



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2022 | Том 16 | № 1

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, Наталия Марченко,
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

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 ПК «Фонтеграфика»

Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная,
д. 29, стр. 4.

Дата выхода в свет 28 февраля 2022 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита ABC

© Медицинский совет, 2022

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 23 выпуска в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.

Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов. В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

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

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	28.02.2022
№2	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	28.02.2022
№3	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	28.02.2022
№4	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.03.2022
№5	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.03.2022
№6	«Терапия» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.03.2022
№7	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	30.04.2022
№8	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свищушкин Валерий Михайлович	30.04.2022
№9	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.04.2022
№10	«Эндокринология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	31.05.2022
№11	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.06.2022
№12	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.06.2022
№13	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	31.07.2022
№14	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.07.2022
№15	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2022
№16	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.09.2022
№17	«Кардиология» гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович	30.09.2022
№18	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	30.09.2022
№19	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.10.2022
№20	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2022
№21	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.10.2022
№22	«Онкология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2022
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2022



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, Nataliya Marchenko,
Irina Filippova, Natalya Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina

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

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva,
podpiska@remedium.ru

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 PK "Fontografika" LLC:

29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.

The Issue was sent to the printer on February 28, 2022.

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

The circulation is certified by the Bureau of

Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2022

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 23 issues per year

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

The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists.

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

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

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

№1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2022
№2	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	28.02.2022
№3	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	28.02.2022
№4	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.03.2022
№5	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2022
№6	Therapy <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2022
№7	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Mayev</i>	30.04.2022
№8	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2022
№9	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.04.2022
№10	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.05.2022
№11	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2022
№12	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2022
№13	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.07.2022
№14	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2022
№15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2022
№16	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2022
№17	Cardiology <i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	30.09.2022
№18	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	30.09.2022
№19	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2022
№20	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2022
№21	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2022
№22	Oncology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2022
№23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2022

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, Московской 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*)

Вербовой А.Ф., эксперт РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*эндокринология*)

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

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

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

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*)

Свечникова Е.В., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, Новосибирский государственный медицинский университет; заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; (Москва, Россия) (*дерматология*)

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

A.F. Verbovoy, RAS expert, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Samara State Medical University (Samara, Russia) (*endocrinology*)

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*)

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., Sverzhvskiy 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*)

VI. 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*)

E.V. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; Head of Dermatovenereology and Cosmetology Unit, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia) (*Dermatology*)

V.M. Svistushkin, 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. Fassakhov, 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

- Жданова С.И., Костычева А.А., Левадная А.В., Гуторова Т.В.,
Алексеев Г.А., Сивохина А.А.
Сложности грудного вскармливания при затрудненном носовом
дыхании у ребенка: альтернативные методы докорма 18

Здоровый ребенок

- Захарова И.Н., Кучина А.Е.
Микробиота грудного молока (представление, источники,
роль бактерий для ребенка и матери) 27

Советы гомеопата

- Санталова Г.В., Плахотникова С.В.
Респираторные вирусные инфекции: подходы к терапии с позиции
клинико-патогенетических аспектов заболевания 36

Бронхопульмонология и отоларингология

- Карпищенко С.А., Верещагина О.Е., Теплова Е.О.
Возможности местной антибактериальной терапии в лечении
острого риносинусита у детей 42
- Дроздова М.В., Преображенская Ю.С., Рязанцев С.В., Павлова С.С.
Воспалительные заболевания глотки у детей 51
- Колосова Н.Г., Денисова В.Д., Денисова А.Р., Гребенева И.В., Седова А.Ю.
Роль растительных препаратов в лечении кашля у детей 58
- Челпаченко О.Е., Данилова Е.И., Чайникова И.Н., Бекпергенова А.В.,
Бондаренко Т.А., Суменко В.В.
Клинико-микробиологическое обоснование использования
растительного препарата у детей с ринофарингитом 65
- Коломиец В.М.
Эффективность и прогнозирование специализированной медицинской
помощи детям и подросткам при стабилизации эпидемической
ситуации по туберкулезу в условиях эпидемий/пандемий 76
- Потапова Н.Л.
Место небулайзерной терапии в лечении бронхиальной астмы у детей 82
- Захарова И.Н., Бережная И.В., Сугян Н.Г., Творогова Т.М.,
Колушкин Д.С., Пупыкина В.В., Родионов И.А.
Лечение лихорадки при острых респираторных инфекциях
верхних дыхательных путей у детей 88
- Локшина Э.Э., Зайцева О.В.
Особенности мукоактивной терапии в практике педиатра 97

Гастроэнтерология

- Пахомовская Н.Л., Татьяна О.Ф., Лазарева Т.Ю.
Функциональные запоры у детей 106
- Каннер Е.В., Максимов М.Л., Каннер И.Д., Лапкин Н.М., Горелов А.В.
Младенческие колики: от теории к практике 115
- Сугян Н.Г., Захарова И.Н.
Продукты прикорма и здоровье младенца 122
- Гурова М.М.
Смеси на основе козьего молока. Кому, зачем, как 128

Нефрология/урология

- Борисова О.В., Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Бочкарева Н.М.,
Баринков В.Н., Яшкина О.Н., Колесников С.А., Решетова С.Н.
Пандемия COVID-19 и поражение почек у детей:
обзор литературы и собственные региональные наблюдения 134

Дерматология

- Холодова И.Н.
Особенности наружной терапии аллергических заболеваний
кожи у детей 143
- Маланичева Т.Г., Зиятдинова Н.В.
Эффективность наружной терапии atopического дерматита
у детей, осложненного вторичной инфекцией 150

Аллергология и иммунология

- Старостина Л.С.
Иммуностимулирующая терапия и профилактика
острых респираторных вирусных инфекций у детей 155
- Закирова А.М., Маланичева Т.Г., Мансурова Г.Ш., Садриева Л.Н.,
Кадриев А.Г., Сердинская И.Н., Рашитова Э.Л., Ключкина А.И.,
Зарипов И.Р., Кадриев Д.А.
Возможности терапии аллергических реакций в педиатрической
практике 166

- Корниенко Е.А.
Пищевая аллергия, кишечная микробиота и пробиотики 178
- Камаев А.В., Трусова О.В., Камаева И.А., Ляшенко Н.Л.
Комплексный подход к лечению аллергического ринита у детей 184

Клинический случай / практика

- Захарова И.Н., Сугян Н.Г.
Терапевтическая эффективность и переносимость сиропа
на основе природных активных компонентов в лечении кашля
у детей при острой респираторной инфекции 190
- Челпаченко О.Е., Данилова Е.И., Чайникова И.Н., Суменко В.В.,
Иванова Е.В.
Lactobacillus rhamnosus GG для предупреждения рецидивов
реактивного артрита у детей 196
- Борисова О.В., Бочкарева Н.М., Полежаева Н.С., Жиликова Т.А.,
Царёва Н.Г., Бердникова Е.В.
Опыт применения противовирусного препарата в лечении
ротавирусной инфекции у детей 205
- Панова Л.Д., Хисматуллина З.Р., Давлетбаева Г.А., Панова А.Н., Булатова С.Т.
Иммунопробиотик в педиатрии: от концепции к практике 212
- Лябина Н.В., Симонова О.И., Широкова И.В., Семикина Е.Л.,
Маврикиди Е.Ф., Кондрахина И.И., Горинова Ю.В., Керимова В.А.
Значение фруктозамина в диагностике нарушений углеводного
обмена у детей с муковисцидозом 226
- Толстова Е.М., Зайцева Н.С., Зайцева О.В., Кузина С.Р., Хаспеков Д.В.,
Ефимова Е.В., Турищев И.В., Беляева Т.Ю.
Респираторные нарушения у ребенка с множественными пороками
развития 236
- Соколов Ю.Ю., Стоногин С.В., Коровин С.А., Бибикина Е.Е.,
Дядчик А.В., Таширова Е.А., Омарова Ж.Р.
Клиническое наблюдение абдоминальной стеблевидной перекрученной
некротизированной сосудистой мальформации у мальчика 14 лет 243

Трудный диагноз

- Пшеничникова И.И., Захарова И.Н., Скоробогатова Е.В.,
Бочкарева Т.А., Коба Ю.В.
Дефицит лизосомной кислой липазы – недооцененная причина
гиперхолестеринемии у детей 250

Школа педиатра

- Карпищенко С.А., Роднева Ю.А.
Роль защиты слизистой носоглотки для профилактики ОРВИ
и гриппа у детей 257
- Тарасова З.Г., Кирилочев О.К., Сагитова Г.Р.
Клиническое наблюдение гипотонической дегидратации
с исходом в отек головного мозга у ребенка 264
- Мерзлякова Д.Р., Хафизова Н.Р., Вахитова Г.А., Имаева Л.Р.,
Шангареева З.А., Фаррахова Г.Ф.
Развитие недоношенных детей-ЭКО, рожденных с экстремально
низкой массой тела: клиническое наблюдение (краткий обзор) 268
- Дильмурадова К.Р.
Характеристика корреляционных взаимосвязей структурных
изменений головного мозга при пневмонии у младенцев 274
- Сергеева Е.В., Ни А., Шуматова Т.А., Быкова О.Г., Приходченко Н.Г.,
Зернова Е.С.
Оценка антенатальных факторов риска формирования врожденных
пороков развития органов мочевой системы у детей 281
- Кулакова Е.Н., Колтакова М.П., Настаушева Т.Л., Стеблецова А.О.,
Звягина Т.Г., Ледовских А.О.
Готов ли подросток с хронической болезнью почек к переходу
во взрослую службу здравоохранения: перевод и адаптация
опросников 288
- Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Дмитриева Ю.А., Миронова Я.Д.,
Ягупова А.В., Долбня С.В., Стоян М.В., Кашникова С.Н., Ивенская Т.А.,
Черкасова Е.А.
Герпетиформный дерматит Дюринга как одна из форм глютен-
ассоциированной патологии: обзор литературы и описание
клинического случая 301
- Овечкина А.А., Жердев К.В., Челпаченко О.Б., Семёнова Л.А.,
Петьгузов А.А., Тимофеев И.В., Яцык С.П.
Оперативное лечение кист костей у детей 312
- Камаев А.В., Мизерницкий Ю.Л., Трусова О.В., Камаева И.А., Шапорова Н.Л.
Зависимость концентрации тимического стромального лимфопозитина
от уровня контроля бронхиальной астмы и функциональных
показателей легких у пациентов разных возрастных групп 319

Content

News, discoveries and events 8

Neonatology

- Zhdanova S.I., Kostycheva A.A., Levadnaya A.V., Gutorova T.V., Alekseenko G.A., Sivokhina A.A.
 Breastfeeding challenges in infants with nasal breathing difficulties: alternative supplemental feeding methods 18

Healthy child

- Zakharova I.N., Kuchina A.E.
 Breast milk microbiota (concept, sources, role of bacteria for a baby and mother) 27

Homeopathic advice

- Santalova G.V., Plakhotnikova S.V.
 Respiratory viral infections: approaches to therapy from the perspective of clinical and pathogenetic aspects of the disease 36

Bronchopulmonology, otorhinolaryngology

- Karpishchenko S.A., Vereshchagina O.E., Teplova E.O.
 Local antibiotic therapy options for treating acute rhinosinusitis in children. 42
- Drozhdova M.V., Preobrazhenskaya Yu.S., Ryazantsev S.V., Pavlova S.S.
 Inflammatory diseases of the pharynx in children. 51
- Kolosova N.G., Denisova V.D., Denisova A.R., Grebeneva I.V., Sedova A.Yu.
 The role of herbal remedies in treating cough in children 58
- Chelpachenko O.E., Danilova E.I., Chaynikova I.N., Bekpergenova A.V., Bondarenko T.A., Sumenko V.V.
 Clinical and microbiological rationale for the use of a herbal preparation in children with rhinopharyngitis 65
- Kolomietz V.M.
 Efficiency and forecasting of specialized medical care for children and adolescents in the stabilization of the epidemic situation of tuberculosis in the context of epidemics/pandemics 76
- Potapova N.L.
 Place of nebulizer therapy in the treatment of bronchial asthma in children 82
- Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Sugyan N.G., Tvorogova T.M., Kolushkin D.S., Pupykina V.V., Rodionov I.A.
 Treatment of fever in acute upper respiratory tract infections in children 88
- Lokshina E.E., Zaytseva O.V.
 Peculiarities of mucocactive therapy in pediatric practice 97

