Fial A., Hanson L. Probiotics for the Management of Infantile Colic: A Systematic Review. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2021;46(2):88–96. <https://doi.org/10.1097/NMC.0000000000000691>.

Информация об авторе:

Панова Людмила Дмитриевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной педиатрии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; panov_home@ufacom.ru

Information about the author:

Luydmila D. Panova, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; panov_home@ufacom.ru

Дифференцированный подход к коррекции низкого статуса витамина D у девочек-подростков г. Москвы

И.Н. Захарова✉, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

Е.А. Соловьева, <https://orcid.org/0000-0001-5266-1714>, ekatevseeva@yandex.ru

Т.М. Творогова, <https://orcid.org/0000-0001-5249-1452>, tvort@mail.ru

Н.Г. Сугян, <https://orcid.org/0000-0002-2861-5619>, narine6969@mail.ru

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

Резюме

Введение. Работа посвящена изучению статуса витамина D у девочек-подростков и подбору адекватных доз для коррекции.

Цель работы. Исследовать динамику концентрации кальцидиола в сыворотке крови на фоне приема витамина D₃ и оценить эффективность корректирующих доз витамина у девочек-подростков г. Москвы.

Дизайн исследования. Двойное слепое плацебо-контролируемое проспективное рандомизированное клиническое исследование.

Материалы и методы. В исследовании участвовали девочки-подростки 11–17 лет (n = 218) 1–2-й групп здоровья, у которых произведено определение сывороточного уровня 25(OH)D, после чего участницы рандомизированы случайным образом в основную и контрольную группы. Девочки-подростки основной группы получали витамин D₃ в форме таблеток, а контрольной группы – плацебо. Длительность исследования составила 6 мес. Доза витамина D₃ зависела от исходного сывороточного уровня кальцидиола и составляла от 800 до 2000 МЕ. После окончания курса приема у девочек, завершивших исследование (n = 192), повторно определен статус витамина D.

Результаты. Исходно у 96,4% девочек выявлен низкий статус витамина D, при этом наблюдалась недостаточность витамина у 26,6%, дефицит – у 57,8%, глубокий дефицит – у 12%. Медиана уровня 25(OH)D в основной группе до приема витамина составляла 16,25 нг/мл, после приема – 24,1 нг/мл, в контрольной группе – 17,9 и 11,4 нг/мл соответственно (p < 0,001). В основной группе увеличение содержания метаболита наблюдалось у 94,9% обследуемых, исходно выявленный глубокий дефицит полностью отсутствовал.

Выводы. Дифференцированный подход к назначению различных доз холекальциферола, в зависимости от исходного уровня 25(OH)D, ИМТ и возраста, является эффективным методом восполнения дефицита витамина D в организме подростков. Высокая вероятность нормализации статуса витамина D в отдельных возрастных группах, в основном при назначении невысоких корректирующих доз холекальциферола, обосновывает возможность их применения в течение 6 мес. и более у подростков в период пубертата.

Ключевые слова: витамин D, кальцидиол, 25(OH)D, недостаточность, глубокий дефицит, коррекция, эффективность

Для цитирования: Захарова И.Н., Соловьева Е.А., Творогова Т.М., Сугян Н.Г. Дифференцированный подход к коррекции низкого статуса витамина D у девочек-подростков г. Москвы. *Медицинский совет.* 2021;(17):256–263. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-256-263>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Differentiated approach to correcting low vitamin D status in adolescent girls in Moscow

Irina N. Zakharova✉, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

Ekaterina A. Soloveva, <https://orcid.org/0000-0001-5266-1714>, ekatevseeva@yandex.ru

Tatiana M. Tvorogova, <https://orcid.org/0000-0001-5249-1452>, tvort@mail.ru

Narine G. Sugian, <https://orcid.org/0000-0002-2861-5619>, narine6969@mail.ru

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

Abstract

Introduction. The work is devoted to the study of vitamin D status in adolescent girls and the selection of adequate doses for its correction.

Study objective. To study the dynamics of calcidiol concentration in the blood serum against vitamin D₃ intake and evaluate the effectiveness of correcting doses of vitamin in adolescent girls from Moscow.

Study design. A double-blind, placebo-controlled, prospective, randomized clinical study.

Materials and methods. The study involved adolescent girls aged from 11 to 17 years (n = 218) from I-II health groups, with determined serum level of 25(OH)D. Participants were randomly assigned to the main and control groups. The adolescent girls in the study group received vitamin D₃ tablets, and the control group received a placebo. Study duration was 6 months. The dose

of vitamin D₃ was dependent on baseline serum calcidiol levels and ranged from 800 IU to 2000 IU. Vitamin D status was re-determined in the girls who completed the treatment (n = 192).

Results. Initially, 96.4% of girls had a low vitamin D status, while vitamin D insufficiency was observed in 26.6%, deficiency in 57.8%, deep deficiency in 12%. The median level of 25(OH)D in the main group before taking the vitamin was 16.25 ng/ml, after taking – 24.1 ng/ml, in the control group – 17.9 and 11.4 ng/ml, respectively (p < 0.001). In the main group, an increase in the content of the metabolite was observed in 94.9% of the subjects, the initially identified pronounced deficit was completely absent.

Conclusions. A differentiated approach to prescribing different doses of cholecalciferon, depending on the baseline level of 25(OH)D, BMI and age, is an effective method for replenishing vitamin D deficiency in adolescents. The high probability of normalization of vitamin D status in certain age groups, mainly with the appointment of low corrective doses of cholecalciferol justifies the possibility of their use for 6 months or more in adolescents during puberty period.

Keywords: vitamin D, calcidiol, 25(OH)D, insufficiency, deep deficiency, correction, effectiveness

For citation: Zakharova I.N., Soloveva E.A., Tvorogova T.M., Sugian N.G. Differentiated approach to correcting low vitamin D status in adolescent girls in Moscow. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):256–263. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-256-263>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Углубление знаний о роли витамина D в биологических и физиологических процессах в организме и наблюдаемый его дефицит среди населения позволили исследователям говорить о существовании опасной «тихой пандемии» гиповитаминоза D, затронувшей более миллиарда человек земного шара [1, 2]. В настоящее время для оценки степени выраженности дефицита витамина ориентируются на уровень кальцидиола (25(OH)D). Диагностика низкого статуса витамина D у детей, а также доказательства роли витамина D в развитии различных заболеваний привели к необходимости коррекции статуса витамина D у детей и подростков как с лечебной, так и с профилактической целью [3, 4]. Несмотря на прием профилактической дозы витамина детьми раннего возраста с целью предупреждения развития рахита, у них выявляется недостаточная обеспеченность кальцидиолом [5]. Отмечено, что дети школьного возраста являются той категорией, у которой поступление витамина D во много раз меньше его потребности [6]. Многие исследователи сходятся во мнении, что рекомендации по коррекции дефицита должны быть разработаны с учетом региональных особенностей и целого ряда других факторов [7]. Исследования кальцидиола у подростков, постоянно проживающих в г. Москве, показали наличие низкого статуса 25(OH)D у абсолютного большинства обследуемых, что потребовало необходимой им дополнительной дотации витамина D₃. Среди обследуемых подростков в весенние месяцы не выявлено ни одного человека с нормальным уровнем кальцидиола, а в летние месяцы доля обследуемых, имевших нормальный уровень метаболита, не превышала 14% [8]. Установлено, что подросткам для коррекции дефицита доза витамина D₃, равная 400–600 МЕ, недостаточна [9, 10]. В отечественных и зарубежных литературных источниках отсутствуют сведения об исследованиях, касающихся дифференцированного подхода в выборе корректирующей дозы витамина D₃ в зависимости от его исходного уровня у подростков. Это послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель работы. Исследовать динамику концентрации кальцидиола в сыворотке крови на фоне приема витамина D₃ и оценить эффективность корректирующих доз витамина у девочек-подростков г. Москвы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование. Методом простой рандомизации подростки были разделены на две группы. Первую группу (основную) составили 111 человек, получавшие различные дозы витамина D₃ в зависимости от степени выраженности его дефицита. Во вторую группу (контрольную) вошло 107 человек, получавших плацебо. По исходному уровню кальцидиола основная и контрольная группы были сопоставимы (соответственно 16,32 ± 0,62 нг/мл; 17,9 ± 0,58 нг/мл, p > 0,05). Медианы возраста в обеих группах составляли по 14 лет с интерквартильным размахом от 13 до 15 лет в основной группе и от 13 до 16 лет – в контрольной (p = 0,122). Индекс массы тела (ИМТ) в основной и контрольной группах без достоверного различия (соответственно, 21,61 ± 2,61 и 20,92 ± 2, p = 0,075).

Критерии включения в исследование: возраст от 11 до 17 лет, отсутствие органической патологии и генетических синдромов, отрицание приема лекарственных средств и биологических добавок, содержащих витамин D, наличие добровольного информированного согласия от родителей (опекунов) на участие в исследовании.

Условия проведения. Настоящее исследование выполнено на базе образовательного учреждения ФГКОУ в Московском кадетском корпусе «Пансион воспитанниц Министерства обороны РФ» в период с ноября 2014 г. по май 2015 г.

Продолжительность исследования: 6 мес.

Описание медицинского вмешательства. Девочки основной группы получали витамин D₃ (холекальциферол таблетированный), ежедневная доза препарата зависела от исходного статуса 25(OH)D (табл. 1). Девочки

● **Таблица 1.** Дозирование витамина D₃ в зависимости от исходного уровня 25(OH)D у девочек-подростков основной группы

● **Table 1.** Dosing of vitamin D₃ based on baseline 25(OH)D in adolescent girls of the main group

Уровень 25(OH)D	Доза витамина D ₃ /сут
<10 нг/мл – тяжелый дефицит	2000 МЕ (5 таб.)
10–19 нг/мл – дефицит	1600 МЕ (4 таб.)
20–29 нг/мл – недостаточность	1200 МЕ (3 таб.)
>30 нг/мл – норма	800 МЕ (2 таб.)

контрольной группы получали плацебо (сорбит E420, ксилит E967, магния стеарат E470), количество принимаемых таблеток плацебо рассчитывалось аналогично основной группе (табл. 1).

Исход исследования. Анализ влияния различных доз витамина D₃ на сниженный статус витамина D у девочек-подростков. Исследование проведено в осенне-зимний период времени.

Методы регистрации исхода. Всем девочкам проведена антропометрия, физикальный осмотр, проанализированы данные медицинской документации для исключения в анамнезе соматической патологии и функциональных нарушений.

Определение уровня кальцидиола в динамике методом хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA) с помощью анализатора LIAISON®.

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

Статистический анализ. Статистический анализ выполнялся с использованием программы IBM SPSS Statistics 20. При анализе количественных показателей предварительно выполнялась оценка соответствия их нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). При нормальном распределении проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (σ). Совокупности, распределение которых отличалось от нормального, оценивались при помощи значений медианы. При сравнении средних величин рассчитывался t -критерий Стьюдента. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Для сравнения независимых совокупностей использовался U -критерий Манна – Уитни.

С помощью метода бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель, позволявшая рассчитать вероятность нормализации 25(OH)D при коррекции различными дозами витамина D₃ в зависимости от исходного уровня 25(OH)D, а также от ИМТ и возраста обследуемых. Полученная функция приведена ниже.

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%,$$

$$z = -11,357 - 0,493 \times X_{\text{ИМТ}} + 0,254 \times X_{\text{Дисх}} + 1,038 \times X_{\text{Воз}},$$

где P – вероятность достижения нормального уровня 25(OH)D в сыворотке крови (30 нг/мл и выше) у подростков с недостаточностью или дефицитом витамина

в результате коррекции дозами, применяемыми в настоящей работе (в %);

e – основание натурального логарифма, математическая константа, приблизительно равная 2,718;

$X_{\text{ИМТ}}$ – индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$);

$X_{\text{Дисх}}$ – исходное содержание витамина D в сыворотке крови (нг/мл);

$X_{\text{Воз}}$ – возраст (полных лет).

Чувствительность и специфичность модели определена с помощью метода ROC-кривых (Receiver Operating Characteristic, «кривые ошибок») (рис. 1).

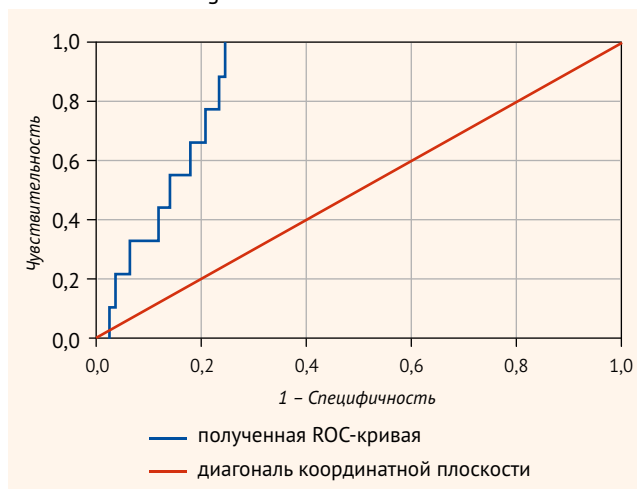
Точность модели определяется площадью под полученной кривой, т. е. чем больше площадь под кривой, тем точнее модель. Высокие возможности демонстрируют модели, при которых площадь под кривой выше 0,7. Площадь под полученной ROC-кривой составила $0,86 \pm 0,042$ (95%; доверительный интервал: 0,779–0,941), и она достоверно больше площади под диагональю координатной плоскости ($p < 0,001$). Специфичность модели для выявления вероятности нормализации 25(OH)D составила 80,9%; чувствительность в зависимости от исходного содержания 25(OH)D, ИМТ и возраста – 88,9%. На основании данной модели нами разработан онлайн-калькулятор, доступный по ссылке <https://medstatistic.ru/calcs/vitamind.html>, позволяющей рассчитать вероятность нормализации уровня кальцидиола у подростка при коррекции низкого статуса витамина D₃ дозами, применяемыми в настоящем исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования. В исследование включено 218 девочек-подростков. Средний возраст – $14,4 \pm 1,5$ лет. Количество завершивших исследование девочек-подростков составило 192, из них 98 человек в основной группе и 94 человека в контрольной группе. Причиной для прекращения участия в исследовании было нежела-

● **Рисунок 1.** ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности нормализации уровня витамина D от значений регрессионной функции

● **Figure 1.** ROC-curve characterizing the dependence of the probability normalization of vitamin D levels from the values of the regression function



ние подростков участвовать в продолжении исследования или нарушение комплаенса.

Результаты исследования. При оценке исходного статуса витамина D выявлено, что из 218 девочек-подростков у 211 человек (у 96,4%) наблюдалось снижение 25(OH)D различной степени выраженности и лишь у 7 человек уровень витамина соответствовал нормальным значениям. Динамическое исследование 25(OH)D через 6 мес. у 192 человек, разделенных на группы, показало существенную разницу в уровне витамина между группами. Выявлено, что в основной группе, получавшей витамин D₃ отмечалась статистически значимая положительная динамика содержания 25(OH)D по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Увеличение 25(OH)D отмечено у 93 девочек-подростков (94,9%), при этом медиана 25(OH)D увеличилась с $16,1 \pm 5,39$ до $24,2 \pm 4,63$ нг/мл ($p < 0,01$), однако нормализации в статусе не наблюдалось, при этом отмечен переход дефицита в недостаточное содержание витамина.

В контрольной группе у 82 обследуемых (87,2%) определялась статистически значимая отрицательная динамика содержания 25(OH)D по сравнению с исходными данными ($p < 0,001$) (рис. 2).

Динамика по средним данным показала, что в основной группе у подростков с исходным глубоким дефицитом и дефицитом 25(OH)D стала наблюдаться недостаточность, а исходная недостаточность приобрела отчетливую тенденцию к нормализации. В контрольной группе определялась выраженная отрицательная динамика с преобладанием дефицита и сохраняющегося глубокого дефицита. Более того, исходный нормальный уровень 25(OH)D, наблюдавшийся у единичных подростков, снизился до дефицитных значений.

Особую значимость приобретало исследование динамики 25(OH)D у девочек-подростков основной группы в зависимости от применения корректирующих доз витамина D₃. Количественное распределение девочек-подростков после курсового приема различных доз витамина D₃ показало позитивную динамику, т. к. уровень 25(OH)D у абсолютного большинства подростков (69 человек, 70,4%) повысился, однако не достиг нормальных значений, а стал соответствовать недостаточности.

● **Таблица 2.** Динамика 25(OH)D в основной и контрольной группах в зависимости от выраженности сдвигов в исходном статусе витамина

● **Table 2.** Dynamics of 25 (OH)D in the main and control groups, depending on the severity of changes in the initial vitamin status

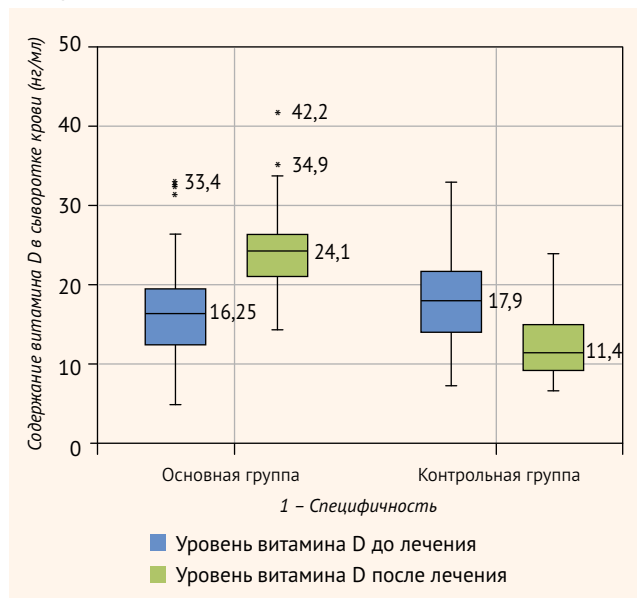
Статус витамина D	Исследуемые группы						P (MI2- MI12)
	Основная			Контрольная			
	п исх.	MI1 ± m	MI2 ± m	п исх.	MI1 ± m	MI12 ± m	
Норма	4	32,8 ± 0,32	21,6 ± 4,65	3	31,2 ± 0,85	15,8 ± 2,97	<0,01*
Недостаточность	20	22,6 ± 0,48	27,2 ± 0,8	31	23,8 ± 0,61	15,0 ± 0,75	<0,01*
Дефицит	56	15,6 ± 0,34	23,9 ± 0,57	55	15,3 ± 0,35	11,4 ± 0,48	<0,01*
Глубокий дефицит	18	7,8 ± 0,37	21,9 ± 1,12	5	8,4 ± 0,37	8,4 ± 0,52	<0,01*

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

MI1 – среднее значение кальцидиола в основной группе до коррекции; MI2 – среднее значение кальцидиола в основной группе после коррекции; MI11 – среднее значение кальцидиола в контрольной группе до плацебо; MI12 – среднее значение кальцидиола в контрольной группе после плацебо; m – стандартная ошибка.

● **Рисунок 2.** Уровень 25(OH)D через 6 мес. в основной группе, получавшей витамин D₃ и в контрольной группе на фоне плацебо

● **Figure 2.** Level 25 (OH)D after 6 months in the main group receiving vitamin D₃, and in the control group on a placebo background



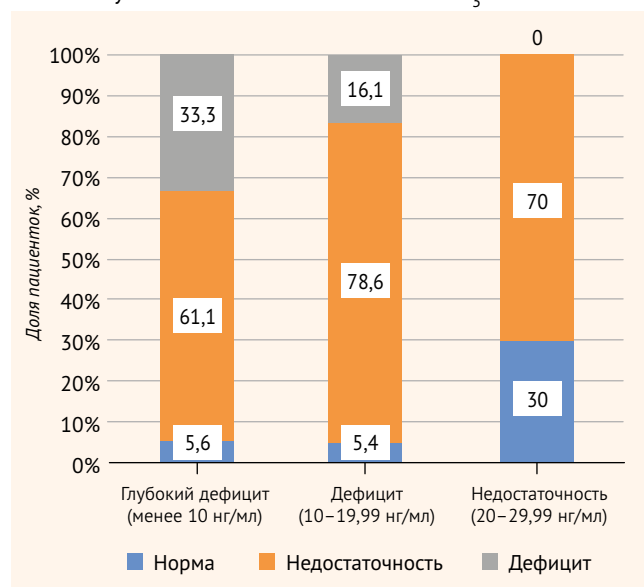
Исходный глубокий дефицит метаболита (у 18 человек, 18,4%) полностью ликвидирован. Исходный дефицит (у 56 человек, 57,1%) перешел в недостаточность у большинства подростков (у 44 человек, 78,6%), у троих человек достигнута нормализация концентрации кальцидиола. При исходной недостаточности наблюдалась нормализация уровня 25(OH)D у 6 человек (30 %) (рис. 3).

Из данных, приведенных в табл. 3, следует, что при приеме 2000 МЕ холекальциферола глубокий дефицит был полностью нивелирован, при этом у большинства подростков стала наблюдаться недостаточность витамина (у 61%). Динамика исходного дефицита после приема витамина в дозе 1600 МЕ у большинства подростков была идентичной, при этом уровень 25(OH)D стал соответствовать недостаточному содержанию, а у 3 человек – нормальным значениям. У отдельных подростков при сохранившемся дефиците отмечено повышение уровня 25(OH)D ($p < 0,01$), кото-

рый приблизился к нижней границе референсных значений 25(OH)D, характерных для недостаточности. Исходная недостаточность 25(OH)D, скорректированная дозой витамина 1200 МЕ, трансформировалась в норму, а при сохраняющейся недостаточности имела достоверное увеличение 25(OH)D (от $22,6 \pm 0,48$ до $26,38 \pm 0,68$ нг/мл, $p < 0,05$).

Однако выявленная позитивная динамика по средним данным далеко не всегда соответствовала результатам прогностического исследования. Согласно разработанной прогностической модели; при увеличении исходного содержания витамина D на 1 нг/мл шансы нормализации его уровня возрастали в 1,29 раза (95% ДИ: 1,07–1,56), при увеличении ИМТ у девочки-подростка на 1 кг/м² шансы нормализации содержания витамина D в сыворотке крови уменьшались в 1,64 раза (отношение шансов (ОШ) = 0,61; 95%-ный доверительный интервал (ДИ): 0,39–0,96), а при увеличении возраста на 1 год возрастали в 2,82 раза (95% ДИ: 1,2–6,66). Анализ вероятности полной нормализации статуса витамина D у девочек-подростков, в зависимости от примененных

● **Рисунок 3.** Распределение девочек-подростков основной группы по результативному уровню 25(OH)D в зависимости от исходной обеспеченности и корректирующих доз витамина D₃
 ● **Figure 3.** Distribution of adolescent girls in the main group by performance level 25(OH)D depending on the initial availability and corrective doses of vitamin D₃



корректирующих доз холекальциферола, возраста и ИМТ, приведен в *табл. 4*.

Из приведенных данных следует, что при глубоком дефиците нормализовать статус витамина D дозой 2000 МЕ даже при длительности приема 6 мес, не представляется возможным вне зависимости от возраста и массы тела, т. к. при нормальных (средних) значениях ИМТ (от -1 SD до +1 SD) вероятность нормализации составляла всего лишь от 0,1 до 41% и практически отсутствовала при избыточной массе (ИМТ от +1 SD, +2 SD; >2).

При наличии дефицита корректирующая доза (1600 МЕ) может привести к желаемому результату у подростков 16–17 лет при нормальных значениях ИМТ, т. к. вероятность нормализации статуса витамина была достаточно высока и составляла, соответственно, 59,5; 80,6%, в то время как для подростков 11–15 лет шанс нормализации сводился к минимуму. Для подростков 11–17 лет с избыточной массой вероятность нормализации статуса витамина практически отсутствовала (0,1–20,8%).

При недостаточности 25(OH)D доза витамина (1200 МЕ) оказалась эффективной у подростков 14–17 лет, т. к. вероятность нормализации была высокой и находилась в диапазоне от 70% и выше, причем в возрасте 16–17 лет приближалась к 100% (94,9 и 98% соответственно). Более того, подростки 16–17 лет с избыточной массой также имели достаточно высокий шанс достичь нормальных значений 25(OH)D (54; 76,9% соответственно). В то же время у девочек-подростков в возрасте 11–13 лет как с избыточной, так и нормальной массой тела доза 1200 МЕ оказалась неэффективной.

Таким образом, вероятность нормализации статуса витамина D при долгосрочном применении 1200–2000 МЕ холекальциферола у подростков определяется возрастом и массой тела, при этом, назначая подростку дозу витамина, целесообразно ориентироваться на приведенные ниже результаты (*табл. 5*).

ОБСУЖДЕНИЕ

Российские и зарубежные исследования свидетельствуют о высокой распространенности низкого статуса витамина D среди различных слоев населения, в т. ч. и среди подростков [1, 2, 11]. Это диктует необходимость своевременного выявления и коррекции нарушений в статусе витами-

● **Таблица 3.** Динамика содержания 25(OH)D при различной степени выраженности нарушений в статусе витамина в зависимости от величины корректирующей дозы витамина D у девочек-подростков

● **Table 3.** Dynamics of level 25(OH)D with different vitamin status depending on the dose of vitamin D in adolescent girls

До приема	После приема			
	Глубокий дефицит	Дефицит	Недостаточность	Норма
Глубокий дефицит $7,8 \pm 0,37$ (n = 18)	абс.	$17,8 \pm 0,49$ n = 6	$23,58 \pm 0,86$ n = 11	$32,9$ n = 1
Дефицит $15,6 \pm 0,34$ (n = 56)	-	$18,28 \pm 0,61$ n = 9	$24,26 \pm 0,33$ n = 44	$35,7 \pm 3,3$ n = 3
Недостаточность $22,6 \pm 0,48$ (n = 20)	-	-	$26,38 \pm 0,68$ n = 14	$31,42 \pm 0,43$ n = 6

● **Таблица 4.** Вероятность нормализации уровня 25(OH)D у девочек-подростков на фоне дифференцированных доз холекальциферола в зависимости от исходного статуса витамина, ИМТ и возраста

● **Table 4.** Probability of 25(OH)D normalization in adolescent girls on the background of differentiated doses of cholecalciferol, depending on the initial vitamin status, BMI and age

Возраст в годах	ИМТ (кг/м ²)	Р Вероятность нормализации в %	ИМТ (кг/м ²)	Р Вероятность нормализации в %
Глубокий дефицит 25(OH)D, доза 2000 ME				
11	от -1SD до +1SD	0,1	от +1SD до +2SD	0,0
12		0,4		0,0
13		1,1		0,1
14		3,0		0,2
15		8,1		0,6
16		19,9		1,5
17		41,2		4,2
Дефицит 25(OH)D, доза 1600 ME				
11	от -1SD до +1SD	0,8	от +1SD до +2SD	0,1
12		2,3		0,1
13		6,1		0,4
14		15,6		1,2
15		34,2		3,2
16		59,5		8,5
17		80,6		20,8
Недостаточность 25(OH)D, доза 1200 ME				
11	от -1SD до +1SD	9,4	от +1SD до +2SD	0,7
12		22,7		1,8
13		45,3		5,0
14		70,0		12,9
15		86,8		29,4
16		94,9		54,1
17		98,1		76,9

на D у подростков во избежание серьезных последствий для здоровья. В литературных источниках нам не удалось найти сведений о подходах к коррекции низкого статуса витамина у подростков. В зарубежном научном обзоре 2019 г. с анализом 32 материалов, посвященных рекомендациям по профилактике и лечению дефицита витамина D, отмечено, что до настоящего времени для подростков нет единого мнения о профилактических и лечебных дозах витамина D. При этом предлагаются различные терапевтические схемы приема в зависимости от наличия заболевания и/или базовой концентрации 25(OH)D в сыворотке крови [12]. В метаанализе, включавшем 21 релевантную публикацию, показано, что полная компенсация дефицита 25(OH)D (>30 нг/мл) у детей и подростков 5–14 лет наблюдается при дозе 1000–3000 ME в течение 1–3 мес. [13].

● **Таблица 5.** Вероятность нормализации статуса витамина D при долгосрочном применении 1200–2000 ME холекальциферола у подростков определяется в зависимости от возраста и SD_{ИМТ}

● **Table 5.** Probability of vitamin D status normalization during the long-term use of 1200–2000 IU of cholecalciferol in adolescents is defined depending on the age and SD BMI

Исходный статус 25(OH)D и дозы витамина	Возраст									
	11–13		14		15		16		17	
	Масса тела (SD _{имт})									
	N	избыт.	N	избыт.	N	избыт.	N	избыт.	N	избыт.
Глубокий дефицит 2000ME	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Дефицит 1600 ME	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
Недостаточность 1200 ME	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+

Обозначения: + – доза эффективна при приеме в течение 6 мес. и более; – – доза неэффективна при приеме более 6 мес.

В Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации» (2018 г.) дан единый алгоритм применения лечебных доз холекальциферола без указания возраста.

Настоящее исследование проведено в период с ноября 2014 г. по май 2015 г. Фрагмент результатов исследования, опубликованный в Национальной программе, касался в основном оценки исходного статуса витамина у девочек-подростков с указанием прироста медианы 25(OH)D на фоне корректирующих доз холекальциферола без анализа факторов, влияющих на их эффективность. В связи с этим нами проведен анализ влияния различных доз витамина D (1200–2000 ME) в зависимости от степени выраженности нарушений в статусе витамина, возраста и массы тела девочек-подростков.

Выбор примененных корректирующих доз холекальциферола основывался на наличии их эффективности по литературным данным [14], а также возможности их применения без строго динамического контроля 25(OH)D (не менее 3–4 раз), что важно с учетом низкого комплаенса подростков к обследованию и возможных финансовых трудностей семьи.

Кроме того, одним из факторов назначения невысоких доз холекальциферола явилась значительная частота остеопении у подростков, что отражено в периодической печати и выявлено нами в ранее проведенных исследованиях [11, 15]. Имеются данные о том, что в период бурного роста во время полового созревания отмечается повышенное содержание в крови маркеров не только костеобразования, но и резорбции [16]. А согласно существующей точке зрения высокие дозы холекальциферола (4000 ME и более) могут активизировать клетки резорбции, негативно влияя на минеральную плотность костной ткани и, соответственно, способствовать формированию остеопороза. По современным представлениям, кальцитриол оказывает стимулирующее влияние не только на процессы косте-

образования, но и на резорбцию костной ткани, что доказано как *in vitro*, так и *in vivo*. Кальцитриол способствует образованию зрелых остеокластов, причем этот эффект реализуется при участии трансформирующего фактора роста, интерлейкинов и простагландинов [17].

Примененные корректирующие дозы витамина D₃ показали позитивную динамику содержания 25(OH)D у девочек-подростков. Глубокий дефицит 25(OH)D при приеме витамина в дозе 2000 МЕ был полностью нивелирован, при этом у большинства подростков стала наблюдаться недостаточность. Динамика исходного дефицита после приема витамина в дозе 1600 МЕ у подавляющего большинства подростков была идентичной, при этом уровень 25(OH)D стал соответствовать недостаточности. Недостаточность 25(OH)D, скорректированная дозой витамина 1200 МЕ, трансформировалась в норму у 30% подростков, а сохраняющаяся недостаточность 25(OH)D имела отчетливую тенденцию к нормализации. Из полученных результатов следует, что примененные корректирующие дозы витамина способствовали неполному восполнению дефицита и явились недостаточными для нормализации статуса витамина у большинства подростков при применении в течение 6 мес.

Немаловажным является факт существования т.н. индивидуального индекса ответа на прием витамина D₃. Согласно данной концепции, витамин D₃ через свой активный метаболит – кальцитриол активирует рецептор фактора транскрипции витамина D и оказывает прямое влияние на эпигеном различных типов клеток в организме человека. Каждый человек, принимающий витамин D₃, может давать высокий, средний или низкий ответ на прием витамина D₃, т.к. на это влияют изменения в эпигенетическом статусе и соответствующей транскрипции генов в клетках-мишенях для витамина, а также уровни белков-рецепторов и активных метаболитов в сыворотке крови.

Разработанная прогностическая модель, позволяющая индивидуально и дифференцированно подойти к выбору дозы витамина D₃ для подростка, выявила целый ряд особенностей в зависимости от исходного уровня 25(OH)D, возраста и ИМТ. Проведенный анализ позволил определить, что у подростков с глубоким дефицитом доза холе-

кальциферола 2000 МЕ недостаточна для нормализации статуса витамина и находилась вне зависимости от возраста, ИМТ и продолжительности приема.

Оценка вероятности нормализации статуса витамина при его дефиците у подростков 16–17 лет с нормальной массой тела показала, что доза 1600 МЕ достаточна, т.к. вероятность нормализации высокая, однако требуется увеличение продолжительности приема более 6 мес. В то же время для подростков в возрасте 11–15 лет необходима более высокая корректирующая доза независимо от величины ИМТ и продолжительности приема, т.к. шансы нормализовать статус дозой 1600 МЕ минимальны.

При коррекции недостаточности витамина у подростков 14–17 лет с нормальной массой тела доза 1200 МЕ оказалась адекватной с высокой вероятностью нормализации статуса витамина, наиболее рельефной для возраста 16–17 лет. Для подростков 11–13 лет целесообразно назначение более высоких доз холекальциферола независимо от ИМТ. При избыточной массе тела также показаны более высокие дозы, за исключением подростков 16–17 лет, для которых доза 1200 МЕ эффективна, но требует продолжительности приема более 6 мес.

ВЫВОДЫ

1. Оценка эффективности примененных доз холекальциферола (1200–2000 МЕ) выявила достоверный прирост медианных значений у подростков с различной степенью дефицита витамина D, однако в целом полная нормализация 25(OH)D наблюдалась лишь у 11% девочек-подростков.

2. Высокая вероятность нормализации статуса витамина D при применении исследуемых корректирующих доз витамина D₃ возможна при продолжительности приема более 6 мес. у подростков в возрасте 14–17 лет, имеющих нормальную массу тела, а также у подростков 16–17 лет с избыточной массой тела, что обосновывает возможность дифференцированного подхода к выбору дозы холекальциферола.



Поступила / Received 25.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 16.06.2021

Принята в печать / Accepted 25.06.2021

Список литературы

- Cediel G., Pacheco-Acosta J., CastiUo-Duran C. Vitamin D deficiency in pediatric clinical practice. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(1):e75–e81. <https://doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e75>.
- Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153–165. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>.
- Basatemur E., Hunter R., Horsfall L., Sutcliffe A., Rait G. Costs of vitamin D testing and prescribing among children in primary care. *Eur J Pediatr*. 2017;176(10):1405–1409. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2986-9>.
- Fiscaletti M., Stewart P., Munns C.F. The importance of vitamin D in maternal and child health: a global perspective. *Public Health Rev*. 2017;38:19. <https://doi.org/10.1186/s40985-017-0066-3>.
- Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Малявская С.И., Вахлова И.В. и др. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России: результаты многоцентрового когортного исследования Родничок (2013–2014 гг.). *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(6):30–34. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i6.1198>.
- Зюева Н.А., Вахлова И.В., Андросова Л.А. Распространенность недостаточности и дефицита витамина D у детей раннего возраста в городе Екатеринбург. *Уральский медицинский журнал*. 2015;(4):59–64. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24313571>.
- Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M., Carter G., Chlebna-Sokol D., Czech-Kowalska J. et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central 28 Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynologia Polska*. 2013;64(4):319–327. <https://doi.org/10.5603/ep.2013.0012>.
- Захарова И.Н., Творогова Т.М., Вечерко В.И., Лазарева С.И., Васильева С.В., Евсеева Е.А. Мониторинг статуса витамина D у подростков города Москвы в течение года. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015;94(3):114–120. Режим доступа: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=346§ion=4309>.
- Balvers M.G., Brouwer-Brolsma E.M., Endenburg S., de Groot L.C., Kok F.J., Gunnewiek J.K. Recommended intakes of vitamin D to optimise health, associated circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations, and dosing regimens to treat deficiency: workshop report and overview of current literature. *J Nutr Sci*. 2015;4:e23. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26090099/>.

10. Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B. (eds.). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070>.
11. Баранов А.А., Тутельян В.А., Мошетова Л.К., Намазова-Баранова Л.С., Захарова И.Н., Громова О.А. и др. *Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции»*. М.: ПедиатрЪ; 2018. 96 с. Режим доступа: <https://mamazanuda.ru/wp-content/uploads/2019/04/vitamin-D-2018-full.pdf>.
12. Patseadou M., Haller D.M. Vitamin D in Adolescents: A Systematic Review and Narrative Synthesis of Available Recommendations. *J Adolesc Health*. 2020;66(4):388–407. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2019.08.025>.
13. McNally J.D., Iliriani K., Pojsupap S., Sampson M., O'Hearn K., McIntyre L. et al. Rapid Normalization of Vitamin D Levels: A Meta-Analysis. *Pediatrics*. 2015;135(1):e152–166. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1703>.
14. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Воробьева А.С. Остеопенический синдром у подростков с хронической патологией желудочно-кишечного тракта. *Вопросы детской диетологии*. 2011;9(2):36–37. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16561137>.
15. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Воробьева А.С. Микроэлементоз, как фактор формирования остеопении у подростков. *Педиатрия*. 2012;91(1):66–77. Режим доступа: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=319§ion=3283>.
16. Боневоленская Л.И. (ред.). *Руководство по остеопорозу*. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2003. 523 с.
17. Carlberg C., Haq A. The concept of the personal vitamin D response index. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:12–17. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.12.011>.
1. Cediell G., Pacheco-Acosta J., CastiUo-Duran C. Vitamin D deficiency in pediatric clinical practice. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(1):e75–e81. <https://doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e75>.
2. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153–165. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>.
3. Basatemur E., Hunter R., Horsfall L., Sutcliffe A., Rait G. Costs of vitamin D testing and prescribing among children in primary care. *Eur J Pediatr*. 2017;176(10):1405–1409. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2986-9>.
4. Fiscoletti M., Stewart P., Munns C.F. The importance of vitamin D in maternal and child health: a global perspective. *Public Health Rev*. 2017;38:19. <https://doi.org/10.1186/s40985-017-0066-3>.
5. Zakharova I.N., Mal'tsev S.V., Borovik T.E., Yatsyk G.V., Malyavskaya S.I., Vakhlova I.V. et al. Vitamin D insufficiency in children of tender years in Russia: the results of a multi-centre cohort study RODNICHOK (2013–2014). *Voprosy sovremennoj pediatrii = Current Pediatrics*. 2014;13(6):30–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i6.1198>.
6. Zyuzeva N.A., Vakhlova I.V., Androsova L.A. Prevalence of vitamin d insufficiency/deficiency among infants in Yekaterinburg. *Uralskij medicinskij zhurnal = Ural Medical Journal*. 2015;4(5):59–64. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24313571>.
7. Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M., Carter G., Chlebna-Sokol D., Czech-Kowalska J. et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central 28 Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynologia Polska*. 2013;64(4):319–327. <https://doi.org/10.5603/ep.2013.0012>.
8. Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Vecherko V.I., Lazareva S.I., Vasil'eva S.V., Evseeva E.A. Annual monitoring of the status of vitamin D in adolescents in Moscow city. *Pediatriya = Pediatrics*. 2015;94(3):114–120. (In Russ.) Available at: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=346§ion=4309>.
9. Balvers M.G., Brouwer-Brolsma E.M., Eendenburg S., de Groot L.C., Kok F.J., Gunnewiek J.K. Recommended intakes of vitamin D to optimise health, associated circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations, and dosing regimens to treat deficiency: workshop report and overview of current literature. *J Nutr Sci*. 2015;4:e23. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26090099>.
10. Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B. (eds.). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070>.
11. Baranov A.A., Tutelyan V.A., Moshetova L.K., Namazova-Baranova L.S., Zakharova I.N., Gromova O.A. et al. *National program "Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction"*. Moscow: Pediatr; 2018. 96 p. (In Russ.) Available at: <https://mamazanuda.ru/wp-content/uploads/2019/04/vitamin-D-2018-full.pdf>.
12. Patseadou M., Haller D.M. Vitamin D in Adolescents: A Systematic Review and Narrative Synthesis of Available Recommendations. *J Adolesc Health*. 2020;66(4):388–407. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2019.08.025>.
13. McNally J.D., Iliriani K., Pojsupap S., Sampson M., O'Hearn K., McIntyre L. et al. Rapid Normalization of Vitamin D Levels: A Meta-Analysis. *Pediatrics*. 2015;135(1):e152–e166. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1703>.
14. Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Vorobyova A.S. Osteopenia syndrome in adolescents. *Voprosy detskoy diyetologii = Pediatric Nutrition*. 2011;9(2):36–37. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16561137>.
15. Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Vorobyova A.S. Microelements as a factor in the formation of osteopenia in adolescents. *Pediatriya = Pediatrics*. 2012;91(1):66–77. (In Russ.) Available at: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=319§ion=3283>.
16. Benevolenskaya L.I. (ed.). *Guide to osteoporosis*. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2003. 523 p. (In Russ.)
17. Carlberg C., Haq A. The concept of the personal vitamin D response index. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:12–17. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.12.011>.

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; zakharova-rmapo@yandex.ru

Соловьева Екатерина Александровна, аспирант кафедры педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ekatevseeva@yandex.ru

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; tvort@mail.ru

Сугян Нарине Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; narine6969@mail.ru

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. 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; zakharova-rmapo@yandex.ru

Ekaterina A. Soloveva, Postgraduate Student 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; ekatevseeva@yandex.ru

Tatiana M. Tvorogova, Cand. 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; tvort@mail.ru

Narine G. Sugian, Cand. 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; narine6969@mail.ru

Особенности питания детей школьного возраста в Сибирском федеральном округе

И.Ю. Тармаева¹, Е.А. Пырьева¹, М.В. Гмошинская^{1✉}, mgmosh@yandex.ru, О.Г. Богданова^{2,3}, Е.А. Ткачук^{2,4}, Е.А. Нетунаева¹, А.И. Сафронова¹, И.В. Алешина¹

¹ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14

² Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований; 665827, Россия, Иркутская область, Ангарск, 12а микрорайон, д. 3

³ Восточно-Сибирский государственный университет технологии и управления; 670013, Россия, Республика Бурятия, Улан-Удэ, ул. Ключевская, д. 40в, стр. 1

⁴ Иркутский государственный медицинский университет; 664003, Россия, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1

Резюме

Введение. Изучение особенностей питания детей школьного возраста в различных регионах Российской Федерации является одной из важнейших задач по укреплению здоровья детского населения как основы развития региональных практик оптимизации питания школьников.

Цель исследования. Изучить особенности питания детей школьного возраста в промышленных городах Сибирского федерального округа (Сибирского ФО).

Материалы и методы. С целью изучения специфики организации питания детей школьного возраста в различных регионах РФ разработана специализированная анкета, ставшая основой для опроса 323 родителей (законных представителей) детей 7–18 лет, проживающих в промышленных центрах Восточной Сибири (городах Ангарске и Иркутске). Полученные данные были сопоставлены с результатами исследований, проведенных в Центральном федеральном округе (Центральном ФО), включивших 162 наблюдения. Для анализа фактического питания использован частотный метод.

Результаты и обсуждение. Изучение фактического питания школьников позволило установить, что потребление молока, мяса, круп, картофеля, овощей и фруктов, орехов детьми в Сибирском ФО было достоверно выше по сравнению с детьми Центрального ФО и в целом по РФ. Для Сибирского ФО характерно более высокое потребление школьниками кондитерских изделий, включая шоколад, а также майонеза и маргаринов. Отмечено, что 75% детей в Ангарске и около 60% детей в Иркутске регулярно используют в своем питании чипсы и сухарики промышленного производства, около 60% детей регулярно употребляют фастфуд. При этом дети, проживающие в Ангарске, потребляют больше пищевой продукции с высоким содержанием углеводов (круп, картофеля, а также добавленного сахара в составе печенья, шоколадных конфет, сладких газированных напитков), соли (за счет соленой и вяленой рыбы), майонеза и достоверно меньше кисломолочных продуктов и свежей рыбы по сравнению с детьми из Иркутска. В Ангарске достоверно чаще по сравнению с Иркутском в питание школьников включаются полуфабрикаты. В оценке физического развития детей установлены различия, соответствующие с продуктовым разнообразием их рационов. Среди детей, проживающих в Ангарске, достоверно чаще по сравнению с детьми из Иркутска распространено ожирение, что является отражением более значительных отклонений в структуре питания школьников.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о необходимости широкого внедрения в практику среди детей школьного возраста и их родителей образовательных программ по вопросам здорового питания, учитывающих региональную специфику питания.

Ключевые слова: дети школьного возраста, фактическое питание, потребление продуктов, ожирение

Благодарности: научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках программы фундаментальных научных исследований Российской академии наук (тема № 0529-2019-0062).

Для цитирования: Тармаева И.Ю., Пырьева Е.А., Гмошинская М.В., Богданова О.Г., Ткачук Е.А., Нетунаева Е.А., Сафронова А.И., Алешина И.В. Особенности питания детей школьного возраста в Сибирском федеральном округе. *Медицинский совет.* 2021;(17):264–271. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-264-271>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Nutritional features of school children in the Siberian federal district

Inna Yu. Tarmaeva¹, Ekaterina A. Pyrieva¹, Mariya V. Gmoshinskaya^{1✉}, mgmosh@yandex.ru, Olga G. Bogdanova^{2,3}, Elena A. Tkachuk^{2,4}, Ekaterina A. Netunaeva¹, Adilya I. Safronova¹, Irina V. Aleshina¹

¹ Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia

² East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research; 3, 12a Mikrorayon, Angarsk, Irkutsk Region, Russia, 665827

³ East Siberia State University of Technology and Management; 40V, Bldg. 1, Klyuchevskaya St., Ulan-Ude, The Republic of Buryatia, 670013, Russia

⁴ Irkutsk State Medical University; 1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia

Abstract

Introduction. The study of schoolchildren's nutrition features in different regions of the Russian Federation is one of the important tasks to health promotion of children by developing regional practices for optimization the nutrition of schoolchildren.

Objective. To study schoolchildren's nutrition features in industrial cities of the Siberian federal district (Siberian FD).

Materials and methods. Specialized questionnaire was developed in order to study the nutrition organization of schoolchildren in various regions of the Russian Federation. 323 parents (legal representatives) of children aged 7–18 years living in the biggest industrial cities of south-eastern Siberia (the cities of Angarsk and Irkutsk) took part in the survey, based on the questionnaire. The obtained data was compared to the result of studies conducted in the Central federal district (Central FD), that included 162 observations. The frequency method was used to analyze the food consumption.

Results. The study established that consumption of milk, meat, cereals, potatoes, nuts, vegetables and fruits by children in the Siberian federal district was, all in all, significantly higher than in the Central federal district and in the Russian Federation in general. The nutrition of schoolchildren in the SFD is defined by a higher consumption of confectionery products, including chocolate, and such products as mayonnaise and margarine. It is noted that 75% of children in Angarsk and about 60% of children in Irkutsk regularly include chips and crackers in their diet and about 60% of children regularly consume fast food. At the same time, children living in Angarsk consume more food products with a high content of carbohydrates (cereals, potatoes, as well as added sugar in cookies, chocolates, sweet carbonated drinks), salt (in salted and dried fish), mayonnaise, and significantly less fermented dairy products and fresh fish compared to children in Irkutsk. Frozen products are more commonly consumed in the city of Angarsk than in Irkutsk. Physical development of children and its correlation with the variety of their diet was also assessed in the study. The assessment showed that children living in Angarsk have a significantly higher prevalence of obesity, which is a reflection of the irrational food diversity in their diets.

Conclusions. The obtained data reflect the need of the introduction of educational programs on healthy nutrition among schoolchildren and their parents, taking into account the regional specifics of nutrition.

Keywords: school children, actual food, food consumption, obesity

Acknowledgements: This work was supported by the program of fundamental research of the Russian Academy of Sciences (0529-2019-0062).

For citation: Tarmaeva I.Yu., Pyrieva E.A., Gmoshinskaya M.V., Bogdanova O.G., Tkachuk E.A., Netunaeva E.A., Safronova A.I., Aleshina I.V. Nutritional features of schoolchildren in the Siberian federal district. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):264–271. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-264-271>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Формирование показателей пищевого статуса имеет генетическую детерминанту, реализация которой может существенно меняться под воздействием внешних факторов, определяя отклонения в состоянии питания детей и подростков.

Образ жизни человека за последние десятилетия изменился коренным образом, причем в сторону приверженности к деструктивным формам поведения, и прежде всего это проявляется в отношении к питанию и физической активности. Исследователи отмечают недостаточное потребление детьми наиболее ценных в биологическом отношении пищевых продуктов: натурального мяса, молока и молочных продуктов, рыбы, яиц, растительного масла, фруктов и овощей (за исключением картофеля) при избыточном потреблении хлеба, макаронных и кондитерских изделий. Характер нарушений в питании населения имеет зачастую региональные особенности [1–4].

Установлено, что во всех возрастных группах наибольший вклад в общую калорийность рациона вносят кондитерские изделия, сахар и жиры (37–44% энергии), на втором месте находятся хлеб, крупы и мука (21–25%), а третье место в дошкольном возрасте занимают молоко и молоч-

ные продукты (15%), тогда как у школьников – мясо, птица, рыба (15–17%). Фрукты и овощи вносят равное количество энергии в каждой возрастной группе, но их доля снижается к старшему возрасту до 3–4% [3]. Дисбаланс объясняется нерациональным подходом к формированию сбалансированного питания, подбору продуктов и блюд, используемых как дома, так и в образовательных организациях. К негативным факторам относятся широкая распространенность, доступность и популяризация предприятий фаст-фуда, зачастую имеющих специальные детские меню, что приводит к увеличению потребления детьми продуктов и блюд, приготовленных во фритюре, высококалорийных соусов, сладких напитков [1, 5]. На фоне несбалансированности питания возникает проблема недостаточного поступления микронутриентов и пищевых волокон. Недостаток поступления с пищей витаминов носит круглогодичный характер и выявляется у 66,4% детей в РФ в форме полигиповитаминоза [4].

Для детей школьного возраста типичными изменениями характера питания служат низкая пищевая плотность завтраков, неорганизованные перекусы, избыточность вечерних приемов пищи, употребление пищевой продукции, содержащей большое количество насыщенных жиров, соли и сахара. Кроме того, выявляется низкий уровень потребления молока

и молочных продуктов, во многом связанный с утратой семейных традиций их использования в рационах.

Проведенные рядом авторов исследования по изучению питания, формирования стереотипов пищевого поведения у школьников показали существование латентных факторов, объясняющих взаимосвязь между частотой потребления основных пищевых продуктов и формированием стереотипов пищевого поведения [1, 3, 6].

Двигательная активность школьников всех возрастных групп характеризуется низким уровнем вследствие переноса большинства жизненно важных событий в виртуальное пространство, создаваемое с помощью телевидения и интернета [3, 7]. Все эти факторы в совокупности вносят весомый вклад в энергетический дисбаланс с преобладанием поступления энергии над ее затратами, приводя к росту числа детей с избыточной массой тела и ожирением [8], снижению у детского населения тощей и активной клеточной массы [9].

Важно отметить региональные различия в распространенности избыточной массы тела и ожирения среди детского населения, обусловленные в том числе национальными особенностями питания и образа жизни.

В соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 27 ноября 2010 г. №946 «Об организации в Российской Федерации системы федеральных статистических наблюдений по социально-демографическим проблемам и мониторинга экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения» Росстат на регулярной основе осуществляет мониторинг состояния питания различных групп населения РФ. В 2018 г. выборочное наблюдение было организовано во всех субъектах Российской Федерации с охватом 45 тыс. домохозяйств¹. Данные исследований свидетельствуют о значительных колебаниях в распространенности ожирения по регионам: от 29,4 в Смоленской области до 1,9 в Севастополе.

В связи с этим выявление специфики питания детей в различных регионах РФ является, несомненно, актуальным и призвано способствовать развитию регионально ассоциированных подходов к его оптимизации.

Цель исследования – изучение особенностей питания детей школьного возраста в промышленных городах Сибирского федерального округа (Сибирского ФО).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы гигиенические, антропометрические, статистические методы исследования.

Гигиенические методы. С целью изучения особенностей питания детей школьного возраста разработаны анкеты для опроса родителей, дифференцированные с учетом региональной специфики, позволяющие оценить фактическое питание детей на момент опроса, а также генетическую предрасположенность и ряд социально-экономических факторов.

В настоящей статье представлены результаты изучения фактического питания детей частотным методом, основанные на опросе 323 родителей (законных представителей) детей 7–18 лет, проживающих в промышленных центрах Восточной Сибири (Иркутск – 175, Ангарск – 148). Полученные данные были сопоставлены с результатами исследований, проведенных ранее в городах Центрального федерального округа (Центрального ФО) (Москва, Московская область) при опросе 162 родителей (законных представителей) детей школьного возраста (группа сравнения).

Антропометрические методы. Для измерения показателей физического развития детей применялись сертифицированные весы и ростомер, соответствующие возрасту. Оценку физического развития детей проводили с помощью программы WHO AnthroPlus 2007 с последующим расчетом Z-счетов индекса массы тела (ИМТ) по возрасту.

Статистические методы. Статистическую обработку проводили с помощью программы Microsoft Excel с использованием критерия Стьюдента (в случае нормального распределения данных) и метода χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как следует из полученных данных, представленных в *табл. 1*, различий между группами в среднем возрасте детей, находящихся под наблюдением, их массо-ростовых показателях при рождении, а также возрастных и антропометрических характеристиках родителей выявлено не было.

Также в группах обследуемых школьников не установлены различия в социальных факторах: в составе семьи, уровне доходов, бытовых условиях, наличии вредных условий труда родителей и вредных привычек матери (*табл. 2*).

При сравнительном анализе фактического питания детей (*табл. 3*) установлено достоверно большее потребление молока, мяса, круп, картофеля, овощей и фруктов, орехов в городах Сибирского ФО. Ежедневно и 3–4 раза в неделю потребляют молоко 65,1% детей из Сибирского ФО и 47,2% – из Центрального ФО, мясо – 59,7 и 49,3% соответственно. При этом потребление детьми творога, рыбы, яиц, хлеба, соков, сладких газированных напитков было достоверно выше в Центральном ФО. В городах Сибирского ФО маргарин регулярно используют в питании 13% детей, тогда как в Центральном ФО – только 9%.

В рамках исследования была осуществлена сравнительная оценка физического развития детей в обследованных регионах как интегральный показатель состояния питания и здоровья детского населения (*табл. 4*).

Достоверных различий в показателях физического развития детей, проживающих в промышленных городах Сибирского и Центрального ФО, выявлено не было.

Сравнительный анализ пищевого разнообразия у детей и подростков по Ангарску и Иркутску Сибирского ФО позволил выявить между ними достоверные различия по потреблению кисломолочных продуктов, рыбы, которые в меньших количествах потребляют дети в Ангарске (*табл. 5*). Различий в потреблении молочных продуктов

¹ Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Выборочное наблюдение рациона питания населения. 2018. Режим доступа: https://gks.ru/free_doc/new_site/food18/index.html.

● **Таблица 1.** Характеристика обследуемых детей Сибирского и Центрального федеральных округов

● **Table 1.** Characteristics of the examined children in the Siberian and Central Federal Districts

Показатель	Сибирский ФО	Центральный ФО
	среднее значение $\pm$ SD	среднее значение $\pm$ SD
Возраст детей на момент анкетирования, лет	9,78 $\pm$ 2,79	9,65 $\pm$ 4,2
Масса тела при рождении	3 459,82 $\pm$ 502,3	3 428,7 $\pm$ 488,0
Длина тела при рождении	52,01 $\pm$ 2,52	51,98 $\pm$ 3,1
Возраст матери	37,28 $\pm$ 5,75	36,5 $\pm$ 6,1
Вес матери	63,93 $\pm$ 11,23	67,29 $\pm$ 11
Рост матери	164,88 $\pm$ 6,22	165,38 $\pm$ 6,7
Возраст отца	39,96 $\pm$ 6,76	38,73 $\pm$ 6,8
Вес отца	85,01 $\pm$ 12	84,12 $\pm$ 13,5
Рост отца	177,56 $\pm$ 6,75	177,29 $\pm$ 6,2
Образование матери высшее, %	63,7	59

● **Таблица 2.** Социальная характеристика обследованных детей

● **Table 2.** Social characteristics of the examined children

Показатель	Сибирский ФО	Центральный ФО
Семья полная, % (абс.)	82 (207)	82 (138)
Доход семьи, % (абс.) • Удовлетворительный • Недовлетворительный	73 (170) 27 (62)	79 (133) 21 (350)
Бытовые условия, % (абс.) • Квартира благоустроенная	90,5 (191)	80,6 (137)
Вредные условия труда матери: • Стрессовые факторы • Нефизиологические • Профессиональные вредности	77 (80) 14 (15) 9 (9)	75 (67) 15 (13) 10 (9)
Вредные условия труда отца: • Стрессовые факторы • Нефизиологические • Профессиональные вредности	48 (51) 22 (23) 30 (32)	51 (46) 36 (33) 13 (12)
Вредные привычки матери: • Курила до беременности • Курила во время беременности • Никогда не курила	25 (59) 2 (5) 73 (171)	16 (27) 2 (4) 82 (141)
Матери не употребляли алкоголь во время беременности	96,5 (220)	95 (164)

● **Таблица 3.** Сравнительный анализ частоты потребления пищевой продукции в Сибирском и Центральном федеральных округах

● **Table 3.** Comparative analysis of the food frequencies in the Siberian and Central Federal Districts

Продукты	Сибирский ФО					Центральный ФО					P
	еже-дневно	не потребляет	3–4 раза в нед.	1–2 раза в нед.	несколько раз в мес.	еже-дневно	не потребляет	3–4 раза в нед.	1–2 раза в нед.	несколько раз в мес.	
молоко	55,2	12,1	9,9	10,8	0,9	20,9	7,0	27,2	19,6	0	< 0,05
кисломолочные продукты	12,6	18,1	23,7	27,9	4,2	11,7	13,0	33,8	33,8	0,6	< 0,05
сыр	12,6	13,0	27,0	31,2	1,9	13,9	4,6	27,2	33,8	0,7	> 0,05
сметана	5,2	18,3	23,0	37,6	5,2	3,3	13,2	23,8	41,7	4,6	> 0,05
творог	3,6	16,1	17,4	50,0	5,4	6,5	7,8	19,6	62,7	1,3	< 0,05
мясо	21,6	1,4	38,1	26,1	0,5	8,0	2,0	41,3	34,0	2,0	< 0,05
птица	13,9	1,8	45,3	22,9	0	4,4	1,9	42,5	34,4	3,1	> 0,05
рыба вяленая, соленая	0,5	53,2	5,4	27,8	5,8	0,0	62,6	1,5	20,6	5,3	> 0,05
морепродукты	0,5	48,8	4,8	25,4	6,3	0,0	46,4	0,0	30,7	10,0	> 0,05
яйца	5,8	6,3	39,0	36,8	10,0	1,9	1,3	41,1	41,1	0,6	< 0,05
хлеб	64,1	6,3	8,5	4,0	1,8	70,5	0,6	3,2	3,8	0	< 0,05
макароны	7,1	2,2	44,2	36,7	0	3,1	0,6	51,9	28,8	0,6	> 0,05
крупы	22,2	1,8	38,9	18,1	0	9,9	1,2	48,1	26,5	1,2	< 0,05
фрукты	61,8	0,4	12,7	3,1	0	47,2	0,6	18,6	12,4	0	< 0,05
овощи	58,6	1,3	14,5	5,3	0	40,9	1,3	25,8	12,6	0	< 0,05
картофель	18,6	0,5	39,8	23,1	0	8,7	1,2	39,8	32,3	0,6	< 0,05
соки	14,3	8,8	22,6	35,9	4,1	15,9	3,2	26,1	43,9	1,9	< 0,05
орехи	4,3	25,0	12,5	33,7	13,5	0	22,7	9,3	49,3	10,7	< 0,05
сухофрукты	2,0	41,3	6,0	31,3	12,4	0,7	34,0	6,8	39,5	10,2	> 0,05
печенье	29,6	2,8	24,1	22,2	0,9	13,4	3,2	36,3	22,3	1,3	< 0,05
конфеты	22,1	2,8	26,8	29,6	2,3	20,5	4,6	23,8	33,8	1,3	> 0,05

● **Таблица 3 (окончание).** Сравнительный анализ частоты потребления пищевой продукции в Сибирском и Центральном федеральных округах

● **Table 3 (ending).** Comparative analysis of the food frequencies in the Siberian and Central Federal Districts

Продукты	Сибирский ФО					Центральный ФО					Р
	еже-дневно	не потребляет	3–4 раза в нед.	1–2 раза в нед.	несколько раз в мес.	еже-дневно	не потребляет	3–4 раза в нед.	1–2 раза в нед.	несколько раз в мес.	
сахар (добавленный)	61,7	9,7	9,2	11,2	1,0	63,9	9,0	9,0	5,8	0	> 0,05
шоколадные конфеты	16,9	7,2	28,0	30,4	4,3	8,7	7,3	26,7	42,0	4,0	> 0,05
шоколад	15,9	5,3	26,0	37,0	3,4	6,1	8,2	23,8	48,3	4,8	< 0,05
сливочное масло	24,2	10,4	22,7	24,6	2,8	26,5	8,6	27,8	20,5	2,0	> 0,05
маргарин	1,4	87,0	2,9	4,8	1,4	0	91,2	0,7	4,4	0	> 0,05
майонез	7,5	36,3	14,9	28,9	3,5	2,7	38,1	14,3	29,3	5,4	> 0,05
полуфабрикаты	1,0	15,5	16,0	48,1	4,4	0,7	32,7	17,7	40,8	4,1	< 0,05
чипсы, сухарики	0,0	31,1	5,8	39,3	10,7	1,4	39,0	10,3	32,2	10,3	> 0,05
сладкие газированные напитки	1,5	50,3	1,5	36,5	7,1	0	35,2	14,5	33,8	9,0	< 0,05

(за исключением кисломолочных напитков), мяса и мяса птицы установлено не было.

Обращает на себя внимание тот факт, что в Ангарске и Иркутске более 60% детей потребляют рыбу вареную или жареную и 30% – вяленую или соленую, что превышает средние значения частоты потребления не реже одного раза в неделю по РФ в 1,8 раза. Рыба является традиционным продуктом питания в этих регионах РФ [10–12], однако ее потребление различается в отдельных районах. Так, потребление школьниками рыбы в Иркутске выше, чем в Ангарске.

Важно отметить, что потребление школьниками пищевой продукции с высоким содержанием углеводов (круп, картофеля), добавленного сахара (в составе печенья, шоколадных конфет, сладких газированных напитков), соли (за счет соленой и вяленой рыбы), майонеза было

● **Таблица 4.** Результаты оценки физического развития детей из Сибирского и Центрального федеральных округов

● **Table 4.** Results of the assessment of physical development of children coming from the Siberian and Central Federal Districts

Z-скор индекса массы тела	Сибирский ФО	Центральный ФО
< -1	39	25
-0,99...0,99	128	90
1–1,99	23	33
> 2	16	15
Всего	206	163
%	Сибирский ФО	Центральный ФО
< -1	18,9	15,3
-0,99...0,99	62,1	55,2
1–1,99	11,2	20,2
> 2	7,8	9,2
Всего	100,0	100,0

достоверно выше в Ангарске по сравнению с Иркутском. Чипсы и сухарики промышленного производства регулярно используют в своем питании 75% детей в Ангарске и около 60% в Иркутске, фастфуда – около 60% школьников в обоих городах.

Группы респондентов из Ангарска и Иркутска не отличались по социальным факторам, включая уровень доходов. Установленные различия, по-видимому, связаны с организацией питания в семьях в целом, с отношением к здоровому питанию.

Выявленные нарушения в организации питания школьников нашли отражение в физическом развитии респондентов. Так, установлены достоверные различия ($P < 0,05$) в физическом развитии детей, проживающих в Ангарске, по сравнению с детьми из Иркутска в виде более высокой распространенности ожирения – у 11 и 4% школьников соответственно. Данные по оценке физического развития детей представлены в табл. 6.

ОБСУЖДЕНИЕ

Организация питания детского населения имеет значимые региональные особенности, установленные в настоящем исследовании, для школьников, проживающих в промышленных центрах востока Сибири. Установлены достоверные различия в потреблении детьми таких продуктов, как молоко, мясо, крупы, а также картофеля, орехов и кондитерских изделий по сравнению со школьниками Центрального ФО. Как позитивная тенденция может быть расценена высокая распространенность потребления овощей и особенно фруктов в Сибирском ФО. Среди негативных сторон организации питания школьников в Сибирском ФО – избыточное потребление майонеза, маргарина, фастфуда.

Интерес вызывает сравнение питания школьников в промышленных центрах Сибири Ангарске и Иркутске, учитывая их территориальную близость. Различий

● **Таблица 5.** Потребление пищевой продукции детьми 7–18 лет, проживающими в Ангарске и Иркутске
 ● **Table 5.** Food consumption by 7–18-year-old children living in Angarsk and Irkutsk

Продукты	Ангарск					Иркутск					Р
	еже-дневно	не потреб-ляет	3–4 раза в нед.	1–2 раза в нед.	несколь-ко раз в мес.	еже-дневно	не потреб-ляет	3–4 раза в нед.	1–2 раза в нед.	несколь-ко раз в мес.	
молоко	54,4	13,6	10,4	10,4	0	56,1	10,2	9,2	11,2	0,9	> 0,05
кисломолочные продукты	8,8	24,8	21,6	29,6	4,8	17,8	8,9	26,7	25,6	4,2	< 0,05
сыр	13,4	13,4	26,8	33,1	2,4	11,4	12,5	27,3	28,4	1,9	> 0,05
сливочное масло	19,0	11,6	27,3	26,4	4,1	31,1	8,9	16,7	22,2	2,8	> 0,05
майонез	12,6	26,1	16,8	32,8	2,5	0	51,2	12,2	23,2	3,5	< 0,05
маргарин	2,4	86,5	2,4	3,2	2,4	0	87,7	3,7	7,4	1,4	> 0,05
творог	2,4	21,4	14,3	47,6	6,3	5,1	9,2	21,4	53,1	3,1	> 0,05
мясо	22,1	1,6	35,2	23,8	0,8	20,8	1,0	41,7	29,2	0,5	> 0,05
мясо птицы	15,2	0,8	43,2	20,8	0	12,2	3,1	48,0	25,5	0,9	> 0,05
рыба отварная, жареная	0	21,3	9,4	55,9	3,1	2,1	12,5	6,3	65,6	6,7	< 0,05
рыба вяленая, соленая	0	47,7	8,6	32,8	3,9	1,3	62,3	0	19,5	6,3	< 0,05
морепродукты	0	54,3	5,5	22,0	8,7	1,2	40,2	3,7	30,5	10,0	> 0,05
яйца	6,3	6,3	32,6	33,9	3,1	5,2	6,3	42,7	40,6	2,7	> 0,05
хлеб	63,8	9,4	7,9	3,9	0	64,6	2,1	9,4	4,2	0	> 0,05
макароны	9,5	4,0	4,05	37,3	0	4,0	0	49,0	36,0	1,3	> 0,05
крупы	28,7	2,5	33,6	19,7	0	14,1	1,0	45,5	16,2	0,9	< 0,05
фрукты	66,9	0,8	8,7	0,8	0	55,4	0	17,8	5,9	0	> 0,05
овощи	68,0	1,6	9,4	0,8	0	46,5	1,0	21,2	11,1	0	> 0,05
картофель	25,4	0	38,1	15,9	0,8	9,5	1,1	42,1	32,6	0	< 0,05
соки	16,1	5,6	26,6	34,7	5,6	11,8	12,9	17,2	37,6	0	> 0,05
орехи	5,6	29,8	8,9	31,5	11,3	2,4	17,9	17,9	36,9	13,5	> 0,05
сухофрукты	2,5	44,3	4,9	32,0	9,8	1,3	36,7	7,6	30,4	12,4	> 0,05
печенье	41,6	0,8	20,0	16,0	0	13,2	5,5	29,7	30,8	0,9	< 0,05
конфеты	23,4	2,4	26,6	29,8	1,6	20,2	3,4	27,0	29,2	2,3	> 0,05
сахар (добавленный)	72,9	4,2	6,8	10,2	0,8	46,6	17,0	12,5	12,5	1,0	< 0,05
шоколадные конфеты	23,0	3,3	27,0	27,9	2,5	8,2	12,9	29,4	34,1	4,3	< 0,05
полуфабрикаты	1,6	4,1	16,4	52,5	3,3	0	32,1	15,5	41,7	4,4	< 0,05
чипсы, сухарики	0	24,4	8,3	44,2	10,0	0	40,7	2,3	32,6	10,7	> 0,05
шоколад	22,8	3,3	26,0	28,5	2,4	5,9	8,2	25,9	49,4	3,4	> 0,05
сладкие газированные напитки	2,8	56,0	0,9	40,4	0	0	43,2	2,3	31,8	7,1	< 0,05
фастфуд	2,5	40,5	2,5	34,7	13,2	0	42,4	0	28,2	12,6	> 0,05

в потреблении детьми молочных продуктов (за исключением кисломолочных напитков), мяса и мяса птицы установлено не было. В Ангарске по сравнению с Иркутском дети школьного возраста достоверно реже потребляют кисломолочные продукты и рыбу. При этом в Ангарске потребление школьниками пищевой продукции с высоким содержанием углеводов (круп, картофеля), соли (за счет соленой и вяленой рыбы), майонеза, добавленного сахара (печенья, шоколадных конфет, сладких газирован-

ных напитков) достоверно выше по сравнению с Иркутском. Достоверно чаще в Ангарске по сравнению с Иркутском используют в питании полуфабрикаты. Майонез ежедневно используют 12,6% детей в Ангарске, 75% в Ангарске и около 60% детей в Иркутске используют в своем питании чипсы и сухарики промышленного выпуска. В обоих городах одинаково высоко потребление фастфуда (60% детей). Избыточное потребление продуктов с высокой энергетической ценностью за счет жиров

● **Таблица 6.** Результаты оценки физического развития детей из Ангарска и Иркутска
 ● **Table 6.** Results of the assessment of physical development of children coming from Angarsk and Irkutsk

Z-скор индекса массы тела	Иркутск	Ангарск
< -1	28	11
-0,99...0,99	58	71
1-1,99	10	14
> 2	4	12
Всего	100	108
%	Иркутск	Ангарск
< -1	28,0	10,2
-0,99...0,99	58,0	65,7
1-1,99	10,0	13,0
> 2	4,0	11,1
Всего	100,0	100,0

и углеводов школьниками Ангарска отразилось и на частоте ожирения. Этот показатель более чем в два раза выше у школьников Ангарска по сравнению со школьниками Иркутска ($P < 0,05$).

ВЫВОДЫ

Полученные результаты подтверждают значительные различия в организации питания детей школьного возраста по регионам РФ, даже близкими территориально, определяющие во многом распространенность таких социально значимых заболеваний детей, как ожирение. Важно расширять работу с семьями и детьми школьного возраста в отношении здорового питания с учетом региональной специфики. Данные по реальной оценке состояния питания детей в регионах станут важной составляющей в улучшении эффективности образовательных мероприятий, направленных на повышение мотивации населения в здоровом питании.

Поступила / Received 19.05.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 17.08.2021
 Принята в печать / Accepted 20.08.2021

Список литературы

1. Лебедева У.М., Баттахов П.П., Степанов К.М., Лебедева А.М., Занковский С.С., Булгакова Л.И., Винокурова Д.М. Организация питания детей и подростков на региональном уровне. *Вопросы питания*. 2018;87(6):48–56. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10066>.
2. Кучма В.Р., Милушкина О.Ю., Бокарева Н.А., Детков В.Ю., Федотов Д.М. Гигиеническая оценка влияния средовых факторов на функциональные показатели школьников. *Гигиена и санитария*. 2013;(5):91–94. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20686788>.
3. Лир Д.Н., Перевалов А.Я. Анализ фактического домашнего питания проживающих в городе детей дошкольного и школьного возраста. *Вопросы питания*. 2019;88(3):69–77. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10031>.
4. Санникова Н.Е., Бородулина Т.В., Левчук Л.В., Красилова А.В., Крылова Л.В. Актуальность оценки пищевого статуса детей раннего и дошкольного возраста. *Фундаментальные исследования*. 2015;(1):1676–1679. Режим доступа: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=38271>.
5. Маркова А.И., Ляхович А.В., Гутман М.Р. Образ жизни родителей как детерминанта здоровья детей. *Гигиена и санитария*. 2012;91(2):55–61. Режим доступа: <https://www.medlit.ru/journalsview/gigsan/view/journal/2012/issue-2/1497-obraz-zhizni-roditeley-kak-determinanta-zdorov-ya-detey/>.
6. Талешкина Н.В., Почуева Л.П., Власова О.П. Организация питания школьников: проблемы и пути решения. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(2):120–128. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-120-128>.
7. Лир Д.Н., Новоселов В.Г., Мишукова Т.А. Питание детей дошкольного возраста с ожирением: ретроспективное одномоментное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2018;17(3):229–235. <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i3.1892>.
8. Тутельян В.А., Батулин А.К., Мартинчик А.Н., Конь И.Я., Углищких А.К., Коростелева М.М. и др. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2014;93(5):28–31. Режим доступа: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=342§ion=4077>.
9. Перевалов А.Я., Лир Д.Н. Влияние питания на компонентный состав тела детей дошкольного возраста города Перми. *Здоровье семьи – 21 век (электронное периодическое издание)*. 2015;(1):116–125. Режим доступа: <http://www.fh-21.perm.ru/download/11-1-2015.pdf>.
10. Хурцилава О.Г., Чашин В.П., Мельцер А.В., Дардынская И.Б., Ерастова Н.В., Чашин М.В. и др. Загрязнения окружающей среды стойкими токсичными веществами и профилактика их вредного воздействия на здоровье коренного населения Арктической зоны Российской Федерации. *Гигиена и санитария*. 2017;(5):409–414. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-5-409-414>.
11. Иванова Г.В., Сафронова Т.Н. Особенности питания коренного населения Арктической зоны Российской Федерации. *Российская Арктика*. 2018;(3):60–70. <https://doi.org/10.24411/2658-4255-2018-00012>.
12. Сенькевич О.А., Ковальский Ю.Г., Рябцева Е.Г., Пикалова В.М. Мониторинг обеспеченности йодом населения г. Хабаровска. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2018;(4):32–37. Режим доступа: <http://eport.fesmu.ru/dmj/20184/2018407.pdf>.

References

1. Lebedeva U.M., Battakhov P.P., Stepanov K.M., Lebedeva A.M., Zankovsky S.S., Bulgakova L.I., Vinokurova D.M. Organization of Nutrition of Children and Adolescents at the Regional Level. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition*. 2018;87(6):48–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10066>.
2. Kuchma V.R., Milushkina O.Yu., Bokareva N.A., Detkov V.Yu., Fedotov D.M. Hygienic Assessment of the Influence of Environmental Factors on the Functional Indicators of Schoolchildren. *Gigiyena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2013;(5):91–94. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20686788>.
3. Lir D.N., Perevalov A.Ya. Analysis of actual home nutrition of urban children of pre-school and school age. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition*. 2019;88(3):69–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10031>.
4. Sannikova N.E., Borodulina T.V., Levchuk L.V., Krasilova A.V., Krylova L.V. The Relevance of Assessing the Nutritional Status of Children of Early and Preschool Age. *Fundamental'nyye issledovaniya = Fundamental Research*. 2015;(1):1676–1679. (In Russ.) Available at: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=38271>.
5. Markova A.I., Lyakhovich A.V., Gutman M.R. Parental Quality of Life as a Determinant of Children's Health. *Gigiyena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2012;91(2):55–61. (In Russ.) Available at: <https://www.medlit.ru/journalsview/gigsan/view/journal/2012/issue-2/1497-obraz-zhizni-roditeley-kak-determinanta-zdorov-ya-detey/>.
6. Tapeskina N.V., Pochueva L.P., Vlasova O.P. Organization of Meals for Schoolchildren: Problems and Solutions. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina = Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(2):120–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-120-128>.
7. Lir D.N., Novoselov V.G., Mishukova T.A. Nutrition of Pre-School Children with Obesity: A Retrospective Cross-Sectional Study. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2018;17(3):229–235. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i3.1892>.

8. Tutelyan V.A., Baturin A.K., Kon I.Ya., Martinchik A.N., Ugliitskih A.K., Korosteleva M.M. et al. Prevalence of Overweight and Obesity in Child Population of Russia: Multicenter Study. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2014;93(5):28–31. (In Russ.) Available at: <https://pediatricsjournal.ru/archive?show=342§ion=4077>.
9. Perevalov A.Ya., Lir D.N. Influence of Nutrition on the Body Composition of Preschool Children in Perm. *Zdorov'ye sem'i – 21 vek (elektronnaya periodicheskoye izdaniye) = Family Health – 21st century (Electronic Periodical)*. 2015;(1):116–125. (In Russ.) Available at: <http://www.fh-21.perm.ru/download/11-1-2015.pdf>.
10. Khurtsilava O.G., Chashchin V.P., Meltser A.V., Dardynskaya I.V., Erastova N.V., Chashchin M.V. et al. Pollution of the Environment with Persistent Toxic Substances and Prevention of Their Harmful Impact on the Health of the Indigenous Population Residing in the Arctic Zone of the Russian Federation. *Gigiyena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2017;(5):409–414. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-5-409-414>.
11. Ivanova G.V., Safronova T.N. Food Peculiarities of the Arctic Indigenous Population. *Rossiyskaya Arktika = Russian Arctic*. 2018;(3):60–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2658-4255-2018-00012>.
12. Senkevich O.A., Kovalsky Yu.G., Ryabtseva E.G., Pikalova V.M. Monitoring of Iodine Supply in the Population of Khabarovsk. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far Eastern Medical Journal*. 2018;(4):32–37. (In Russ.) Available at: <http://eport.fesmu.ru/dmj/20184/2018407.pdf>.

Информация об авторах:

Тармаева Инна Юрьевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии, ученый секретарь, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; <https://orcid.org/0000-0001-7791-1222>; tarmaeva@ion.ru

Пырьева Екатерина Анатольевна, к.м.н., заведующий лабораторией возрастной нутрициологии, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; <https://orcid.org/0000-0002-9110-6753>, pyrieva@ion.ru

Гмошинская Мария Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; <https://orcid.org/0000-0002-9932-4720>; mgmosh@yandex.ru

Богданова Ольга Георгиевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории эколого-гигиенических исследований, Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований; 665827, Россия, Иркутская область, Ангарск, 12а микрорайон, д. 3; доцент кафедры «Социальный и технологический сервис», Восточно-Сибирский государственный университет технологии и управления; 670013, Россия, Республика Бурятия, Улан-Удэ, ул. Ключевская, д. 40в, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-2358-2280>; olga.bogdanova2001@gmail.com

Ткачук Елена Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии, Иркутский государственный медицинский университет; 664003, Россия, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1; ведущий научный сотрудник лаборатории эколого-гигиенических исследований, Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований; 665827, Россия, Иркутская область, Ангарск, 12а микрорайон, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-7525-2657>; zdorowie38@gmail.com

Нетунаева Екатерина Анатольевна, младший научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; <https://orcid.org/0000-0003-4157-5161>; katemet@gmail.com

Сафронова Адиля Ильгизовна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; <https://orcid.org/0000-0002-6023-8737>; sai1509@yandex.ru

Алешина Ирина Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; <https://orcid.org/0000-0002-0363-9462>; rodionovaiv@mail.ru

Information about the authors:

Inna Yu. Tarmaeva, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Age Nutritionology, Scientific Secretary, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7791-1222>; tarmaeva@ion.ru

Ekaterina A. Pyrieva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Age Nutritionology, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9110-6753>, pyrieva@ion.ru

Mariya V. Gmshinskaya, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Age Nutritionology, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9932-4720>; mgmosh@yandex.ru

Olga G. Bogdanova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Laboratory for Environmental and Hygienic Research, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research; 3, 12a Mikrorayon, Angarsk, Irkutsk Region, 665827, Russia; Associate Professor of the Department of Social and Technological Service, East Siberia State University of Technology and Management; 40v, Bldg. 1, Klyuchevskaya St., Ulan-Ude, The Republic of Buryatia, 670013, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2358-2280>; olga.bogdanova2001@gmail.com

Elena A. Tkachuk, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics, Irkutsk State Medical University; 1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia; Leading Researcher of the Laboratory for Environmental and Hygienic Research, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research; 3, 12a Mikrorayon, Angarsk, Irkutsk region, 665827, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7525-2657>; zdorowie38@gmail.com

Ekaterina A. Netunaeva, Junior Researcher of the Laboratory of the Laboratory of Age Nutritionology, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4157-5161>; katemet@gmail.com

Adilya I. Safronova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Laboratory of the Laboratory of Age Nutritionology, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustinsky proezd, Moscow, 109240, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6023-8737>; sai1509@yandex.ru

Врожденная резистентность к инсулину в практике педиатра и детского эндокринолога – путь к диагнозу

И.Л. Никитина✉, nikitina0901@gmail.com, А.М. Тодиева, А.С. Лискина, А.О. Плаксина, Н.А. Петрова, И.А. Леонова, Е.К. Кудряшова, А.А. Костарева, Ю.И. Васильева

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197371, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Резюме

Введение. Гиперинсулинемические гипогликемии у детей наиболее часто обусловлены врожденным гиперинсулинизмом. В случаях когда гиперинсулинемия сопровождается гипогликемиями натощак и гипергликемиями постпрандиально, следует заподозрить редкие синдромы врожденной инсулинорезистентности, к которым относится синдром Рабсона – Менденхолла. В статье проведен аналитический обзор современных данных об этой редкой генетической патологии, а также представлен клинический случай ранее неопisanного сочетания синдрома Рабсона – Менденхолла с мутациями в гене рецептора инсулина INSR в компаунд-гетерозиготном состоянии с множественными врожденными аномалиями других органов.

Клинический случай. Пациент Н., мальчик, возраст 5,5 мес., с подозрением на врожденный гиперинсулинизм в связи с эпизодами частых тяжелых гипогликемий начиная с первых суток жизни. В возрасте 5 мес. на приеме у детского эндокринолога зарегистрирован эпизод гипогликемии до 2,2 ммоль/л. Назначено обследование, при котором установлено, что на фоне снижения глюкозы крови до 1,9 ммоль/л уровень С-пептида >5000 нг/мл, уровень инсулина >300 МЕ/л, кортизол – 971 нмоль/л, ТТГ – 3,88 мкМЕ/мл, Т4св – 10,53 пмоль/л (10–23,2).

Сделан акцент на важности ранней диагностики врожденной инсулинорезистентности для предупреждения нарушений развития у детей. Отдельного внимания в данном клиническом случае требовал вопрос организации многократного эффективного мониторинга гликемии у пациента. Из-за особенностей метаболизма у детей раннего возраста отказались от систем флеш-мониторинга глюкозы, а применяли в качестве надежного средства контроля гликемии современный глюкометр с программой интегрирования с мобильным приложением и возможностью формирования отчетов для последующего анализа.

Выводы. На основании полученных результатов генетического исследования в ассоциации с клиническим фенотипом, возрастом дебюта пациенту был установлен клинический диагноз «синдром Рабсона – Менденхолла».

Обсуждение. Парадоксальный характер колебаний гликемии (тяжелые гипогликемии натощак и диабетические гипергликемии прандиально) является достаточно типичным для синдрома врожденной инсулинорезистентности и должен обязательно обращать внимание осведомленного врача первичного звена.

Заключение. Необходимо внимательное отношение к симптомам гипогликемии, особенно с дебютом в периоде новорожденности, повторяющимся эпизодам, выраженности снижения уровня гликемии крови. В случае определения нормального или повышенного уровня инсулина и С-пептида на фоне гипогликемии в первую очередь следует думать о врожденном гиперинсулинизме.

Ключевые слова: гипогликемия, гиперинсулинемия, мутации в гене рецептора инсулина, врожденная инсулинорезистентность, глюкометр

Для цитирования: Никитина И.Л., Тодиева А.М., Лискина А.С., Плаксина А.О., Петрова Н.А., Леонова И.А., Кудряшова Е.К., Костарева А.А., Васильева Ю.И. Врожденная резистентность к инсулину в практике педиатра и детского эндокринолога – путь к диагнозу. *Медицинский совет.* 2021;(17):272–281. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-272-281>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Congenital insulin resistance in the practice of the pediatrician and pediatric endocrinologist – path to diagnosis

Irina L. Nikitina✉, nikitina0901@gmail.com, Anastasia M. Todieva, Anastasia S. Liskina, Anna O. Plaksina, Natalya A. Petrova, Irina A. Leonova, Elena K. Kudryashova, Anna A. Kostareva, Julia I. Vasilyeva

Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

Abstract

Introduction. Hyperinsulinemic hypoglycemia in children is most commonly due to congenital hyperinsulinism. When hyperinsulinemia is accompanied by fasting hypoglycemia and postprandial hyperglycemia, rare syndromes of severe insulin resistance, which include Rabson – Mendenhall syndrome, should be suspected. This article provides an analytical review of current data on this rare

genetic pathology and presents a clinical case of a previously undescribed combination of Rabson-Mendenhall syndrome with mutations in the insulin receptor gene INSR in the compound heterozygous state with multiple congenital anomalies of other organs.

Clinical case. Patient N, 5.5 months old boy, with suspected congenital hyperinsulinism due to episodes of frequent severe hypoglycemia from the first day of life. At the age of 5 months, an episode of hypoglycemia up to 2.2 mmol/L was registered at an appointment with a pediatric endocrinologist. An examination was ordered, which found that against a background decrease in blood glucose to 1.9 mmol/L, C-Peptide level >5000 ng/mL, insulin level >300 IU/mL, cortisol – 971 nmol/L, TSH -3.88 mIU/L, free T4 – 10.53 pmol/L (10–23.2).

The importance of early diagnosis of severe insulin resistance to prevent developmental disorders in children is emphasized. The issue of organizing multiple effective monitoring of a patient's glycemia required special attention in this clinical case. Due to the features of metabolism in young children, we abandoned flash glucose monitoring systems and used a modern glucose meter with an integration program with a mobile application and the ability to generate reports for subsequent analysis as a reliable means of glycemic control.

Summary. Based on the results of the genetic study in association with the clinical phenotype, age of debut, the patient was clinically diagnosed with Rabson-Mendenhall syndrome.

Discussion. The paradoxical nature of glycemic fluctuations (severe fasting hypoglycemia and postprandial diabetic hyperglycemia) is quite typical for syndromes of severe insulin resistance and should draw the attention of an informed primary care physician.

Conclusion. Careful attention to the symptoms of hypoglycemia, especially with a debut in the neonatal period, recurrent episodes, and the severity of the decrease in blood glycemia. If normal or elevated levels of insulin and C-peptide are detected against the background of hypoglycemia, the first thing to think about is congenital hyperinsulinism.

Keywords: hypoglycemia, hyperinsulinemia, insulin receptor mutation, congenital insulin resistance, glucometer

For citation: Nikitina I.L., Todieva A.M., Liskina A.S., Plaksina A.O., Petrova N.A., Leonova I.A., Kudryashova E.K., Kostareva A.A., Vasilyeva Ju.I. Congenital insulin resistance in the practice of the pediatrician and pediatric endocrinologist – path to diagnosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):272–281. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-272-281>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Болезни, связанные с врожденными нарушениями секреции инсулина и чувствительности к нему, можно отнести к числу редчайшей орфанной патологии, угрожающей жизни и ментальному здоровью вследствие эпизодов тяжелой гипогликемии, сокращающей продолжительность жизни из-за гипергликемических микро- и макроангиопатий. В настоящее время достаточно хорошо отработана диагностика сахарного диабета у детей как заболевания, характеризующегося гипергликемией на фоне снижения секреции инсулина. Совершенствуется диагностика врожденного гиперинсулинизма как заболевания, характеризующегося тяжелыми гипогликемиями на фоне нормальной или повышенной секреции инсулина. Однако клинические ситуации, в которых у пациентов, чаще младенческого возраста, регистрируются как тяжелые гипогликемии, так и гипергликемии, сопровождающиеся выраженной гиперинсулинемией, часто с поражениями других органов и систем, маскирующими метаболические нарушения, могут оказаться сложными для своевременной диагностики и тем самым повлиять на качество оказания помощи, носящей у большинства пациентов urgentный характер. Учитывая редкость синдромов врожденной резистентности к инсулину, разнообразие клинических проявлений, особенности лечения и диспансерного наблюдения, представляется полезным обсуждение круга вопросов, касающихся современных представлений об этой патологии, месте ее в практике детского врача амбулаторного звена и стационара, а также возможность поделиться собственным опытом в данной области.

Согласно классификации, предлагаемой в последней версии рекомендаций Международного общества сахарного диабета у детей и подростков (ISPAD, 2018), синдромы тяжелой врожденной инсулинорезистентности представлены тремя основными группами: связанные с нарушением инсулинового сигналинга вследствие мутаций в гене рецептора инсулина (INSR); связанные с нарушением развития жировой ткани (моногенное ожирение и врожденная парциальная или тотальная липодистрофия), а также группой генетических синдромов (синдромы Альстрема, Барде – Бидля и др.) (табл. 1) [1]. В группе врожденных нарушений инсулинового сигналинга вследствие мутаций в гене INSR, в свою очередь, выделяют три клинических варианта: инсулинорезистентность типа А, лепречаунизм (синдром Донохью) и синдром Рабсона – Менденхолла. Инсулинорезистентность типа А диагностируется у девочек-подростков без ожирения, с выраженным аcantosis nigricans (черным акантозом), гиперандрогенией, синдромом поликистозных яичников, наследуется как аутосомно-доминантно, так и аутосомно-рецессивно. Лепречаунизм и синдром Рабсона – Менденхолла возникают вследствие наличия патологических вариантов в обоих аллелях гена INSR и имеют более выраженную клиническую презентацию с развитием жизнеугрожающих состояний вследствие печеночной недостаточности при лепречаунизме, тяжелых гипогликемий натощак и гипергликемий постпрандиально, сопровождающихся задержкой роста и развития, клинических симптомов выраженного гиперинсулинизма – черного акантоза, увеличения мягких тканей, или псевдоакромегалии, гипертрихоза, утолщения и шершавости кожи, получившей

● **Таблица 1.** Классификация синдромов тяжелой врожденной инсулинорезистентности [1]

● **Table 1.** Classification of congenital syndromes of severe insulin resistance [1]

Подгруппа синдромов инсулинорезистентности	Характеристика	Генетика	Лептин	Адипонектин	Особенности клинического фенотипа
Первичные нарушения инсулинового сигналинга	Рецепторный дефект	INSR (АД/АР)*	Снижен	Нормальный или повышен	Нет дислипидемии и стеатоза печени
	Пострецепторный дефект	AKT2, TBC1D4 (АД)			Повышение триглицеридов натощак, ЛПНП**, стеатоз печени, диабет
Нарушения развития жировой ткани	Моногенное ожирение	MC4R (АД) LEP, LEPR, POMC (АР), другие	Повышен (снижен при LEP)		Высокорослость (MC4R) Гипогонадизм (LEP) Гипокортицизм (POMC)
	Врожденная тотальная липодистрофия	AGPAT2, BSCL2 (АР), другие	Снижен	Снижен	Тяжелая дислипидемия (высокие триглицериды, снижены ЛПВП***, стеатоз печени)
	Парциальная врожденная липодистрофия	LMNA, PPARG, PIK3R1 (АД), другие	Варьирует		Миопатия, кардиомиопатия (LMNA) Псевдоакромегалия (PPARG) SHORT-синдром, диабет (PIK3R1)

*АД – аутосомно-доминантный; АР – аутосомно-рецессивный тип наследования; **ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ***ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

название «вельветовой кожи» [1–4]. Несмотря на известные генетические причины, касающиеся нарушения сигналинга в гене рецептора инсулина, при описании немногочисленных клинических наблюдений авторы отмечают большое разнообразие фенотипов. Так, в работе Y. Kuroda et al. 2015 г. описаны 2 случая дебюта гиперинсулинемической гипогликемии с дебютом во взрослом возрасте, что явилось основанием рекомендовать исследование гена INSR в случаях гиперинсулинемической гипогликемии у взрослых при исключении опухолевого генеза (инсулиномы). N. Longo et al. в 1999 г. описали случай внезапной сердечной смерти у ребенка 7 лет с синдромом Рабсона – Менденхолла, который произошел через 3 нед. после лечения по поводу диабетического кетоацидоза. Особенностью случая авторы отметили наличие частых парадоксальных гиперинсулинемических гипогликемий натощак у ребенка с сахарным диабетом вследствие врожденной резистентности к инсулину. Причина смерти не прокомментирована авторами, т. к. аутопсия не проводилась [5]. В публикации Р.А. Атанесян, Л.Я. Климова и др. в 2015 г. дано описание лабильного течения сахарного диабета с эпизодами кетоацидоза у подростка с синдромом Рабсона – Менденхолла, имеющего задержку роста и развития [6]. Одновременно в литературе есть указания, что клинические проявления синдромов врожденной инсулинорезистентности могут быть стертыми или даже отсутствовать, проявляясь в определенных возрастных группах или физиологических состояниях, например, маскируя гестационный сахарный диабет во время беременности у ранее считавшихся здоровыми женщин. Исследователи объясняют это разной экспрессивностью гена INSR, а также различной пенетрантностью проявлений генетической информации в поколениях [1, 2, 7]. Таким образом, следует подчеркнуть, что данная группа врожденных синдромов относится к числу редких даже среди орфанных болезней, которые в силу разнообразия клинических проявлений и недостатка данных длительного наблюдения пациентов могут представлять определенные трудности в диагно-

стике и лечении. Так, синдром Рабсона – Менденхолла был описан в 1956 г. учеными, чьи имена впоследствии были закреплены за данным заболеванием, а частота его окончательно неизвестна [8]. По данным Национальной медицинской библиотеки США 2020 г., распространенность синдрома Рабсона – Менденхолла составляет менее 1 на миллион человек. Небольшое количество клинических случаев было описано в медицинской литературе¹. Лечение синдромов врожденной инсулинорезистентности также представляет большую сложность. Характерные нарушения углеводного обмена в виде гипогликемий натощак и гипергликемий постпрандиально обуславливают необходимость немедикаментозной терапии – тщательной коррекции питания и регламентированной физической активности. Что касается медикаментозных вмешательств, то возможности лекарственной терапии ограничены в связи с применением препаратов «off-label» у детей младших возрастных групп, отсутствием регистрации части медикаментов в РФ, а также в целом отсутствием длительного наблюдения за эффективностью и безопасностью рекомендуемых в настоящее время лекарственных средств в терапии врожденной инсулинорезистентности. Среди последних в научной литературе рекомендуются сенситайзеры инсулина (метформин, пиоглитазон). С целью сохранения функционального потенциала бета-клеток в последние годы появились рекомендации применения антагонистов дипептидилпептидазы (ДПП) и некоторых других. Также в качестве экспериментальной терапии есть описания использования препаратов рекомбинантного лептина и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1). Несмотря на регистрацию позитивных эффектов, некоторые авторы рекомендуют применение комбинации препаратов, а не каждого в отдельности, а также предупреждают, что отсутствует длительный период наблюдения за пациентами, что ограничивает возможность окончательной оценки эффективности медикаментозной терапии [1, 9–11].

¹ Rabson-Mendenhall syndrome. U.S. National Library of Medicine. Available at: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/rabson-mendenhall-syndrome>.

Таким образом, врожденная инсулинорезистентность может манифестировать в разном возрасте, клинически проявляться разнонаправленными нарушениями углеводного обмена (гипо- и гипергликемиями), способными достигать у некоторых пациентов критических значений, сопровождаться неврологическими и соматическими расстройствами. Данная патология имеет потенциальный жизнеугрожающий характер и высокий риск необратимых инвалидизирующих осложнений, что обуславливает важность своевременной диагностики и квалифицированной помощи на всех этапах медицинского сопровождения. Ниже приводится описание клинического случая – ребенка с синдромом Рабсона – Менденхолла с дебютом в раннем возрасте и ассоциацией с другими мультисистемными поражениями.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Н., мальчик, был впервые обследован в клинике ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в возрасте 5,5 мес. по направлению районного детского эндокринолога, заподозрившего у ребенка врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) в связи с эпизодами частых тяжелых гипогликемий. Анамнез жизни: ребенок родился от 1-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания на 23/24 нед., гестационного сахарного диабета, ОРВИ в III триместре. Роды срочные, масса при рождении 2 380 г (z-score -2,2); длина 49 см (z-score -0,47), оценен по шкале АПГАР 8/9 баллов. Естественное вскармливание до 2 мес.

Наследственный анамнез: отец мальчика в возрасте 12 лет был госпитализирован с диагнозом «сахарный диабет», но на фоне старта инсулинотерапии произошло развитие гипогликемической комы. Терапия инсулином была отменена, рекомендована диетотерапия, снижение веса. В настоящее время диеты не придерживается, не имеет избытка веса, гликемию не контролирует.

Анамнез заболевания: в первые сутки жизни зарегистрирован эпизод гипогликемии 1,8 ммоль/л, срыгивания «застойным» содержимым желудка, вздутие живота, по поводу чего пациент был переведен в хирургический стационар, где диагноз острой кишечной непроходимости не подтвердился. В течение первых 9 дней жизни проводилась инфузионная терапия раствором глюкозы, был выписан на 21-е сутки жизни. В течение следующих 5 мес. были неоднократно зарегистрированы эпизоды гипогликемии, чаще нощак, а также несколько эпизодов гипергликемии до 14 ммоль/л. В анализах мочи неоднократно определялась микрогематурия, микропротеинурия, глюкозурия, в связи с чем проведено обследование в нефрологическом стационаре. Был выписан

с диагнозом: «Дисплазия почек (глюкозурия). Пиелюэктазия справа. ПНО. Асимметрическая гипертрофическая кардиомиопатия с динамической обструкцией». Тогда же была диагностирована умеренная гепатомегалия с повышением уровня трансаминаз в 2–3 раза. После выписки пациент регулярно осматривался специалистами: неврологом, отоларингологом, генетиком. Проведено генетическое обследование: кариотип: 46 XY – нормальный, мужской, исключены лизосомальные болезни накопления (Гоше, Фабри, Ниманна – Пика А/Б, Помпе, Краббе, мукополисахаридоз 1-го типа), синдром Прадера – Вилли, по данным tandemной масс-спектрометрии отчетливой патологии установлено не было. С возраста 1 мес. у пациента отмечалось затрудненное шумное дыхание, что на начальном этапе было расценено как затяжной ринит, аденоидит. Было проведено вирусологическое и бактериологическое исследование, исключен ряд инфекционных заболеваний (цитомегаловирусная инфекция, герпес 1-го и 6-го типов, вирус Эпштейна – Барр и др.). С 4 мес. у пациента стали все более отчетливо проявляться задержка психомоторного развития, диффузная гипотония мышц, задержка темпов физического развития. В возрасте 5 мес. на приеме у детского эндокринолога зарегистрирован эпизод гипогликемии до 2,2 ммоль/л. Назначено обследование, при котором установлено, что на фоне снижения глюкозы крови до 1,9 ммоль/л уровень С-пептида >5000 нг/мл, уровень инсулина >300 МЕ/л, кортизол – 971 нмоль/л, ТТГ – 3,88 мкМЕ/мл, Т4св – 10,53 пмоль/л (10–23,2). С подозрением на ВГИ пациент был направлен на госпитализацию в клинику Центра им. В.А. Алмазова. В клиническом фенотипе при первичном осмотре отмечены задержка физического и психомоторного развития ребенка: вес 5,55 кг (<-3SDS), рост 63 см (-1,35 SDS); мальчик плохо удерживал голову, отмечалась сниженная двигательная активность, диффузная

мышечная гипотония, не сидел, эмоциональность снижена. Множественные стигмы дизэмбриогенеза: лицевой диморфизм, грубые черты лица, толстые губы, увеличение языка, запавшее переносье, увеличение расстояния между глазами, широкие ноздри, низко посаженные уши, долихоцефалический череп. Знаки инсулинорезистентности: гипертрихоз, черный акантоз, утолщенная сухая «шершавая» кожа, истончение подкожно-жировой клетчатки; спланхномегалия: гепатоспленомегалия, увеличение мягких тканей лица, кистей и стоп, половых органов (псевдоакромегалия). Нарушение механики дыхания: шумное дыхание, рот полуоткрыт, на вдохе участие вспомогательной мускулатуры, «парадоксальный» тип дыхания, вдох «ступенчатый», ЧДД 38 в мин., дыхание пурильное, хрипы проводного характера, во время сна постоянный храп (рис. 1, 2). Проведена дифференциаль-

● **Рисунок 1.** Синдром Рабсона – Менденхолла. Гипертрихоз. Псевдоакромегалия. Утолщенная кожа
● **Figure 1.** Rabson-Mendenhall syndrome. Hypertrichosis. Pseudoacromegaly. Lichenification



ная диагностика гипогликемии. В пробе с голоданием: гипогликемия – 1,58 ммоль/л, С-пептид – 15,70 ng/ml (0,79–5,19), инсулин – 9122,8 пмоль/л (17,8–173). Уровни других гормонов в норме: кортизол – 177,10 нмоль/л (101 – 535,7), ТТГ – 1,533 мМЕ/л (0,35–4,940), Т4св – 11,2 пмоль/л, СТГ – 1,00 нг/мл (0,09–6,29), в отсутствие кетоза, ацидоза уровень лактата нормальный. Но через 1 ч после еды гипергликемия – 13,2 ммоль/л, С-пептид – 126,82 нг/мл, инсулин – 36266,5 пмоль/л. Проба с глюкагоном – положительная (стимулированный прирост гликемии: 2,4–5,3 ммоль/л). Таким образом, получены данные о высоком уровне инсулина при гипогликемии и его значительном возрастании на фоне прандиальной гипергликемии (рис. 3). Диагноз «ВГИ» был подвергнут сомнению, и проведена проба с одномоментным определением уровня гликемии, инсулина, С-пептида. Констатирована постоянная гиперинсулинемия, которая имела тенденцию к нарастанию на фоне прандиальной нагрузки с последующей рикошетной

● **Рисунок 2.** Синдром Рабсона – Менденхолла. «Толстые» губы, язык. Широкое переносье. Приоткрытый рот

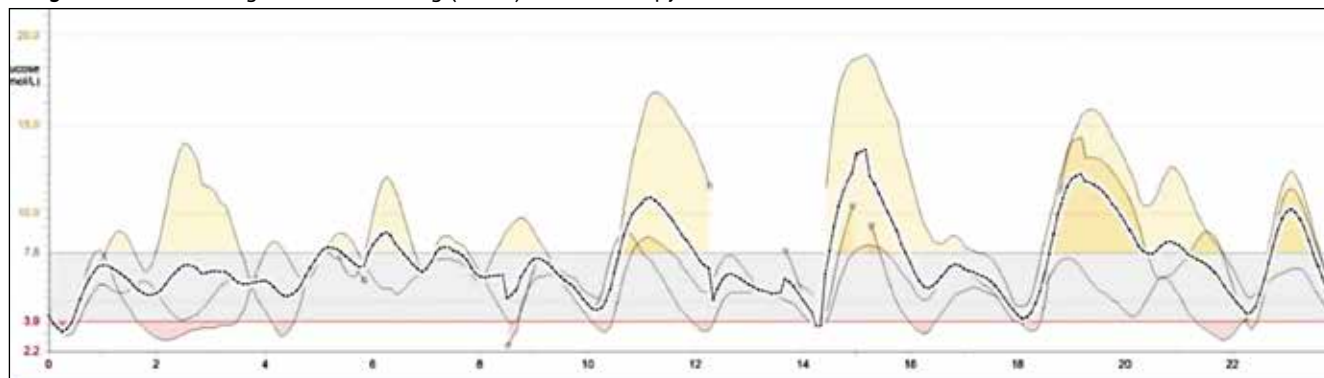
● **Figure 2.** Rabson-Mendenhall syndrome. Thick lips, tongue. Broad nose. Abnormally prominent jaw



гипогликемией. Максимальный уровень инсулина был зарегистрирован при максимальном подъеме гликемии (табл. 2). Для оценки функциональной активности поджелудочной железы у ребенка с выраженной гиперинсулинемией была проведена позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ) с радиофармпрепаратом 18F-DOPA. На серии ПЭТ-томограмм органов брюшной полости и забрюшинного пространства был описан «пятнистый» паттерн гиперфиксации 18F-DOPA в паренхиме железы с областью максимального накопления радиофармпрепарата (РФП) в теле поджелудочной железы и панкреатическим индексом (SUV) на 10-минутном скане, выполненном через 50 мин после инъекции РФП, равным 1,09. Данный вариант захвата РФП свидетельствует о диффузном повышенном накоплении 18F-DOPA бета-клетками поджелудочной железы (рис. 4). На основании полученных клинико-лабораторных и инструментальных данных было установлено, что у пациента с клиническими признаками инсулинорези-

● **Рисунок 3.** Многосуточное мониторирование гликемии (CGMS) до терапии

● **Figure 3.** Continuous glucose monitoring (CGMS) before therapy



Высокие (до 15–17 ммоль/л) пики гликемии постпрандиально (max через 1 ч после еды). Гипогликемия натощак и через 1,5–2,5 ч после еды
High (up to 15–17 mmol/L) postprandial glycaemic peaks (max 1 h after a meal). Hypoglycemia on an empty stomach and 1.5–2.5 hours after a meal

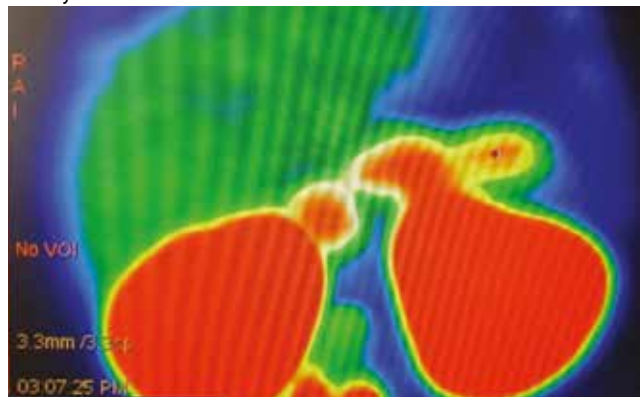
● **Таблица 2.** Проба с одномоментным определением уровня гликемии, инсулина, С-пептида

● **Table 2.** Test with one-step determination of glycemia, insulin, and C-peptide levels

Минута	Уровень глюкозы, ммоль/л	Уровень инсулина, пмоль/л	Уровень С-пептида, нг/мл
0 (натощак)	1,34	1171	2,57
Кормление	Каша + фруктовое пюре 120 г, смесь 40 мл		
30 мин	10,45	13890	45,2
60 мин	11,47	625	38,51
90 мин	8,37	-	25,9
120 мин	4,05	6732	10,26
150 мин	2,31	-	4,26

● **Рисунок 4.** ПЭТ-КТ с 18F-DOFA. Архив профессора Д.В.Рыжковой

● **Figure 4.** PET-CT with 18F-DOPA. Archive of Professor D.V. Ryzhkova

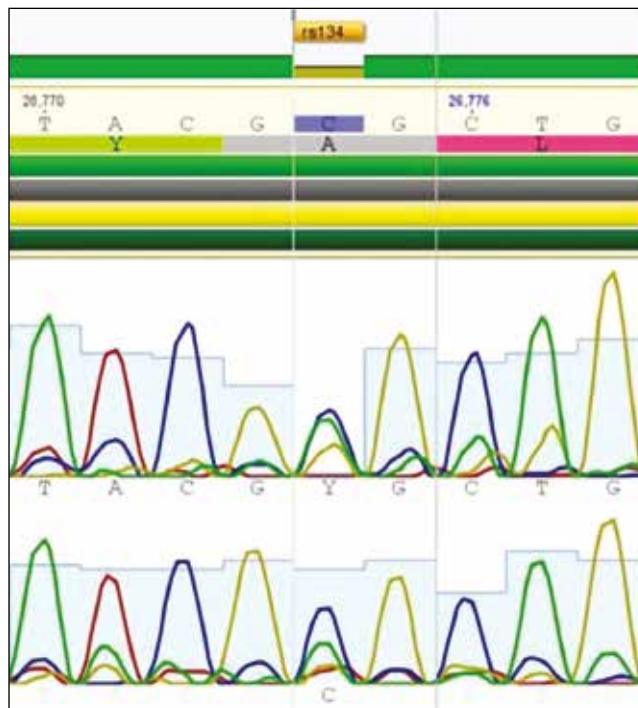


стентности имели место гиперинсулинемические гипогликемии натощак с гипергликемиями, с нарастанием уровня инсулина постпрандиально, что не характерно для ВГИ и, напротив, типично для синдрома врожденной инсулинорезистентности с вторичным гиперинсулинизмом. Методом секвенирования нового поколения (NGS) с применением целевых панелей обогащения на приборе Illumina MiSeq было проведено генетическое исследование генов, ассоциированных с развитием генетически обусловленных заболеваний эндокринной системы, а также с другими наследственными заболеваниями со сходными фенотипическими проявлениями, с последующей верификацией результата секвенированием по Сэнгеру. В исследуемом образце ДНК выявлены варианты нуклеотидной последовательности в гене INSR (chr19:7132201, NM_000208:exon14:c.C2810T:p.T937M) и INSR (chr19:7267652, rs134747302, NM_000208:exon2:c.C356T:p.A119V) в компаунд-гетерозиготном состоянии. Вариант в гене INSR (chr19:7267652, rs134747302, NM_000208:exon2:c.C356T:p.A119V) отсутствовал у обоих родителей пациента (de novo-вариант). Данный вариант в соответствии с критериями ACMG рассматривается как вариант с неопределенным значением. Вариант в гене INSR (chr19:7132201, NM_000208:exon14:c.C2810T:p.T937M) в гетерозиготном состоянии обнаружен также у отца пациента. Данный вариант в гене INSR (chr19:7132201, NM_000208:exon14:c.C2810T:p.T937M), в соответствии с критериями ACMG, рассматривается как вероятно патогенный.