Gastroenterology

- Pakhomovskaia N.L., Tatianina O.F., Lazareva T.Yu.
 Functional constipation in children 106
- Kanner E.V., Maksimov M.L., Kanner I.D., Lapkin N.M., Gorelov A.V.
 Infant colic: from theory to practice 115
- Sugyan N.G., Zakharova I.N.
 Complementary foods and baby health 122
- Gurova M.M.
 Goat Milk Formula. To whom, why, how 128

Nephrology / Urology

- Borisova O.V., Makovetskaya G.A., Mazur L.I., Bochkareva N.M., Barinov V.N., Yashkina O.N., Kolesnikov S.A., Reshetova S.N.
 Covid-19 pandemic and kidney disease in children: literature review and own regional observations. 134

Dermatology

- Kholodova I.N.
 Features of external therapy of allergic skin diseases in children 143
- Malanicheva T.G., Ziatdinova N.V.
 Effectiveness of topical therapy of secondarily infected atopic dermatitis in children 150

Allergology and immunology

- Starostina L.S.
 Immunostimulating therapy and prevention of acute respiratory viral infections in children 155
- Zakirova A.M., Malanicheva T.G., Mansurova G.Sh., Sadrieva L.N., Kadriev A.G., Serdinskaya I.N., Rashitova E.L., Klyushkina A.I., Zaripov I.R., Kadriev D.A.
 Possibilities of therapy for allergic reactions in pediatric practice. 166

- Kornienko E.A.
 Food allergies, intestinal microbiota and probiotics 178

- Kamaev A.V., Trusova O.V., Kamaeva I.A., Lyashenko N.L.
 Allergic rhinitis in children: a comprehensive approach to treatment. ... 184

Clinical case / practice

- Zakharova I.N., Sugyan N.G.
 Therapeutic efficacy and tolerability of syrup based on natural active ingredients in the treatment of cough in children with an acute respiratory infection 190
- Chelpachenko O.E., Danilova E.I., Chaynikova I.N., Sumenko V.V., Ivanova E.V.
Lactobacillus rhamnosus GG for the prevention of reactive arthritis relapse in children 196
- Borisova O.V., Bochkareva N.M., Polezhaeva N.S., Zhilyakova T.A., Tsaryova N.G., Berdnikova E.V.
 Experience with the use of the drug cycloferon in the treatment of rotaviral infection in children 205
- Panova L.D., Khismatullina Z.R., Davletbayeva G.A., Panova A.N., Bulatova S.T.
 Immunoprobiotic in pediatrics: from concept to practice. 212
- Liabina N.V., Simonova O.I., Shirokova I.V., Semikina E.L., Mavrikidi E.F., Kondrakhina I.I., Gorinova Yu.V., Kerimova V.A.
 Significance of fructosamine in the diagnosis of carbohydrate metabolism disorders in children with cystic fibrosis. 226
- Tolstova E.M., Zaytseva N.S., Zaytseva O.V., Kuzina S.R., Khaspekov D.V., Efimova E.V., Turishchev I.V., Belyaeva T.Yu.
 Respiratory disorders in a child with multiple malformations. 236
- Sokolov Yu.Yu., Stonogin S.V., Korovin S.A., Bibikova E.E., Dzyadchik A.V., Tashirova E.A., Omarova Zh.R.
 Laparoscopic removal of twisted necrotic pedunculate vascular malformation of the ascending colon in a 14-year-old boy. 243

Difficult diagnosis

- Pshenichnikova I.I., Zakharova I.N., Skorobogatova E.V., Bocharova T.A., Koba Yu.V.
 Lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D) – an underestimated cause of hypercholesterolemia in children. 250

Pediatrician school

- Karpishchenko S.A., Rodneva Yu.A.
 The importance of the nasopharyngeal mucosa protection for prevention of acute respiratory viral infections and influenza in children 257
- Tarasova Z.G., Kirillochev O.K., Sagitova G.R.
 Case report of hypotonic dehydration with outcome in cerebral edema in a child. 264
- Merzlyakova D.R., Hafizova N.R., Vakhitova G.A., Imaeva L.R., Shangareeva Z.A., Farrakhova G.F.
 Development of premature IVF babies with extremely low birth weight: clinical observation (summary review) 268
- Dilmuradovapa K.R.
 Performance of the correlation relationships of structural changes in the brain during pneumonia in infants 274
- Sergeeva E.V., Nee A., Shumatova T.A., Bykova O.G., Prikhodchenko N.G., Zernova E.S.
 Assessment of antenatal risk factors for the formation of congenital defects of the development of the urinary system in children 281
- Kulakova E.N., Koltakova M.P., Nastausheva T.L., Stebletsova A.O., Zvyagina T.G., Ledovskikh A.O.
 Is an adolescent with chronic kidney disease ready for the transition to an adult health service: translation and adaptation of questionnaires 288
- Klimov L.Ya., Kuryaninova V.A., Dmitrieva Yu.A., Mironova Ya.D., Yagupova A.V., Dolbnya S.V., Stoyan M.V., Kashnikova S.N., Ivinskaya T.A., Cherkasova E.A.
 Dermatitis herpetiformis Duhring as one of the forms of gluten-associated pathology: a review of the literature and a description of a clinical case. 301
- Ovechkina A.A., Zherdev K.V., Chelpachenko O.B., Semenova L.A., Petelguzov A.A., Timofeev I.V., Yatsyk S.P.
 Surgical treatment of aneurysmal bones cysts. 312
- Kamaev A.V., Mizernitsky Yu.L., Trusova O.V., Kamaeva I.A., Shaporova N.L.
 Dependence of thymic stromal lymphopoietin serum concentration from bronchial asthma control level and lung function results in patients of different age groups 319

Консенсус экспертного совета

Дифференциальная диагностика диарейного синдрома в зависимости от его патогенеза в практике врача-педиатра, роль пробиотических лекарственных средств в его лечении

Авторы, члены экспертного совета:

чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор Горелов А.В.; д.м.н., профессор Захарова И.Н., д.м.н., профессор Макарова С.Г.; д.м.н., профессор Ших Е.В., д.м.н., профессор Новик Г.А.; д.м.н. Усенко Д.В., к.м.н., доцент Бережная И.В.

Коллегия экспертов под председательством заместителя директора ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора чл.- корр. РАН Горелова Александра Васильевича и заведующей кафедрой педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России д.м.н., профессора Захаровой Ирины Николаевны состояла из 7 человек, в нее также входили следующие эксперты: Геннадий Айзикович Новик, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского педиатрического университета и главный аллерголог-иммунолог СЗФО Минздрава РФ, Евгения Валерьевна Ших, д.м.н., профессор, директор Института профессионального образования, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Сеченовского Университета, Денис Валерьевич Усенко, д.м.н., в.н.с. клинического отдела инфекционной патологии ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Светлана Геннадьевна Макарова, д.м.н., профессор, заместитель директора и руководитель центра профилактической педиатрии НМИЦ «Здоровье детей», а также Ирина Владимировна Бережная, к.м.н., доцент кафедры педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ.

На заседании Экспертного совета 10 ноября 2021 г. был утвержден Консенсус «Дифференциальная диагностика диарейного синдрома в зависимости от его патогенеза в практике врача-педиатра», обсуждалась роль пробиотиков в качестве препаратов первой линии терапии при диарейном синдроме у детей, в частности лекарственного препарата «Бифиформ Кидс», содержащего пробиотические штаммы *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12, а также витаминов B1 и B6.

Консенсус Экспертного совета содержит 7 основных положений, описание которых приведено ниже.

1. Дифференциальная диагностика диареи у детей и роль нарушения баланса микрофлоры кишечника в развитии различных типов диарей

С нарушенной микробиотой ассоциирован целый ряд болезней. По своей роли в поддержании гомеостаза микробиота кишечника не уступает другим жизненно важным органам, поэтому любые нарушения ее состава мо-

гут приводить к значительным отклонениям в состоянии здоровья [1].

Любая диарея сопровождается дисбиотическими изменениями.

Дифференциальный диагноз при диарейном синдроме проводится на основании анамнеза жизни, заболевания, сведений о наследственности, результатов клинического осмотра ребенка, а также лабораторных и инструментальных методов исследования [2].

По этиологии выделяют инфекционные и неинфекционные диареи. По длительности течения – острую диарею, когда симптомы сохраняются в течение 1–3 нед., и хроническую диарею (более 3 нед.) [2]. По данным Горелова А.В., при острых диареях микробиота страдает в 99,9% случаев.

2. Схема выбора пробиотиков на ранних стадиях дифференциальной диагностики диарейного синдрома

Основным условием для использования пробиотических штаммов в лекарственных препаратах является их фено- и генотипическая классификация [3].

Одной из характеристик штамма, входящего в препарат для перорального приема, является выживаемость в агрессивной среде желудочно-кишечного тракта [3, 4]. Устойчивость штамма *Lactobacillus rhamnosus* GG к действию соляной кислоты, желчи и желчных кислот была изучена в доклинических экспериментах. Исследования показали, что пробиотические штаммы *Lactobacillus rhamnosus* GG обладают высокой выживаемостью в условиях агрессивной среды желудочно-кишечного тракта [5]. Устойчивость штамма BB-12 к действию соляной кислоты и желчных кислот также была высокой [6].

Во всех случаях диареи (инфекционной, неинфекционной, антибиотик-ассоциированной) Консенсус экспертов рекомендует на стадии диагностического и дифференциального поиска в острый период, при появлении первых симптомов заболевания, и в течение 4 нед. прием штамм-специфичных пробиотиков, таких как *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus reuteri* и *Lactobacillus acidophilus*. При подозрении на антибиотик-ассоциированную диарею, а также одновременно с назначением антибактериальной терапии и в течение 4 нед. после окончания курса антибактериальной терапии рекомендовано применение штамм-специфичных пробиотиков, таких как *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12, *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Saccharomyces boulardii*.