РЕЗУЛЬТАТЫ

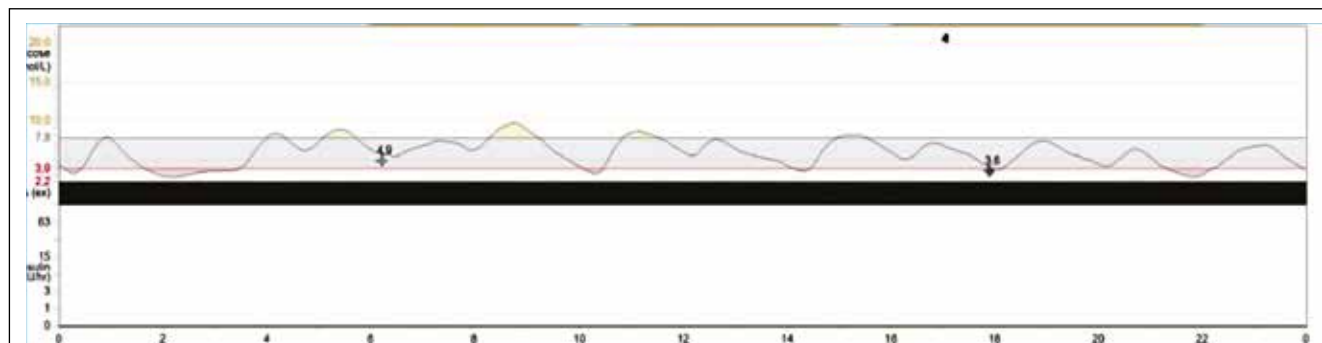
Выявленные варианты нуклеотидной последовательности в гене INSR (chr19:7132201, NM_000208:exon14:c.C2810T:p.T937M) и INSR (chr19:7267652, rs134747302, NM_000208:exon2:c.C356T:p.A119V) в компаунд-гетерозиготном состоянии могут являться вероятной причиной заболевания (рис. 5, 6). На основании полученных результатов генетического исследования в ассоциации с клиническим фенотипом, возрастом дебюта пациенту был установлен клинический диагноз «синдром Рабсона – Менденхолла». В дальнейшем пациент еще дважды был госпитализирован в клинику Центра им. В.А. Алмазова,

- **Рисунок 5.** Молекулярно-генетическое исследование. Варианты нуклеотидной последовательности в гене рецептора инсулина INSR в компаунд-гетерозиготном состоянии (исследование проведено д.м.н. А.А. Костаревой)
- **Figure 5.** Molecular genetic analysis. Nucleotide sequence variants in the insulin receptor INSR gene in the compound heterozygous state (study conducted by Dr. Kostareva A.A.)



где наблюдается до настоящего момента (возраст 1 год). В тактике, с учетом возраста пациента, была назначена немедикаментозная терапия. Основываясь на частом мониторинге гликемии, проведена коррекция диеты. Было рекомендовано избегать продуктов с высоким гликемическим индексом. Ребенок переведен на протертый стол, введены последовательно прикормы. Рекомендованы частые приемы пищи (через 2–2,5 ч); в ночные часы введен кисель с крахмалом. Через 40–60 мин после приема пищи – контроль гликемии, при тенденции к снижению после «пика» гипергликемии – прием углеводов для купирования гипогликемии. Результат: достигнута целевая гликемия 4,0–8,0 ммоль/л (рис. 7).

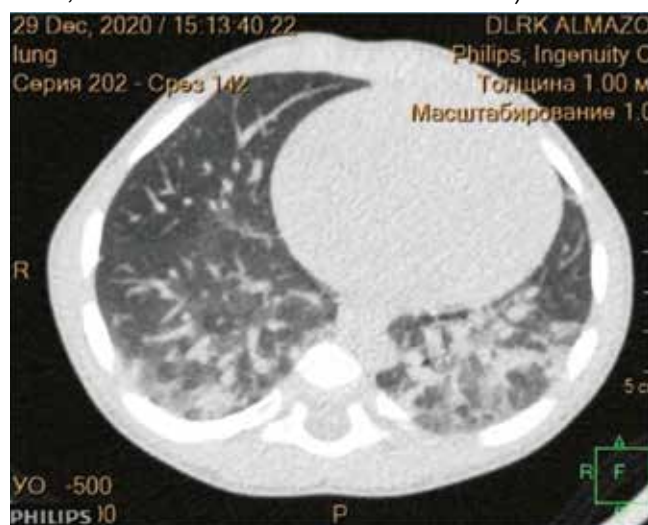
- **Рисунок 6.** Многосуточное мониторирование гликемии (CGMS) на фоне терапии (диета, регламентация режима)
- **Figure 6.** Continuous glucose monitoring system (CGMS) during therapy (diet, regimentation)



Значительное снижение вариабельности гликемии в течение суток. Снижены пики постпрандиальной гипергликемии. Купированы гипогликемии натощак
Significant decrease in the variability of glycemia during the day. Reduced peaks of postprandial hyperglycemia. Hypoglycemia on an empty stomach is cured

● **Рисунок 7.** Компьютерная томография легких. Артериальная фаза контрастирования (исследование проведено заврентгенологическим отделением ДЛРК Центра В.А. Алмазова А.Ю. Скрипником)

● **Figure 7.** Computed tomography of the lungs. Arterial phase of contrasting (the study was performed by A.Yu. Skripnik, Head of radiological department of Children's Rehabilitation Clinic, Almazov National Medical Research Centre)



Отдельного внимания в данном клиническом случае требовал вопрос организации многократного эффективного мониторинга гликемии у пациента. Это связано с тем, что, с одной стороны, требовались частые и точные измерения сахара крови, а с другой – применение классической системы непрерывного многосуточного мониторингирования гликемии (НМГ) не было достаточно эффективным и информативным. Известно, что системы НМГ, или CGM, предназначены в первую очередь для определения глюкозы у больных сахарным диабетом. Это означает, что порог принятия данных значительно высок для гипергликемии и существенно ограничен в отношении гипогликемических состояний, когда уровень глюкозы ниже 2,2 ммоль/л практически не определяется. Именно это ограничивает применение данных систем у пациентов с частыми и тяжелыми гипогликемиями, что имело место у нашего пациента. Использование же современных систем флэш-мониторинга глюкозы (ФМГ) рекомендуется использовать с возраста 4 лет, что связано с особенностями метаболизма у детей раннего возраста. Описанные причины явились основанием для рекомендации глюкометра в качестве надежного средства контроля гликемии. Мы рекомендовали применение глюкометра CONTOUR PLUS ONE, основываясь на ряде его характеристик и прежде всего точности прибора, соответствующего требованиям действующего международного стандарта ISO 15197:2013 [12]. Интегрирование с мобильным приложением Contour Diabetes (Контур Диабитис) дает возможность формирования отчетов для последующего анализа, т. к. в приложении и связанном с ним «облаке» сохраняется неограниченное количество результатов измерений, а также дополнительная информация

по питанию, физической нагрузке, лекарственным препаратам. Кроме этого, важна функция «Второй шанс», которая позволяет провести повторное измерение уровня глюкозы в течение 1 мин при недостаточности предыдущего образца крови, не меняя тест-полоску. А световая индикация, отображающая диапазон уровня глюкозы, своевременно предупреждает о показателях: выше или ниже целевого значения (желтая и красная подсветка).

Удобство, точность и простота использования глюкометра CONTOUR PLUS ONE позволили проводить анализ уровня глюкозы в разное время суток и принимать решения о диетической коррекции нецелевых значений гликемии.

Таким образом, в итоге проведенного обследования была установлена причина тяжелых нарушений углеводного обмена и осуществлена их коррекция. Однако с раннего возраста у пациента имели место симптомы поражения других органов и систем, требовавшие специализированной оценки. Наибольшее беспокойство вызывали нарушения дыхания, длительное время оцениваемые как следствие затяжного воспалительного процесса верхних дыхательных путей. Однако при первой же встрече с пациентом стала очевидной необходимость углубленного обследования в данном направлении. Родители отмечали шумное дыхание, громкий, постоянный храп во время сна. Сон прерывистый; ребенок засыпал быстро, ночью через 2–3 ч сна бодрствовал около 3 ч, затем вновь засыпал. При осмотре во время сна: ротовое дыхание, постоянный храп, парадоксальный тип дыхания, западение надключичной ямки на вдохе. Вынужденное положение с запрокидыванием головы. Аускультативно выслушивалось пуэрильное дыхание над всеми легочными полями, хрипы проводного характера, ЧДД 36 в мин. Пульсоксиметрия: SpO₂ во сне 75–85% (до 65%). ЧСС 130–150 в мин. При обследовании органов дыхания по данным кардиореспираторного скринингового исследования был выявлен синдром обструктивного апноэ/гипопноэ тяжелой степени (средняя SpO₂ 81,8%, минимальная – 65%). По результату бронхоскопии: ларинготрахеомалация, нарушение строения хрящевого каркаса бронхиального дерева, при вдохе спадение надгортанника и черпаловидных хрящей, значительно перекрывая просвет, в трахее не визуализируются хрящевые кольца, просвет на 1/3 спадается. По результату компьютерной томографии (КТ) визуализировались множественные ателектазы в обоих легких, а также КТ-признаки интерстициальных изменений в легких. Таким образом, у пациента была диагностирована врожденная аномалия дыхательных путей – ларинготрахеомалация, в связи с чем запланировано хирургическое лечение в специализированном лор-стационаре. Ребенку был проведен подбор респираторной поддержки, включая режим nCPAP, однако в результате, в связи с низкой адаптацией к лицевой маске, было рекомендовано проведение оксигенации во время сна через неплотную лицевую маску малым потоком, на этом фоне достигнуты значения SpO₂ в пре-

делах 90–95%, единичные эпизоды десатурации купировались позиционными изменениями.

Что касается обследования других систем, то с целью исключения пороков развития мочеполовой системы проведена внутривенная урография, по результатам которой был подтвержден ранее установленный диагноз дисплазии почек. За время наблюдения на фоне достижения целевой гликемии мочевого синдром и синдром цитолиза купированы.

Учитывая ассиметрическую гипертрофическую кардиомиопатию, выявленную в возрасте 3 мес., пациенту проводилась динамическая оценка анатомо-функциональных параметров сердечно-сосудистой системы. По данным ЭхоКГ за период наблюдения до 1 года – без отрицательной динамики: в возрасте 11 мес. регистрировался максимальный размер межжелудочковой перегородки – 6,9–7,3 мм (z-score 3,35), нижний базальный сегмент – 5,7 мм (z-score 1,76), ускорение кровотока на клапане легочной артерии до 1,7 м/с; при контроле в 1 год – размер межжелудочковой перегородки – 6,7 мм, нижний базальный сегмент – 5 мм (z-score 2,8). Пациент консультирован кардиологом, решение вопроса о терапии β-блокаторами отложено до нормализации функции дыхания. В целом, учитывая позитивную динамику гипертрофии миокарда и обратное развитие динамической обструкции выходного тракта левого желудочка, изменения в миокарде расценены как следствие выраженного гиперинсулинизма в период декомпенсации углеводного обмена.

В целом, анализируя результаты проведенного лечения, к возрасту 1 года было достигнуто следующее. Гликемия в течение суток колебалась в пределах целевого диапазона 4,0–8,0 ммоль/л; на фоне позиционного контроля, пульсоксиметрии, ингаляций бронхолитиков и топических глюкокортикостероидов (ГКС) достигнут контроль десатурации во время сна, $SpO_2 > 94\%$. Динамика развития: вес 7 300 г, рост 70 см. Повысилась двигательная активность. Сидит, стоит в кровати, активно двигается. Эмоциональный фон позитивный. Больше бодрствует днем, не просыпается ночью. Купированы мочевого синдром, синдром цитолиза, отмечено обратное развитие функциональной динамической обструкции левого желудочка сердца.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя представленное клиническое наблюдение, следует отметить чрезвычайно ранний, с периода новорожденности, дебют мультиорганной врожденной патологии, в клинической презентации которой по крайней мере две группы расстройств – метаболические и гипоксические – носили жизнеугрожающий характер и оставались недооцененными с этой точки зрения в течение первых месяцев жизни, несмотря на регулярность медицинского наблюдения. Парадоксальный характер колебаний гликемии (тяжелые гипогликемии натошак и диабетические гипергликемии прандиально) является достаточно типичным для син-

дрома врожденной инсулинорезистентности и должен обязательно обращать внимание осведомленного врача первичного звена. Причины метаболических нарушений при данных синдромах остаются недостаточно ясными. Предполагается связь с изменениями лиганд-рецепторных взаимодействий в инсулиновом рецепторе INSR в условиях критически высокого гиперинсулинизма. INSR относится к группе трансмембранных тирозинфосфокиназных рецепторов, имеющих в качестве лигандов инсулин и инсулиноподобные факторы роста 1, 2 (ИФР-1, ИФР-2). В физиологических условиях лиганд связывается с α-цепями эктодомена INSR, приводя к структурным изменениям в рецепторе, аутофосфорилированию во внутриклеточном домене β-цепи, активации тирозинкиназ и внутриклеточных субстратов для действия инсулина (IRS-1, IRS-2,3,4), обеспечивающего трансмембранный транспорт глюкозы посредством транспортного белка GLUT-4 [5]. Обе субъединицы INSR кодируются одним геном, локализованным на коротком плече 19-й хромосомы. Инактивирующие мутации гена INSR ведут к нарушению функции рецептора, гипергликемии и гиперинсулинемии, клинически проявляющимся сахарным диабетом. Однако, согласно гипотезе Y. Kuroda et al. в 2015 г., изучивших функцию INSR у пациентов с врожденной инсулинорезистентностью, при очень высоком уровне инсулина β-субъединица способна «ускользнуть» от редукции аутофосфорилирования и связаться с лигандом – инсулином, что приводит к частичному восстановлению функции рецептора и, учитывая значимо повышенный уровень инсулина, ведет к развитию тяжелой гипогликемии [2]. N. Longo et al. в 1999 г. в качестве причин кетоацидоза и гипогликемии при синдроме Рабсона – Менденхолла рассматривали быстрое истощение депо гликогена в печени при выраженной инсулинорезистентности [5].

Возвращаясь к приведенному выше клиническому наблюдению пациента с синдромом Рабсона – Менденхолла, следует отметить, что у пациента имело место сочетание с другими мультисистемными поражениями – ларинготрахеомалацией, ренальной дисплазией, поражением сердечно-сосудистой системы, которые ранее не были описаны в научной литературе в ассоциации с данным синдромом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо еще раз сделать акцент на важности внимательного отношения к симптомам гипогликемии, особенно с дебютом в периоде новорожденности, повторяющимся эпизодам, выраженности снижения уровня гликемии крови. В случае определения нормального или повышенного уровня инсулина и С-пептида на фоне гипогликемии в первую очередь следует думать о врожденном гиперинсулинизме. Однако клинические симптомы инсулинорезистентности (черный акантоз, увеличение мягких тканей по типу псевдоакромегалии, гипертрихоз, «вельветовая» кожа, спланхномегалия), наряду с гипергликемическими эпизодами на фоне приемов пищи, являются

основанием для включения в дифференциальный ряд синдромов врожденной инсулинорезистентности, которые, несмотря на редкость, в случае поздней диагностики ведут к метаболическому поражению мозга, необратимой задержке развития и даже, при критической гипогликемии, могут носить жизнеугрожающий характер. В то же время своевременная корректная диагностика и персонализированная относительно каждого пациента такти-

ка оказания помощи ведет к стабилизации состояния метаболизма и предупреждает инвалидизирующие осложнения, о чем должны знать и помнить врачи, осуществляющие первую линию диагностики редких болезней, – педиатры и детские эндокринологи.



Поступила / Received 15.05.2021
Поступила после рецензирования / Revised 25.05.2021
Принята в печать / Accepted 06.06.2021

Список литературы / References

- Hattersley A.T., Greeley S.A.W., Polak M., Rubio-Cabezas O., Njølstad P.R., Mlynarski W. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(27):47–63. <https://doi.org/10.1111/pedi.12772>.
- Kuroda Y., Iwahashi H., Mineo I., Fukui K., Fukuhara A., Iwamoto R. et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia syndrome associated with mutations in the human insulin receptor gene: Report of two cases. *Endocr J*. 2015;62(4):353–362. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ14-0547>.
- Højlund K., Hansen T., Lajer M., Henriksen J.E., Levin K., Lindholm J. et al. A novel syndrome of autosomal-dominant hyperinsulinemic hypoglycemia linked to a mutation in the human insulin receptor gene. *Diabetes*. 2004;53(6):1592–1598. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.6.1592>.
- Huang Z., Li Y., Tang T., Xu W., Liao Z., Yao B. et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia associated with a heterozygous missense mutation of R1174W in the insulin receptor (IR) gene. *Clin Endocrinol*. 2009;71(5):659–665. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03525.x>.
- Longo N., Wang Y., Pasquali M. Progressive Decline in Insulin Levels in Rabson-Mendenhall Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(8):2623–2630. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.8.5902>.
- Атанесян Р.А., Климов Л.Я., Вдовина Т.М., Углова Т.А., Курьянинова В.А., Алавердян Л.С. и др. Случай синдрома Рабсона – Менденхолла у ребенка 13 лет. *Сахарный диабет*. 2015;(1):110–114. <https://doi.org/10.14341/DM20151110-114>.
- Атанесян Р.А., Климов Л.Я., Вдовина Т.М., Углова Т.А., Курьянинова В.А., Алавердян Л.С. et al. Rabson-Mendenhall syndrome in a 13 y.o. child (clinical case). *Sakharomy diabetes = Diabetes Mellitus*. 2015;18(1):110–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM20151110-114>.
- Никитина И.Л., Конопля И.С., Полянская А.А., Лискина А.С., Попова П.В. Характеристика физического и психомоторного развития детей, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом. *Медицинский совет*. 2017;(9):14–20. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-14-20>.
- Nikitina I.L., Konoplya I.S., Polyanskaya A.A., Liskina A.S., Popova P.V. Characterization of psychological and physical development in children of gestation diabetes pregnancies. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(9):14–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-14-20>.
- Rabson S.M., Mendenhall E.N. Familial hypertrophy of pineal body, hyperplasia of adrenal cortex and diabetes mellitus; report of 3 cases. *Am J Clin Pathol*. 1956;26(3):283–290. <https://doi.org/10.1093/ajcp/26.3.283>.
- Moreira R.O., Zagury R.L., Nascimento T.S., Zagury L. Multidrug therapy in a patient with Rabson-Mendenhall syndrome. *Diabetologia*. 2010;53(11):2454–2455. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1879-5>.
- Regan F.M., Williams R.M., McDonald A., Umpleby A.M., Acerini C.L., O'Rahilly S. et al. Treatment with recombinant human insulin-like growth factor (rhIGF)-I/rhIGF binding protein-3 complex improves metabolic control in subjects with severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2113–2122. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2088>.
- Carmony D., Ladsaria S.S., Buikema R.K., Semple R.K., Greeley S.A. Successful rhIGF1 treatment for over 5 years in a patient with severe insulin resistance due to homozygous insulin receptor mutation. *Diabet Med*. 2016;33(3):e8–e12. <https://doi.org/10.1111/dme.12884>.
- Bailey T.S., Wallace J.F., Pardo S., Warchal-Windham M.E., Harrison B., Morin R., Christiansen M. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-Enabled Blood Glucose Monitoring System that Links to a Smart Mobile Device. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(4):736–743. <https://doi.org/10.1177/1932296816680829>.

Информация об авторах:

Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования, заведующая научно-исследовательской лабораторией детской эндокринологии Института эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197371, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>; nikitina0901@gmail.com

Тодиева Анастасия Михайловна, к.м.н., ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования, заведующая отделением педиатрии и медицинской реабилитации для детей №2, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197371, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; kislorod83@gmail.com

Лискина Анастасия Сергеевна, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории детской эндокринологии Института эндокринологии, врач – детский эндокринолог, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197371, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; anastoz@mail.ru

Плакшина Анна Олеговна, врач – детский эндокринолог, старший лаборант кафедры детских болезней Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197371, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; plaksina_ao@almazovcentre.ru

Петрова Наталья Александровна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования, заведующая научно-исследовательской лабораторией физиологии и патологии новорожденных, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197371, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; petrova_na@almazovcentre.ru

Леонова Ирина Александровна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования, заведующая научно-исследовательской лабораторией диагностики и лечения патологии детского возраста, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197371, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; leonova_ia@mail.ru

Кудряшова Елена Константиновна, к.м.н., научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории детской эндокринологии Института эндокринологии, врач-генетик, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197371, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; aksi-lena@rambler.ru

Костарева Анна Александровна, д.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, доцент кафедры внутренних болезней Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197371, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; kostareva_aa@almazovcentre.ru

Васильева Юлия Игоревна, врач – клинический ординатор кафедры детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197371, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; yul49910018@yandex.ru

Information about the authors:

Irina L. Nikitina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Diseases, Head of the Research Laboratory of Pediatric Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>; nikitina0901@gmail.com

Anastasia M. Todieva, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at the Department of Childhood Illnesses, Medical Education Institute, Head of Pediatrics and Medical Rehabilitation Department for Children No. 2, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; kislrod83@gmail.com

Anastasia S. Liskina, Researcher at the Research Laboratory of Pediatric Endocrinology of the Institute of Endocrinology, pediatric endocrinologist, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; anastoz@mail.ru

Anna O. Plaksina, Pediatric Endocrinologist, Research Technician, Department of Pediatric Diseases, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; plaksina_ao@almazovcentre.ru

Natalya A. Petrova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Childhood Illnesses, Medical Education Institute, Head of the Research Laboratory of Physiology and Pathology of Newborns, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; petrova_na@almazovcentre.ru

Irina A. Leonova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Childhood Illnesses, Medical Education Institute, Head of Pediatric Pathology Diagnostic and Treatment Research Laboratory, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; leonova_ia@mail.ru

Elena K. Kudryashova, Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Research Laboratory of Pediatric Endocrinology of the Institute of Endocrinology, Geneticist, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; aksi-lena@rambler.ru

Anna A. Kostareva, Dr. Sci. (Med.), Director of the Institute of Molecular Biology and Genetics, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; kostareva_aa@almazovcentre.ru

Julia I. Vasilyeva, Resident at the Department of Childhood Illnesses, Faculty of Medicine, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; yul49910018@yandex.ru

Подходы к профилактике антибиотик-ассоциированной диареи у детей

Н.Л. Пахомовская✉, <https://orcid.org/0000-0002-2258-8859>, chexonte76@mail.ru

О.Ф. Татьяна, olgatatyanina@gmail.com

Т.Ю. Лазарева, lazareva_tanya87@mail.ru

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

Резюме

Частота развития антибиотик-ассоциированной диареи, по данным различных авторов, колеблется от 5 до 39% случаев и зависит от возраста пациента и других сопутствующих факторов. Причиной возникновения антибиотик-ассоциированной диареи может быть любой антибиотик независимо от лекарственной формы и способа введения препарата. В детской популяции распространенность антибиотик-ассоциированной диареи варьирует от 6 до 70%. Актуальной проблемой является развитие данного заболевания на фоне проведения курса эрадикационной терапии *H. pylori*, что значительно затрудняет переносимость и приверженность терапии.

В статье представлены современные данные о патогенезе и факторах риска антибиотик-ассоциированной диареи у детей. Клиническая картина заболевания варьирует от идиопатического энтерита до антибиотик-ассоциированной диареи, обусловленной *Cl. difficile* – псевдомембранозного колита.

Главный принцип лечения антибиотик-ассоциированной диареи – отмена антибактериального препарата, который вызвал развитие диареи, или снижение его дозы (если позволяет течение заболевания). В комплексном лечении используют сорбенты, проводят коррекцию водно-электролитного баланса. Применение пробиотиков представляется вполне логичным для лечения и профилактики антибиотик-ассоциированной диареи с точки зрения патогенеза данного состояния. Для коррекции дисбиоза применяют препараты, направленные на поддержание и восстановление количественного и качественного состава кишечной микробиоты.

С учетом современных рекомендаций представлены основные группы препаратов (пробиотики, пребиотики, синбиотики), используемых для коррекции микробиоценоза кишечника. Рассмотрен механизм действия пробиотиков и механизмы их влияния на кишечную микрофлору. Представлены основные требования к штаммам бактерий, которые входят в состав пробиотических препаратов.

С учетом позиций доказательной медицины приводятся результаты рандомизированных клинических исследований и метаанализов, подтверждающих необходимость включения пробиотических комплексов в схемы лечения антибиотик-ассоциированной диареи. Рассматриваются клинические эффекты штаммов *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Streptococcus spp.* и *Lactococcus spp.* на микробиоту пищеварительного тракта.

Отдельно обсуждается роль синбиотика, содержащего в одной капсуле 9 пробиотических штаммов в количестве $4,5 \times 10^9$ КОЕ и пребиотический компонент фруктоолигосахариды, в профилактике лечения антибиотик-ассоциированной диареи у детей. Результаты микробиологических исследований подтвердили наличие микроорганизмов родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* в продукте, причем содержание бактерий в одной дозе комплекса составило не менее 2×10^{10} КОЕ.

Ключевые слова: микробиота, дети, антибиотик-ассоциированная диарея, псевдомембранозный колит, пробиотики, синбиотики

Для цитирования: Пахомовская Н.Л., Татьяна О.Ф., Лазарева Т.Ю. Подходы к профилактике антибиотик-ассоциированной диареи у детей. *Медицинский совет*. 2021;(17):283–292. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-1>.

Конфликт интересов: Статья подготовлена при поддержке АО «АЛИУМ», которому была предоставлена возможность ознакомиться с предварительной версией этой публикации на предмет фактической точности. При этом авторы несут полную ответственность за окончательное содержание и интерпретацию.

Approaches to prevention of antibiotic-associated diarrhea in children

Nadezhda L. Pakhomovskaia✉, <https://orcid.org/0000-0002-2258-8859>, chexonte76@mail.ru

Olga F. Tatyana, olgatatyanina@gmail.com

Tatyana Yu. Lazareva, lazareva_tanya87@mail.ru

National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovskiy Ave., Moscow, 119296, Russia

Abstract

The incidence of antibiotic-associated diarrhea, according to various authors, ranges from 5 to 39% and depends on the patient's age and other contributing factors. Antibiotic-associated diarrhea can be caused by any antibiotic, regardless of dosage form or route of administration. In the pediatric population, the prevalence of antibiotic-associated diarrhea ranges from 6 to 70%. An urgent problem is the development of this disease against the background of a course of *H. pylori* eradication therapy, which significantly complicates tolerance and adherence to therapy.

This article presents current data on the pathogenesis and risk factors of antibiotic-associated diarrhea in children. The clinical

picture ranges from idiopathic enteritis to antibiotic-associated diarrhea caused by *Cl. difficile* - pseudomembranous colitis. The main principle of antibiotic-associated diarrhea treatment is cancellation of the antibacterial medicine that caused the diarrhea, or reducing its dose (if the course of the disease allows it). In complex treatment sorbents are used, correction of water-electrolyte balance is carried out. The use of probiotics seems quite logical for the treatment and prevention of antibiotic-associated diarrhea in terms of the pathogenesis of this condition. To correct dysbiosis, drugs are used to maintain and restore the quantitative and qualitative composition of the intestinal microbiota.

Taking into account modern recommendations the main groups of drugs (probiotics, prebiotics, synbiotics) used for correction of intestinal microbiocenosis are presented. The mechanism of action of probiotics and mechanisms of their effect on intestinal microflora are considered. The basic requirements for bacterial strains that are part of the probiotic drugs are presented.

The results of various randomized clinical trials and meta-analyses confirming the necessity of including probiotic complexes in antibiotic-associated diarrhea treatment regimens are presented from an evidence-based medicine perspective. The clinical effects of strains of *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Streptococcus spp.* and *Lactococcus spp.* on the digestive tract microbiota are considered. The role of a synbiotic containing 9 probiotic strains of 4.5×10^9 CFU in one capsule and the prebiotic component fructooligosaccharides in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children is discussed separately. The results of microbiological studies confirmed the presence of microorganisms of genera *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* in the product, and the content of bacteria in one dose of the product was not less than 2×10^{10} CFU.

Keywords: microbiota, children, antibiotic-associated diarrhea, pseudomembranous colitis, probiotics, synbiotics

For citation: Pakhomovskaia N.L., Tatyana O.F., Lazareva T.Yu. Approaches to prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):283–292. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-1>.

Conflict of interest: The article was prepared with the support of ALIUM JSC, which was given the opportunity to review a preliminary version of this publication for factual accuracy. The authors take full responsibility for the final content and interpretation

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире антибактериальные препараты широко используются в педиатрии. Открытие пенициллина А. Флемингом в 1928 г. помогло справиться с большинством древнейших инфекций, таких как сифилис, гангрена и туберкулез, а широкое внедрение антибиотиков в медицинскую практику с начала 40-х гг. прошлого века позволило кардинально решить проблему лечения и смертности от инфекционной патологии. Однако частое и порой необоснованное назначение антибактериальных препаратов нередко приводит к снижению их эффективности и осложнениям.

Результатом широкого использования антибиотиков в настоящее время стало две важных проблемы: быстрое формирование антибиотикорезистентности чувствительных штаммов микроорганизмов и негативное влияние препаратов на кишечную микробиоту. Отрицательное воздействие антибактериальных препаратов на микробиоту пищеварительного тракта может проявляться клиническими симптомами разной степени тяжести от антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) до развития псевдомембранозного колита [1].

Назначая антибиотики, педиатр должен учитывать не только особенности их противомикробного действия, показания и противопоказания к применению, но и побочные эффекты. Среди современных антибактериальных препаратов весьма сложно найти такие, которые не оказывали бы нежелательного действия на микрофлору пищеварительного тракта. Диарея при приеме антибиотиков – частое и нередко неизбежное явление. Антибиотики становятся причиной каждого четвертого случая диареи,

вызванной приемом лекарственных препаратов [2]. При этом диарея может появиться спустя 2 мес. после приема пробиотиков [3].

ЭТИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕЗ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ

Согласно определению ВОЗ, антибиотик-ассоциированная диарея – это не связанная с другими причинами диарея, определяемая как три и более эпизода неоформленного стула в течение минимум двух дней подряд, развившаяся на фоне приема антибиотиков или в течение 8 нед. после завершения курса антибактериальной терапии [4]. Следует помнить, что риск ААД, обусловленный *C. difficile*, сохраняется в течение 3 мес. Частота развития ААД, по данным различных авторов, колеблется от 5 до 39% случаев и зависит от возраста пациента и других сопутствующих факторов [5], в 20–25% случаев заболевание развивается в стационарах [1]. Важно отметить, что причиной возникновения ААД может быть любой антибиотик независимо от лекарственной формы и способа введения препарата (*табл.*) [6].

На фоне применения аминогликозидов, пенициллинов, цефалоспоринов (в частности, цефиксима) отмечается наиболее высокая частота развития ААД [4]. Таким образом, среди индукторов ААД у детей лидируют производные пенициллина и цефалоспорины, что обусловлено их широким применением в педиатрии.

В детской популяции распространенность ААД варьирует от 6 до 70%, такой широкий диапазон можно объяснить разными географическими регионами, в которых проводились исследования, различиями в критериях диагноза ААД,

● **Таблица.** Частота развития антибиотик-ассоциированной диареи при приеме антибактериальных препаратов различных групп

● **Table.** Frequency of antibiotic-associated diarrhea when taking antibiotic drugs from different groups

Группа антибактериальных препаратов	Частота развития ААД (%)
Фторхинолоны	2–6 %
Амоксициллин/клавулат	23–71%
Макролиды	8–16%
Цефалоспорины	9–43%

неоднородными возрастными группами, а также видом используемых препаратов и продолжительностью антибактериальной терапии [6]. При этом ААД чаще всего развивается у новорожденных и детей в возрасте до 6 лет, что связано с процессами становления кишечной микрофлоры. Одной из актуальных проблем является развитие ААД у детей старшего возраста на фоне проведения курса эрадикационной терапии *H. pylori*, что значительно снижает переносимость и приверженность терапии. Частота развития диареи на фоне проведения антихеликобактерной терапии достаточно высока и составляет 30–40%, по данным некоторых исследований, она достигает 67–80% [7]. Нередко развитие нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта является причиной преждевременной отмены эрадикационной терапии [7].