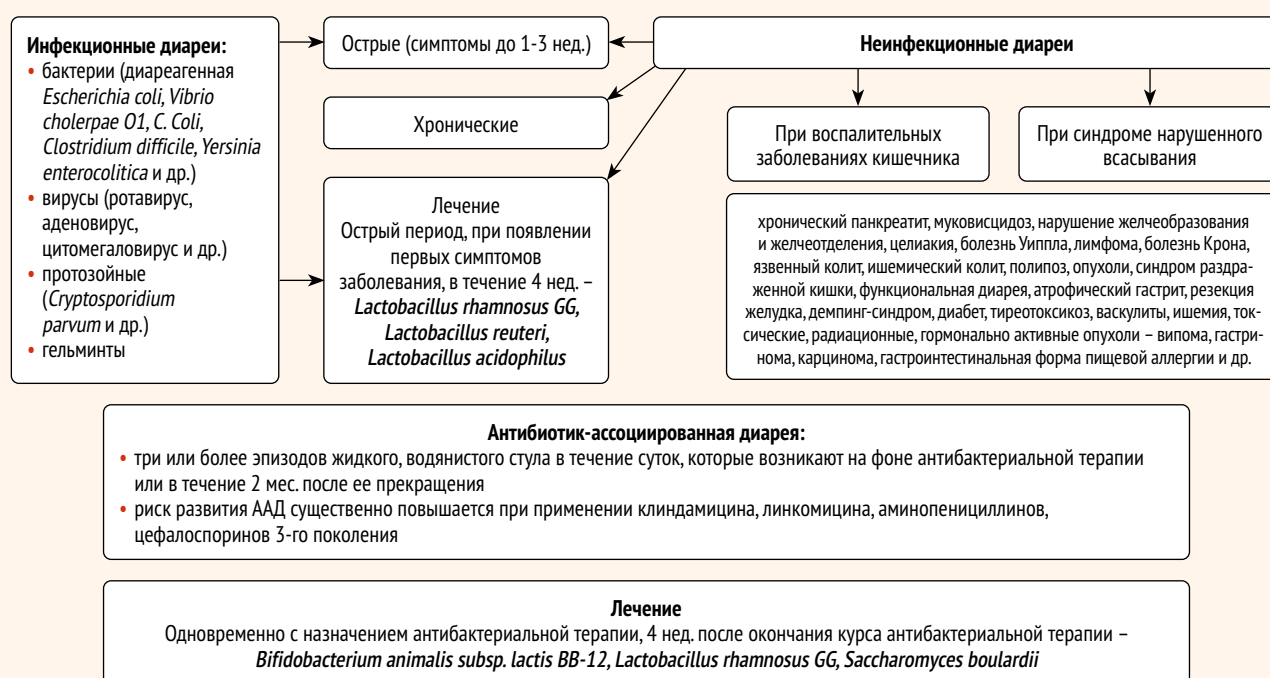
Активное лечение комбинацией пробиотиков *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 (BB-12) в дополнение к пероральной регидратации в самом начале заболевания эффективно снижает продолжительность и интенсивность симптомов гастроэнтерита, отметили эксперты. Назначение пробиотиков *Lactobacillus*

rhamnosus GG + *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 – в острый период (рис. 1). При антибиотик-ассоциированной диарее – *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Saccharomyces boulardii*, при инфекции у детей, посещающих детские сады, – *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Lactobacillus reuteri*, при внутрибольничной диарее – *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 и *Streptococcus thermophilus*, при функциональной абдоминальной боли у детей – *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Lactobacillus reuteri*.

Экспертами был утвержден алгоритм применения пробиотиков для лечения диареи у детей, представленный на рис. 1.

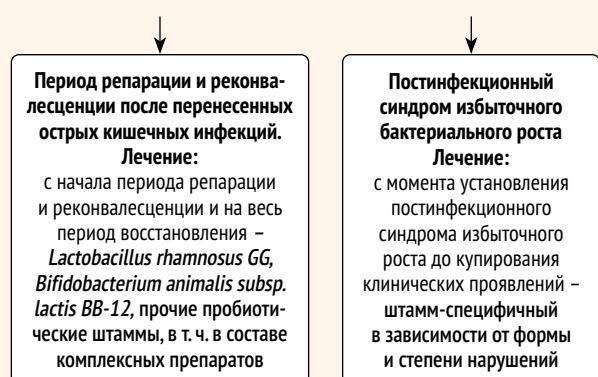
● **Рисунок 1.** Алгоритм применения пробиотиков для лечения диареи у детей

● **Figure 1.** Algorithm of probiotic treatment for diarrhea in children



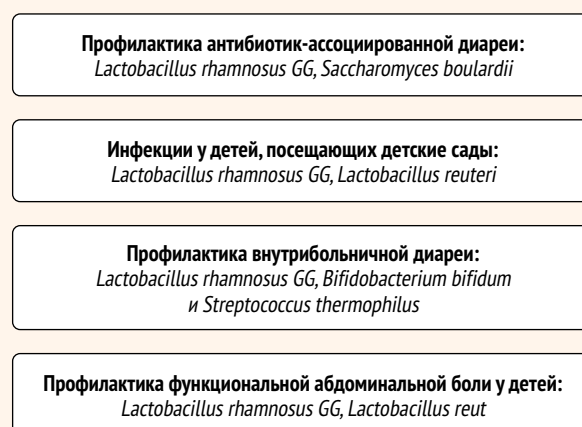
● **Рисунок 2.** Рекомендации по применению пробиотиков в период восстановления после перенесенной диареи у детей

● **Figure 2.** Recommendations for probiotics in recovery from diarrhea in children



● **Рисунок 3.** Схема применения пробиотиков для профилактики диареи у детей

● **Figure 3.** Scheme for using probiotics to prevent diarrhea in children



3. Пробиотическая эффективность с точки зрения штамм-специфичности и различных заболеваний. Синергизм пробиотических штаммов

Одним из специфических, отличительных свойств пробиотиков является их способность к адгезии к слизистой кишечника. Адгезия пробиотических микроорганизмов к слизистой оболочке кишечника важна для реализации таких положительных эффектов пробиотиков в организме человека, как колонизация, подавление патогенов, иммунные взаимодействия и усиление барьерной функции кишечника [5, 6].

Способность пробиотического штамма прилипать к оболочке кишечника – очень важная характеристика для временной колонизации. LGG в составе «Бифиформ Кидс» содержит специальные ворсинки (пили). Изучение возможностей BB-12 к адгезии в исследовании продемонстрировали также высокий уровень [5, 6].

Подавление патогенов

LGG ингибирует патогены за счет производства ингибирующих веществ (молочная кислота, бактериоцины и др.), конкуренции за питательные вещества или участки прикрепления, деградации токсинов (связывание токсинов живыми пробиотическими бактериями) и индукции иммунного ответа хозяина (влияние на секрецию цитокинов, баланс Т-хелперов 1-го и 2-го типов). BB-12 ингибирует патогены за счет выработки антимикробных веществ, а также конкуренции за адгезию к слизистой кишечника [4, 7–9].

Усиление барьерной функции кишечника

Исследования *in vitro* показали, что *L. rhamnosus* GG является одним из лучших штаммов для усиления барьерной функции кишечника [10, 11].

По заключению Экспертного совета, сочетания *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 и *Lactobacillus rhamnosus* GG оказывают лучший протективный эффект, чем монотерапия отдельным штаммом.

4. Антибиотики против пробиотиков: место в терапии диареи у детей, их взаимодействие и сопутствующее применение

Терапия антибиотиками провоцирует развитие антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) у 5–50% пациентов. Это связано с нарушением состава кишечного микробиоценоза и его последствиями, такими как изменение спектра продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), нарушение микробного метаболизма углеводов и желчных кислот [12]. Известно, что каждый четвертый пациент после отмены антибактериального препарата в течение последующих 8 нед. имеет высокие риски развития антибиотик-ассоциированной диареи, зачастую с клостридиозной этиологией. При тяжелом течении ААД, связанной с *Clostridium difficile*, возможно развитие псевдомембранозного колита и токсического мегаколона. Проблема целесообразности применения пробиотиков в предотвращении *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни изучена в 23 РКИ, по результатам некоторых из них сделан вывод об эффективности применения *S. boulardii* CNCM I-745, *L. Casei* DN114001, *L. rhamnosus* GG [13].

Согласно рекомендациям Всемирного гастроэнтерологического общества (ВГО) 2017 г., применение пробиотиков предотвращает развитие ААД у детей и взрослых с высоким уровнем доказательности.

5. Пробиотический лекарственный препарат или БАД: что выбрать врачу?

Пробиотик, зарегистрированный в качестве лекарственного средства, идентифицируется как иммунобиологический лекарственный препарат, который содержит живые или инактивированные патогенные микроорганизмы (эубиотики), обладающие антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных бактерий. Лекарственный препарат всегда предпочтительней, т. к. он содержит определенный пробиотический штамм (штаммы), обладает доказанной эффективностью и жизнеспособностью штамма до окончания срока годности. Проведена и клинически доказана оценка риска и положительного эффекта при назначении пробиотико-лекарственного препарата, т. к. лекарственный препарат проходит все контрольные исследования, соответствующие нормативам испытаний лекарственных средств. Пробиотический лекарственный препарат может применяться для профилактики и лечения конкретных заболеваний, а также входить в рекомендуемые схемы лечения [14]. Первые показания в мире, по которым использовали пробиотики до настоящего момента, – это показания для применения при острых диареях, и у них на сегодняшний день остается самый высокий уровень доказательности – 1А.

6. Диарейный синдром и иммунитет. Какая между ними связь? Механизмы влияния пробиотиков на иммунные процессы в желудочно-кишечном тракте

Влияние пробиотиков и микронутриентов на функцию иммунных клеток осуществляется через ингибирование провоспалительных медиаторов, активацию противовоспалительных функций, модуляцию клеточного иммунитета, изменение функции антигенпрезентирующих клеток. Под влиянием патогенов в кишечной стенке начинает формироваться процесс воспаления благодаря повышению уровня интерлейкина 8 (ИЛ-8, IL-8), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и интерферона гамма (IFNγ), так формируется локальный ответ. Также формируется иммунный системный ответ вследствие того, что под влиянием микроорганизмов происходит стимуляция толл-подобных рецепторов (TLR). В ряде исследований продемонстрирована эффективность LGG при применении у детей в отношении снижения риска заболеваний верхних дыхательных путей, средних отитов [15–17].

Таким образом, взаимодействие компонентов пробиотических бактерий с иммунокомпетентными клетками хозяина прямо или опосредованно ведет к активации местного и системного противовоспалительного иммунного ответа.

В настоящий момент очевидно, что кишечная микробиота – это мишень и для профилактической, и для терапевтической стратегии ведения пищевой аллергии. Ис-

следования показали, что *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* могут способствовать снижению риска возникновения бронхиальной астмы у детей и взрослых [18–21]. Назначение пробиотиков также играет важную роль в поддержании иммунитета при профилактике и для терапии аллергических заболеваний. Для снижения риска развития экземы World Allergy Organization (WAO) рекомендует использование пробиотиков в группах высокого риска. Витамины, входящие в состав «Бифиформ Кидс», являются важными иммунонатурными, одновременно влияющими на метаболическую активность определенных представителей микробиоты. Витамин B1 способствует поддержанию иммунного гомеостаза, активизирует энергетический обмен [22].

7. COVID-19 и нарушение микробиоты

Обсуждая эффективность пробиотиков в лечении детей разного генеза в условиях продолжающейся пандемии COVID-19, эксперты уделили особое внимание острым вирусным инфекциям, которые могут сопровождаться поражением желудочно-кишечного и респираторного тракта. Особое внимание было уделено SARS-CoV-2. Взаимоусиливающее нарастание клинических проявлений и неблагоприятных исходов COVID-19 ассоциировано с вторичным поражением желудочно-кишечного тракта. В рамках Экспертного совета были представлены данные о частоте и динамике роста клинических проявлений поражений ЖКТ в общей популяции детей и взрослых в зависимости от циркуляции вариантов коронавируса SARS-CoV-2: при варианте альфа – 10–12%, при варианте дельта в Индии – до 80% поражения желудочно-кишечного тракта [23, 24].

Выделяют три ключевых фенотипа поражения желудочно-кишечного тракта при COVID-19. Наиболее частый – диспепсический фенотип с рвотой, тошнотой

и снижением аппетита, а также нарушением вкусовых ощущений и вздутием живота. Чаще всего он встречается у детей. Отмечается и абдоминальный фенотип. В этом случае проводится дифференциальная диагностика с синдромом «острого живота», часть пациентов госпитализируют с подозрением на аппендицит, где он исключается. В дальнейшем при стандартном первичном обследовании на антиген вируса экспресс-тестом либо методом ПЦР выявляется возбудитель. Третий – диарейный фенотип. В этом случае диарея встречается в 15% случаев, но этот показатель может изменяться с учетом изменения циркулирующих штаммов [25].

Один из механизмов воздействия вируса SARS-CoV-2 на организм является нарушение экспрессии рецептора ACE2 и связанный с этим каскад ассоциированных механизмов, в т. ч. нарушение микробиоты, обусловленное гипоксией [26].

По мнению экспертов, пробиотики могут восстанавливать микробный пейзаж и, как следствие, дефицит нормальной микрофлоры и ее ключевые функции – метаболическую и иммунорегуляторную. Пробиотики могут оказывать прямое противовирусное действие, подавлять и регулировать экспрессию рецепторов ACE2, усиливать мукозальный иммунный барьер и регулировать активность лимфоцитов, а также препятствовать вторичной бактериальной суперинфекции, т. е. диссеминации кишечной ассоциированной микрофлоры в дыхательные пути, тем самым прекращая развитие вторичных бактериальных осложнений.

Эксперты отметили, что «Бифиформ Кидс» – это единственное на российском рынке специальное пробиотическое лекарственное средство для детей от 3 до 12 лет в форме выпуска жевательные таблетки с апельсиновым и малиновым вкусом, которые придают препарату особую привлекательность для детей.



Список литературы

- Усенко Д.В. Covid-19 и микробиом человека – «две стороны одной медали». Симпозиум COVID-19 в детской практике. М.; 2021.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Бифиформ Кидс. РУ ЛРС-009020/10.
- Захарова И.Н., Андрихина Е.Н., Дмитриева Ю.А. Алгоритм дифференциальной диагностики и лечения инфекционных и неинфекционных диарей у детей. *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия*. 2010;(1).
- Бельмер С.В., Ардатская М.Д. и др. *Практическая гастроэнтерология. Короткоцепочечные жирные кислоты в лечении функциональных заболеваний кишечника у детей*. 2015.
- Кайбышева В.О., Никонов Е.Л. Пробиотики с позиции доказательной медицины. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019;(3):45–54.
- Chr. Hansen, Science behind LGG, WEB, October 2017.
- Probiotics and prebiotics. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, 2017. Accessed October 10, 2019.
- Azad M.B., Conneys J.G., Kozirskyj A.L., Field C.J., Ramsey C.D., Becker A.B. et al. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f6471.
- Корниенко Е.А. Микробиота кишечника как ключевой фактор формирования иммунитета и толерантности. Возможности пробиотиков. *Медицинский совет*. 2020;(10):92–100.
- Seth A., Yan F., Polk D.B. et al. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;294(4):G1060–1069.
- Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Мишушкин О.Н. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;(5):13–50.
- Trotter F., Sokol H. Potential Causes and Consequences of Gastrointestinal Disorders during a SARS-CoV-2 Infection. *Cell Rep*. 2020;32(3):107915.
- Kalliomaki M., Salminen S., Arvilommi H. et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;357:1076–1079.
- Захарова И.Н., Ардатская М.Д. Метаболическая активность кишечной микрофлоры у детей на фоне применения синбиотика, содержащего *Bifidobacterium BB-12*, *Lactobacillus Acidophilus LA-5* и фруктоолигосахарид. *Педиатрия*. 2011;(3).
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеев С.А., Горелов А.В. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;(2):65–91.
- Kalliomaki M., Salminen S., Poussa T. et al. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1869–1871.
- Chr. Hansen, Science behind BB-12. 2019.
- Kumpu M., Kekkonen R., Kautiainen H. et al. Milk containing probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG and respiratory illness in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66:1020–1023.
- Mao R. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2020;5(7):667–678.
- Elazab N., Mendy A., Gasana J., Vieira E.R., Quizon A., Forno E. Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics*. 2013;132:e666–676.
- Shan Liu et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for preventing respiratory infections in children: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Indian Pediatr*. 2013;50(4):377–381.
- Горелов А.В. и др. Кишечная микробиота: современные доказательные данные эффективности применения *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium longum* в практике педиатра. *Медицинский совет*. 2018;(11):175–180. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-11-175-180>
- Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14.
- Hojak I. et al. *Lactobacillus* GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical nutrition*. 2010;29(Suppl. 3):312–316.
- Yan F., Cao H., Cover T.L. et al. *Gastroenterology*. 2007;132(2):562–575.
- Попова Е.Н., Гордеев И.Г. Современные представления о микробиоте человека. В: Никонова Е.Л., Попова Е.Н. (ред.). *Микробиота*. М.; 2019. С. 5–19.

Сложности грудного вскармливания при затрудненном носовом дыхании у ребенка: альтернативные методы докорма

С.И. Жданова^{1,2,3✉}, votinia@mail.ru, А.А. Костычева³, А.В. Левадная³, Т.В. Гуторова³, Г.А. Алексеенко³, А.А. Сивохина³

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

² Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138

³ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

В статье освещаются особенности грудного вскармливания (ГВ) при затрудненном носовом дыхании у младенцев. Особое внимание уделено несосательному (альтернативному) бутылочному методу докорма сцеженным грудным молоком, который является актуальным на тот период, когда невозможно ГВ или необходим докорм смесью как дополнение к нему.

Дыхание через рот считается патологической адаптацией вследствие затруднения носового дыхания и связано с развитием многих патологических состояний. Доказано, что длительное ГВ связано с устоявшимся носовым дыханием в более старшем возрасте, а также с правильным формированием прикуса. Анатомо-физиологические особенности строения верхних дыхательных путей у младенцев обуславливают более частое появление затрудненного носового дыхания по сравнению со взрослыми, что вызывает сложности при ГВ вплоть до отказа ребенка от груди. В связи с этим знание современных методов докорма сцеженным грудным молоком наряду с осведомленностью в области эффективной и безопасной терапии заложенности носа у младенцев поможет врачам и родителям преодолеть трудный период заболевания и сохранить ГВ как можно дольше, что особенно важно в свете современных представлений о влиянии этого метода кормления на последующую жизнь матери и ребенка.

Основным методом лечения заложенности носа различной этиологии является ирригационно-элиминационная терапия. Согласно научным данным, назальный аспиратор обладает хорошей переносимостью и не имеет побочных эффектов, применение лекарственного средства особенно эффективно совместно с изотоническим солевым раствором.

Ключевые слова: грудное вскармливание, методы докорма, носовое дыхание, возрастные особенности, острые риниты, ирригационно-элиминационная терапия

Для цитирования: Жданова С.И., Костычева А.А., Левадная А.В., Гуторова Т.В., Алексеенко Г.А., Сивохина А.А. Сложности грудного вскармливания при затрудненном носовом дыхании у ребенка: альтернативные методы докорма. *Медицинский совет.* 2022;16(1):18–26. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-18-26>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Breastfeeding challenges in infants with nasal breathing difficulties: alternative supplemental feeding methods

Svetlana I. Zhdanova^{1,2,3✉}, votinia@mail.ru, Anna A. Kostycheva³, Anna V. Levadnaya³, Tatyana V. Gutorova³, Galina A. Alekseenko³, Aurika A. Sivokhina³

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

² Republican Clinical Hospital; 138, Orenburg Tract St., Kazan, 420064, Russia

³ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

This review article highlights the features of breastfeeding in case of obstructed nasal breathing in infants, special attention is paid to non-sucking or alternative methods of bottle feeding with expressed breast milk for the period when breastfeeding is not possible or formula supplementation is necessary as an addition to breastfeeding.

Breathing through the mouth is considered a pathological adaptation due to difficulty in nasal breathing and is associated with the development of many pathological conditions. There is an evidence base that prolonged breastfeeding is associated with nasal breathing at an older age, as well as the correct formation of the bite. The anatomical and physiological features of the structure of the upper respiratory tract in infants predispose to a more frequent occurrence of difficult nasal breathing compared to adults, which causes difficulties in breastfeeding, up to the refusal of the child's breast. Therefore, knowledge of modern methods of supplementary feeding with expressed breast milk for this period, as well as ways to effectively and safely deal with nasal congestion in infants, will help doctors and parents to overcome the difficult period of the disease, accompanied by nasal con-

gestion without loss and maintain breastfeeding for as long as possible, in the light of modern data on influence of breast milk on the subsequent life of mother and child.

The main method of treatment for nasal congestion of various etiologies is irrigation-elimination therapy. According to the literature, good tolerability and no side effects were found when using a nasal aspirator used in conjunction with isotonic saline.

Keywords: breastfeeding, supplementary feeding methods, nasal breathing, age-related features, acute rhinitis, irrigation-elimination therapy

For citation: Zhdanova S.I., Kostycheva A.A., Levadnaya A.V., Gutorova T.V., Alekseenko G.A., Sivokhina A.A. Breastfeeding challenges in infants with nasal breathing difficulties: alternative supplemental feeding methods. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(1):18–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-18-26>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Дыхание является одной из жизненно важных функций организма и в физиологических условиях дыхание происходит через нос. Дыхание через рот считается патологической адаптацией вследствие затруднения носового дыхания [1]. Распространенность дыхания через рот у детей колеблется от 4,3 до 56,8% случаев [2–5]. Такой тип дыхания приводит к вдыханию более сухого нефiltrованного воздуха, который либо холоднее, либо теплее нормальной температуры, что негативно влияет на органы дыхательной системы и вызывает хронические воспалительные процессы различной степени тяжести [6]. Кроме того, дыхание через рот может вызывать изменения лицевого черепа, неправильный прикус и вялость оральных мышц [7, 8]. Отсутствие нормального носового дыхания ухудшает качество сна, провоцируя храп и апноэ, [9], усложняет процессы глотания и жевания [8], способствует неправильной артикуляции речи, изменению лицевого скелета, формированию неправильного прикуса [10], появлению неприятного запаха изо рта [9], а также может быть причиной ксеростомии [9, 11], зубного кариеса [9] и воспаления десен [12]. Такой тип дыхания может негативно влиять на процесс обучения и вызывать дефицит внимания [5, 13]. Следовательно, дети, дышащие через рот, могут иметь более низкое качество жизни по сравнению с детьми, имеющими носовое дыхание. Воспалительные заболевания полости носа также часто приводят к временному дыханию через рот. Однако даже после устранения факторов, вызывающих заложенность носа, зачастую остается привычка дышать через рот [14, 15].

РОЛЬ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

К настоящему времени клиническими исследованиями подтверждено, что грудное вскармливание (ГВ) облегчает формирование паттерна носового дыхания, т. к. грудь во время кормления заполняет практически всю ротовую полость, препятствуя дыханию через рот. Согласно исследованию бразильских авторов A.B. Lima et al., проведенному в 2013 г., в котором приняли участие 732 ребенка в возрасте от 6 до 9 лет, было выявлено, что в группе детей на искусственном вскармливании (ИВ) (640 детей) в младенчестве 53,8% из них дышали носом, в группе детей, находившихся ранее на ИВ (92 ребенка), только

40,2% дышали носом. Авторы пришли к такому выводу: ГВ в течение 24 мес. и более, а также исключительно ГВ в первые 6 мес. ассоциировано с наличием носового дыхания в более старшем возрасте [16].

В 2014 г. T.S.P. Lopes et al. провели наблюдательное исследование с участием 252 детей в возрасте от 30 до 48 мес. и выявили, что увеличение продолжительности исключительно ГВ снижает вероятность того, что у детей будет преимущественно ротовое дыхание в дальнейшем. Кроме того, была обнаружена статистически значимая связь между дыханием через рот и кормлением из бутылочки ($p < 0,001$), и оральными привычками сосания непищевых предметов ($p = 0,009$) [17]. По результатам метаанализа, проведенного E.H. Park et al. в 2018 г. на основании 3 наблюдательных исследований с участием 1046 человек, было выявлено, что частота ротового дыхания (ОШ = 2,04; 95% ДИ, 1,26–3,31; $p = 0,004$) была значительно выше у лиц, находившихся на ГВ менее 6 мес. [18]. В систематическом обзоре, осуществленном в 2021 г., куда были включены несколько наблюдательных исследований с участием 1182 ребенка, C.M. Savian et al. выявили, что ГВ было фактором защиты от развития ротового дыхания (ОШ = 0,62; 95% ДИ: 0,41–0,93), причем вероятность развития ротового дыхания была на 41 и 34% ниже среди детей, находившихся на ГВ более 12 мес. и более 24 мес. соответственно. При этом не было обнаружено связи между исключительно ГВ до 6 мес. и появлением ротового дыхания (ОШ = 0,60; 95% ДИ: 0,31–1,18) [19].