Чаще клинические симптомы появляются сразу или в первые дни начала лечения, но могут быть отложенными во времени и возникать через несколько недель после прекращения приема антибактериальных препаратов, что требует внимания при выяснении анамнеза болезни и диктует необходимость проведения дифференциальной диагностики с острыми гастроэнтеритами другой этиологии. Нарушения микрофлоры кишечника после стандартного курса антибактериальной терапии, по данным различных исследований, могут сохраняться от 6 мес. до 2 лет [8–10].

К факторам риска развития ААД относятся:

- продолжительность антибактериальной терапии более 3 дней, несоблюдение режима приема антибиотиков;
- возраст до 5 лет и старше 65 лет;
- два и более хронических заболеваний или наличие воспалительного заболевания кишечника;
- длительный прием ингибиторов протонной помпы (например, омепразол);
- лечение препаратами, подавляющими иммунитет (азатиоприн, метотрексат)
- лечение химиопрепаратами или иммуносупрессорами [5, 6–11]

Основные механизмы развития ААД – это нарушение в первую очередь метаболической активности и состава микрофлоры кишечника, а также прямое воздействие антибиотика на его слизистую оболочку. На фоне антибактериальной терапии меняется состав микробиоты пищеварительного тракта, что может способствовать росту патогенных микроорганизмов, например *C. difficile*. Кроме того,

неспецифические изменения микрофлоры могут приводить к уменьшению всасывания некоторых углеводов и желчных кислот. Примером воздействия антибиотика на слизистую кишечника может быть раздражающее действие клавулановой кислоты в составе антибактериальных препаратов, что приводит к возникновению функциональных нарушений и способствует развитию диареи [12].

Выделяют несколько основных типов ААД:

Осмотическая (гиперосмолярная) диарея развивается за счет нарушения метаболизма углеводов вследствие снижения количества анаэробов в полости толстого кишечника. Помимо этого, причиной может стать неполное всасывание некоторых антибиотиков или их метаболитов, а также их прямое токсическое воздействие на слизистую оболочку кишечника, что вызывает мальабсорбцию.

Гипермоторная диарея развивается за счет нарушения моторики желудочно-кишечного тракта. Этот тип диареи характерен для макролидов, клавулановой кислоты и бета-лактамов антибиотиков.

Секреторная диарея развивается за счет нарушения энтерогепатической циркуляции желчных кислот на фоне приема клиндамицина, ампициллина.

Отдельно стоит отметить нарушения качественного и количественного состава микрофлоры кишечника, которые сопровождаются снижением защитных функций слизистой оболочки кишечника, что способствует росту патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (*Clostridium spp.*, *Candida spp.*, *Salmonella spp.*, *Staphylococcus aureus*) [6].

Наибольшую опасность представляет ААД, вызванная бактерией *C. difficile*, которая отличается тяжестью течения. Бессимптомное носительство *C. difficile* обнаружено у 3% взрослых и 50–70% новорожденных [13]. По данным некоторых авторов, *C. difficile* присутствует в кишечнике каждого пятого человека, не вызывая симптомов [13]. С этой бактерией конкурируют другие микроорганизмы пищеварительного тракта, препятствуя ее избыточному росту. На фоне антибактериальной терапии меняется микробный пейзаж кишечника, происходит подавление нормальной микрофлоры, в частности резкое снижение количества нетоксигенных *Clostridium spp.*, и избыточное, а иногда лавинообразное размножение *C. difficile*. Свое патологическое действие микроорганизм оказывает за счет продукции в просвете кишечника токсинов А и В. Токсины вызывают воспаление напрямую, повреждая клетки слизистой оболочки кишечника, и усиливают выброс жидкости в просвет кишки (токсин действует как осмотическое слабительное). Сообщается о появлении особо опасного штамма бактерии (NAP1/027), выделяющего бинарный токсин, который приблизительно в 10 раз сильнее действует на кишечную стенку [14].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ

Клиническая картина ААД варьирует от идиопатического энтерита, который связывают с активацией группы условно-патогенных микроорганизмов на фоне подавления метаболической активности нормальной микрофлоры

тонкой кишки, до патоген-специфической ААД (антибиотик-ассоциированный колит), связанной с *C. difficile*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella oxytoca*. Считается, что патогенез ААД, развившийся в первые трое суток от начала приема антибактериального препарата, обусловлен метаболическими расстройствами, а развитие ААД в более поздние сроки – колонизацией кишечника условно-патогенными штаммами бактерий [15].

Наиболее грозным является вариант ААД, ассоциированный с *C. difficile*, и его крайнее проявление – псевдомембранозный колит. При диарее, ассоциированной с *C. difficile*, токсины А и В вызывают повреждение кишечной стенки и воспаление в ней вследствие нарушения кишечного эпителиального барьера, индукции провоспалительных цитокинов, апоптоза и некроза эпителиоцитов [16]. Среди всех случаев диареи на фоне терапии антибактериальными препаратами не более 10–20% связаны с инфекцией *C. difficile*. Ранее в амбулаторных условиях истинная *C. difficile*-ассоциированная диарея встречалась нечасто, тогда как в настоящее время частота встречаемости амбулаторных случаев возросла до 40% [12].

При ААД, ассоциированной с *C. difficile*, в 20% случаев клинические проявления проходят сами после отмены антибиотика, у остальных диарея и другие симптомы сохраняются [17]. В группе риска по развитию *C. difficile*-ассоциированной диареи находятся стационарные больные, особенно пациенты хирургических, нефрологических детских отделений. Необходимо учитывать преморбидный фон у детей, принимающих антибиотики, а также наличие сопутствующей патологии – кишечной непроходимости различного генеза, хронических воспалительных заболеваний кишечника, стафилококковой инфекции, врожденных и приобретенных иммунодефицитов, оперативных вмешательств на органах брюшной полости.

Псевдомембранозный колит – серьезное состояние, смертность при нем составляет не менее 10%. При развитии псевдомембранозного колита болезнь проявляется сильными болями в животе схваткообразного или постоянного характера, лихорадкой, обильной водянистой диареей с частотой стула до 10–20 раз в сутки, часто с примесью крови. В клиническом анализе крови – нейтрофильный лейкоцитоз. При проведении колоноскопического исследования визуализируются типичные псевдомембраны – желтовато-белые пленчатые наложения фибрина на слизистой оболочке толстой кишки.

Некоторые авторы предлагают термин *mild illness* («легкое недомогание») – комплекс любых проявлений диареи и других симптомов, которые не укладываются в классическое проявление ААД. В русскоязычной литературе аналогом этого термина может быть термин «дисбиоз кишечника» [18].

ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ

При появлении у пациента симптомов ААД главный принцип лечения – отмена антибактериального препарата, который вызвал развитие диареи или снижение его

дозы, если позволяет течение заболевания, по поводу которого проводится антибактериальная терапия (АБТ) [4]. В комплексном лечении ААД используют сорбенты, проводят коррекцию водно-электролитного баланса [4, 16].

В настоящее время при развитии ААД, ассоциированной с *C. difficile*, в арсенале врачей не так много способов борьбы с инфекцией. Однозначно эффективны только метронидазол, ванкомицин (его в этом случае дают только внутрь, а не внутривенно) и фидаксомицин (не зарегистрирован в России) [19].

Несмотря на то что в амбулаторных условиях многие случаи ААД имеют благоприятное течение и чаще всего самостоятельно разрешаются после прекращения применения антибиотиков, многие эксперты склоняются к целесообразности профилактического и в ряде случаев лечебного назначения препаратов, содержащих живые микроорганизмы, положительно влияющие на состав микробиоты кишечника [16].

ПРОБИОТИЧЕСКИЕ МИКРООРГАНИЗМЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ

Применение пробиотиков для лечения и профилактики ААД представляется вполне логичным с точки зрения патогенеза данного состояния. Для коррекции дисбиоза применяют препараты, действие которых направлено на поддержание и восстановление количественного и качественного состава кишечной микрофлоры. С этой целью используются пробиотики, пребиотики и синбиотики.

На сегодняшний день ВОЗ предлагает следующее определение: «Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах оказывают благотворное влияние на состояние здоровья хозяина». Термин «пробиотик» должен использоваться применительно к живым бактериям, которые показали положительное влияние на состояние здоровья в контролируемых клинических исследованиях на человеке [1, 20].

Пробиотики могут содержаться в пищевых продуктах (например, в кисломолочных), являться составной частью биологически активных добавок (БАД) или иметь статус лекарственного препарата.

Нарушения микробиоценоза кишечника связаны с угнетением иммунобиологической защиты организма, его аллергизацией, хронической интоксикацией, повышением восприимчивости к инфекционным заболеваниям. По мнению исследователей, дисбиозы способствуют затяжному рецидивирующему течению заболеваний, развитию осложнений [16]. При длительно существующем дисбалансе кишечной микрофлоры развиваются изменения слизистой оболочки, липопротеинов межклеточных мембран эпителиоцитов, образуются тканевые антигены.

Пробиотики действуют на кишечную микробиоту, влияя на иммунную систему кишечника, взаимодействуя с симбиотическими или потенциально патогенными микробами, генерируя продукты метаболического обмена. В результате этого взаимодействия отмечается формирование антагонизма с потенциальными патогенами,

улучшение среды в просвете кишечника, укрепление барьера кишечной стенки, развитие отрицательной обратной связи с воспалением и формирование иммунного ответа на антигенные вызовы.

Действие пробиотиков осуществляется на трех уровнях:

- 1) в просвете кишечника (конкуренция с патогенной и условно-патогенной микрофлорой);
- 2) на уровне кишечного эпителия (повышение эффективности защитного кишечного барьера);
- 3) на уровне лимфатической системы кишечника (иммуномодулирующее действие).

Пробиотики представлены короткоживущими микроорганизмами, не успевающими колонизировать пищеварительный тракт, через неделю после прекращения приема препарата бактерии из пробиотиков не обнаруживаются в микрофлоре ЖКТ. Это обстоятельство объясняет, почему необходимо принимать пробиотики в течение длительного времени для того, чтобы получить долгосрочный положительный клинический эффект. Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) рекомендует применение пробиотиков (некоторые штаммы *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus rhamnosus*) в течение не менее трех месяцев для профилактики *C. Difficile*-ассоциированной болезни [16].

Состав пробиотиков различен (монокультура или комбинация из нескольких видов микроорганизмов), поэтому большое значение имеет конкретный выбор пробиотического комплекса. Учитывая вариабельность микробного пейзажа пищеварительного тракта, очевидно, что эффективность пробиотика напрямую связана с количеством микробных штаммов. Чем больше штаммов бактерий в препарате, тем выше его эффективность.

В 2016 г. рабочей группой Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) в практических рекомендациях по профилактике ААД при наличии у пациента факторов риска развития ААД указана необходимость использования пробиотиков, в частности *L. rhamnosus* и *S. Boulardii* [21].

Эксперты Всемирной гастроэнтерологической организацией (WGO) в практических рекомендациях, опубликованных в 2017 г., отмечают убедительные доказательства эффективности пробиотиков для профилактики ААД на фоне антибактериальной терапии у детей и взрослых. Согласно этим рекомендациям, среди бактерий, показавших свою эффективность, выделяют несколько штаммов *Lactobacillus acidophilus*, продукты с *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* и др. Для профилактики диареи, ассоциированной с *C. difficile* (в т. ч. для профилактики рецидивов заболевания), рекомендуются пробиотики, содержащие штаммы *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium spp.*, а также пребиотик олигофруктозу [22].

В 2017 г. был опубликован метаанализ 19 клинических исследований, выводы которого показали, что применение пробиотиков для профилактики ААД достоверно более эффективно, если пробиотики назначаются как можно раньше с момента приема первой дозы антибиотика. При этом отмечено снижение профилактической

эффективности пробиотиков с каждым днем задержки назначения препаратов на фоне применения антибиотиков ($p = 0,04$) [23]. В ряде исследований применение пробиотиков начинали с первых дней АБТ и продолжали до месяца после ее завершения [24, 25].

Положительный эффект от приема пробиотиков на фоне эрадикационной терапии *H. pylori* подтвержден в клинических исследованиях. В последнее десятилетие опубликованы несколько метаанализов, в которых изучены положительные эффекты пробиотиков на эффективность эрадикации и частоту возникновения нежелательных реакций на фоне антибактериальной терапии, а также влияние пробиотиков на улучшение комплаентности пациентов. Что касается длительности применения пробиотиков в схемах эрадикационной терапии, то только в одном метаанализе подчеркнута необходимость использовать пробиотики более 2 нед. [26]. Таким образом, было установлено, что использование пробиотиков при проведении эрадикации *H. pylori* приводит к повышению эффективности лечения и уменьшению частоты побочных эффектов, сопровождающих назначение антибактериальных препаратов [27–31].

Кокрейновский обзор 2019 г., включавший результаты 33 исследований, показал, что прием пробиотиков снижал относительный риск развития ААД у детей на 55% в сравнении с группой контроля (ОР = 0,45, 95% ДИ от 0,36 до 0,56) [32]. Полученные результаты были признаны доказательствами умеренной достоверности, оцениваемые пробиотики включали *Bacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium butyricum*, *Lactobacilli spp.*, *Lactococcus spp.*, *Leuconostoc cremoris*, *Saccharomyces spp.* и *Streptococcus spp.* по отдельности или в комбинации. Анализ подгрупп показал, что высокая доза пробиотика (≥ 5 млрд КОЕ в день) более эффективна, чем низкая (< 5 млрд КОЕ в день) ($p = 0,01$). Ни в одном из 24 исследований ($n = 4415$) не сообщалось о каких-либо серьезных нежелательных явлениях, связанных с пробиотиками. Частота нежелательных явлений в целом была низкой [32].

По данным метаанализа Wanqian 2020 г., в который были включены результаты 36 исследований, пробиотики снижали относительный риск ААД у взрослых пациентов на 38% (ОР = 0,62; 95% ДИ от 0,51 до 0,74). При этом пробиотики (преимущественно *Lactobacillus*, *Saccharomyces*, *Bifidobacterium* и *Streptococcus*) использовали одновременно с антибиотиками, а также продлевали их прием от 2 до 28 дней после завершения антибактериальной терапии [24].

Важно напомнить о *C. difficile*-ассоциированной диарее и ее наиболее тяжелом осложнении – псевдомембранозном колите. Ограниченный набор лекарств для лечения клостридиальной инфекции и тяжесть течения заболевания являются проблемой в современной медицине, кроме того, заболевание характеризуется высокой частотой рецидивов. Вследствие этого продолжается постоянный поиск терапевтических альтернатив для профилактики диареи, ассоциированной с *C. difficile*, в т. ч. попытки подавления роста *C. difficile* с помощью пробиотиков. Ряд исследований подтверждает, что различные штаммы пробиотиков и пребиотические субстраты повышают устойчивость к колонизации против *C. difficile* [33].

По данным Кокрейновского обзора 2017 г., включавшего 31 рандомизированное клиническое исследование (РКИ), применение пробиотиков для профилактики диареи, связанной с *C. difficile*, снижает относительный риск псевдомембранозного колита на 60% (ОР = 0,40, 95% ДИ от 0,30 до 0,52; GRADE = умеренный) у взрослых и детей [34]. При этом применение пробиотиков в первые двое суток от начала антибактериальной терапии приводит к более значимому снижению риска инфекции, вызванной *C. difficile* (ОР = 0,32), по сравнению с более поздним назначением (ОР = 0,70, $p = 0,02$) [23]. Пробиотики часто используются не только для профилактики, но и в схемах лечения инфекции, вызванной *C. difficile* как дополнение к антибиотикотерапии (ванкомицин и метронидазол) с целью предотвращения рецидивов заболевания [16].

Согласно клиническим рекомендациям «Ассоциации колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике *C. difficile*-ассоциированной диареи 2017 г., применение пробиотиков значительно снижает заболеваемость ААД и может являться перспективным средством для лечения и профилактики. *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus* GG и пробиотические смеси обладают профилактическим действием и могут помочь предотвратить развитие *C. difficile*-ассоциированной диареи [35].

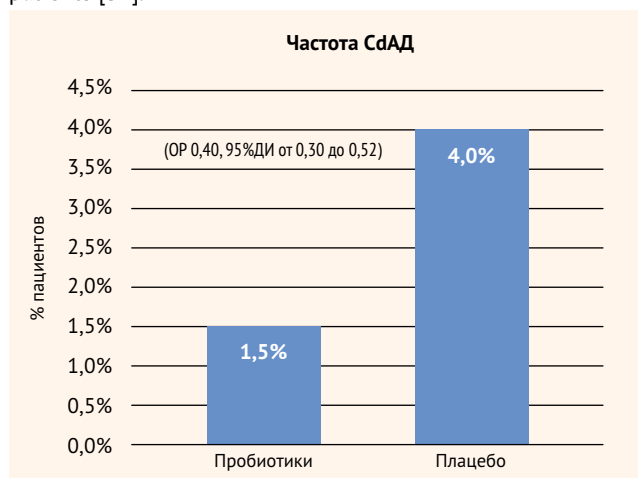
Помимо пробиотиков, для здоровья человека важны пребиотики – неперевариваемые вещества, которые способны влиять на организм хозяина путем селективного стимулирования роста или активности бифидо- и лактобактерий – представителей защитной микробиоты кишечника. Пребиотики – это диетарные вещества, в основном состоящие из некрахмальных полисахаридов и олигосахаридов. Пребиотики служат источником питания для полезных представителей микрофлоры и опосредованно положительно влияют на состояние здоровья человека. Самые распространенные пребиотики – олигофруктоза, инулин, галактоолигосахариды, фруктоолигосахариды, лактулоза, олигосахариды грудного молока.

В настоящее время все большее распространение получают синбиотики – инновационные и, как следствие, более эффективные препараты для восстановления микрофлоры пищеварительного тракта. Синбиотики – это продукты, содержащие как пробиотики, так и пребиотики, оказывающие положительное влияние на состояние здоровья благодаря свойствам обоих составляющих, взаимно потенцирующих положительные эффекты друг друга, что делает их использование высокоэффективным для коррекции дисбиоза кишечника [36].

Эффективность пробиотических микроорганизмов в составе синбиотиков была продемонстрирована даже у тяжелых госпитализированных пациентов. В ретроспективном исследовании было показано, что у пациентов, получавших синбиотики (*Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus casei* и галактоолигосахариды), после госпитализации частота развития энтеритов, по сравнению с контрольной группой, была в 5 раз ниже ($p < 0,05$). Отношение шансов без диареи в течение первых 28 дней для группы синбиотиков, по сравнению с контролем, составило 4,354 (95% ДИ от 2,407 до 7,877; $p < 0,001$) (рис.) [37].

● **Рисунок.** Частота развития энтеритов у тяжелых госпитализированных пациентов [37]

● **Figure.** Frequency of enteritis in severe hospitalized patients [37].



Синбиотики способствуют восстановлению и нормализации кишечной микрофлоры и у детей. Содержащиеся в их составе лактобактерии подавляют рост патогенной микрофлоры, обеспечивая тем самым защитную функцию организма и укрепляя иммунитет, а бифидобактерии участвуют в синтезе белков, аминокислот и витаминов.

В настоящее время существует множество средств, содержащих пробиотические штаммы. Современный синбиотик Максилак® содержит в одной капсуле 9 пробиотических штаммов в количестве $4,5 \times 10^9$ КОЕ и пребиотический компонент фруктоолигосахариды. Результаты микробиологических исследований подтвердили наличие микроорганизмов родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* в продукте, причем содержание бактерий в одной дозе препарата составило не менее 2×10^{10} КОЕ. Посторонних бактерий в составе препарата выявлено не было [38].

Lactobacillus spp. Синбиотик Максилак® содержит лактобактерии *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. Casei*, *L. Lactis*. Лактобактериям посвящен систематический обзор данных 59 РКИ, оценивающих их влияние на предотвращение ААД. Исследователям удалось определить несколько пробиотических продуктов, эффективность которых при ААД доказана не менее чем в 2 РКИ. Среди них смесь 3 штаммов лактобактерий (*L. acidophilus* + *L. casei* + *L. rhamnosus*) и пробиотик на основе одного штамма *L. casei*. Данные пробиотические продукты в дозе $10^7 - 10^{10}$ КОЕ/сут оказывали превентивное действие в случае их приема с первого или второго дня антибактериальной терапии и далее в течение 1–4 нед. после ее окончания [38].

Установлено, что *L. plantarum* может облегчить диарею, вызванную энтеротоксигенной кишечной палочкой (*E. coli*). В исследованиях были подтверждены некоторые механизмы влияния штаммов *L. plantarum* на патогенез данной диареи: регуляция уровней провоспалительных цитокинов, восстановление баланса кишечной микробиоты и модуляция образования короткоцепочечных жирных кислот [39]. Штаммы *L. lactis* в исследовании in vivo продемонстрировали способность подавлять рост патогенов,

включая *E. coli*, *Serratia spp.*, *Salmonella paratyphi*, *Streptococcus Group-B*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Bacillus subtilis* и *Klebsiella pneumoniae* [40].

Bifidobacterium spp. Синбиотик Максилак® содержит 3 вида бифидобактерий: *B. longum*, *B. breve*, *B. bifidum*. Крупное исследование, в котором изучались 46 штаммов *Bifidobacterium*, показало, что 16 из них обладают высокой антимикробной активностью против потенциальных патогенов. Пробиотики *B. breve* и *B. longum subsp.* в числе прочего были признаны обладающими потенциалом для лечения кишечных расстройств у новорожденных [41]. В исследованиях *in vitro* при совместном культивировании штамма токсигенного *C. difficile* LMG21717 с 4 штаммами *Bifidobacterium* в присутствии различных субстратов пребиотиков было показано, что именно *B. longum* и *B. breve* в присутствии короткоцепочечных фруктоолигосахаридов значительно снижали рост патогена [33]. В ряде исследований было показано, что *B. bifidum* подавляет воспаление кишечника, связанное с действием антибиотиков. Как оказалось, противовоспалительным эффектом обладают полисахариды поверхности клеток *B. bifidum* [42].

Во «Временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» МЗ РФ от 08.02.2021 г. указано, что назначение пробиотиков во время и/или после антибактериальной терапии для профилактики и лечения различных побочных эффектов имеет более чем убедительную доказательную базу¹. Как правило, в качестве пробиотиков используются препараты, содержащие различные виды и штаммы бифидобактерий и лактобактерий (в т.ч. МНН: Бифидобактерии бифидум и Бифидобактерии бифидум + Лактобактерии плантарум). Важно подчеркнуть, что применение пробиотиков для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи достоверно более эффективно, если они назначаются как можно раньше с момента приема первой дозы антибиотика.

Streptococcus spp. и Lactococcus spp. Синбиотик Максилак® содержит штамм *Streptococcus thermophilus*. Исследование применения *L. lactis* и *S. thermophilus* для профилактики ААД у младенцев показало значимые различия (почти в 2 раза) по частоте развития ААД у детей, получавших смесь с пробиотиками, по сравнению с теми, кто получал обычную детскую смесь [43]. При оценке взаимодействия между *S. thermophilus* и *C. difficile* был продемонстрирован дозозависимый бактерицидный эффект супернатантов *S. thermophilus* в отношении *C. difficile*, который исследователи связали с действием молочной кислоты. Штамм *S. thermophilus* значительно увеличивал уровни лактата в просвете слепой кишки мышей по сравнению с УФ-облученными *S. thermophilus*. В условиях искусственного инфицирования *C. difficile* мыши, обработанные жизнеспособным *S. thermophilus*, показали на 46% меньшую потерю веса по сравнению с необработанными контрольными животными. Кроме того, у них была отмечена меньшая частота диареи, а в содержимом слепой кишки определялись более низкие уровни токсина [44].

Пребиотик в виде фруктоолигосахаридов, входящий в состав капсул Максилак®, стимулирует быстрое размножение полезных бактерий и тормозит развитие болезнетворных бактерий, а также уменьшает загрязнение кишечника токсинами и улучшает его работу, стимулирует перистальтику и служит для профилактики запоров и диареи [38].

При приеме синбиотиков в результате действия пребиотического компонента происходит не только эффективное заселение полезными бактериями пищеварительного тракта, но и стимуляция собственной микрофлоры организма за счет создания благоприятных условий для размножения представителей нормальной микрофлоры.

ОБСУЖДЕНИЕ

Следует уточнить, что в исследовании *in vitro* консорциум бактерий содержимого капсул Максилак® продемонстрировал устойчивость к антибиотикам из группы бета-лактамов (имипенему, цефтазидиму, цефазолину, амоксициллину) и офлоксацину, что говорит о возможности применения данного состава (Максилак®) при приеме соответствующих антибиотиков [39].

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлено большое количество пробиотических продуктов в разных формах: лекарственные препараты, БАД, продукты питания. Клиницисты сталкиваются с непростой задачей при выборе наиболее подходящего пробиотика. Помимо наличия пробиотических микроорганизмов с доказанной эффективностью, немаловажную роль играет наличие или отсутствие в составе продукта пребиотического компонента. Кроме того, необходимо обращать внимание на форму выпуска продукта: так, например, капсулы с лиофилизатами бактерий сохраняют наибольшую концентрацию жизнеспособных бактерий к концу срока годности (по сравнению с молочными продуктами), а капсулы с кишечнорастворимой оболочкой демонстрируют наибольшую выживаемость штаммов в ЖКТ [45].

Запатентованная технология защиты капсулы Максилак® предохраняет бактерии от кислого содержимого желудочного сока, солей желчи и пищеварительных ферментов. Благодаря данной технологии большая часть пробиотических бактерий попадает в кишечник, а не инактивируется в желудке, что положительно сказывается на восстановлении кишечной микрофлоры. Лакто- и бифидобактерии попадают непосредственно к очагу заболевания, где и начинают действовать [38]. Также данная технология делает возможным хранение препарата при комнатной температуре [46].

Очевидно, что важным требованием к пробиотикам является устойчивость к действию антибактериальных препаратов, т. к. рациональным является совмещение антимикробной терапии именно с устойчивыми к антибактериальным препаратам пробиотическими штаммами. Штаммы бактерий, обладающие природной устойчивостью к антибиотикам, разрешены для использования в составе пробиотиков [47]. Однако в отдельных публикациях авторы высказывают настороженное отношение к подобному применению пробиотических штаммов и озабоченность воз-

¹ Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) МЗ РФ от 08.02.2021 г. Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%AO_COVID-19_\(v.10\).pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%AO_COVID-19_(v.10).pdf).

можной ролью молочнокислых бактерий в распространении генов лекарственной устойчивости как при конъюгации, так и другими механизмами (трансформацией или трансдукцией), которые трудны для изучения в контролируемых лабораторных условиях. В связи с важностью данной проблемы, был создан специальный проект ЕС Biosafety Evaluation of Probiotic Lactic Acid Bacteria Used for Human Consumption, в рамках которого было изучено 473 штамма родов *Lactobacillus* и *Pediococcus*, однако прямых доказательств конъюгативной передачи генов резистентности к антимикробным препаратам получено не было [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, целесообразность применения пробиотиков и синбиотиков у детей для профилактики и лечения ААД, в т. ч. связанных с *C. difficile*, подтверждается как отдель-

ными клиническими исследованиями, так и рядом метаанализов. При выборе оптимального пробиотика необходимо учитывать целый ряд факторов, способных в конечном итоге повлиять на результаты лечения: наличие эффективных штаммов, включение пребиотика, форму выпуска (лиофилизат, капсулы с кишечнорастворимой оболочкой), позволяющую доставить в кишечник наибольшее число жизнеспособных микроорганизмов, а также резистентность штаммов к различным антибиотикам. Также необходимо учитывать правильное оформление упаковки, которая обязательно должна содержать информацию о роде, виде, штамме бактерий, входящих в состав пробиотика, адекватной дозировке (оптимально 10^9 – 10^{10} КОЕ). Всем этим критериям соответствует синбиотик Максилак®.



Поступила / Received 24.04.2021

Поступила после рецензирования / Revised 12.05.2021

Принята в печать / Accepted 15.05.2021

Список литературы

1. Каннер Е.В., Горелов А.В., Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Булгакова И.С. Какие способы профилактики и лечения антибиотик-ассоциированной диареи у детей существуют в настоящее время? *Медицинский совет*. 2020;(1):177–184. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-177-184>.
2. Makins R., Ballinger A. Gastrointestinal side effects of drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2003;2(4):421–429. <https://doi.org/10.1517/14740338.2.4.421>.
3. Beaugerie L., Petit J.-C. Antibiotic-associated diarrhea. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18(2):337–352. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2003.10.002>.
4. Giannelli F.R. Antibiotic-associated diarrhea. *JAAPA*. 2017;30(10):46–47. <https://doi.org/10.1097/01.jaa.0000524721.01579.c9>.
5. Hickson M. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile infection. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011;4(3):185–197. <https://doi.org/10.1177/1756283x11399115>.
6. Захаренко С.М., Андреева И.В., Стецюк О.У. Нежелательные лекарственные реакции со стороны ЖКТ и антибиотикоассоциированная диарея при применении антибиотиков в амбулаторной практике: профилактика и лечение. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(3):196–206. <https://doi.org/10.36488/cm.2019.3.196-206>.
7. Sanches B., Coelho L., Moretzsohn L., Vieira G.Jr. Failure of Helicobacter pylori treatment after regimes containing clarithromycin: new practical therapeutic options. *Helicobacter*. 2008;13(6):572–576. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2008.00649.x>.
8. Jernberg C., Lofmark S., Edlund C., Jansson J.K. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*. 2007;1(1):56–66. <https://doi.org/10.1038/ismej.2007.3>.
9. Löfmark S., Jernberg C., Jansson J.K., Edlund C. Clindamycin-induced enrichment and long-term persistence of resistant Bacteroides spp. and resistance genes. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(6):1160–1167. <https://doi.org/10.1093/jac/dk420>.
10. Dethlefsen L., Huse S., Sogin M.L., Relman D.A. The Pervasive Effects of an Antibiotic on the Human Gut Microbiota, as Revealed by Deep 16S rRNA Sequencing. *PLoS Biol*. 2008;6(11):2383–2400. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060280>.
11. Turck D., Bernet J.P., Marx J., Kempf H., Giard P., Walbaum O. et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(1):22–26. <https://doi.org/10.1097/00005176-200307000-00004>.
12. Högenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1998;27(4):702–710. <https://doi.org/10.1086/514958>.
13. Kyne L., Warny M., Qamar A., Kelly C.P. Asymptomatic carriage of Clostridium difficile and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med*. 2000;342(6):390–397. <https://doi.org/10.1056/nejm200002103420604>.
14. O'Connor J.R., Johnson S., Gerding D.N. Clostridium difficile infection caused by the epidemic BI/NAP1/027 strain. *Gastroenterology*. 2009;136(6):1913–1924. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.02.073>.
15. Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G., Ananthakrishnan A.N., Scott C.R., Peter G.H. et al. Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of Clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(4):478–498. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.4>.
16. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению Clostridium difficile-ассоциированной болезни.
17. Walk S.T., Micic D., Jain R., Lo E.S., Trivedi I., Liu E.W. et al. Clostridium difficile ribotype does not predict severe infection. *Clin Infect Dis*. 2012;55(12):1661–1668. <https://doi.org/10.1093/cid/cis786>.
18. Wiström J., Norrby S.R., Myhre E.B., Eriksson S., Granström G., Lagergren L. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47(1):43–50. <https://doi.org/10.1093/jac/47.1.43>.
19. Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G., Ananthakrishnan A.N., Curry S.R., Gilligan P.H. et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium difficile Infections. *American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(4):478–498. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.4>.
20. 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 probiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506–514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.
21. Szajewska H., Canani R.B., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Kolacek S. et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(3):495–506. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001081>.
22. Guarner F., Sanders M.E., Eliakim R., Fedorak R., Gangl A., Garish J. et al. *Probiotics and prebiotics*. February 2017. Available at: <https://www.world-gastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>.
23. Shen N.T., Maw A., Tmanova L.L., Pino A., Ancy K., Crawford C.V. et al. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents Clostridium difficile Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. *Gastroenterology*. 2017;152(8):1889–1900. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.003>.
24. Liao W., Chen C., Wen T., Zhao Q. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-associated Diarrhea in Adults: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(6):469–480. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000001464>.
25. Armuzzi A., Cremonini F., Ojetti V., Bartolozzi F., Canducci F., Candelli M. et al. Effect of Lactobacillus GG supplementation on antibiotic-associated gastrointestinal side effects during Helicobacter pylori eradication therapy: a pilot study. *Digestion*. 2001;63(1):1–7. <https://doi.org/10.1159/000051865>.
26. Zhang M.M., Qian W., Qin Y.Y., He J., Zhou Y.H. Probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(14):4345–4347. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i14.4345>.
27. Lü M., Yu S., Deng J., Yan Q., Yang C., Xia G. et al. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for Helicobacter pylori Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*. 2016;11(10):e0163743. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163743>.
28. Si X.B., Lan Y., Qiao L. A meta-analysis of randomized controlled trials of bismuth-containing quadruple therapy combined with probiotic supplement for eradication of Helicobacter pylori. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2017;56(10):752–759. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.10.009>.
29. Fang H.R., Zhang G.Q., Cheng J.Y., Li Z.Y. Efficacy of Lactobacillus-supplemented triple therapy for Helicobacter pylori infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr*. 2019;178(1):7–16. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3282-z>.