Таким образом, помимо нутритивных, иммунологических и эмоциональных преимуществ более длительное ГВ обеспечивает также адекватную стимуляцию, рост и развитие черепно-лицевых структур [20] и правильные функции сосания, глотания и носового дыхания [16]. Использование детских смесей и бутылочек, напротив, повышает риск заболеваний полости рта, способствует формированию дыхания через рот, патологическому прикусу и развитию кариеса [21].

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Существуют значительные различия в строении верхних дыхательных путей у новорожденных и у взрослых. У новорожденных в глотке надгортанник расположен относительно высоко и, следовательно, ближе к мягкому

небу, что снижает сопротивление воздуха, поступающего через носоглотку [22]. В связи с этим новорожденные дышат преимущественно носом примерно до 5-месячного возраста [23]. Носовые ходы у младенцев очень узкие, а носовые раковины относительно толстые, поэтому даже незначительное скопление слизи вызывает затруднение дыхания. Верхний носовой ход у младенцев отсутствует, а средний и нижний ходы развиты слабо. Нижняя носовая раковина касается дна полости носа. Носовые раковины не достигают перегородки полости носа, общий носовой ход остается свободным, и через него осуществляется дыхание новорожденного. Хоаны низкие. К 6 мес. жизни высота полости носа увеличивается до 22 мм, формируется средний носовой ход. К 2 годам формируется нижний носовой ход, после 2 лет – верхний. Слизистая оболочка новорожденного очень нежная и обильно снабжена кровеносными сосудами, пещеристая ткань под ней, которая отвечает в т. ч. за согревание поступающего через нос воздуха, развита слабо [24]. Соотношение объема носовых дыхательных путей у 10-дневных, 7-месячных, 3-летних и 5-летних детей составляет 6,4, 18,8, 24,2 и 40,3% от объема носовых дыхательных путей у взрослых соответственно [25]. Следовательно, даже небольшой отек слизистой оболочки узкой и маленькой полости носа приводит к прекращению носового дыхания у грудничков.

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЯ НОСОВОГО ДЫХАНИЯ НА ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ

Заложенность носа может быть причиной сложностей с ГВ, в частности, может вызвать отказ от груди. По данным опроса F. Nayyeri et al., проведенного в 2015 г. среди матерей, сообщают, что заложенность носа была причиной отказа от груди в 31% случаев [26]. В осуществленном в 2021 г. исследовании Jalali F. et al. изучили состояние 70 младенцев в возрасте от 1 до 18 мес., мамы которых обратились за медпомощью по поводу отказа от груди, и выявили, что игривость и потеря внимания (50%), недавние прививки (48,6%) и использование пустышек (37,1%) были наиболее распространенными факторами, связанными с отказом от кормления. Затрудненное носовое дыхание послужило причиной отказа от груди в 18,6% случаев, прорезывание зубов – в 7%, молочница ротовой полости – в 10% [27].

При возникновении трудностей с сосанием груди, по причине временных показаний к кормлению сцеженным молоком или докорму смесью большинство матерей переходят на бутылочное кормление, часто не зная об иных методах докорма и не понимая возможных рисков, связанных с бутылочным кормлением.

Существуют различные способы кормления грудного ребенка, их все можно условно разделить на сосательные и несосательные. К сосательным способам кормления относятся кормление грудью и кормление из бутылочки, к несосательным – кормление из чашечки, из ложки или с помощью шприца, а также различные системы докорма у груди и пр.

Современные принципы ВОЗ не содержат рекомендаций об ограничении использования пустышек, бутылочек и сосок для докорма доношенных грудных детей, однако предупреждают о ряде причин, по которым следует соблюдать осторожность в отношении их использования. В первую очередь, это связано с физиологическими различиями между сосанием груди и сосанием бутылочки¹. Изучение этих различий идет уже многие годы. Использование медицинской визуализации для определения динамики сосания началось более 50 лет назад, когда с помощью рентгенографии рассматривались изменения в ротовой полости ребенка во время кормления [28]. С конца прошлого века для данных целей начали использовать ультразвук, с помощью которого изучали сжатие сосков во время кормления, механизм сосания, динамику опорожнения груди. Дополнительно проводились измерения давления в ротовой полости во время сосания, объема и скорости поступления молока.

Подробные описания механизма сосания груди и бутылочки приводятся во многих исследованиях. Одним из наиболее значимых исследований, которое было посвящено изучению физиологических особенностей различных методов вскармливания, была научная работа M.W. Woolridge, осуществленная в 1986 г. Ученый отмечает, что ребенок во время сосания ритмично сдавливает и ослабляет сосок или соску. При сосании груди язык производит перистальтические, волнообразные движения, при сосании бутылки – «поршневые» или сжимающие движения. Положение языка в покое в перерывах между сосаниями также отличается: у грудных детей в покое язык слегка сдавливает сосок, у детей, вскармливаемых из бутылочки, соска была полностью расправлена [29]. Во время сосания груди губы ребенка расположены далеко от ткани груди. При сосании бутылочки губы обхватывают ее не так плотно, как грудь [30]. В начале язык активно всасывает сосок и ареолу в рот, вытягивает их и прижимает к небу. Во время сосания бутылочки языку не нужно всасывать соску и вытягивать ее [31]. При кормлении грудью сосок вытягивается в среднем до места соединения твердого и мягкого неба младенца, увеличиваясь примерно в три раза [29]. Ни одна соска не удлиняется во время сосания так, как человеческий сосок. Материнский сосок адаптируется под ротовую полость ребенка, уплощается в разной степени в зависимости от его челюстно-лицевых особенностей. Силиконовые соски не могут настолько уплощаться, латексные соски, наоборот, сжимаются сильнее, чем человеческий сосок [32].

Во время сосания груди, как указывалось выше, язык совершает волнообразные движения. Волна языка движется вдоль нижнего края соска и ареолы по направлению к корню языка. Благодаря этому волнообразному движению из протоков выжимается молоко. При этом основное давление приходится не на сосок, а на ареолу, сосок прижимается к мягкому небу. Мышцы неба сокра-

¹ Защита, содействие и поддержка грудного вскармливания в медицинских учреждениях, обслуживающих матерей и новорожденных: пересмотренная Инициатива по созданию в больницах благоприятных условий для грудного вскармливания. ВОЗ, ЮНИСЕФ; 2019. 80 с. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325234/9789244513804rus.pdf?sequence=8&isAllowed=y>.

щаются и поднимаются, чтобы закрыть носовую полость, челюсть опускается. Волнообразное движение заканчивается у корня языка. При опускании языка увеличивается объем ротовой полости, что создает область отрицательного давления [31]. Таким образом, во время сосания груди, в отличие от сосания бутылочки, молоко из протоков выжимается благодаря перистальтической волне, совершаемой языком, и отрицательному давлению, образующемуся в т. ч. за счет опускания челюсти.

Сосание бутылочки и груди отличаются не только движением языка ребенка во время сосания, но и рядом других факторов. В частности, внутриоральное давление во время сосания бутылочки остается примерно одинаковым на протяжении всего кормления, во время сосания груди давление меняется в зависимости от потока. При сосании груди до прилива давление выше, чем после начала прилива молока [33]. В связи с этим исследователи пришли к выводу, что при сосании бутылочки активность задействованных мышц намного меньше, чем при сосании груди [31]. Этот факт доказывают исследования, в которых при помощи электромиографии оценивалась активность мышц во время сосания груди и бутылочки. Диапазон движений и сокращений жевательных, височных, щечных мышц намного активнее у детей во время сосания груди, чем во время сосания бутылочки. Благодаря этому у детей, находящихся на ГВ, активно развивается периоральная мускулатура [34].

Сосание груди и бутылочки также отличается скоростью. Сосание бутылочки обычно происходит с одной и той же скоростью, в свою очередь, скорость сосания груди обычно пропорциональна скорости потока. До прилива сосание может быть быстрым (2 сосательных движения в секунду) и сопровождаться редкими глотками. При приливе и быстром потоке молока сосательные движения становятся более редкими. Сосание груди и бутылочки различается, кроме прочего, соотношением сосательных и глотательных движений. При сосании груди это соотношение меняется в зависимости от скорости потока и составляет 1:1, 2:1 или 3:1. При кормлении из бутылки соотношение сосательных и глотательных движений постоянно 1:1 [30].

При сосании силиконовой соски бутылочки и мягких тканей молочной железы различны и сенсорные ощущения ребенка. Кроме того, соски и форма груди очень отличаются у разных женщин, поэтому создать соску, которая была бы аналогична всем женским соскам, невозможно [35].

В процессе ГВ участвует и организм матери. Опорожнению груди способствует сокращение миоэпителиальных альвеол и протоков молочной железы, которое активируется действием окситоцина. Окситоцин заставляет миоэпителиальные клетки вокруг альвеол сокращаться. В результате молоко, скопившееся в альвеолах, заполняет протоки. Рефлекс окситоцина также иногда называют «рефлексом выброса молока». Окситоцин начинает выделяться, когда мать ожидает кормления, а также во время сосания. Рефлекс становится обусловленным ощущениями и чувствами матери, запахом, видом и осязанием ребенка. Если мать испытывает сильную боль или рас-

строена, рефлекс окситоцина может быть подавлен, и ее молоко может выделяться хуже [36]. При кормлении из бутылочки все вышеуказанные физиологические процессы в организме матери отсутствуют.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ СПОСОБЫ ДОКОРМА ДЛЯ СОХРАНЕНИЯ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Кормление из бутылочки значительно отличается от кормления грудью, независимо от вида соски и попыток сделать кормление из бутылочки более похожим на ГВ [37]. Важно помнить, что дети, сосущие бутылочку, могут испытывать трудности при сосании груди, сосать ее менее эффективно или испытывать болезненные ощущения [30, 38]. У некоторых младенцев, по-видимому, развивается отказ от груди в пользу бутылочки, также встречаются случаи отказа от бутылочки в пользу груди. Кроме того, дети могут испытывать трудности во время кормления при чередовании разных бутылочек [31]. Не существует способа определить, кто из детей сможет совмещать кормление грудью с докормом из бутылочки, а у кого возникнут трудности, поэтому матерям следует сообщать о возможных рисках. В связи с данной проблемой при необходимости докорма специалисты предлагают другие альтернативные способы докорма. Эти приспособления могут быть использованы в течение короткого или длительного периода.

Основными альтернативными способами докорма являются чашки, ложки, пипетки, шприцы, а также различные системы докорма у груди [31]. Для докорма могут использоваться, например, чашечки, специально разработанные для этих целей, любые стаканчики и чашечки из пищевых материалов, крышечки от бутылочек и др. Некоторые медицинские работники используют для докорма медицинские стаканчики [31]. Кроме того, для докорма применяют чашечки паладай, напоминающие маленькую соусницу с носиком, которые традиционно используются в Индии. Более удобной является силиконовая чашечка nifty cup. При докорме из нее проливается меньше жидкости, и ребенок меньше срыгивает [39]. Основное отличие чашечки от других альтернативных способов докорма состоит в том, что в рот ребенка не вливают молоко или смесь, а позволяют ему самостоятельно пить в допустимом для него темпе и объеме. Подобная техника позволяет исключить потери молока и захлебывание ребенка. Ребенок поддерживается в вертикальном положении, чашечку прижимают к краю десны и наклоняют ее таким образом, чтобы молоко постоянно находилось у ободка чашечки. Важно не вливать молоко в рот ребенка, а ждать самостоятельных движений языка. Таким образом, ребенок принимает активное участие в кормлении и имеет возможность в любой момент завершить его [31]. Несмотря на то, что о кормлении из чашечки известно давно (этот способ упоминается в исследованиях с середины XX в.) [40], впервые техника, при которой ребенок сам контролирует кормление, была использована R.N. Musoke в 1990 г. в Кении. Исследователь обнаружил, что ГВ у недоношенных детей легче налажи-

вается при докорме из чашечки [41]. Использование чашечек для докорма с точки зрения инфекционной безопасности более оправдано, поскольку они легко моются и стерилизуются². С помощью чашечки можно довольно быстро докормить ребенка как небольшими, так и значительными объемами молока или смеси. Кормление из чашечки способствует правильному расположению языка ребенка. Чашечка может быть использована при кормлении детей, которые отказываются от груди, и для детей с расщелинами. Чашечка подходит для докорма как доношенных, так и недоношенных детей. По мнению многих исследователей и медицинских работников, это самый безопасный способ докорма. Даже недоношенные и маловесные дети могут получать докорм из чашечки [36]. Кормление из чашечки недоношенных детей показало более стабильную частоту сердечных сокращений и насыщение кислородом, чем кормление из бутылочки при аналогичных объемах питания. При этом не было никаких различий в частоте дыхания, одышке и частоте срыгиваний при кормлении из чашечки и из бутылочки [42]. Подобный способ докорма не провоцирует у ребенка проблемы с дыханием и сатурацией. В ряде исследований отмечается, что при кормлении из чашечки активность мышц, в частности, жевательной мышцы, выше, чем при кормлении из бутылочки [43]. Некоторые медицинские работники указывают на то, что кормление из чашечки занимает больше времени. Докорм из чашки значительно увеличивает процент исключительно ГВ недоношенных детей при выписке и в 3–6 мес. [44].

В ряде случаев докорм требуется только в течение короткого раннего неонатального периода, в первую очередь, в первые 3 дня после родов. В таких случаях одним из наиболее доступных и удобных способов является докорм из ложки сцеженным молозивом. С помощью такого простого способа докорма можно поддержать нутритивный статус ребенка, который испытывает сложности с прикладыванием к груди в первые часы жизни, или стимулировать кормление сонливого младенца. Поскольку в ложку помещается небольшой объем жидкости, при таком способе кормления отсутствует риск захлебнуться [45]. Докормивать из ложки можно как доношенных, так и недоношенных детей. Также ложка используется для кормления детей, имеющих проблемы с сосанием, для детей с расщелинами или в случае отказа ребенка от груди³. Подобный способ докорма является доступным и дешевым. Ложку легко обрабатывать. Коммерческие бутылочки с ложками позволяют докармливать ребенка и большими объемами. Так, например, Medela Soft Feeder [31], SoftCup или бутылочка с ложкой Pigeon подходят для временного кормления детей, которым трудно сосать. Кормление таким способом позволяет легко отслеживать и контролировать количество моло-

ка, съеденного ребенком^{4,5}. Было обнаружено, что недоношенные дети, докармливаемые из ложки, переходили на полноценное ГВ в более короткие сроки по сравнению с детьми, которых кормили из бутылочки. Кроме того, они демонстрировали более эффективное сосание [46].

Кроме вышеупомянутых методов эффективным является также докорм из шприца, который является одним из самых простых и доступных способов докорма [30]. Существует несколько видов докорма из шприца: докорм за щеку ребенку, во время сосания груди или во время сосания пальца взрослого. Во всех случаях можно использовать шприц без иглы, а можно дополнительно надевать на шприц специальные насадки, например, Medela FingerFeeder⁶, зонд питательный назогастральный (CH/Fr 04, CH/Fr 05), катетер бабочка без иглы и др. Докорм из шприца может использоваться, чтобы помочь ребенку приложиться к груди. В таком случае ребенка прикладывают к груди и одновременно медленно каплями вливают ему за щеку докорм, активизируя сосание [31]. Докорм из шприца может практиковаться во время пребывания ребенка в роддоме. Поскольку в первые несколько дней нет необходимости в значительных объемах докорма, небольшие дозы молозива или переходного молока, или детского промышленного питания могут быть легко докармливаны ребенку из шприца. Кроме того, докорм из стерильного шприца в роддоме обеспечивает необходимую инфекционную безопасность⁷.

При кормлении из шприца во время сосания пальца, взрослый может помогать ребенку массажными движениями корректировать технику сосания и обучать его оптимальным движениям языка. Пальцевое кормление обучает детей производить правильные перистальтические движения языком⁸. Также этот способ докорма подходит детям с расщелинами и поздним недоношенным детям. Пальцевое кормление представляет собой хорошую тренировку оральных мышц у детей с синдромом Дауна и с синдромом Пьера-Робена. Пальцевое кормление не рекомендуется детям, матери которых имеют втянутые соски, поскольку это может вызывать путаницу сосков⁹. Пальцевое кормление также имеет диагностическую ценность. Во время сосания пальца можно оценить правильность движения языка, силу вакуума, участие оральных мышц в сосании [45]. Исследования показывают, что пальцевое кормление с использованием шприца – эффективный способ увеличения сосательной способности. Оно ускоряет переход к ГВ и сокращает сроки госпитализации недоношенных детей [47]. Отсутствует разница в уровне сатурации и ЧСС у недоношенных детей, получавших докорм из чашки, и у детей, которых кормили с помощью пальцевого вскармливания. Однако есть данные о том,

² «Об утверждении санитарных правил СП 2.1.3678-20 "Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг"». Постановление от 24.12.2020 г. №44. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/573275590>.

³ *Zufütterungstechniken für gestillte Säuglinge Elterninformation der Nationalen Stillkommission am BfR vom 8. Januar 2004*. Available at: <https://www.klinikum-obergoeltzsch.de/downloads/geburt/Zufuetterungstechniken-fuer-gestillte-Saeuglinge.pdf>.

⁴ Официальный сайт продукции Medela. Режим доступа: <https://www.medela.ru>.

⁵ Официальный сайт продукции Pigeon. Режим доступа: <https://www.pigeon.ru>.

⁶ Официальный сайт продукции Medela. Режим доступа: <https://www.medela.ru>.

⁷ «Об утверждении санитарных правил СП 2.1.3678-20 "Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг"». Постановление от 24.12.2020 г. № 44. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/573275590>.

⁸ THEMENBEREICHE. Still-Lexikon – Infoportal rund ums Stillen. Available at: <https://www.pigeon.ru>.

⁹ *Zufütterungstechniken für gestillte Säuglinge Elterninformation der Nationalen Stillkommission am BfR vom 8. Januar 2004*. Available at: <https://www.klinikum-obergoeltzsch.de/downloads/geburt/Zufuetterungstechniken-fuer-gestillte-Saeuglinge.pdf>.

что время госпитализации детей из группы, получавших докорм из чашки, выше, чем у детей, которых докармливали из шприца [48]. При этом метод кормления из шприца по пальцу при переходе от кормления через назоглоточный зонд к пероральному является эффективнее, чем кормление из чашки, из-за меньшей потери молока и меньшего количества эпизодов осложнений [49].

Наиболее оптимальным способом для кормления детей без трудностей с сосанием является система докорма у груди. Она представляет собой приспособление, с помощью которого можно докармливать ребенка во время сосания груди. Этот метод изначально был разработан для кормления женщинами приемных детей [50]. Пакет или бутылочка с капиллярами подвешивается на шею матери, капиллярная трубка, через которую течет молоко, располагается вдоль соска, не мешая сосанию. Таким образом, ребенок сосет грудь и получает докорм одновременно [30]. Существуют самодельные системы докорма и системы коммерческого производства. Самодельная система докорма у груди может быть сделана из бутылочки и питательного зонда (CH/Fr 04 – CH/Fr 05), продетого через отверстие в соске.¹⁰ Это устройство было тщательно разработано таким образом, чтобы ребенок получал молоко только во время сосания, и содержимое бутылочки не вытекало под действием силы тяжести [30]. Показаниями к использованию системы докорма у груди являются проблемы с сосанием у ребенка (неэффективное сосание), индуцированная лактация (кормление грудью приемного ребенка), релактация (возобновление лактации после ее прерывания), кормление после операций на груди (редукция молочной железы или перемещение соска), гипоплазия молочной железы. Преимущества данного способа докорма неоспоримы. Во-первых, он обеспечивает не только получение необходимого объема питания, но и дополнительную стимуляцию груди и увеличение выработки молока. Ребенок сосет грудь, высасывает докорм через катетер и одновременно стимулирует выработку молока [36]. Таким образом, младенец может получать молоко из груди в увеличивающихся количествах, потому что стимуляция сосков влияет на выработку молока [30]. Во-вторых, мать может контролировать поток, приподнимая или опуская емкость. Желательно, чтобы кормление длилось не менее 30 мин [36]. Кроме того, в случае докорма с помощью такой системы исключается риск «путаницы сосков», и ребенок не отказывается от груди. При докорме у груди женщина получает возможность испытать опыт ГВ и находиться в тесном контакте с ребенком во время докорма [51]. При кормлении через систему докорма молоко естественным образом нагревается от тела матери [30]. Однако не во всех случаях можно использовать данный способ докорма. Докормивать с помощью подобной системы следует только детей, которые прикладываются к груди. С помощью системы докорма у груди невозможно докармливать детей, которые отказываются от сосания груди или пока не могут приложиться к ней¹¹. Следует избегать докорма у груди детям, которым требуется более

30 мин для высасывания докорма из-за сонливости или неэффективности сосания [45]. Согласно исследованиям матери считают системы докорма у груди приемлемой альтернативой, которая облегчает ГВ [52]. Докорм у груди положительно влияет на физиологическое состояние детей по сравнению с докормом из бутылочки. Уровень насыщения кислородом и ЧСС недоношенных детей более стабильны при кормлении грудью, чем при кормлении из бутылочки [53]. Существует ограниченное количество исследований по использованию систем докорма у груди, однако имеющиеся данные показывают, что такие системы могут использоваться как один из возможных вариантов докорма грудных детей [54].

Таким образом, в настоящее время существуют различные способы докорма сцеженным молоком или смесью, которые эффективны при временных трудностях, возникающих при ГВ, в случае затруднения носового дыхания у ребенка из-за заложенности носа, по причине отказа ребенка от груди и в др. ситуациях, когда мать вынуждена перейти на докорм сцеженным молоком.

ТЕРАПИЯ ЗАЛОЖЕННОСТИ НОСА У МЛАДЕНЦЕВ

Основным методом лечения заложенности носа, позволяющим сохранить ГВ, является ирригационно-элиминационная терапия, при необходимости сочетающаяся с сосудосуживающей и противовоспалительной терапией. Согласно международным протоколам ирригационно-элиминационная терапия является эффективным методом терапии у детей с риносинуситами, может быть действенной как монотерапия в случае вирусных заболеваний, так и быть частью комплексного лечения хронических заболеваний полости носа [55, 56].

G. Spinato et al в 2021 г. провели исследование, в которое входило изучение 140 человек с положительным результатом на SARS-CoV-2, из них 68 участников вошли в лечебную группу, а 72 участника – в контрольную группу. Все пациенты, начиная со дня после положительного мазка на SARS-CoV-2, в течение 12 дней ежедневно выполняли промывание носа изотоническим раствором. Исследование показало, что симптомы насморка значительно уменьшились на фоне лечения (с 41,2 до 15,1%), чего не наблюдалось в контрольной группе. Через 10 дн. отрицательный результат ПЦР на SARS-CoV-2 был подтвержден у 62 человек (91,1%) в основной группе и только у 2 человек в контрольной группе (2,8%) ($p < 0,00001$). Таким образом, промывание носа изотоническим раствором является эффективным средством, которое улучшает носовое дыхание и снижает распространение вируса при COVID-19 [57].

Наиболее частыми причинами заложенности носа и насморка у младенцев и детей являются инфекции, преимущественно вирусного происхождения, или аллергия. Считается, что промывание носа солевым раствором облегчает симптомы ОРВИ, помогая устранить избыток слизи, уменьшая заложенность носа и способствуя улучшению дыхания. Имеющиеся данные показывают, что заложенность носа у детей с аллергическим ринитом или острым синуси-

¹⁰ Официальный сайт продукции Medela. Режим доступа: <https://www.medela.ru>.

¹¹ *Zufütterungstechniken für gestillte Säuglinge Elterninformation der Nationalen Stillkommission am BfR vom 8. Januar 2004.* Available at: <https://www.klinikum-obergoelitzsch.de/downloads/geburt/Zufuetterungstechniken-fuer-gestillte-Saeuglinge.pdf>.