30. Lv Z., Wang B., Zhou X., Wang F., Xie Y., Zheng H., Lv N. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2015;9(3):707–716. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2174>.
31. Shi X., Zhang J., Mo L., Shi J., Qin M., Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(15):e15180. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000015180>.
32. Guo Q., Goldenberg J.Z., Humphrey C., Dib R.E., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4(4):CD004827. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31039287/>.
33. Valdés-Varela L., Hernández-Barranco A.M., Ruas-Madiedo P., Gueimonde M. Effect of Bifidobacterium upon *Clostridium difficile* Growth and Toxicity When Co-cultured in Different Prebiotic Substrates. *Front Microbiol*. 2016;7:738. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00738>.
34. Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L., Lo C., Beardsley J., Mertz D., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD006095. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29257353/>.
35. Шелыгин Ю.А., Алёшкин В.А., Сухина М.А., Мионов А.Ю., Брико Н.И., Козлов Р.С. и др. Клинические рекомендации национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциация колопроктологов России» по диагностике и профилактике *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи (CDI). *Колопроктология*. 2018;(3):7–23. Режим доступа: <https://www.ruproctology.com/jour/article/view/1135/1135>.
36. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Ивашкина Н.Ю., Корочанская Н.В. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(2):76–89. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-76-89>.
37. Shimizu K., Ogura H., Kabata D., Ojima M., Ikeda M., Shimazu T. et al. Association of prophylactic synbiotics with reduction in diarrhea and pneumonia in mechanically ventilated critically ill patients: A propensity score analysis. *J Infect Chemother*. 2018;24(10):795–801. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.06.006>.
38. Плотникова Е.Ю., Гриневич В.Б., Захарова Ю.В., Грачева Т.Ю. Такие разные и одинаковые пробиотики – проблема выбора. *Фарматека*. 2019;26(2):97–105. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/archive/article/37177>.
39. Yue Y., He Z., Zhou Y., Ross R.P., Stanton C., Zhao J. et al. Lactobacillus plantarum relieves diarrhea caused by enterotoxin-producing *Escherichia coli* through inflammation modulation and gut microbiota regulation. *Food Funct*. 2020;11(12):10362–10374. <https://doi.org/10.1039/d0fo02670k>.
40. Mahmud A.S.M., Chowdhury M., Akter R., Islam S., Mazumdar S., Taznin T. et al. In-vivo evaluation of the anti-diarrheal effect of *Lactococcus lactis* subspecies *lactis* and *Lactococcus piscium* isolated from yogurt. *bioRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.07.30.226688>.
41. Aloisio I., Santini C., Biavati B., Dinelli G., Cencić A., Chingwaru W. et al. Characterization of Bifidobacterium spp. strains for the treatment of enteric disorders in newborns. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2012;96(6):1561–1576. <https://doi.org/10.1007/s00253-012-4138-5>.
42. Ojima M.N., Gotoh A., Takada H., Odamaki T., Xiao J.Z., Katoh T., Katayama T. Bifidobacterium bifidum Suppresses Gut Inflammation Caused by Repeated Antibiotic Disturbance Without Recovering Gut Microbiome Diversity in Mice. *Front Microbiol*. 2020;11:1349. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01349>.
43. Corrêa N.B.O., Péret Filho L.A., Penna F.J., Lima F. M. L., Nicoli J.R. A randomized formula controlled trial of Bifidobacterium lactis and Streptococcus thermophilus for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(5):385–389. <https://doi.org/10.1097/O1.mcg.00000159217.47419.5b>.
44. Kolling G.L., Wu M., Warren C.A., Durmaz E., Klaenhammer T.R., Timko M.P., Guerrant R.L. Lactic acid production by Streptococcus thermophilus alters *Clostridium difficile* infection and in vitro Toxin A production. *Gut Microbes*. 2012;3(6):523–529. <https://doi.org/10.4161/gmic.21757>.
45. Millette M., Nguyen A., Amine K.M., Lacroix M. Gastrointestinal survival of bacteria in commercial probiotic products. *Intem J Prob Preb*. 2013;8(4):149–156. Available at: https://www.researchgate.net/publication/285929818_Gastrointestinal_survival_of_bacteria_in_commercial_probiotic_products.
46. Карева Е.Н. НПВП-энтеропатия – перспективы профилактики и лечения. *РМЖ*. 2019;(7):11–14. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/NPVP-entropatiya_perspektivy_profilaktiki_i_lecheniya/.
47. Guidelines on the assessment of bacterial susceptibility to antimicrobials of human or veterinary importance. *EFSA J*. 2012;10(6):2740–2750. Available at: <https://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/pub/2740>.
48. Klare I., Konstabel C., Werner G., Huys G., Vankerckhoven V., Kahlmeter G. et al. Antimicrobial susceptibilities of *Lactobacillus*, *Pediococcus* and *Lactococcus* human isolates and cultures intended for probiotic or nutritional use. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(5):900–912. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm035>.

References

1. Kanner E.V., Gorelov A.V., Maksimov M.L., Ermolayeva A.S., Bulgakova I.S. When methods are currently available to prevent and treat antibiotic-associated diarrhea in children? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):177–184. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-177-184>.
2. Makins R., Ballinger A. Gastrointestinal side effects of drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;2(4):421–429. <https://doi.org/10.1517/14740338.2.4.421>.
3. Beaugerie L., Petit J.-C. Antibiotic-associated diarrhea. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18(2):337–352. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2003.10.002>.
4. Giannelli F.R. Antibiotic-associated diarrhea. *JAAPA*. 2017;30(10):46–47. <https://doi.org/10.1097/O1.jaa.0000524721.01579.c9>.
5. Hickson M. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infection. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011;4(3):185–197. <https://doi.org/10.1177/1756283x11399115>.
6. Zakharenko S.M., Andreeva I.V., Stetsiouk O.U. Gastrointestinal adverse drug reactions and antibiotic-associated diarrhea during antibiotic therapy in outpatient practice: prevention and treatment. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(3):196–206. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmcc.2019.3.196-206>.
7. Sanches B., Coelho L., Moretzsohn L., Vieira G.Jr. Failure of *Helicobacter pylori* treatment after regimes containing clarithromycin: new practical therapeutic options. *Helicobacter*. 2008;13(6):572–576. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2008.00649.x>.
8. Jernberg C., Lofmark S., Edlund C., Jansson J.K. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*. 2007;1(1):56–66. <https://doi.org/10.1038/ismej.2007.3>.
9. Löfmark S., Jernberg C., Jansson J.K., Edlund C. Clindamycin-induced enrichment and long-term persistence of resistant *Bacteroides* spp. and resistance genes. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(6):1160–1167. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl420>.
10. Dethlefsen L., Huse S., Sogin M.L., Relman D.A. The Pervasive Effects of an Antibiotic on the Human Gut Microbiota, as Revealed by Deep 16S rRNA Sequencing. *PLoS Biol*. 2008;6(11):2383–2400. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060280>.
11. Turck D., Bernet J.P., Marx J., Kempf H., Giard P., Walbaum O. et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(1):22–26. <https://doi.org/10.1097/00005176-200307000-00004>.
12. Högenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1998;27(4):702–710. <https://doi.org/10.1086/514958>.
13. Kyne L., Wary M., Qamar A., Kelly C.P. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med*. 2000;342(6):390–397. <https://doi.org/10.1056/nejm200002103420604>.
14. O'Connor J.R., Johnson S., Gerding D.N. *Clostridium difficile* infection caused by the epidemic BI/NAP1/027 strain. *Gastroenterology*. 2009;136(6):1913–1924. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.02.073>.
15. Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G., Ananthakrishnan A.N., Scott C.R., Peter G.H. et al. Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(4):478–498. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.4>.
16. Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Mayev I.V., Lapina T.L., Poluektova Ye.A., Shifrin O.S. et al. Diagnostics and treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: Guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;5(26):56–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-5-56-65>.
17. Walk S.T., Micic D., Jain R., Lo E.S., Trivedi I., Liu E.W. et al. *Clostridium difficile* ribotype does not predict severe infection. *Clin Infect Dis*. 2012;55(12):1661–1668. <https://doi.org/10.1093/cid/cis786>.
18. Wiström J., Norrby S.R., Myhre E.B., Eriksson S., Granström G., Lagergren L. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47(1):43–50. <https://doi.org/10.1093/jac/47.1.43>.
19. Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G., Ananthakrishnan A.N., Curry S.R., Gilligan P.H. et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections. *American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(4):478–498. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.4>.
20. 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 probiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506–514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.
21. Szajewska H., Canani R.B., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Kolacek S. et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(3):495–506. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001081>.
 22. Guarner F., Sanders M.E., Eliakim R., Fedorak R., Gangl A., Garish J. et al. *Probiotics and prebiotics*. February 2017. Available at: <https://www.world-gastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>.
 23. Shen N.T., Maw A., Tmanova L.L., Pino A., Ancy K., Crawford C.V. et al. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents Clostridium difficile Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. *Gastroenterology*. 2017;152(8):1889–1900. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.003>.
 24. Liao W., Chen C., Wen T., Zhao Q. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-associated Diarrhea in Adults. A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(6):469–480. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000001464>.
 25. Armuzzi A., Cremonini F., Ojetti V., Bartolozzi F., Canducci F., Candelli M. et al. Effect of Lactobacillus GG supplementation on antibiotic-associated gastrointestinal side effects during Helicobacter pylori eradication therapy: a pilot study. *Digestion*. 2001;63(1):1–7. <https://doi.org/10.1159/000051865>.
 26. Zhang M.M., Qian W., Qin Y.Y., He J., Zhou Y.H. Probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(14):4345–4347. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i14.4345>.
 27. Lü M., Yu S., Deng J., Yan Q., Yang C., Xia G. et al. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for Helicobacter pylori Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*. 2016;11(10):e0163743. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163743>.
 28. Si X.B., Lan Y., Qiao L. A meta-analysis of randomized controlled trials of bismuth-containing quadruple therapy combined with probiotic supplement for eradication of Helicobacter pylori. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2017;56(10):752–759. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.10.009>.
 29. Fang H.R., Zhang G.Q., Cheng J.Y., Li Z.Y. Efficacy of Lactobacillus-supplemented triple therapy for Helicobacter pylori infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr*. 2019;178(1):7–16. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3282-z>.
 30. Lv Z., Wang B., Zhou X., Wang F., Xie Y., Zheng H., Lv N. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for Helicobacter pylori infection: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2015;9(3):707–716. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2174>.
 31. Shi X., Zhang J., Mo L., Shi J., Qin M., Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating Helicobacter pylori: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(15):e15180. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000015180>.
 32. Guo Q., Goldenberg J.Z., Humphrey C., Dib R.E., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4(4):CD004827. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31039287/>.
 33. Valdés-Varela L., Hernández-Barranco A.M., Ruas-Madiedo P., Gueimonde M. Effect of Bifidobacterium upon Clostridium difficile Growth and Toxicity When Co-cultured in Different Prebiotic Substrates. *Front Microbiol*. 2016;7:738. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00738>.
 34. Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L., Lo C., Beardsley J., Mertz D., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD006095. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29257353/>.
 35. Shelygin Yu.A., Aleshkin V.A., Sukhina M.A., Mironov A.Yu., Briko N.I., Zorlov R.S. et al. Clinical recommendations of the national association of specialists for the healthcare-related infections control and the Russian association of coloproctology on diagnosis, treatment and prophylaxis of clostridium difficile-associated diarrhea (CDI). *Koloproctologia*. 2018;3(7):7–23. (In Russ.) Available at: <https://www.ruproctology.com/jour/article/view/1135/1135>.
 36. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Abduganieva D.I., Alekseenko S.A., Ivashkina N.Yu., Korochanskaya N.V. et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and Russian Gastroenterological Association (RGA) for Probiotics in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Adults. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproctologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(2):76–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-76-89>.
 37. Shimizu K., Ogura H., Kabata D., Ojima M., Ikeda M., Shimazu T. et al. Association of prophylactic synbiotics with reduction in diarrhea and pneumonia in mechanically ventilated critically ill patients: A propensity score analysis. *J Infect Chemother*. 2018;24(10):795–801. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.06.006>.
 38. Plotnikova E.Yu., Grinevich V.B., Zakharova Yu.V., Gracheva T.Yu. So different and the same probiotics – the problem of choice. *Farmateka*. 2019;26(2):97–105. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/archive/article/37177>.
 39. Yue Y., He Z., Zhou Y., Ross R.P., Stanton C., Zhao J. et al. Lactobacillus plantarum relieves diarrhea caused by enterotoxin-producing Escherichia coli through inflammation modulation and gut microbiota regulation. *Food Funct*. 2020;11(12):10362–10374. <https://doi.org/10.1039/d0fo02670k>.
 40. Mahmud A.S.M., Chowdhury M., Akter R., Islam S., Mazumdar S., Taznin T. et al. In-vivo evaluation of the anti-diarrheal effect of Lactococcus lactis subspecies lactis and Lactococcus piscium isolated from yogurt. *bioRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.07.30.226688>.
 41. Aloisio I., Santini C., Biavati B., Dinelli G., Cencić A., Chingwaru W. et al. Characterization of Bifidobacterium spp. strains for the treatment of enteric disorders in newborns. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2012;96(6):1561–1576. <https://doi.org/10.1007/s00253-012-4138-5>.
 42. Ojima M.N., Gotoh A., Takada H., Odamak T., Xiao J.Z., Katoh T., Katayama T. Bifidobacterium bifidum Suppresses Gut Inflammation Caused by Repeated Antibiotic Disturbance Without Recovering Gut Microbiome Diversity in Mice. *Front Microbiol*. 2020;11:1349. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01349>.
 43. Corrêa N.B.O., Péret Filho L.A., Penna F.J., Lima F. M. L., Nicoli J.R. A randomized formula controlled trial of Bifidobacterium lactis and Streptococcus thermophilus for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(5):385–389. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000159217.47419.5b>.
 44. Kolling G.L., Wu M., Warren C.A., Durmaz E., Klaenhammer T.R., Timko M.P., Guerrant R.L. Lactic acid production by Streptococcus thermophilus alters Clostridium difficile infection and in vitro Toxin A production. *Gut Microbes*. 2012;3(6):523–529. <https://doi.org/10.4161/gmic.21757>.
 45. Millette M., Nguyen A., Amine K.M., Lacroix M. Gastrointestinal survival of bacteria in commercial probiotic products. *Intern J Prob Preb*. 2013;8(4):149–156. Available at: https://www.researchgate.net/publication/285929818_Gastrointestinal_survival_of_bacteria_in_commercial_probiotic_products.
 46. Kareva E.N. NSAID enteropathy - prospects for prevention and treatment. *RMZH = RMI*. 2019;7:11–14. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/NPVP-enteropatiya_perspektivy_profilaktiki_i_lecheniya/.
 47. Guidelines on the assessment of bacterial susceptibility to antimicrobials of human or veterinary importance. *EFSA J*. 2012;10(6):2740–2750. Available at: <https://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/pub/2740>.
 48. Klare I., Konstabel C., Werner G., Huys G., Vankerckhoven V., Kahlmeter G. et al. Antimicrobial susceptibilities of Lactobacillus, Pediococcus and Lactococcus human isolates and cultures intended for probiotic or nutritional use. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(5):900–912. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm035>.

Информация об авторах:

Пахомовская Надежда Леонидовна, к.м.н., врач-гастроэнтеролог консультативного отделения консультативно-диагностического центра, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; chexonte76@mail.ru

Татьянина Ольга Федоровна, к.м.н., врач-гастроэнтеролог консультативного отделения консультативно-диагностического центра, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; olgatatyantina@gmail.com

Лазарева Татьяна Юрьевна, врач-педиатр консультативного отделения консультативно-диагностического центра, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; lazareva_tanya87@mail.ru

Information about the authors:

Nadezhda L. Pakhomovskaia, Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist of the Advisory Department of the Consultative and Diagnostic Centre, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovskiy Ave., Moscow, 119296, Russia; chexonte76@mail.ru

Olga F. Tatyantina, Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist of the Advisory Department of the Consultative and Diagnostic Centre, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovskiy Ave., Moscow, 119296, Russia; olgatatyantina@gmail.com

Tatyana Yu. Lazareva, Pediatrician of the Advisory Department of the Consultative and Diagnostic Centre, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovskiy Ave., Moscow, 119296, Russia; lazareva_tanya87@mail.ru

Гиперхолестеринемия у детей и подростков: фокус на семейный вариант

И.Н. Захарова¹✉, Zakharova-rmapo@yandex.ru, И.М. Османов^{2,3}, И.И. Пшеничникова¹, Т.М. Творогова¹, И.Н. Холодова¹, И.В. Бережная¹, Е.В. Скоробогатова³, Д.И. Холодов⁴, Т.А. Бочарова³, Ю.В. Коба¹

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

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

³ Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

⁴ Детская городская поликлиника № 94; 125362, Россия, Москва, ул. Вишневая, д. 20, корп. 2

Резюме

Семейная гиперхолестеринемия характеризуется существенным повышением концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови, что даже в отсутствие других факторов риска ведет к развитию атеросклеротического поражения сосудов начиная с детского возраста. При значительной распространенности в популяции семейная гиперхолестеринемия редко диагностируется своевременно ввиду длительного отсутствия клинических проявлений. Актуальной на сегодняшний день задачей являются разработка и внедрение программ первичного выявления семейной гиперхолестеринемии у детей и подростков. Раннее выявление больных с семейной гиперхолестеринемией и своевременное начало адекватной липидснижающей терапии будут сдерживать темпы прогрессирования атеросклероза, что значительно снизит инвалидизацию и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в старших возрастных группах. Существуют четыре разновидности скрининга: каскадный, таргетный (прицельный), оппортунистический и универсальный. *Каскадный скрининг* на сегодняшний день считается наиболее эффективным и экономически выгодным способом выявления новых пациентов с семейной гиперхолестеринемией среди родственников индексного пациента – больного с установленным диагнозом. *Таргетный скрининг* основан на поиске лиц, страдающих семейной гиперхолестеринемией, среди групп пациентов с ранним развитием атеросклеротического поражения сосудов, например, в кардиологических или неврологических стационарах. *Оппортунистический скрининг* представляет собой несистематизированное, спорадическое определение уровня холестерина у пациентов, обратившихся за медицинской помощью по любым причинам. Способ наиболее применим в учреждениях здравоохранения первичного звена. *Универсальный скрининг* представляет собой массовое обследование определенных возрастных групп и является высокоэффективным способом ранней диагностики, особенно в сочетании с проведением обратного каскадного скрининга родителей, сиблингов и других родственников индексного пациента. Реализация программ раннего, в детском возрасте, выявления семейной гиперхолестеринемии, налаживание систем адекватной маршрутизации пациентов, своевременное назначение эффективной липидснижающей терапии будут способствовать сохранению здоровья и продлению трудоспособного возраста, развитию и сохранению трудового потенциала страны.

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, каскадный скрининг, универсальный скрининг, таргетный скрининг, оппортунистический скрининг, липидный центр

Для цитирования: Захарова И.Н., Османов И.М., Пшеничникова И.И., Творогова Т.М., Холодова И.Н., Бережная И.В., Скоробогатова Е.В., Холодов Д.И., Бочарова Т.А., Коба Ю.В. Гиперхолестеринемия у детей и подростков: фокус на семейный вариант. *Медицинский совет*. 2021;(17):294–299. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-294-299>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hypercholesterolemia in children and adolescents: focus on the familial variant

Irina N. Zakharova¹✉, Zakharova-rmapo@yandex.ru, Ismail M. Osmanov^{2,3}, Irina I. Pshenichnikova¹, Tatiana M. Tvorogova¹, Irina N. Kholodova¹, Irina V. Berezhnaya¹, Ekaterina V. Skorobogatova³, Dmitri I. Kholodov⁴, Tatiana I. Bocharova³, Yuliya V. Koba¹

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

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

⁴ Children's City Clinic No. 94; 20, Bldg. 2, Vishnevaya St., Moscow, 125362, Russia

Abstract

Familial hypercholesterolemia is characterized by a significant increase in serum low-density lipoprotein cholesterol concentration, which even in the absence of other risk factors leads to the development of atherosclerotic vascular lesions beginning in childhood. With significant prevalence in the population, familial hypercholesterolemia is rarely diagnosed in time due to

the long absence of clinical manifestations. Today the urgent task is to develop and implement programs of primary detection of familial hypercholesterolemia in children and adolescents. Early detection of patients with familial hypercholesterolemia and timely initiation of adequate lipid-lowering therapy will curb the rate of atherosclerosis progression, which will significantly reduce disability and mortality from cardiovascular diseases in older age groups. There are four types of screening: cascade, targeted, opportunistic and universal. Cascade screening is currently considered the most effective and cost-effective way to identify new patients with familial hypercholesterolemia among relatives of an index patient, the patient with the established diagnosis. Targeted screening is based on searching for individuals with familial hypercholesterolemia among groups of patients with the early development of atherosclerotic vascular lesions, for example, in cardiology or neurology hospitals. Opportunistic screening is a non-systematic, sporadic determination of cholesterol levels in patients seeking medical care for any reason. It is most applicable in primary care health care settings. Universal screening is a mass screening of certain age groups and is a highly effective way of early diagnosis, especially in combination with reverse cascade screening of parents, siblings, and other relatives of the index patient. Implementation of programs of early childhood detection of familial hypercholesterolemia, setting up systems of adequate routing of patients, timely prescription of effective lipid-lowering therapy will contribute to health preservation and prolongation of working age, development, and preservation of labor potential of the country.

Keywords: hypercholesterolemia, cascade screening, universal screening, targeted screening, opportunistic screening, lipid center

For citation: Zakharova I.N., Osmanov I.M., Pshenichnikova I.I., Tvorogova T.M., Kholodova I.N., Berezhnaya I.V., Skorobogatova E.V., Kholodov D.I., Bocharova T.I., Koba Yu.V. Hypercholesterolemia in children and adolescents: focus on the familial variant. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):294–299. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-294-299>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) представляет собой моногенное заболевание, которое наследуется преимущественно по кодоминантному типу и характеризуется существенным повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) в плазме.

До 85% всех случаев моногенной кодоминантной СГХС обусловлены мутациями гена, кодирующего рецептор ЛНП (LDLR), около 5% – мутациями гена апопротеина В (АПОВ), и еще около 1% приходится на мутации гена пропротеин-конвертазы субтилизин-кексин 9-го типа (PCSK9). Менее чем в 1% случаев СГХС встречается атипичная аутосомно-доминантная гиперхолестеринемия, обусловленная мутацией гена апопротеина Е (АПОЕ). Формы СГХС с аутосомно-рецессивным типом наследования, к числу которых принадлежит СГХС 4-го типа, связанная с мутацией гена адапторного протеина-1 рецептора липопротеинов низкой плотности (LDLRAP1), встречаются менее чем в 4% наблюдений [1].

Большинство описанных мутаций приводит к нарушению эффективного удаления циркулирующих ХС ЛНП из кровотока. Перманентный контакт сосудистой стенки с атерогенной концентрацией ХС ЛНП даже в отсутствие других факторов риска ведет к развитию атеросклеротического поражения сосудов начиная уже с детского возраста [2]. В течение первых десятилетий жизни заболевание, как правило, протекает бессимптомно. Клинические проявления атеросклероза коронарных и церебральных сосудов, артерий нижних конечностей чаще всего манифестируют после тридцатилетнего возраста, значительно

ухудшая качество жизни и сокращая ее продолжительность в среднем на 25 лет.

СГХС считается одним из наиболее распространенных моногенных заболеваний в человеческой популяции [3]. Согласно данным метаанализа, который включил 11 млн наблюдений из 104 исследований, распространенность гетерозиготных форм СГХС в общей популяции имеет региональные различия и составляет 1 случай на 313 чел. [4]. Авторы другого метаанализа, включившего 42 исследования и более 7 млн наблюдений, получили похожие выводы: СГХС встречается у взрослых с частотой 1 : 303, у детей – 1 : 364 [5]. В британском когортном исследовании, которое включало более 10 тыс. детей, СГХС была генетически подтверждена у 1 из 273 обследуемых [6].

По результатам кросс-секционного исследования, посвященного оценке представленности СГХС в 11 регионах Российской Федерации, гетерозиготная форма заболевания наблюдается у 1 из 173 чел. [7]. Исходя из распространенности в популяции, предположительное количество пациентов с гетерозиготной формой СГХС может составлять в нашей стране около 1 млн чел., в числе которых около 200 тыс. детей в возрасте до 18 лет. В настоящее время в общероссийском регистре РЕНЕССАНС (регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии), зарегистрированы около 1700 чел., страдающих СГХС, что составляет менее 2% от возможного числа больных [8]. За исключением нескольких стран, внедривших скрининговые программы в национальные системы здравоохранения, про-

блема несвоевременной диагностики СГХС наблюдается во всем мире [9].

Актуальной на сегодняшний день задачей являются разработка и внедрение программ первичного выявления СГХС у детей и подростков. Раннее, начиная с детского возраста, выявление больных с СГХС и своевременное начало адекватной липидснижающей терапии будут сдерживать темпы прогрессирования атеросклероза, что значительно снизит инвалидизацию и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в старших возрастных группах [10].

Существуют четыре разновидности скрининга для выявления пациентов с СГХС: каскадный, таргетный (прицельный), оппортунистический и универсальный.

Каскадный скрининг на сегодняшний день считается наиболее эффективным и экономически выгодным способом [11] выявления новых пациентов с СГХС среди родственников **индексного пациента** – больного с установленным диагнозом. Учитывая преимущественно кодоминантный тип наследования, СГХС у родственников первой степени можно выявить с вероятностью 50%, второй и третьей степени родства – 25 и 12,5% соответственно. Каскадом обследование проводится для каждого нового пациента с установленным диагнозом, приводя таким образом к увеличению количества выявленных больных.

Впервые программа каскадного скрининга для выявления пациентов с СГХС была внедрена в Нидерландах. За период действия с 1994 по 2014 г. она позволила выявить более 28 тыс. пациентов, в связи с чем каскадный скрининг был интегрирован в национальную систему здравоохранения Нидерландов [12]. В настоящее время данная программа успешно внедрена в США, Великобритании, Испании, Дании, Норвегии и Новой Зеландии. Показано, что каскадный скрининг с применением генетического тестирования позволяет диагностировать СГХС в среднем на 11,4 года раньше [13] и значительно сократить затраты на здравоохранение [11].

Каскадный скрининг наиболее результативен при сочетании применения с другими скрининговыми программами, позволяющими выявить индексные случаи СГХС.

Таргетный скрининг основан на поиске лиц, страдающих СГХС, среди групп пациентов с ранним развитием атеросклеротического поражения сосудов, например,

в кардиологических или неврологических стационарах. Данный вид скрининга демонстрирует эффективное выявление индексных пациентов [14], в семьях которых в дальнейшем может быть проведен каскадный скрининг. В педиатрической практике применима разновидность таргетного скрининга, который предполагает обследование детей с семейным анамнезом,отягощенным по ранним ССЗ и (или) высокой общей концентрацией факторов риска ССЗ. Американская ассоциация клинических эндокринологов и Американский колледж эндокринологии рекомендуют проводить таргетный скрининг среди детей из групп риска начиная с 3 лет, затем в период 9–11 лет и в возрасте 18 лет [15].

Большой интерес представляют результаты исследования, проведенного в нашей стране на базе липидных центров Казани. При помощи таргетного скрининга среди 2542 взрослых, больных ССЗ, был идентифицирован 61 индексный пациент с СГХС. Далее в ходе каскадного скрининга 87 родственников первой и второй линий родства младше 18 лет были выявлены 43 ребенка с СГХС [16].

Оппортунистический скрининг представляет собой несистематизированное, спорадическое определение уровня холестерина у пациентов, обратившихся за медицинской помощью по любым причинам. Способ наиболее применим в учреждениях здравоохранения первичного звена и является перспективным инструментом диагностики при использовании систем искусственного интеллекта для поиска в электронных историях болезни и базах данных лабораторий пациентов с высоким уровнем общего холестерина [17, 18]. В табл. представлены низкие, нормальные, пограничные и высокие концентрации липидов и липопротеинов у детей и подростков [19].

Универсальный скрининг представляет собой массовое обследование определенных возрастных групп, направленное на выявление лиц с СГХС. Является высокоэффективным способом ранней диагностики, особенно в сочетании с проведением обратного каскадного скрининга родителей, сиблингов и других родственников индексного пациента. Это показано в британском исследовании 10 095 детей, у которых во время плановой вакцинации в возрасте 1–2 лет были взяты образцы капиллярной крови для измерения уровня холестерина и определения мутаций, ассоциированных с развитием

● **Таблица.** Низкие, нормальные, пограничные и высокие концентрации общего холестерина, липопротеинов и триглицеридов у детей и подростков, ммоль/л [19]

● **Table.** Low, normal, borderline, and high concentrations of total cholesterol, lipoproteins, and triglycerides in children and adolescents, mmol/L [19]

Показатель		Низкий	Норма	Пограничный	Высокий
Общий холестерин		–	< 4,4	4,4–5,1	> 5,2
Холестерин липопротеинов низкой плотности		–	< 2,8	2,8–3,3	> 3,4
Холестерин липопротеинов высокой плотности		–	< 3,1	3,1–3,7	> 3,74
Холестерин липопротеинов высокой плотности		< 1,03	1,16	1,03–1,16	> 3,4
Триглицериды	0–9 лет	–	< 0,84	0,84–1,1	≥ 1,12
	10–19 лет	–	< 1,01	1,01–1,45	≥ 1,46

СГХС. В результате на каждые 1000 детей, прошедших скрининг, было выявлено четыре ребенка и четыре родителя, имеющих СГХС [6].

Программа универсального скрининга среди детей 5–6 лет внедрена в систему здравоохранения Словении [20] и позволяет с высокой эффективностью диагностировать СГХС и осуществлять своевременную профилактику ССЗ [21].

Важнейшим звеном эффективного выявления, лечения и наблюдения за пациентами со сложными нарушениями липидного обмена являются липидные центры, внедрение которых в структуру медицинских учреждений позволяет существенно повысить уровень диагностики и лечения пациентов с нарушениями липидного обмена.

В настоящее время на базе второго педиатрического отделения Детской городской клинической больницы имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения Москвы функционирует липидный центр, специалисты которого проводят лечебно-диагностическую и профилактическую работу по борьбе с атеросклерозом у детей и взрослых.

Под патронажем кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования совместно с сотрудниками Детской городской поликлиники № 94 Департамента здравоохранения Москвы на базе липидного центра реализуются программы раннего выявления нарушений липидного обмена у детей и подростков, которые включают применение всех видов скрининга.

Критериями направления пациента в липидный центр-кабинет являются [8]:

1. Высокий уровень общего холестерина сыворотки и (или) ХС ЛНП и (или) триглицеридов сыворотки (см. *табл.*).

2. Пограничный уровень общего холестерина сыворотки и (или) ХС ЛНП и (или) триглицеридов сыворотки (см. *табл.*) в сочетании с семейным анамнезом раннего (до 55 лет у мужчин, до 60 лет у женщин) атеросклеротического ССЗ.

3. Неэффективность медикаментозной гиполипидемической терапии, в т. ч. из-за ее непереносимости.

4. Все родственники первой степени родства (родители, дети, родные братья и сестры) пациента с наследственной дислипидемией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СГХС имеет высокую распространенность в популяции. Длительно протекая бессимптомно, заболевание приводит к распространенному атеросклеротическому поражению сосудов и ранней манифестации клинических проявлений атеросклероза в виде ишемической болезни сердца, хронической ишемии мозга, перемежающей хромоты.

Реализация программ раннего, в детском возрасте, выявления СГХС, налаживание систем адекватной маршрутизации пациентов, своевременное назначение эффективной липидснижающей терапии будут способствовать сохранению здоровья и продлению трудоспособного возраста, развитию и сохранению трудового потенциала страны.

Поступила / Received 10.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 25.09.2021

Принята в печать / Accepted 27.09.2021

Список литературы

- Иванова О.Н., Васильев П.А., Захарова Е.Ю. Молекулярные основы первичных моногенных дислипидемий. *Медицинская генетика*. 2020;19(12):4–17. Режим доступа: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/1811>.
- Ramaswami U., Humphries S.E., Priestley-Barnham L., Green P., Wald D.S., Capps N. et al. Current Management of Children and Young People with Heterozygous Familial Hypercholesterolaemia – HEART UK Statement of Care. *Atherosclerosis*. 2019;290:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.005>.
- Kastelein J.J.P., Reeskamp L.F., Hovingh G.K. Familial Hypercholesterolemia: The Most Common Monogenic Disorder in Humans. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(20):2567–2569. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.058>.
- Beheshti S.O., Madsen C.M., Varbo A., Nordestgaard B.G. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(20):2553–2566. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.057>.
- Hu P., Dharmayat K.I., Stevens C.A.T., Sharabiani M.T.A., Jones R.S., Watts G.F. et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2020;141(22):1742–1759. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795>.
- Wald D.S., Bestwick J.P., Morris J.K., Whyte K., Jenkins L., Wald N.J. Child-Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care. *N Engl J Med*. 2016;375(17):1628–1637. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602777>.
- Мешков А.Н., Ершова А.И., Шальнова С.А., Алиева А.С., Бажан С.С., Барбараш О.Л. и др. Кросс-секционное исследование по оценке распространенности семейной гиперхолестеринемии в отдельных регионах Российской Федерации: актуальность, дизайн исследования и исходные характеристики участников. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;16(1):24–32. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-02-17>.
- Ежов М.В., Барбараш О.Л., Воевода М.И., Гуревич В.С., Везикова Н.Н., Садыкова Д.И. и др. Организация работы липидных центров в Российской Федерации – новые возможности. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4489. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4489>.
- Vallejo-Vaz A.J., De Marco M., Stevens C.A.T., Akram A., Freiburger T., Hovingh G.K. et al. Overview of the Current Status of Familial Hypercholesterolaemia Care in over 60 Countries – The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis*. 2018;277:234–255. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.051>.
- Wang N., Fulcher J., Abeyasuriya N., Park L., Kumar S., Di Tanna G.L. et al. Intensive LDL Cholesterol-Lowering Treatment beyond Current Recommendations for the Prevention of Major Vascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials Including 327 037 Participants. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(1):36–49. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30388-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30388-2).
- Lázaro P., Pérez de Isla L., Watts G.F., Alonso R., Norman R., Muñoz O. et al. Cost-Effectiveness of a Cascade Screening Program for the Early Detection of Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017;11(1):260–271. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.01.002>.
- Louter L., Defesche J., Roeters van Lennep J. Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia: Practical Consequences. *Atheroscler Suppl*. 2017;30:77–85. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis-sup.2017.05.019>.
- Rubio-Marín P., Michán-Doña A., Maraver-Delgado J., Arroyo-Olivares R., Barrado Varela R., Pérez de Isla L., Mata P. Cascade Screening Program for Familial Hypercholesterolemia. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2018;65(5):280–286. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.12.009>.
- Kramer A.I., Trinder M., Brunham L.R. Estimating the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Cardiol*. 2019;35(10):1322–1331. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.06.017>.

15. Jellinger P.S. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Clinical Practice Guidelines. *Diabetes Spectr.* 2018;31(3):234–245. <https://doi.org/10.2337/ds18-0009>.
16. Галимова Л.Ф., Садыкова Д.И., Сланикова Е.С., Усова Н.Э. Диагностика семейной гиперхолестеринемии у детей: каскадный скрининг от теории к практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(3):2348. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2348>.
17. Bell D.A., Hooper A.J., Bender R., McMahon J., Edwards G., van Bockxmeer F.M. et al. Opportunistic Screening for Familial Hypercholesterolaemia via a Community Laboratory. *Ann Clin Biochem.* 2012;49(Pt 6):534–537. <https://doi.org/10.1258/acb.2012.012002>.
18. Mirzaee S.M., Choy K.C., Doery J.D., Nasir A.N., Cameron J.C. The Place of a Tertiary Laboratory in an Opportunistic Screening for Familial Hypercholesterolemia. *Eur Heart J.* 2017;38(Suppl 1):1331–1332. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx493.P6245>.
19. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics.* 2011;128(Suppl 5):S213–S256. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2107C>.
20. Kusters D.M., de Beaufort C., Widhalm K., Guardamagna O., Bratina N., Ose L., Wiegman A. Paediatric Screening for Hypercholesterolaemia in Europe. *Arch Dis Child.* 2012;97(3):272–276. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-300081>.
21. Klančar G., Grošelj U., Kovač J., Bratanič N., Bratina N., Trebušak Podkrajšek K., Battelino T. Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(11):1250–1257. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.017>.