том уменьшилась после промывания носа физиологическим раствором. В тоже время постоянно совершенствуются существующие методики и разрабатываются новые способы орошения носа младенцев старше 6 мес. с различными заболеваниями, в т. ч. такими как бронхолит и муковисцидоз [58]. Анализируя научные данные, G. Chirico et al. в исследовании, проведенном в 2014 г., выявили хорошую переносимость и отсутствие побочных эффектов при применении назального аспиратора, используемого совместно с изотоническим солевым раствором. При вирусном рините риск развития острого среднего отита и риносинусита был значительно ниже, чем в группе, пациенты которой получали только физиологический раствор [59].

Наиболее эффективным средством для новорожденных и детей младшего возраста является комплекс Отривин Бэби, предназначенный для проведения элиминационной терапии у детей от 0 до 2 лет [24, 60]. Отривин Бэби представляет собой комплекс для терапии заложенности носа, который включает в себя три изделия медицинского назначения: капли для орошения полости носа, назальный аспиратор, сменные одноразовые насадки для аспиратора. Капли для орошения, содержащие натрия хлорид 0,74%, натрия гидрофосфат, натрия фосфат, макрогола глицерилрицинолеат и очищенную воду, увлажняют полость носа, очищают слизистую оболочку и носовые ходы. Капли представляют собой изотонический раствор и идеально подходят для применения детям с первых дней жизни (рН раствора соответствует рН назального секрета). Раствор не содержит консервантов и не вызывает аллергии. Аспиратор назальный Отривин Бэби – это удобное и простое в использовании устройство для мягкой контролируемой и безопасной аспирации секрета из полости носа. Он может применяться при ринитах, для гигиены полости носа или с целью профилактики заболеваний верхних дыхательных путей у детей. Конструкцией аспиратора предусмотрено, чтобы воздух не проникал внутрь носовых ходов и слизь вновь не попадала в полость носа.

Новый улучшенный аспиратор Отривин Бэби Комфорт имеет эргономичный корпус с прорезиненными вставками и пластиковый бокс для хранения. А одноразовые мягкие силиконовые насадки Отривин Бэби Комфорт имеют узкий носик и делают процесс введения в узкий носовой ход малыша комфортнее и физиологичнее.

Рекомендации по применению аспиратора Отривин Бэби:

1. Присоединить сменную насадку к корпусу аспиратора.
2. Вставить наконечник в один из носовых ходов ребенка.
3. Осторожно втягивать воздух через мундштук.
4. Выбросить использованную насадку.

Аспиратор незаменим в уходе за маленькими детьми, не умеющих высмаркиваться самостоятельно. Если секрет вязкий, то его отсасывание проводят после орошения полости носа физиологическим раствором.

Показаниями к применению капель для орошения полости носа является гигиена полости носа при острых хронических или аллергических ринитах; ежедневная гигиена для сохранения защитных свойств слизистой в условиях повышенной сухости или загрязнения воздуха, в т. ч. при работающем кондиционере, отоплении, наличии пластиковых окон; профилактика инфекционных заболеваний носа и носоглотки, а также терапия воспалительных процессов после хирургического вмешательства. Благодаря эффективности, простоте применения, хорошей переносимости и отсутствию альтернативных препаратов для детей младше 12 лет промывание носа физиологическим раствором с последующей щадящей аспирацией представляет собой действенный метод профилактики и контроля заложенности носа или обструкции у доношенных или недоношенных новорожденных, младенцев и детей [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анатомо-физиологические особенности строения верхних дыхательных путей младенцев predisполагают к более частому появлению затрудненного носового дыхания по сравнению с подростками и взрослыми. С одной стороны, ГВ обладает протективным действием по отношению к носовому дыханию и правильному формированию прикуса, также, как показывают научные данные, длительность ГВ играет значимую роль в формировании носового дыхания у детей более старшего возраста и подростков. С другой стороны, затрудненное носовое дыхание вызывает сложности при ГВ, вплоть до отказа ребенка от груди. В связи с этим знание современных методов докорма сцеженным грудным молоком наряду с осведомленностью в области эффективной и безопасной терапии заложенности носа у младенцев поможет врачам и родителям преодолеть трудный период заболевания и сохранить ГВ как можно дольше. Это особенно важно в свете современных представлений о грудном молоке как о персонализированной медицине для младенца, осуществляющей «пищевое программирование» на дальнейшую жизнь ребенка, а также как об эффективной профилактике, снижающей риски онкологических заболеваний, сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний у матери [20, 61].



Поступила / Received 15.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 31.01.2022
Принята в печать / Accepted 01.02.2022

Список литературы / References

1. Basheer B., Hegde K.S., Bhat S.S., Umar D., Baroudi K. Influence of mouth breathing on the dentofacial growth of children: a cephalometric study. *J Int Oral Health*. 2014;6(6):50–55. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25628484/>.
2. Garde J.B., Suryavanshi R.K., Jawale B.A., Deshmukh V., Dadhe D.P., Suryavanshi M.K. An epidemiological study to know the prevalence of deleterious oral habits among 6 to 12 years old children. *J Int Oral Health*. 2014;6(1):39–43. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24653601/>.
3. Sharma S., Bansal A., Asopa K. Prevalence of oral habits among eleven to thirteen years old children in Jaipur. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2015;8(3):208–210. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1314>.

4. Lopes T.S.P., Moura L.F.A.D., Lima M.C.M.P. Association between breastfeeding and breathing pattern in children: a sectional study. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(4):396–402. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2013.12.011>.
5. Felcar J.M., Bueno I.R., Massan A.C.S., Torezan R.P., Cardoso J.R. Prevalence of mouth breathing in children from an elementary school. *Cien Saude Colet*. 2010;15(2):437–444. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000200020>.
6. Campanha S.M.A., Fontes M.J.F., Camargos P.A.M., Freire L.M.S. The impact of speech therapy on asthma and allergic rhinitis control in mouth breathing children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(3):202–208. <http://doi.org/10.2223/JPED.1995>.
7. Chambi-Rocha A., Cabrera-Domínguez M.E., Domínguez-Reyes A. Breathing mode influence on craniofacial development and head posture. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94(2):123–130. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2017.05.007>.
8. Saitoh I., Inada E., Kaihara Y., Nogami Y., Murakami D., Kubota N. et al. An exploratory study of the factors related to mouth breathing syndrome in primary school children. *Arch Oral Biol*. 2018;92:57–61. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.03.012>.
9. Ballikaya E., Dogan B.G., Onay O., Tekcicek M.U. Oral health status of children with mouth breathing due to adenotonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018;113:11–15. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.07.018>.
10. Hitos S.F., Arakaki R., Solé D., Weckx L.L.M. Oral breathing and speech disorders in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(4):361–365. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2012.12.007>.
11. Mizutani S., Ekuni D., Tomofuji T., Azuma T., Kataoka K., Yamane M., Iwasaki Y., Morita M. Relationship between xerostomia and gingival condition in young adults. *J Periodontol Res*. 2015;50(1):74–79. <https://doi.org/10.1111/jre.12183>.
12. Demir U.L., Cetinkaya B., Karaca S., Sigirli D. The impacts of adenotonsillar hypertrophy on periodontal health in children: a prospective controlled pilot study. *Am J Otolaryngol*. 2013;34(5):501–504. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2013.04.013>.
13. Ribeiro G.C.A., Santos I.D.D., Santos A.C.N., Paranhos L.R., César C.P.H.A.R. Influence of the breathing pattern on the learning process: a systematic review of literature. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016;82(4):466–478. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.08.026>.
14. Harari D., Redlich M., Miri S., Hamud T., Gross M. The effect of mouth breathing versus nasal breathing on dentofacial and craniofacial development in orthodontic patients. *Laryngoscope*. 2010;120(10):2089–2093. <https://doi.org/10.1002/lary.20991>.
15. de Menezes V.A., Cavalcanti L.L., de Albuquerque T.C., Garcia A.F.G., Leal R.B. Mouth breathing within a multidisciplinary approach: perception of orthodontists in the city of Recife, Brazil. *Dental Press J Orthod*. 2011;16(6):84–92. <https://doi.org/10.1590/S2176-94512011000600014>.
16. Limeira A.B., Aguiar C.M., de Lima Bezerra N.S., Câmara A.C. Association between breastfeeding and the development of breathing patterns in children. *Eur J Pediatr*. 2013;172(4):519–524. <https://doi.org/10.1007/s00431-012-1919-x>.
17. Lopes T.S.P., Moura L.F.A.D., Lima M.C.M.P. Association between breastfeeding and breathing pattern in children: a sectional study. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(4):396–402. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2013.12.011>.
18. Park E.H., Kim J.-G., Yang Y.-M., Jeon J.-G., Yoo J.-I., Kim J.-K., Lee D.-W. Association Between Breastfeeding and Childhood Breathing Patterns: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Breastfeed Med*. 2018;13(4):240–247. <https://doi.org/10.1089/bfm.2017.0222>.
19. Savian C.M., Bolsson G.B., Botton G., Antoniazzi R.P., de Oliveira Rocha R., Zanatta F.B., Santos B.Z. Do breastfed children have a lower chance of developing mouth breathing? a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Invest*. 2021;25(4):1641–1654. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-03791-1>.
20. Victora C.G., Bahl R., Barros A.J.D., França G.V.A., Horton S., Krasevec J. et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and life-long effect. *Lancet*. 2016;387(10017):475–490. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01024-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01024-7).
21. Brahm P., Valdés V. The benefits of breastfeeding and associated risks of replacement with baby formulas. *Rev Chil Pediatr*. 2017;88(1):7–14. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062017000100001>.
22. Neumann R.P., von Ungern-Sternberg B.S. The neonatal lung – Physiology and ventilation. *Paediatr Anaesth*. 2014;24(1):10–21. <https://doi.org/10.1111/pan.12280>.
23. El Taoum K.K., Xi J., Kim J.W., Berlinski A. In vitro evaluation of aerosols delivered via the nasal route. *Respir Care*. 2015;60(7):1015–1025. <https://doi.org/10.4187/respcare.03606>.
24. Бойкова Н.Э., Гаращенко Т.И. Ирригационная терапия у детей младшего возраста. *Медицинский совет*. 2016;(16):74–78. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-74-78>.
25. Boikova N.E., Garaschenko T.I. Irrigation therapy in young children. *Meditinskiy Sovet*. 2016;(16):74–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-74-78>.
26. Xi J., Si X., Zhou Y., Kim J., Berlinski A. Growth of nasal and laryngeal airways in children: implications in breathing and inhaled aerosol dynamics. *Respir Care*. 2014;59(2):263–273. <https://doi.org/10.4187/respcare.02568>.
27. Nayyeri F., Raji F., Haghnazarian E., Shariat M., Dalili H. Frequency of “nursing strike” among 6-month-old infants, at east Tehran health center and contributing factors. *J Family Reprod Health*. 2015;9(3):137–140. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26622313/>.
28. Jalali F., Kamiab Z., Khademalhosseini M., Daeizadeh F., Bazmandegan G. Nursing strikes among infants and its affecting factors in Rafsanjan city. *J Med Life*. 2021;14(1):56–60. <https://doi.org/10.25122/jml-2020-0118>.
29. Ardian G.M., Kemp F.H., Lind J. A cineradiographic study of bottle feeding. *Br J Radiol*. 1958;31(361):11–22. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-31-361-11>.
30. Woolridge M.W. The “anatomy” of infant sucking. *Midwifery*. 1986;2(4):164–171. [https://doi.org/10.1016/S0266-6138\(86\)80041-9](https://doi.org/10.1016/S0266-6138(86)80041-9).
31. Lawrence R.A., Lawrence R.M. Breastfeeding. *A guide for the Medical Professional*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. 992 p. Available at: <https://iurms.ac.ir/files/vch/files/lananc.pdf>.
32. Walker M. *Breastfeeding management for the clinician: Using the evidence*. 2nd ed. Massachusetts: Jones and Bartlett Publishers; 2010. 550 p. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6860729/>.
33. Nowak A.J., Smith W.L., Erenberg A. Imaging evaluation of artificial nipples during bottle feeding. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1994;148(1):40–42. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1994.02170010042008>.
34. Geddes D.T., Langdon D.B., Gollow I., Jacobs L.A., Hartmann P.E., Simmer K. Frenulotomy for breastfeeding infants with ankyloglossia: effect on milk removal and sucking mechanism as imaged by ultrasound. *Pediatrics*. 2008;122(1):e188–e194. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2553>.
35. Gomes C.F., Trezza E.M.C., Murade E.C.M., Padovani C.R. Surface electromyography of facial muscles during natural and artificial feeding of infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(2):103–109. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16614763/>.
36. Wambach K., Riordan J. *Breastfeeding and Human Lactation*. 5th ed. Canada: Jones and Bartlett Publishers; 2005. 912 p. Available at: <https://books.google.nr/books?id=pj1DDwAAQBAJ&printsec=frontcover#v=onepage&q&f=false>.
37. *Infant and Young Child Feeding: Model Chapter for Textbooks for Medical Students and Allied Health Professionals*. Geneva: World Health Organization; 2009. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK148965/>.
38. Mizuno K., Ueda A. Changes in sucking performance from nonnutritive sucking to nutritive sucking during breast- and bottle-feeding. *Pediatr Res*. 2006;59(5):728–731. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000214993.82214.1c>.
39. Batista C.L.C., Ribeiro V.S., Nascimento M.D.S.B., Rodrigues V.P. Association between pacifier use and bottle-feeding and unfavorable behaviors during breastfeeding. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94(6):596–601. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2017.10.005>.
40. McKinney C.M., Balakrishnan U., Ninan B., Glass R., Cunningham M., Murthy J. A Comparative Study of Two Infant Feeding Tools: The Nifty Cup and The Paladai. *Indian J Pediatr*. 2020;87(7):505–511. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03237-8>.
41. Fredeen R.C. Cup feeding of newborn infants. *Pediatrics*. 1948;2(5):544–548. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18893011/>.
42. Musoke R.N. Breastfeeding promotion: Feeding the low birth weight infant. *Int J Gynecol Obstet*. 1990;31 Suppl 1:57–59. [https://doi.org/10.1016/0020-7292\(90\)90077-X](https://doi.org/10.1016/0020-7292(90)90077-X).
43. Marinelli K.A., Burke G.S., Dodd V.L. A comparison of the safety of cupfeedings and bottlefeedings in premature infants whose mothers intend to breastfeed. *J Perinatol*. 2001;21(6):350–355. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7210539>.
44. França E.C.L., Sousa C.B., Aragão L.C., Costa L.R. Electromyographic analysis of masseter muscle in newborns during suction in breast, bottle or cup feeding. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:154. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-14-154>.
45. Penny F., Judge M., Brownell E., McGrath J.M. Cup Feeding as a Supplemental Alternative Feeding Method for Preterm Breastfed Infants: An Integrative Review. *Matern Child Health J*. 2018;22(11):1568–1579. <https://doi.org/10.1007/s10995-018-2632-9>.
46. Wilson-Clay B., Hoover K.L. *The breastfeeding Atlas*. 6th ed. Lactnews Press; 2017. 206 p.
47. Aytekin A., Albayrak E.B., Küçükoğlu S., Caner İ. The effect of feeding with spoon and bottle on the time of switching to full breastfeeding and sucking success in preterm babies. *Türk Pediatr Ars*. 2014;49(4):307–313. <https://doi.org/10.5152/tpa.2014.1904>.
48. Buldur E., Baltacı N.Y., Terek D., Yalaz M., Koroglu O.A., Akisu M., Kultursay N. Comparison of the Finger Feeding Method Versus Syringe Feeding Method in Supporting Sucking Skills of Preterm Babies. *Breastfeed Med*. 2020;15(11):703–708. <https://doi.org/10.1089/bfm.2020.0043>.
49. Nunes J. de A., Bianchini E.M.G., Cunha M.C. Oxygen saturation and heart rate in premature: comparison between cup and finger feeding techniques. *Codas*. 2019;31(6):e20180221. <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20192018221>.
50. Moreira C.M.D., Cavalcante-Silva R.P.G.V., Fujinaga C.I., Marson F. Comparison of the finger-feeding versus cup feeding methods in the transition from gastric to oral feeding in preterm infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93(6):585–591. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2016.12.008>.