References

1. Ivanova O.N., Vasiliev P.A., Zakharova E.Yu. Molecular Bases of Primary Monogenic Dyslipidemia. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics.* 2020;19(12):4–17. (In Russ.) Available at: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/1811>.
2. Ramaswami U., Humphries S.E., Priestley-Barnham L., Green P., Wald D.S., Capps N. et al. Current Management of Children and Young People with Heterozygous Familial Hypercholesterolaemia – HEART UK Statement of Care. *Atherosclerosis.* 2019;290:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.005>.
3. Kastelein J.J.P., Reeskamp L.F., Hovingh G.K. Familial Hypercholesterolemia: The Most Common Monogenic Disorder in Humans. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(20):2567–2569. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.058>.
4. Beheshti S.O., Madsen C.M., Varbo A., Nordestgaard B.G. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(20):2553–2566. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.057>.
5. Hu P., Dharmayat K.I., Stevens C.A.T., Sharabiani M.T.A., Jones R.S., Watts G.F. et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.* 2020;141(22):1742–1759. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795>.
6. Wald D.S., Bestwick J.P., Morris J.K., Whyte K., Jenkins L., Wald N.J. Child-Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care. *N Engl J Med.* 2016;375(17):1628–1637. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602777>.
7. Meshkov A.N., Ershova A.I., Shalnova S.A., Alieva A.S., Bazhan S.S., Barbarash O.L. et al. Cross-Sectional Study to Estimate the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: Relevance, Design of the Study and Initial Characteristics of the Participants. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020;16(1):24–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-02-17>.
8. Ezhov M.V., Barbarash O.L., Voevoda M.I., Gurevich V.S., Vezikova N.N., Sadykova D.I. et al. Organization of Lipid Centers Operation in the Russian Federation – New Opportunities. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(6):4489. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4489>.
9. Vallejo-Vaz A.J., De Marco M., Stevens C.A.T., Akram A., Freiburger T., Hovingh G.K. et al. Overview of the Current Status of Familial Hypercholesterolaemia Care in over 60 Countries – The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis.* 2018;277:234–255. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.051>.
10. Wang N., Fulcher J., Abeysuriya N., Park L., Kumar S., Di Tanna G.L. et al. Intensive LDL Cholesterol-Lowering Treatment beyond Current Recommendations for the Prevention of Major Vascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials Including 327 037 Participants. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(1):36–49. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30388-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30388-2).
11. Lázaro P., Pérez de Isla L., Watts G.F., Alonso R., Norman R., Muñoz O. et al. Cost-Effectiveness of a Cascade Screening Program for the Early Detection of Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2017;11(1):260–271. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.01.002>.
12. Louter L., Defesche J., Roeters van Lennep J. Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia: Practical Consequences. *Atheroscler Suppl.* 2017;30:77–85. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.019>.
13. Rubio-Marín P., Michán-Doña A., Maraver-Delgado J., Arroyo-Olivares R., Barrado Varela R., Pérez de Isla L., Mata P. Cascade Screening Program for Familial Hypercholesterolemia. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2018;65(5):280–286. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.12.009>.
14. Kramer A.I., Trinder M., Brunham L.R. Estimating the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Cardiol.* 2019;35(10):1322–1331. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.06.017>.
15. Jellinger P.S. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Clinical Practice Guidelines. *Diabetes Spectr.* 2018;31(3):234–245. <https://doi.org/10.2337/ds18-0009>.
16. Galimova L.F., Sadykova D.I., Slanikova E.S., Usova N.E. Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia in Children: Cascade Screening from Theory to Practice. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(3):2348. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2348>.
17. Bell D.A., Hooper A.J., Bender R., McMahon J., Edwards G., van Bockxmeer F.M. et al. Opportunistic Screening for Familial Hypercholesterolaemia via a Community Laboratory. *Ann Clin Biochem.* 2012;49(Pt 6):534–537. <https://doi.org/10.1258/acb.2012.012002>.
18. Mirzaee S.M., Choy K.C., Doery J.D., Nasir A.N., Cameron J.C. The Place of a Tertiary Laboratory in an Opportunistic Screening for Familial Hypercholesterolemia. *Eur Heart J.* 2017;38(Suppl 1):1331–1332. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx493.P6245>.
19. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics.* 2011;128(Suppl 5):S213–S256. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2107C>.
20. Kusters D.M., de Beaufort C., Widhalm K., Guardamagna O., Bratina N., Ose L., Wiegman A. Paediatric Screening for Hypercholesterolaemia in Europe. *Arch Dis Child.* 2012;97(3):272–276. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-300081>.
21. Klančar G., Grošelj U., Kovač J., Bratanič N., Bratina N., Trebušak Podkrajšek K., Battelino T. Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(11):1250–1257. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.017>.

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; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Османов Исмаил Магомедтагирович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии имени академика В.А. Таболина, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; главный врач, Детская городская клиническая больница имени З.А. Базилевича; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0003-3181-9601>; osmanovim@zdrav.mos.ru

Пшеничникова Ирина Игоревна, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>; bassarida@gmail.com

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; <https://orcid.org/0000-0001-5249-1452>; tvort@mail.ru

Холодова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0090-6980>; chin5@yandex.ru

Бережная Ирина Владимировна, 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; <https://orcid.org/0000-0001-5684-7575>; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Скоробогатова Екатерина Владимировна, к.м.н., заведующая отделением педиатрии № 2, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; katrinscor@mail.ru

Холодов Дмитрий Игоревич, врач-педиатр, исполняющий обязанности заведующего филиалом №3, Детская городская поликлиника №94; 125362, Россия, Москва, ул. Вишневая, д. 20, корп. 2; dgp94-f3@zdrav.mos.ru

Бочарова Татьяна Ивановна, врач – педиатр-гастроэнтеролог отделения педиатрии с сочетанной патологией, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0003-1133-9141>; dr.bocharova@yandex.ru

Коба Юлия Владиславовна, ординатор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; yuliakoba777@gmail.com

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored 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; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Ismail M. Osmanov, Dr. 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; <https://orcid.org/0000-0003-3181-9601>; osmanovIM@zdrav.mos.ru

Irina I. Pshenichnikova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor 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; <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>; nivieria@gmail.com

Tatiana M. Tvorogova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor 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; <https://orcid.org/0000-0001-5249-1452>; tvort@mail.ru

Irina N. Kholodova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Pediatrics named after G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0090-6980>; chin5@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor 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; <https://orcid.org/0000-0001-5684-7575>; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Ekaterina V. Skorobogatova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatrics No. 2, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; katrinscor@mail.ru

Dmitri I. Kholodov, Pediatrician, Acting Head of Branch No. 3, Children's City Clinic No. 94; 20, Bldg. 2, Vishnevaya St., Moscow, 125362, Russia; dgp94-f3@zdrav.mos.ru

Tatyana I. Bocharova, Pediatrician-Gastroenterologist of the Department of Pediatrics with Combined Pathology, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1133-9141>; dr.bocharova@yandex.ru

Yuliya V. Koba, Resident 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; yuliakoba777@gmail.com

Легочная гипертензия при хронической бронхолегочной патологии у детей: взгляд на проблему с точки зрения пульмонолога

А.Р. Шудуева¹, <https://orcid.org/0000-0002-6956-1418>, gustav_archibaldov@mail.ru

Ю.Л. Мизерницкий¹✉, <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>, yulmiz@mail.ru

О.С. Грознова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7511-3240>, ogroznova@pedklin.ru

Л.И. Агапитов², <https://orcid.org/0000-0001-5562-6594>, li.agapitov@pmedpharm.ru

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

² Пятигорский медико-фармацевтический институт; 357532, Россия, Пятигорск, проспект Калинина д. 11

Резюме

В структуре заболеваемости детей и подростков в Российской Федерации болезни органов дыхания стабильно занимают первое место. Данные регистров показывают, что у 10–12% детей с легочной гипертензией имеется ассоциированная хроническая патология легких. Являясь грозным осложнением таких хронических заболеваний легких, как гиперчувствительный пневмонит, бронхоэктатическая болезнь, бронхиальная астма и др., легочная гипертензия усугубляет тяжесть их клинического течения и в значительной степени обуславливает исход болезни. В статье обобщены современные данные о легочной гипертензии у детей различного возраста, связанной с хронической бронхолегочной патологией. Рассмотрены вопросы классификации, патогенетические механизмы, критерии и современные методы диагностики и лечения, а также прогноз. Авторы приходят к выводу, что, несмотря на углубленное изучение патогенетических аспектов развития легочной гипертензии при хронической бронхолегочной патологии у детей, позволившее в последнее время пролить свет на понимание многих ее аспектов, следует признать, что проблема в целом далека от своего разрешения. Крайне важно раннее выявление и лечение патологии легочной гемодинамики для предупреждения формирования легочного сердца. Легочная гипертензия, осложняющая течение хронических заболеваний легких, все еще остается неизлечимой и ассоциируется с высокой смертностью. До настоящего времени юных пациентов с легочной гипертензией часто обследуют и лечат на основе рекомендаций для взрослых. Однако различия в этиологии, клинических проявлениях и возможностях диагностики требуют особого подхода в изучении этой проблемы у детей, что ставит вопрос о необходимости разработки отдельных клинических рекомендаций для педиатрической практики.

Ключевые слова: дети, легочная гипертензия при хронической бронхолегочной патологии

Для цитирования: Шудуева А.Р., Мизерницкий Ю.Л., Грознова О.С., Агапитов Л.И. Легочная гипертензия при хронической бронхолегочной патологии у детей: взгляд на проблему с точки зрения пульмонолога. *Медицинский совет*. 2021;(17):300–309. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-300-309>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pulmonary hypertension in children with chronic bronchopulmonary pathology: a pulmonologist's perspective to the problem

Amina R. Shudueva¹, <https://orcid.org/0000-0002-6956-1418>, gustav_archibaldov@mail.ru

Yury L. Mizernitskiy¹✉, <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>, yulmiz@mail.ru

Olga S. Groznova¹, <https://orcid.org/0000-0002-7511-3240>, ogroznova@pedklin.ru

Leonid I. Agapitov², <https://orcid.org/0000-0001-5562-6594>, li.agapitov@pmedpharm.ru

¹ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

² Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute; 11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, 357532, Russia

Abstract

The respiratory diseases are consistently ranked first in the morbidity pattern among children and adolescents in the Russian Federation. Registry data show that 10–12% of children with pulmonary hypertension have PH-associated chronic lung pathology. Pulmonary hypertension as a life-threatening complication of such chronic lung diseases as hypersensitive pneumonitis, bronchiectasis, bronchial asthma, etc. aggravates the severity of their clinical course and has a great impact on the outcome of the disease. The article summarizes modern data on pulmonary hypertension in children of various ages associated with chronic bronchopulmonary pathology. The issues of classification, pathogenetic mechanisms, criteria and modern methods of diagnosis and treatment, as well as prognosis are considered. The authors come to the conclusion that despite the in-depth study of the pathogenetic aspects of the development of pulmonary hypertension in chronic bronchopulmonary pathology in children,

which has recently made it possible to shed light on the understanding of many of its aspects, it should be admitted that the problem as a whole is far from being resolved. Early detection and treatment of pulmonary hemodynamic pathology is extremely important to prevent the formation of cor pulmonale. Pulmonary hypertension, which complicates the chronic lung diseases, is still incurable and is associated with high mortality. Now, young patients with pulmonary hypertension are still often examined and treated using guidelines for adult patients. However, differences in etiology, clinical presentations and diagnostic capabilities require a special approach to studying this problem in children, which raises the question of the need to develop separate clinical guidelines for pediatric practice.

Keywords: children, pulmonary hypertension in chronic bronchopulmonary pathology

For citation: Shudueva A.R., Mizernitskiy Yu.L., Groznova O.S., Agapitov L.I. Pulmonary hypertension in children with chronic bronchopulmonary pathology: a pulmonologist's perspective to the problem. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(17):300–309. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-300-309>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В структуре заболеваемости детей и подростков в Российской Федерации болезни органов дыхания стабильно занимают первое место [1]. Хронические бронхолегочные заболевания, начавшись у детей, нередко приводят к инвалидизации пациентов в зрелом возрасте и иногда и к драматическим исходам. Это определяет значимость данной проблемы не только для педиатрии, но и для клинической медицины в целом.

Данные регистров показывают, что у 10–12% детей с легочной гипертензией имеется ассоциированная хроническая патология легких [2]. Являясь грозным осложнением таких хронических заболеваний легких, как гиперчувствительный пневмонит (ГЧП), бронхоэктатическая болезнь (БЭ), бронхиальная астма (БА) и др., легочная гипертензия усугубляет тяжесть их клинического течения и в значительной степени обуславливает исход болезни [3].

Легочная гипертензия (ЛГ) – это гетерогенное заболевание, характеризующееся гемодинамическими нарушениями, увеличением среднего давления в легочной артерии, прогрессирующим ремоделированием легочной сосудистой сети, при отсутствии своевременно начатой терапии существенно ухудшающее качество жизни, приводящее к правожелудочковой недостаточности и в конечном итоге – к смерти.

Европейское респираторное общество (ERS) и Европейское общество кардиологов (ESC) определяют легочную гипертензию как патофизиологическое состояние, характеризующееся повышением среднего легочного артериального давления (РАРм) ≥ 20 мм рт.ст. в состоянии покоя по оценке катетеризации правых отделов сердца (у доношенных детей старше 3 мес. жизни) [4].

В странах, где помощь пациентам с ЛГ централизована, распространенность ее значительно варьирует в зависимости от региона, возраста и пола, составляя от 15 до 50 на 1 000 000 взрослого населения и от 2,2 до 15,6 на 1 000 000 детей. В отличие от взрослой популяции, где соотношение лиц женского и мужского пола склоняется в сторону значительного преобладания женщин, варьируя от 1:1,7 до 1:3,4, в детской популяции дан-

ных различий не наблюдается: соотношение мальчиков и девочек равное [5].

Актуальная классификация ЛГ, принятая на 6-м Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии (WSPH, 2018), выделяет пять групп, каждая из которых имеет общие патофизиологические характеристики: 1) легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) (первичная); 2) легочная гипертензия, связанная с патологией левых камер сердца; 3) связанная с патологией легких и/или гипоксией; 4) ЛГ из-за обструкции легочной артерии; 5) ЛГ с неясными и/или многофакторными механизмами заболевания.

Легочная гипертензия (ЛГ), связанная с заболеванием легких и гипоксией (группа III), является одной из лидирующих по распространенности форм ЛГ и связана с повышенной заболеваемостью и смертностью. Эти больные представляют собой сложную, весьма гетерогенную группу, в которой прекапиллярная ЛГ чаще всего осложняет хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) и/или эмфизему, развившуюся на фоне интерстициальной болезни легких (ИБЛ), обструктивного апноэ во сне и альвеолярной гиповентиляции в условиях высокогорья [6].

Педиатры отдельно выделяют ряд заболеваний легких, связанных с развитием легочной гипертензии у детей (*табл. 1*).

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ПАТОЛОГИЕЙ ЛЕГКИХ

Этиологические причины легочной гипертензии при заболеваниях легких отличаются многофакторностью.

В норме малый круг кровообращения представляет собой кровеносную систему низкого давления, что объясняется высокой растяжимостью сосудов, широким их просветом, меньшей длиной и поэтому малым сопротивлением току крови. Легочное сосудистое сопротивление является результатом естественного уменьшения калибра легочных сосудов по мере их ответвления от центральных артерий. При увеличении сердечного выброса, например во время стресса, легочная сосудистая сеть

- **Таблица 1.** Заболевания, сопровождающиеся формированием легочной гипертензии у детей, и их характеристика
- **Table 1.** Diseases causing pulmonary hypertension in children, and their characteristics

Заболевания	Проявления
Дисплазия альвеолярных капилляров со смещением вен или без него	Уменьшение альвеолярных капилляров, утолщение ткани альвеолярной перегородки и неспособность капилляров контактировать с альвеолярным эпителием. Выявлены геномные и генетические делеции кластера генов фактора транскрипции FOX в 16p24.1 и инактивирующие точечные мутации FOXF1
Бронхолегочная дисплазия	Пре- и постнатальное воздействие экзогенных факторов риска на структурно и функционально незрелые легкие приводит к постнатальным нарушениям ангиогенеза и альвеоляризации, связанным с аномальной сосудистой функцией (повышенный тонус, измененная реактивность, нарушение метаболизма) и структурой (пролиферация гладкомышечных клеток, измененная внеклеточная матричная структура)
Врожденная диафрагмальная грыжа	Порок развития, приводящий к серьезному ремоделированию сосудов и разрежению сосудистого русла. Дефект связан с гипоплазией легких различной степени
Гипоплазия легких	Генетические аномалии, резкое сокращение околоплодных вод, ведущее к снижению пренатального развития альвеол и сосудов
Легочный интерстициальный гликогеноз	Обусловлен аномальным накоплением гликогена в интерстиции легкого, что приводит к его утолщению и затрудняет диффузию газов через альвеолокапиллярную мембрану. У младенцев проявляется респираторным дистрессом
Легочный альвеолярный протеиноз	Редкое заболевание легких, при котором в альвеолах происходит аномальное накопление сурфактанта, препятствующего газообмену и влияющего на рост легких. Возможная причина: аутоантитела против GM-CSF. Мутации рецептора GM-CSF при наследственном ЛАП
Легочная лимфангиэктазия	Редкое нарушение развития легких, характеризующееся субплевральной, междолевой, периваскулярной и перибронхиальной лимфатической дилатацией. Возможно, связано с недоразвитием или функциональной недостаточностью путей, обеспечивающих отток лимфы к корню легкого. Может проявляться упорно рецидивирующим хилотораксом
Нарушения сурфактантного белка (SP)	Генетически обусловленный дефицит сурфактанта, приводящий к нарушению развития легких. При визуализации может проявляться как интерстициальное заболевание легких

может расширяться, чтобы обеспечить потребность в более высоких объемах крови, и задействуются артерии с относительно низкой перфузией. В результате этого в норме происходит незначительное изменение давления в легочной артерии.

Однако для хронической патологии легких характерны сосудистые изменения, ведущие к снижению способности выдерживать более высокий сердечный выброс, что, в свою очередь, приводит к повышению давления в легочной артерии. Кроме того, большинство хронических заболеваний легких приводят к выраженной в разной степени гипоксии: сосуды легких сокращаются в ответ на возникшую альвеолярную гипоксию. На ранних стадиях эти изменения могут носить обратимый характер при увеличении концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе. Но длительно сохраняющаяся гипоксия провоцирует высвобождение вазоконстрикторов, таких как эндотелин и серотонин, являющихся мощными эндогенными вазоактивными медиаторами. Это приводит к гиперплазии клеток интимы и ее гипертрофии, вследствие чего повышается тонус сосудов [7].

Характерные для большинства хронических заболеваний легких персистирующее воспаление и хроническая гипоксемия способствуют повреждению сосудистого эндотелия и снижению синтеза эндогенных релаксирующих факторов: простациклина, простагландина, оксида азота и повышению образования факторов вазоконстрикции: эндотелина-1, тромбосана и др., усиливающих, кроме того, адгезию тромбоцитов и вызывающих микротромбозы [8]. Эти изменения приводят к пролиферации

клеток эндотелия с последующим его разрастанием и увеличением тонуса стенки сосудов.

Таким образом, одним из главных патогенетических звеньев развития легочной гипертензии является нарушение равновесия между естественными вазодилататорами и вазоконстрикторами в сторону последних, что поддерживает эндотелиальную дисфункцию.

Долгое время существовала серотониновая гипотеза развития ЛГ, основывающаяся на сосудосуживающих и пролиферативных свойствах серотонина или 5-гидрокситриптамина (5-HT). Имеющиеся данные, действительно, свидетельствуют о том, что эндотелиальные клетки легких пациентов с ЛГ экспрессируют в большом количестве триптофангидроксилазу-1 (TPH1), что приводит к увеличению эндотелиального синтеза серотонина, который в итоге может действовать на нижележащие гладкомышечные клетки легочной артерии (PASMС). Это вызывает сужение сосудов в легочных артериях через 5-HT-рецепторы и пролиферацию PASMС через транспортер серотонина (SERT) [9].

БИОМАРКЕРЫ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Е. Davide et al. в 2019 г. разделили все биомаркеры, участвующие в прогрессировании ЛГ, на различные группы: маркеры сосудистой дисфункции, маркеры воспаления, миокардиального стресса, низкого сердечного выброса и/или тканевой гипоксии.

Асимметричный диметиларгинин (ADMA) представляет собой метилированное производное аминокислоты

L-аргинина. Будучи структурным аналогом L-аргинина, ADMA обладает способностью ингибировать синтез оксида азота (NO), что приводит к уменьшению образования NO в кровеносных сосудах [10].

Доказано, что повреждение эндотелия может вызывать увеличение концентрации ADMA в плазме, что связано с более низкой концентрацией NO и последующим повышением сосудистого тонуса. Несмотря на то что этот патологический механизм более специфичен для легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), в последнее время у больных хронической обструктивной патологией легких с легочной гипертензией была обнаружена более высокая концентрация ADMA по сравнению с контрольными здоровыми и стабильными больными ХОБЛ, не осложненной легочной гипертензией.

Натрийуретический пептид мозга (BNP) и продукт его N-концевого расщепления (NT-proBNP) секретируются кардиомиоцитами в ответ на стресс стенки желудочка из-за перегрузки давлением и/или увеличения объема, при этом NT-proBNP имеет более длительный период полувыведения. В метаанализе 25 педиатрических исследований NT-proBNP в сыворотке крови был идентифицирован как существенный прогностический фактор при ЛГ у детей [11]. Недавние исследования также показали применимость сывороточного NT-proBNP в качестве информативного биомаркера у младенцев с БЛД и ЛГ [12]. Но следует учесть, что абсолютные значения NT-proBNP сильно зависят от гестационного возраста и, таким образом, имеют ограниченное значение для диагностики и определения степени тяжести ЛГ у детей с БЛД. Однако определение уровня NT-proBNP в сочетании с эхокардиографией показало свою эффективность для оценки прогрессирования заболевания и/или ответа на лечение [13].

Конечные продукты гликирования (КПГ), образующиеся в результате неферментативного гликирования и окисления белков, липидов и нуклеиновых кислот, связываются с рецепторами (pKПГ) на клеточной поверхности для индуцирования множества внутриклеточных сигнальных каскадных реакций. Плазменные рецепторы для конечных продуктов гликирования представляют собой иммуноглобулины, которые участвуют в иммунных и воспалительных реакциях. Так, например, связывание КПГ с их рецепторами приводит к активации НАДФН-оксидазы, которая усиливает образование активных форм кислорода (АФК) и в дальнейшем обуславливает развитие эндотелиальной дисфункции. Наличие их в альвеолярном пространстве и в крови при повреждении легких, позволило ряду авторов предложить их роль в качестве прогностических биомаркеров при хронических заболеваниях легких [14].

В работе E. Davide et al. в 2019 г. была отмечена роль сурфактантных белков (SPs), продуцируемых альвеолоцитами для поддержания функции и структуры альвеол. «Специфические сурфактантные белки используются в качестве маркеров повреждения легочной ткани, предикторов повреждения альвеол или сердечно-сосудистого прогностического маркера. Как RAGE, так и SPs связаны с изменением альвеолярных мембран при различных

кардиореспираторных заболеваниях, и по этой причине они могут играть роль прогностических маркеров при легочной гипертензии, развившейся на фоне патологии легких» [14].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

ЛГ является серьезным осложнением у пациентов с интерстициальной патологией легких, но ранние симптомы легочной гипертензии трудно идентифицировать из-за их неспецифичности [15].

Обычно у пациентов с ЛГ в сочетании с заболеванием легких наблюдается невыраженное повышение давления в легочной артерии, коррелирующее с тяжестью основного заболевания легких, однако у некоторых пациентов наблюдается тяжелая ЛГ даже при не столь выраженном поражении паренхимы [16]. На первый план выступают симптомы основного заболевания нижних дыхательных путей. Клиническая картина непосредственно самой легочной гипертензии обусловлена развитием гипоксемии и низким сердечным выбросом: одышка, слабость, повышенная утомляемость, боли в области сердца, головокружения и синкопальные состояния. Следует отметить, что на начальном этапе ЛГ может протекать вовсе бессимптомно. Наиболее частым симптомом дебюта заболевания является одышка при физической нагрузке. Нередко отмечается диффузный цианоз, усиленный на кончиках пальцев, носа и мочках ушей. Для заболеваний легких характерен «теплый» цианоз (в отличие от «холодного» цианоза при поражении сердца). Большинство авторов связывают этот симптом с гипоксией и отмечают, что цианоз начинает определяться при уменьшении насыщения крови кислородом менее 85% [16].

У детей прогрессирование заболевания, осложненное правожелудочковой сердечной недостаточностью, характеризуется появлением периферических отеков, гепатомегалии, асцита. Дилатация легочного ствола или его ветвей может приводить к компрессии прилежащих структур с развитием осиплости голоса (вследствие сдавления возвратного гортанного нерва). Возможно развитие обструктивного синдрома (в результате компрессии бронхов); кровохарканья (вследствие разрыва бронхиальных артерий слизистой оболочки бронхов).

В отношении диагностических критериев легочной гипертензии мнение авторов расходится. На 6-м Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии, который состоялся в 2018 г. в Ницце, рабочая группа под руководством G. Simonneau предложила пересмотреть гемодинамическое определение ЛГ и снизить порог с ≥ 25 до >20 мм рт. ст. Многие участники симпозиума негативно отреагировали на предлагаемые изменения и аргументировали свое несогласие тем, что до сих пор неизвестно, как лечить пациентов с повышением давления в легочной артерии между 20 и 24 мм рт. ст., и что новое определение критериев может привести к гипердиагностике и, соответственно, чрезмерному лечению ЛГ [17].

Почему же давление в легочной артерии 25 мм рт. ст. и более стало критерием легочной гипертензии? В 1973 г. после резкого подъема заболеваемости т. н. первичной ЛГ в Германии, Австрии и Швейцарии, вызванной анорексигеном аминорекс фумарат, была проведена конференция ВОЗ, на которой участники конференции заявили, что «среднее давление в легочной артерии обычно не превышает 15 мм рт. ст., когда пациент находится в состоянии покоя лежа. Это значение мало зависит от возраста и никогда не превышает 20 мм рт. ст. Гипертензия, безусловно, присутствует, если давление превышает 25 мм рт. ст.». Тогда же было признано, что давление 20 мм рт. ст. является верхней границей нормы. Позже в работе G. Kovacs et al. 2009 г. было подтверждено, что нормальное СДЛА составляет 14,0 мм рт. ст. со стандартным отклонением 3,3 мм рт. ст. [18].

Таким образом, порог 25 мм рт. ст. стал скорее прагматическим, а не научным, чтобы отличить редкие, но тяжелые случаи первичной ЛГ от других более распространенных причин ЛГ, вызванных, в частности, хроническими заболеваниями легких или сердца, которые обычно стартуют с гораздо более низких уровней давления в ЛА [17].

Несмотря на внесенные существенные коррективы в гемодинамическую классификацию ЛГ на 6-м Всемирном конгрессе по ЛГ в Ницце, рабочей группой «Клинических рекомендаций по легочной гипертензии» было предложено сохранить диагностический критерий ЛГ (среднее ДЛА $\geq$ 25 мм рт. ст.), принятый Европейским обществом кардиологов и Европейским респираторным обществом в 2015 г. [19]. В текущих рекомендациях EPPVDN 2019 г. все же $mPAP > 20$ мм рт. ст. окончательно рассматривается в качестве порогового значения для установления диагноза ЛГ [20].

При осуществлении диагностического поиска электрокардиография (ЭКГ) пусть и не является методом специфической диагностики, но все же позволяет выявить признаки повышения электрической активности правого желудочка (ПЖ) (амплитуда зубца R>>S в правых грудных отведениях, особенно в V1 и V2), а также правого предсердия (ПП) (высокий (>2,5 мм) остроконечный зубец P-pulmonale), отклонение электрической оси сердца вправо. Повышение электрической активности ПЖ выявляется у 87%, отклонение электрической оси сердца вправо – у 79% больных с ЛГ. Однако нельзя забывать, что ввиду невысокой чувствительности и специфичности метода даже у пациентов с тяжелой ЛГ может обнаружиться неизменная ЭКГ [20].

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) считается наиболее ценным неинвазивным методом диагностики ЛГ, т. к. не только позволяет оценить уровень систолического давления в легочной артерии, но и дает важную информацию о причине и осложнениях ЛГ.

С помощью этого метода диагностики можно исключить поражения клапанов, болезни миокарда, врожденные пороки с шунтированием крови слева направо, приводящие к развитию ЛГ [18].

При отсутствии обструкции выносящего тракта правого желудочка по степени трикуспидальной регургитации

можно расчетным путем определить величину систолического давления в легочной артерии (СДЛА) с помощью модифицированного уравнения Бернулли:

$$\Delta P = 4V^2,$$

где ΔP – градиент давления через трехстворчатый клапан,

V – скорость трикуспидальной регургитации в м/с.

- Если $\Delta P < 50$ мм рт. ст., то систолическое давление в легочной артерии равняется ΔP .
- При $\Delta P < 85$ мм рт. ст. СДЛА равно $\Delta P + 10$ мм рт. ст.
- При $\Delta P > 85$ мм рт. ст. СДЛА равно $\Delta P + 15$ мм рт. ст.

К сожалению, при всей информативности данного метода у пациентов с прогрессирующим заболеванием легких ЭхоКГ имеет ограниченную точность в диагностике ранних стадий ЛГ. В исследовании 374 пациентов, ожидающих трансплантации легких, S.M. Arcasoy et al. в 2003 г. обнаружили, что использование ЭхоКГ для измерения легочного сосудистого давления у пациентов с обструктивными или интерстициальными заболеваниями легких возможно только у 44% исследуемых. Оказалось, что определяемое легочное давление неточно у 52% этой подгруппы, и использование этого метода в качестве единственного диагностического инструмента приведет к завышенной оценке ЛГ у пациентов [21]. И все же при всех своих особенностях и недостатках трансторакальная эхокардиография остается исследованием первой линии для диагностики легочной гипертензии, поскольку является доступным и неинвазивным методом диагностики. Однако ни один из эхокардиографических показателей в изолированном виде не может претендовать на единственно определяющую роль в установлении диагноза ЛГ. Если у больного выявляется повышение расчетного пикового систолического давления в легочной артерии, это позволяет только включить ЛГ в дифференциально-диагностический ряд. Чтобы обоснованно предполагать по данным эхокардиографии наличие ЛГ, необходимо выявить совокупность показателей, характерных для ЛГ. Основными показателями, помимо повышения расчетного пикового систолического давления в легочной артерии, являются: ремоделирование правого желудочка по типу дилатации, расширение легочной артерии и/или ее ветвей, снижение экскурсии кольца трикуспидального клапана (TAPSE), признаки повышения диастолического давления в легочной артерии. Дополнительными показателями, указывающими на вероятность диагноза ЛГ по данным эхокардиографии, являются: дилатация правого предсердия, гипертрофия свободной стенки правого желудочка, изменение индекса эксцентричности левого желудочка (из-за сдавления его расширенным правым). Только при выявлении совокупности эхокардиографических изменений, характерных для ЛГ, данный диагноз может рассматриваться как правомерный.

При рентгенографии легких выявляются специфические для основного заболевания изменения бронхосудистого рисунка. Однако в 10% случаев они могут не определяться. На рентгенограмме при хроническом легочном сердце обнаруживают выбухание дуги легочной артерии. Легочный рисунок обеднен по периферии.

Расширен контур правого желудочка, правый атриовентрикулярный угол приподнят, наибольшая выпуклость тени правого желудочка примыкает к диафрагме [16, 22].

При исследовании функции легких у пациентов с идиопатическим фиброзом легких (ИЛФ) обнаруживалось снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и диффузионной способности легких (ДСЛ), причем это снижение коррелировало с прогрессированием заболевания. Однако ДСЛ также может быть уменьшена и у пациентов с ЛГ без фиброза легких.

Деструкция паренхимы легких и накопление рубцовой ткани как таковые полностью не объясняют развитие ЛГ у пациентов с ИЛФ. Хотя снижение ДСЛ является наиболее признанным отклонением в тестах функции легких у пациентов с ЛГ, сам по себе этот показатель неспецифичен. ДСЛ может быть уменьшена также под действием других факторов, таких как хроническая тромбоэмболия легочной артерии, эмфизема, курение сигарет, отек легких, вызванный сердечной недостаточностью, анемия [23]. Таким образом, одно только исследование функции легких имеет ограниченную прогностическую ценность для выявления ЛГ у пациентов с ИЛФ.

Некоторыми авторами рекомендуется определение функционального состояния эндотелия на основе оценки эндотелий-зависимой вазодилатации методом механической стимуляции эндотелия периферических артерий усиленным кровотоком после артериальной окклюзии с целью выделения групп риска по формированию легочной гипертензии [24].

У пациентов с легочной гипертензией, возникшей на фоне тяжелой бронхиальной астмы, гиперчувствительного пневмонита, а также бронхоэктатической болезни, было установлено достоверное снижение показателей максимальной и тотальной поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД), коэффициента чувствительности эндотелия к напряжению сдвига в сравнении со здоровыми детьми, которое возникает раньше нарушений легочной гемодинамики. Было выявлено, что факторами риска развития легочной гипертензии у детей с различной хронической бронхолегочной патологией явились показатель максимальной ПЗВД менее 10% (патологический показатель – менее 5%), значение тотальной ПЗВД менее 850%-с (патологическое значение – менее 520%-с), а значение коэффициента чувствительности эндотелия к напряжению сдвига менее 0,25 (при этом о выраженном нарушении функционального состояния эндотелия свидетельствует значение коэффициента менее 0,12) [24].

Проведение компьютерной томографии грудной клетки с высоким разрешением (КТВР) рекомендовано больным для оценки структуры, анатомии и особенностей гемодинамики легочного сосудистого русла. Ее информативность особенно велика у пациентов с легочным фиброзом для оценки состояния паренхимы легких, а также используется для прогнозирования сопутствующей легочной гипертензии. Правда, стоит учитывать, что увеличение сегментарной легочной артерии только в одной или двух долях может оказаться лишь компенсаторным механизмом для перенаправления кровотока

от фиброзной доли, при этом не влияющим на среднее легочное давление [25].

Магнитно-резонансная томография сердца – наиболее совершенный неинвазивный инструмент визуализации сердечно-сосудистой системы для оценки ЛГ. Фактически эта технология считается золотым стандартом в количественной оценке объема и функции камер сердца и не имеет ограничений, присущих трансторакальной эхокардиографии (операторозависимость, уголзависимость, снижение информативности при узком эхокардиографическом окне).

Однако всегда важно помнить, что значительный риск седации/общей анестезии, необходимой для проведения вышеупомянутых методов исследования, а также высокая стоимость и более низкая доступность этих методов исследования у пациентов с ЛГ должны быть уравновешены с потенциальной пользой от МРТ или КТ-исследований и их влиянием на будущую терапию каждого пациента с ЛГ [20].

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПОИСКА ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЛЕГКИХ

С целью прогнозирования развития легочной гипертензии у детей были условно выделены несколько этапов диагностического поиска. На первом этапе проводится отбор пациентов с тяжелой БА и выраженными бронхообструктивными нарушениями, с ГЧП и фиброзными изменениями легких, с заболеваниями, сопровождающимися распространенными БЭ, а также детей с нарушением функции внешнего дыхания (снижением ОФВ1 и ЖЕЛ) для дальнейшего проведения ЭКГ и трансторакальной доплер-ЭхоКГ. У детей с выявленной совокупностью основных (а желательно и дополнительных) эхокардиографических показателей, характерных для ЛГ, диагностируется ЛГ. Дети, не имеющие всей полноты основных эхокардиографических показателей, характерных для ЛГ, составляют основную группу риска по формированию ЛГ. На третьем этапе с целью оценки функционального состояния эндотелия у больных с хронической бронхолегочной патологией и нормальным средним давлением в ЛА исследуется ПЗВД и определяется плазменная концентрация эндотелина-1 и фактора Виллебранда (ФВ).

Нарушение поток-зависимой вазодилатации (отклонение от нормы хотя бы одного показателя) указывает на повышенную вероятность возникновения ЛГ у детей с хронической бронхолегочной патологией. Также повышает риск формирования ЛГ увеличение уровня эндотелина-1 и активности фактора Виллебранда [3]. Выявляемая реакция индикаторов эндотелиальной дисфункции в виде значительного увеличения уровня фактора Виллебранда и эндотелина-1 в плазме крови говорит о нарушении адгезивной и вазоконстрикторной функции эндотелия при этой патологии [26].

Взаимосвязь выраженности легочной гипертензии с ПЗВД и плазменной концентрацией эндотелина-1 и фактора Виллебранда может свидетельствовать о ключевой роли эндотелиальной дисфункции в станов-

лении заболевания у детей. В то же время в ряде исследований установлено отсутствие положительной корреляции между маркерами дисфункции эндотелия и гемодинамическими индикаторами легочной гипертензии у взрослых пациентов с длительно существующим повышенным давлением в системе легочного круга кровообращения. По мере стабилизации легочной гипертензии ведущая роль патологии эндотелия, по-видимому, уступает свое место другим механизмам, таким как ремоделирование легочных сосудов, приводящим к стойкой вазоконстрикции [26].

На заключительном этапе производят отбор больных для формирования групп с наибольшим риском по развитию ЛГ. Этим детям показаны, помимо пульмонолога, динамическое наблюдение кардиолога, контроль легочной гемодинамики и проведение целенаправленных лечебно-профилактических мероприятий [3]. Также этой категории больных рекомендовано (при отсутствии противопоказаний) проведение компьютерной томографии легких высокого разрешения и магнитно-резонансной томографии сердца.

Таким образом, в настоящее время не существует единого неинвазивного теста, который позволял бы точно определять и диагностировать ЛГ у пациентов с различными хроническими заболеваниями легких. Результаты приведенных выше исследований в дальнейшем могут быть подтверждены инвазивной катетеризацией правых отделов сердца. Именно катетеризация правых камер сердца остается золотым стандартом для постановки диагноза легочной гипертензии. Также данные катетеризации правых камер сердца заложены в определение ЛГ. Поэтому чисто теоретически данный диагноз, не подтвержденный катетеризацией, неправомерен. Но катетеризация правых камер – это инвазивный, высокочувствительный и неширокодоступный метод диагностики, который имеет свои противопоказания к применению. Он должен выполняться в специализированной клинике, поскольку многие методы премедикации, широко используемые у пациентов без ЛГ, снижают давление в легочной артерии, приводят к искажению полученных данных и сводят на нет ценность исследования. Поэтому всегда необходимо четко понимать, на какие вопросы ответит катетеризация правых камер сердца и как это изменит тактику лечения и ведения конкретного больного с подозрением на ЛГ. Катетеризацию правых камер сердца рекомендуется обязательно выполнять пациентам с патологией легких при планирующейся трансплантации легких.

В своей работе S.D. Nathan et al. в 2019 г. предлагали адаптировать определение ЛГ в контексте хронических заболеваний легких [27]:

- ХЗЛ без ЛГ (mPAP < 21 мм рт. ст. или mPAP 21–24 мм рт. ст. с легочным сосудистым сопротивлением (PVR) < 3 единиц Вуда (WU)).
- ХЗЛ с ЛГ (mPAP 21–24 мм рт. ст. С PVR ≥ 3 WU или mPAP 25–34 мм рт. ст.) (CLD-PH).
- ХЗЛ с тяжелой ЛГ (mPAP ≥ 35 мм рт. ст. или mPAP ≥ 25 мм рт. ст. с низким сердечным индексом (<2,0 л мин⁻¹·м⁻²)) (тяжелая ЛГ с ХЗЛ).

Европейское сообщество специалистов по заболеваниям легочных сосудов у детей предлагает более расширенные показания для катетеризации сердца [20].

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ И ПРОГНОЗ

Выбор тактики лечения ЛГ у детей зависит от тяжести заболевания, скорости ее прогрессирования и, увы, ограничен спектром препаратов, разрешенных к применению в детском возрасте.

Основные цели терапии ЛГ у детей, как правило, зависят от реальной клинической ситуации, но среди них выделяют базовые стратегические задачи, требующие решения в конкретной ситуации: 1) подавление патологической вазоконстрикции и сдерживание структурного ремоделирования легочных сосудов; 2) коррекция гипоксемии; 3) поддержание функции правого желудочка; 4) лечение основного заболевания.

Достижение глобальных целей терапии ЛГ у конкретного пациента требует, как правило, комбинации тактических решений и включает:

1) общие рекомендации по коррекции образа жизни, методам физической и психологической реабилитации, предупреждению беременности, вакцинации;

2) поддерживающую медикаментозную терапию ЛГ (коррекцию гипоксемии, ацидоза, обезболивание, седацию, антикоагулянты, диуретики, сердечные гликозиды, инотропные препараты; меры, направленные на коррекцию ассоциированного заболевания);

3) специфическую терапию ЛГ, включая медикаментозную вазодилатирующую, антипролиферативную, и хирургическое лечение [28].

Назначение кислорода показано при всех формах ЛГ [29].

Современная специфическая терапия ЛГ воздействует на три основных звена ее патогенеза, в основе каждого из которых лежит эндотелиальная дисфункция, включая пути эндотелина, оксида азота/циклического гуанозинмонофосфата и простаглицлина. В настоящее время существует несколько групп препаратов патогенетической терапии легочной гипертензии, три из которых уже используются в клинической практике: 1) антагонисты рецепторов эндотелина-1 (бозентан, амбризентан, мацитентан); 2) препараты, влияющие на путь NO – цГМФ: ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил; тадалафил, вardenafil), стимулятор растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат); 3) синтетические аналоги эндогенного простаглицлина (эпопростенол, илопрост, трепростинил, берапрост), а также агонист рецепторов простаглицлина селексиаг. В Российской Федерации зарегистрированы для применения у больных с ЛАГ бозентан, амбризентан, мацитентан, силденафил, риоцигуат, селексиаг и илопрост, и только один бозентан имеет разрешение для применения в детском возрасте. Применение силденафила, илопроста и амбризентана – off-label [26]. Для лечения ЛГ, развившейся на фоне хронического бронхолегочного заболевания, наиболее широко применяются ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафил). Применение препаратов про-

стациклинового ряда не находит поддержки у большинства исследователей. Остальные группы препаратов могут с осторожностью применяться в случаях, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск от их применения.

Прогноз легочной гипертензии у детей зависит от формы, стадии развития и течения основного заболевания. Ежегодная смертность при современных методах лечения составляет 15% [30].

У детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями крайне важно раннее выявление и лечение патологии легочной гемодинамики для предупреждения формирования легочного сердца. Определение прогноза заболевания является сложной, но необходимой задачей, решение которой формирует стратегию терапии у детей с ЛГ. Стратификация риска включает комплексную оценку клинических признаков и симптомов в сочетании с данными расчетов параметров гемодинамики, определением функционального класса, состояния и степени нарушения функции правого желудочка, результатами лабораторных тестов.

Стратификация риска у детей с ЛГ представлена в табл. 2 [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К сожалению, до настоящего времени юных пациентов с ЛГ часто обследуют и лечат на основе рекомендаций для взрослых. Несмотря на это, совершенно очевидно, что различия в этиологии, клинических проявлениях и возможностях диагностики требуют особого подхода в изучении этой проблемы у детей, что ставит вопрос о необходимости разработки отдельных клинических рекомендаций для педиатрической практики.

Несмотря на углубленное изучение патогенетических аспектов развития легочной гипертензии при хронической бронхолегочной патологии у детей, позволившее в последнее время пролить свет на понимание многих ее аспектов, следует признать, что проблема в целом далека от своего разрешения.

● **Таблица 2.** Стратификация риска у детей с ЛГ [28]
● **Table 2.** Risk stratification in children with PH [28]

Низкий риск	Критерии риска	Высокий риск
Нет	Клинические проявления правожелудочковой недостаточности	Да
Нет	Симптомы прогрессируют	Да
Нет	Синкопе	Да
Нет	Отставание в физическом развитии	Да
I или II	ФК ЛГ по ВОЗ	III или IV
Минимальное повышение	BNP/NTproBNP	Значительное повышение
Незначительная дилатация, гипертрофия правого желудочка, нормальная или незначительно сниженная функция правого желудочка	ЭхоКГ	Выраженная дилатация, значительное снижение функции правого желудочка, выпот в перикарде
СИ >3,0 л/мин/м ² mPAP/mSAP < 0,75 вазореактивность + ИЛСС < 20 Ед. Вуда/м ²	Гемодинамика по данным катетеризации сердца	СИ < 2,5 л/мин/м ² mPAP/mSAP > 0,75 Давление в правом предсердии >10 ИЛСС > 20 Ед. Вуда/м ²

Примечание: ФК – функциональный класс, BNP/NTproBNP – мозговой натрийуретический пептид/N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид, mPAP/mSAP – отношение среднего давления в легочной артерии к среднему системному артериальному давлению, СИ – сердечный индекс, ИЛСС – индекс легочного сосудистого сопротивления, БЛД – бронхолегочная дисплазия, ПЛГН – персистирующая легочная гипертензия новорожденных.

Хотя с начала эры специфической терапии легочной гипертензии у детей наметилась тенденция к улучшению ее прогноза, данная патология, осложняющая течение хронических заболеваний легких, все же еще остается неизлечимой и ассоциируется с высокой смертностью.

Поступила / Received 19.07.2021
Поступила после рецензирования / Revised 10.08.2021
Принята в печать / Accepted 11.08.2021

Список литературы

- Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д., Корсунский А.А. *Организация работы современного педиатрического пульмонологического центра*. М.; 2008. 176 с. Режим доступа: <http://libed.ru/knigi-nauka/385575-1-ministerstvo-zdravoohraneniya-socialnogo-razvitiya-rossiyskoy-federacii-federalnoe-agentstvo-visokotekhnologichnoy.php>.
- Rosenzweig E.B., Abman S.H., Adatia I., Beghetti M., Bonnet D., Haworth S. et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801916. <https://doi.org/10.1183/13993003.01916-2018>.
- Агапитов Л.И., Леонтьева И.В., Белозеров Ю.М., Мизерницкий Ю.Л. Факторы риска формирования легочной гипертензии у детей с хронической бронхолегочной патологией. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015;94(2):55–59. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/345/2015_2_4239.pdf.
- Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67–119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>.
- Школьников М.А., Горбачевский С.В., Миклашевич И.М., Шмальц А.А., Грознова О.С., Садыкова Д.И. и др. *Легочная гипертензия у детей: клинические рекомендации*. М.; 2017. 60 с. Режим доступа: https://rkrpcufa.ru/wp-content/uploads/2019/07/klinrec_pulmonary_hypertension_2017.pdf.
- Dwivedi K., Sharkey M., Condliffe R., Uthoff J.M., Alabed S., Metherall P. et al. Pulmonary Hypertension in Association with Lung Disease: Quantitative CT and Artificial Intelligence to the Rescue? State-of-the-Art Review. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(4):679. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040679>.
- McGettrick M., Peacock A. Group 3 pulmonary hypertension: Challenges and opportunities. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2020(1):e202006. <https://doi.org/10.21542/gcsp.2020.6>.
- Золотницкая В.П., Титова О.Н., Кузубова Н.А., Волчков В.А. Динамика изменений кровообращения в легких при развитии хронической дыхательной недостаточности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. *Пульмонология*. 2015;25(5):553–560. Режим доступа: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/viewFile/621/561>.

9. Frille A., Rullmann M., Becker G.A., Patt M., Luthardt J., Tiepolt S. et al. Increased pulmonary serotonin transporter in patients with chronic obstructive pulmonary disease who developed pulmonary hypertension. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(4):1081–1092. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05056-7>.
10. Родионов Р.Н., Блохин И.О., Галагудза М.М., Шляхто Е.В., Лентц С.Р. Асимметричный диметиларгинин и его роль в этиологии и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Артериальная гипертензия*. 2008;14(4):306–314. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2008-14-4-306-314>.
11. Ploegstra M.J., Zijlstra W.M.H., Douwes J.M., Hillege H.L., Berger R.M.F. Prognostic factors in pediatric pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;184:198–207. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.01.038>.
12. Rodríguez-Blanco S., Oulego-Erroz I., Alonso-Quintela P., Terroba-Seara S., Jiménez-González A., Palau-Benavides M. N-terminal-probrain natriuretic peptide as a biomarker of moderate to severe bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A prospective observational study. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(8):1073–1081. <https://doi.org/10.1002/ppul.24053>.
13. Hansmann G., Sallmon H., Roehr C.C., Kourembanas S., Austin E.D., Koestenberger M. et al. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*. 2021;89(3):446–455. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0993-4>.
14. Elia D., Caminati A., Zompatori M., Cassandro R., Lonati C., Luisi F. et al. Pulmonary hypertension and chronic lung disease: where are we headed? *Eur Respir Rev*. 2019;28(153):190065. <https://doi.org/10.1183/16000617.0065-2019>.
15. Shino M.Y., Lynch J.P. 3rd, Saggar R., Abtin F., Belperio J.A., Saggar R. Pulmonary hypertension complicating interstitial lung disease and COPD. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34(5):600–619. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1356548>.
16. Агапитов Л.И., Белозеров Ю.М., Мизерницкий Ю.Л. *Хроническое легочное сердце у детей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 152 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970430620.html>.
17. Simonneau G., Montani D., Cellermaier D.S., Denton C.P., Gatzoulis M.A., Krowka M. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801913. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>.
18. Kovacs G., Berghold A., Scheidl S., Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009;34(4):888–894. <https://doi.org/10.1183/09031936.00145608>.
19. Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е., Волков А.В., Веселова Т.Н., Галевич А.С. и др. *Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: клинические рекомендации*. М.; 2020. 173 с. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_LG.pdf.
20. Hansmann G., Koestenberger M., Alastalo T.P., Apitz C., Austin E.D., Bonnet D. et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEP, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(9):879–901. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.06.022>.
21. Arcasoy S.M., Christie J.D., Ferrari V.A., Sutton M.S., Zisman D.A., Blumenthal N.P. et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(5):735–740. <https://doi.org/10.1164/rccm.200210-1130OC>.
22. Zisman D.A., Karlamangla A.S., Ross D.J., Keane M.P., Belperio J.A., Saggar R. et al. High-resolution chest CT findings do not predict the presence of pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;132(3):773–779. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0116>.
23. Ruffenach G., Hong J., Vaillancourt M., Medzikovic L., Eghbali M. Pulmonary hypertension secondary to pulmonary fibrosis: clinical data, histopathology and molecular insights. *Respir Res*. 2020;21(1):303. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01570-2>.
24. Агапитов Л.И., Белозеров Ю.М., Мизерницкий Ю.Л. Связь системной эндотелиальной дисфункции с развитием легочной гипертензии у детей с хронической бронхолегочной патологией. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2012;3(5):58–62. Режим доступа: <https://www.tmj-vgmu.ru/jour/article/view/912>.
25. Pérez-Enguix D., Morales P., Tomás J.M., Vera F., Lloret R.M. Computed tomographic screening of pulmonary arterial hypertension in candidates for lung transplantation. *Transplant Proc*. 2007;39(7):2405–2408. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.07.055>.
26. Агапитов Л.И., Белозеров Ю.М., Мизерницкий Ю.Л., Иванова Е.К., Конно В.И. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе легочной гипертензии у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2007;52(5):37–42. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-endotelialnoy-disfunktsii-v-patogeneze-legochnoy-gipertenzii-u-detej>.
27. Nathan S.D., Barbera J.A., Gaine S.P., Harari S., Martinez F.J., Olschewski H. et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801914. <https://doi.org/10.1183/13993003.01914-2018>.
28. Миклашевич И.М., Школьников А.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А., Грознова О.С., Садыкова Д.И. и др. Современная стратегия терапии легочной гипертензии у детей. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(2):101–124. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-101-124>.
29. Bell E.C., Cox N.S., Goh N., Glaspole I., Westall G.P., Watson A., Holland A.E. Oxygen therapy for interstitial lung disease: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160080. <https://doi.org/10.1183/16000617.0080-2016>.
30. Триль В.Е., Бурлуцкая А.В. Легочная гипертензия в практике педиатра. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(6):192–200. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-6-192-200>.

References

1. Mizernitskiy Yu.L., Tsaregorodtsev A.D., Korsunsky A.A. *Organization of a modern pediatric pulmonological center*. Moscow; 2008. 176 p. (In Russ.) Available at: <https://libed.ru/knigi-nauka/385575-1-ministerstvo-zdravoohraneniya-socialnogo-razvitiya-rossiyskoy-federacii-federalnoe-agentstvo-visokotekhnologichnoy.php>.
2. Rosenzweig E.B., Abman S.H., Adatia I., Beghetti M., Bonnet D., Haworth S. et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801916. <https://doi.org/10.1183/13993003.01916-2018>.
3. Agapitov L.I., Leontyeva I.V., Belozеров Yu.M., Mizernitskiy Yu.L. Risk factors for pulmonary hypertension in children with chronic bronchopulmonary disease. *Pediatr. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Pediatra*. 2015;94(2):55–59. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/345/2015_2_4239.pdf.
4. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEP), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67–119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>.
5. Shkolnikova M.A., Gorbachevskiy S.V., Miklashevich I.M., Shmal'ts A.A., Groznova O.S., Sadykova D.I. et al. *Pulmonary hypertension in children: clinical guidelines*. Moscow; 2017. 60 p. (In Russ.) Available at: https://rkcufu.ru/wp-content/uploads/2019/07/klinrec_pulmonary_hypertension_2017.pdf.
6. Dwivedi K., Sharkey M., Condliffe R., Uthoff J.M., Alabed S., Metherall P. et al. Pulmonary Hypertension in Association with Lung Disease: Quantitative CT and Artificial Intelligence to the Rescue? State-of-the-Art Review. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(4):679. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040679>.
7. McGettrick M., Peacock A. Group 3 pulmonary hypertension: Challenges and opportunities. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2020(1):e202006. <https://doi.org/10.21542/gcsp.2020.6>.
8. Zolotnitskaya V.P., Titova O.N., Kuzubova N.A., Volchikov V.A. Changes in pulmonary circulation of patients with chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis complicated by chronic respiratory failure. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology Journal*. 2015;25(5):553–560. (In Russ.) Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/viewFile/621/561>.
9. Frille A., Rullmann M., Becker G.A., Patt M., Luthardt J., Tiepolt S. et al. Increased pulmonary serotonin transporter in patients with chronic obstructive pulmonary disease who developed pulmonary hypertension. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(4):1081–1092. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05056-7>.
10. Rodionov R.N., Blokhin I.O., Galagudza M.M., Shlyakhto E.V., Lentz S.R. The emerging role of asymmetric dimethylarginine in cardiovascular disease. *Arterialnaya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2008;14(4):306–314. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2008-14-4-306-314>.
11. Ploegstra M.J., Zijlstra W.M.H., Douwes J.M., Hillege H.L., Berger R.M.F. Prognostic factors in pediatric pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;184:198–207. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.01.038>.
12. Rodríguez-Blanco S., Oulego-Erroz I., Alonso-Quintela P., Terroba-Seara S., Jiménez-González A., Palau-Benavides M. N-terminal-probrain natriuretic peptide as a biomarker of moderate to severe bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A prospective observational study. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(8):1073–1081. <https://doi.org/10.1002/ppul.24053>.

13. Hansmann G., Sallmon H., Roehr C.C., Kourembanas S., Austin E.D., Koestenberger M. et al. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res.* 2021;89(3):446–455. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0993-4>.
14. Elia D., Caminati A., Zompatori M., Cassandro R., Lonati C., Luisi F. et al. Pulmonary hypertension and chronic lung disease: where are we headed? *Eur Respir Rev.* 2019;28(153):190065. <https://doi.org/10.1183/16000617.0065-2019>.
15. Shino M.Y., Lynch J.P. 3rd, Saggar R., Abtin F., Belperio J.A., Saggar R. Pulmonary hypertension complicating interstitial lung disease and COPD. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34(5):600–619. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1356548>.
16. Agapitov L.I., Belozero Yu.M., Mizernitskiy Yu.L. *Chronic cor pulmonale in children*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 152 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970430620.html>.
17. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S., Denton C.P., Gatzoulis M.A., Krowka M. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801913. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>.
18. Kovacs G., Berghold A., Scheidl S., Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009;34(4):888–894. <https://doi.org/10.1183/09031936.00145608>.
19. Avdeev S.N., Barbarash O.L., Bautin A.E., Volkov A.V., Veselova T.N., Galyavich A.S. et al. *Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 173 p. (In Russ.) Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_LG.pdf.
20. Hansmann G., Koestenberger M., Alastalo T.P., Apitz C., Austin E.D., Bonnet D. et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38(9):879–901. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.06.022>.
21. Arcasoy S.M., Christie J.D., Ferrari V.A., Sutton M.S., Zisman D.A., Blumenthal N.P. et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(5):735–740. <https://doi.org/10.1164/rccm.200210-1130OC>.
22. Zisman D.A., Karlamangla A.S., Ross D.J., Keane M.P., Belperio J.A., Saggar R. et al. High-resolution chest CT findings do not predict the presence of pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007;132(3):773–779. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0116>.
23. Ruffenach G., Hong J., Vaillancourt M., Medzikovic L., Eghbali M. Pulmonary hypertension secondary to pulmonary fibrosis: clinical data, histopathology and molecular insights. *Respir Res.* 2020;21(1):303. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01570-2>.
24. Agapitov L.I., Belozero Yu.M., Mizernitskiy Yu.L. Role of systemic endothelial dysfunction in the progress of lung hypertension in children with chronic bronchopulmonary pathology. *Tihokeanskij medicinskij zhurnal = Pacific Medical Journal.* 2012;(3):58–62. (In Russ.) Available at: <https://www.tmj-vgm.ru/jour/article/view/912>.
25. Pérez-Enguix D., Morales P., Tomás J.M., Vera F., Lloret R.M. Computed tomographic screening of pulmonary arterial hypertension in candidates for lung transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39(7):2405–2408. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.07.055>.
26. Agapitov L.I., Belozero Yu.M., Mizernitskiy Yu.L. Role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of pulmonary hypertension in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2007;52(5):37–42. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-endotelialnoy-disfunktsii-v-patogeneze-legochnoy-gipertenzii-u-detey>.
27. Nathan S.D., Barbera J.A., Gaine S.P., Harari S., Martinez F.J., Olschewski H. et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801914. <https://doi.org/10.1183/13993003.01914-2018>.
28. Miklashevich I.M., Shkolnikova M.A., Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A., Groznova O.S., Sadykova D.I. et al. Contemporary strategy of pulmonary hypertension management in pediatrics. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(2):101–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-101-124>.
29. Bell E.C., Cox N.S., Goh N., Glaspole I., Westall G.P., Watson A., Holland A.E. Oxygen therapy for interstitial lung disease: a systematic review. *Eur Respir Rev.* 2017;26(143):160080. <https://doi.org/10.1183/16000617.0080-2016>.
30. Tril V.E., Burlutsky A.V. Pulmonary hypertension in pediatric practice. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2018;25(6):192–200. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-6-192-200>.

Информация об авторах:

Шудуева Амина Руслановна, врач-ординатор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; gustav_archibaldov@mail.ru

Мизерницкий Юрий Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких, Заслуженный работник здравоохранения РФ, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; yulmiz@mail.ru

Грознова Ольга Сергеевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела кардиологии, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; ogroznova@pedklin.ru

Агапитов Леонид Игоревич, д.м.н., заведующий кафедрой терапевтических дисциплин, Пятигорский медико-фармацевтический институт; 357532, Россия, Пятигорск, проспект Калинина д. 11; li.agapitov@pmedpharm.ru

Information about the authors:

Amina R. Shudueva, Resident Doctor, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; gustav_archibaldov@mail.ru

Yury L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Lung Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; yulmiz@mail.ru

Olga S. Groznova, Dr. Sci. (Med.), Lead Researcher Department of Cardiology, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; ogroznova@pedklin.ru

Leonid I. Agapitov, Dr. Sci. (Med.), Head of Therapeutic Department, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute; 11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, 357532, Russia; li.agapitov@pmedpharm.ru



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. Н.И. Пирогова МЗ РФ, главный педиатр г. Москвы. Является почетным профессором Университета Баффало, (штат Нью-Йорк, США).



Раанан Шамир (Raanan Shamir), д.м.н., профессор педиатрии Медицинского факультета имени Саклера Университета в городе Тель-Авив, руководитель Института гастроэнтерологии, гепатологии и питания Детского медицинского центра Шнайдера, Израиль. Президент Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов – ESPGHAN (2016–2019). Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология (целиакия, воспалительные заболевания кишечника), нутрициология, нарушения обмена веществ у детей.



Майкл Ленц (Michael Lentze), д.м.н., профессор педиатрии, руководитель Педиатрического отделения Университетского медицинского центра в городе Бонн, Германия (2002–2012), профессор Медицинского университета города Тбилиси, Грузия. Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология и нутрициология.



Сания Колачек (Sania Kolacek), д.м.н., профессор, руководитель Педиатрического клинического отделения детской больницы города Загреб, Хорватия. Член общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN). Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология (хронические энтеропатии, хроническая кишечная недостаточность, воспалительные заболевания кишечника), нутрициология (недостаточность питания при различных заболеваниях, проблемы нутритивной поддержки).



Хорхе Диас (Jorge Amil Dias), д.м.н., профессор педиатрии, руководитель Отделения детской гастроэнтерологии и педиатрии Госпиталя S. Жоао города Порто, Португалия. Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология (воспалительные заболевания кишечника, эозинофильные эзофагиты, моторные нарушения ЖКТ).



Петр Соха (Piotr Socha), д.м.н., профессор, руководитель Отделения гастроэнтерологии и гепатологии в Мемориальном институте здоровья детей города Варшавы, Польша. Научный секретарь Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN). Сфера научных интересов: гастроэнтерология, гепатология и нутрициология детского возраста, нарушения обмена веществ у детей.



Альфредо Гуарино (Alfredo Guarino), д.м.н., профессор, руководитель Отделения педиатрии и детских инфекционных болезней Университета города Неаполь, Италия. Сфера научных интересов: гастроэнтерология и нутрициология детского возраста, детские инфекционные болезни, организация здравоохранения.



Душанка Турк (Dusanka Micetic-Turk), д.м.н., профессор медицинского факультета в университете города Марибор, Словения. Сфера научных интересов: гастроэнтерология детского возраста (целиакия, хронические энтеропатии), детская нутрициология.



Эрней Долиншек (Jernej Dolinsek), доктор медицины, детский гастроэнтеролог Университетского медицинского центра города Марибор, Словения. Председатель комитета международных отношений Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN). Сфера научных интересов: гастроэнтерология детского возраста (целиакия, воспалительные заболевания кишечника).



Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор Университетского госпиталя города Брюссель, Бельгия, заведующий отделением педиатрии в университетской клинике, президент комитета по гастроэнтерологии ESPGHAN, заместитель главного редактора «Журнала детской гастроэнтерологии и детского питания». Сфера научных интересов: гастроэзофагеальный рефлюкс.



Павел Плудовски (Pawel Pludowski), профессор, заведующий кафедрой биохимии и экспериментальной медицины Детского Мемориального Института Здоровья, PhD, MD, Варшава, Польша. Один из ведущих специалистов Европы в области клинических аспектов биохимии витамина D. Автор многочисленных публикаций в ведущих зарубежных журналах, индекс Хирша (SCOPUS)-11.



Франческо Савино, д.м.н., профессор, главный врач кафедры педиатрии, специалист в области питания матери и ребенка, перинатологии, педиатрии развития в Университете Триеста – XXI цикл. Член Комитета по пищевой аллергии SIAP, а также национальных и международных научных обществ: SIP, SIAP, SIGENP, SIPP, SINPE, SINUPE, ESPGHAN, ESPR. Член редколлегий журналов Minerva Pediatrica и PeerJ.



Амария Гаяне Геворговна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии №2 Ереванского государственного медицинского университета; руководитель гастроэнтерологической/гепатологической службы и Республиканского детского центра периодической болезни МК «Арабикр» – Института здоровья детей и подростков. Является членом Международного общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN, full member); детских ревматологов (PRESS).



Меркулова Елена Павловна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, врач высшей категории. Член Европейского общества оториноларингологов, хирургии головы и шеи; член немецкого общества оториноларингологов; член общества аудиологов РФ; секретарь Белорусского ЛОР-общества. Научные и практические интересы: проблемы тугоухости.



Балыкова Лариса Александровна, д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор, заслуженный деятель науки Республики Мордовия, врач-педиатр высшей категории, зав. кафедрой педиатрии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», директор Медицинского института, руководитель Мордовского регионального отделения Союза педиатров России, председатель Республиканского общества педиатров.



Боровик Татьяна Эдуардовна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», заведующая отделением питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ. Член Исполкома Союза педиатров России, Европейского научного общества педиатрических гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) и др.



Вялькова Альбина Александровна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой 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.



Гарашенко Татьяна Ильинична, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии ФДПО ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ». Заместитель председателя проблемной учебно-методической комиссии по оториноларингологии МЗ РФ. Является членом Президиума Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России, руководитель пилотного проекта по непрерывному медицинскому образованию, член правления Всероссийского общества оториноларингологов.



Гнусаев Сергей Фёдорович, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета (ТГМУ). Является главным внештатным детским кардиологом МЗ Тверской области, председателем Тверского отделения Союза педиатров России, член-корр. РАЕН, академиком Академии медико-технических наук (АМТН).



Горелов Александр Васильевич, д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор кафедры детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, руководитель клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Член Европейской академии педиатрии, Московского общества детских врачей, Национального научного общества по инфекционным заболеваниям. Эксперт Восточно-Европейской группы по вакцинопрофилактике.



Детярева Анна Владимировна, д.м.н., высшая квалификационная категория по педиатрии, профессор кафедры неонатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель научно-консультативного педиатрического отделения ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ. В 2008 г. – защита докторской диссертации по теме «Дифференциальная диагностика и принципы этиопатогенетического лечения заболеваний печени и желчных путей у новорожденных и детей раннего возраста».



Жолобова Елена Спартаковна, д.м.н., профессор кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель Московского городского ревматологического центра на базе МГДБ №1, главный внештатный специалист – детский ревматолог г. Москвы, председатель кардиоревматологической секции Московского общества детских врачей. Член редколлегии журналов «Педиатрия» и «Медицинский совет».



Заплатников Андрей Леонидович, д.м.н., профессор, декан педиатрического факультета кафедры педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО. 1993 г. – защита кандидатской диссертации, 2003 г. – докторская диссертация «Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей». Областью практической и научной деятельности являются неонатология, иммунология и патология детей раннего возраста. Автор более 300 научных публикаций.



Камилова Алтиной Турсунбаевна, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии в педиатрии Ташкентского института усовершенствования врачей, руководитель отдела гастроэнтерологии Республиканского специализированного НПЦ педиатрии МЗРУ, председатель Общественного объединения детских гастроэнтерологов и нутрициологов, член Всемирной организации гастроэнтерологов. Имеет более 350 научных публикаций.



Климов Леонид Яковлевич, к.м.н., заведующий кафедрой факультетской педиатрии Ставропольского ГМУ, врач высшей квалификационной категории. Входит в состав исследовательской группы Всероссийского мультицентрового исследования РОДНИЧОК («Оценка обеспеченности детского населения младшей возрастной группы витамином D в РФ и анализ фармакотерапии рахита и недостаточности витамина D в широкой Клинической практике»).



Коденцова Вера Митрофановна, д.б.н., профессор, заведующая лабораторией витаминов и минеральных веществ ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи». Являлась ученым секретарем Проблемной комиссии «Микронутриенты и биологически активные вещества пищи» Межведомственного научного совета по медицинским проблемам питания при Президиуме РАН. Автор более 500 научных публикаций.



Корниенко Елена Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования СПбГПМУ, президент Ассоциации детских гастроэнтерологов «Диреал», главный детский гастроэнтеролог Санкт-Петербурга.



Коровин Сергей Афанасьевич, к.м.н., доцент, заведующий учебной частью кафедры детской хирургии РМАПО, детский хирург высшей квалификационной категории, главный внештатный детский хирург Северо-Западного округа Москвы. Член Российского общества детских хирургов.



Котлукова Наталья Павловна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии №1 им. В.А. Таболина ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ и кафедры педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, врач высшей квалификационной категории. Член ассоциации детских кардиологов России. Лауреат национальной премии «Призвание» в номинации «За создание нового направления в медицине». Имеет более 300 научных публикаций.



Мельникова Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор, врач-педиатр высшей категории, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ. Член исполкома Санкт-Петербургского регионального отделения общественного объединения Союза педиатров России, Центральной аттестационной комиссии Северо-Западного федерального округа.



Минаева Наталья Витальевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии факультета ДПО Пермского ГМУ им. ак. Е.А. Вагнера; 2006 г. – защита докторской диссертации на тему «Особенности аллергической патологии у детей с синдромом нарушения противоинфекционной защиты». Область научных и практических интересов: педиатрия, аллергология и иммунология. Имеет более 150 научных публикаций.



Никитина Ирина Леоновна, д.м.н., врач высшей категории, заведующая кафедрой детских болезней ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, заведующая НИЛ детской эндокринологии, заслуженный работник здравоохранения Читинской области, отличник здравоохранения РФ; главный педиатр Минздрава России по Северо-Западному федеральному округу. Имеет более 100 научных публикаций. Член европейских профессиональных сообществ (ESPE, ENEA), Ассоциации детских кардиологов России.



Романюк Федор Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии, декан педиатрического факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ. Сфера научных интересов – педиатрия, неонатология, иммунология, пульмонология, аллергология, микология.



Рюмина Ирина Ивановна, д.м.н., профессор кафедры неонатологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава России. Член Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины, Общероссийской общественной организации «Российское общество неонатологов». Автор более 170 научных публикаций.



Саверская Елена Николаевна, д.м.н., профессор кафедры фармации Института медико-социальных технологий ФГБОУ ВПО «МГУПП», врач-дерматовенеролог, клинический фармаколог. Автор более 90 научных печатных работ и учебных пособий. Член Межрегиональной общественной организации Ассоциации клинических фармакологов России, член Европейской ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (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 Российской респираторного общества, Европейского респираторного общества (ERS), Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Автор более 170 научных публикаций.



Сусев Андрей Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник НИЦ, профессор кафедры клинической фармакологии РМАПО. Член правления Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), член секции «Кардионеврология» Всероссийского научного общества кардиологов; Европейского и Международного общества атеросклероза (EAS, IAS); Национальной липидной ассоциации США (NLA); Экспертного совета DiabetesIndia и др.



Сычев Дмитрий Алексеевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО, главный научный сотрудник группы клинико-фармакологических технологий НИЦ РМАПО, проректор по развитию и инновациям РМАПО. Является членом Экспертного совета по терапевтическим наукам ВАК России, Росздравнадзора, РФФИ и РНФ.



Узунова Анна Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и педиатрии Южно-Уральского государственного медицинского университета. Член Союза педиатров России, Европейского общества пульмонологов, республиканских проблемных комиссий по разделам педиатрии. Автор более 370 научных публикаций.



Фурман Евгений Григорьевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, проректор по научной работе ГБОУ ВПО «Пермский ГМУ им. ак. Е.А. Вагнера» МЗ РФ. Принимал участие в научно-практических стажировках по педиатрии, детской пульмонологии и аллергологии.



Холодова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования МЗ РФ», врач высшей категории. 1990 г. – защита кандидатской диссертации; 2005 г. – докторская диссертация, посвященная созданию реабилитационных программ для детей раннего возраста. В 2008 г. – лауреат премии года правительства Москвы в области медицины, награждена грамотой Министерства образования РФ «Отличник здравоохранения».



Эрдес Светлана Ильинична, д.м.н., заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», врач высшей категории. Постоянный лектор Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Российской гастроэнтерологической Ассоциации. Награждена грамотой МЗ РФ, нагрудным знаком «Отличник здравоохранения».