50. Gribble K.D. Adoptive breastfeeding. *Breastfeed Rev.* 2005;13(3):6. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16342406/>.
51. Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM clinical protocol #3: Hospital Guidelines for the Use of Supplementary Feedings in the Healthy Term Breastfed Neonate, Revised 2009. *Breastfeed Med.* 2009;4(3):175–182. <https://doi.org/10.1089/bfm.2009.9991>.
52. Borucki L.C. Breastfeeding mothers' experiences using a supplemental feeding tube device: finding an alternative. *J Hum Lact.* 2005;21(4):429–438. <https://doi.org/10.1177/0890334405277822>.
53. Rocha N.M.N., Martinez F.E., Jorge S.M. Cup or bottle for preterm infants: effects on oxygen saturation, weight gain, and breastfeeding. *J Hum Lact.* 2002;18(2):132–138. <https://doi.org/10.1177/089033440201800204>.
54. Penny F., Judge M., Brownell E., McGrath J.M. What Is the Evidence for Use of a Supplemental Feeding Tube Device as an Alternative Supplemental Feeding Method for Breastfed Infants? *Adv Neonatal Care.* 2018;18(1):31–37. <https://doi.org/10.1097/ANC.0000000000000446>.
55. Gallant J.-N., Basem J.I., Turner J.H., Shannon C.N., Virgin F.W. Nasal saline irrigation in pediatric rhinosinusitis: a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018;108:155–162. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.03.001>.
56. Fokkens WJ., Lund VJ., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. 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>.
57. Spinato G., Fabbris C., Costantini G., Conte F., Scotton P.G., Cinetto F. et al. The Effect of Isotonic Saline Nasal Lavages in Improving Symptoms in SARS-CoV-2 Infection: a Case-Control Study. *Front Neurol.* 2021;12:794471. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.794471>.
58. de Gabory L., Kérimian M., Sagardoy T., Verdaguer A., Gauchez H. Paediatric nasal irrigation: The "fencing" method. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2021;138(2):107–113. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2020.08.004>.
59. Chirico G., Quartarone G., Mallefet P. Nasal congestion in infants and children: a literature review on efficacy and safety of non-pharmacological treatments. *Minerva Pediatr.* 2014;66(6):549–557. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25336097/>.
60. Пайганова Н.Э., Зайцев В.М. Уход за полостью носа при насморке у новорожденных и детей первых лет жизни – современные тенденции. *Медицинский совет.* 2019;(17):116–121. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-116-121>.
Payganova N.E., Zaytsev V.M. Nasal cavity care in newborns and young children with rhinitis: current trends. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(17):116–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-116-121>.
61. Tschiderer L., Seekircher L., Kunutsor S.K., Peters S.A.E., O'Keefe L.M., Willeit P. Breastfeeding Is Associated With a Reduced Maternal Cardiovascular Risk: Systematic Review and Meta-Analysis Involving Data From 8 Studies and 1 192 700 Parous Women. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(2):e022746. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022746>.

Информация об авторах:

Жданова Светлана Игоревна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; врач-неонатолог отделения новорожденных детей, Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138; специалист по грудному вскармливанию отдела поддержки грудного вскармливания, Институт неонатологии и педиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-0353-6372>; votinia@mail.ru

Костычева Анна Алексеевна, специалист по грудному вскармливанию отдела поддержки грудного вскармливания, Институт неонатологии и педиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-3749-9664>; anna-ak@inbox.ru

Левадная Анна Викторовна, к.м.н., заведующая отделом нутритивных технологий, Институт неонатологии и педиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-5443-3192>; evadnaya.av@gmail.com

Гуторова Татьяна Владимировна, специалист по грудному вскармливанию отдела поддержки грудного вскармливания, Институт неонатологии и педиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-0494-6402>; t_gutorova@oparina4.ru

Алексеев Галина Арменовна, специалист по грудному вскармливанию отдела поддержки грудного вскармливания, Институт неонатологии и педиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-9815-5841>; noelle-87@mail.ru

Сивохина Аурика Анатольевна, специалист по грудному вскармливанию отдела поддержки грудного вскармливания, Институт неонатологии и педиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-1265-803X>; asivokhina@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; Neonatologist, Department of Newborn Infants, Republican Clinical Hospital; 138, Orenburg Tract St., Kazan, 420064, Russia; Lactation Specialist, Lactation Support Department, Institute of Neonatology and Pediatrics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0353-6372>; votinia@mail.ru

Anna A. Kostycheva, Lactation Specialist, Lactation Support Department, Institute of Neonatology and Pediatrics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3749-9664>; anna-ak@inbox.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; <https://orcid.org/0000-0001-5443-3192>; evadnaya.av@gmail.com

Tatyana V. Gutorova, Lactation Specialist, Lactation Support Department, Institute of Neonatology and Pediatrics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0494-6402>; t_gutorova@oparina4.ru

Galina A. Alekseenko, Lactation Specialist, Lactation Support Department, Institute of Neonatology and Pediatrics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9815-5841>; noelle-87@mail.ru

Aurika A. Sivokhina, Lactation Specialist, Lactation Support Department, Institute of Neonatology and Pediatrics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1265-803X>; asivokhina@mail.ru

Микробиота грудного молока (представление, источники, роль бактерий для ребенка и матери)

И.Н. Захарова, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, kafedra25@yandex.ru

А.Е. Кучина[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8998-264X>, kuchina_doc@mail.ru

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

Резюме

Научные открытия последних лет демонстрируют определяющую роль микробиома человека для его здоровья. Формирование здоровой, функциональной микробиоты кишечника новорожденного требует физиологических условий, одним из которых является грудное вскармливание. О роли грудного молока как «прямого поставщика» живых микробов для формирования кишечной микробиоты новорожденного стало известно только в начале нового тысячелетия, ранее оно считалось стерильным. На сегодняшний день микробиоту грудного молока можно определить, как совокупность комменсальных взаимодействующих между собой микробов, представляющих сложную организованную экосистему, среди которых доминирующими являются роды *Streptococcus* и *Staphylococcus*. К часто встречающимся родам бактерий также относят *Lactobacillus*, *Pseudomonas*, *Bifidobacterium*, *Corynebacterium*, *Enterococcus*, *Acinetobacter*, *Rothia*, *Cutibacterium*, *Veillonella* и *Bacteroides*. В статье представлены две теории происхождения бактерий в грудном молоке (эндогенный путь транслокации бактерий и экзогенный), а также дано объяснение, почему обе они справедливы. Роль бактерий в молоке здоровой женщины в глобальном смысле рассматривается в контексте формирования кишечной микробиоты ребенка. Перечислены основные продуценты антибактериальных пептидов (бактериоцинов) в грудном молоке, эффективность иммунологической защиты рассмотрена на примере популяции бифидобактерий и бактероидов, преобладающих в кишечнике детей на грудном вскармливании. Однако для здоровья женщины микробиота грудного молока также немаловажна. Мы попытались объяснить, почему сегодня инфекционный лактационный мастит считают результатом дисбиоза в экосистеме молочной железы, что приводит к развитию воспалительного процесса, и почему *Streptococcus thermophilus* (TC1633) перспективен в борьбе со старением.

Ключевые слова: новорожденный, дети, мать и ребенок, грудное вскармливание, микробиота грудного молока, бактериоцины, эндогенный путь транслокации бактерий, метаболизм, экзогенный путь транслокации бактерий, роль микробиоты

Для цитирования: Захарова И.Н., Кучина А.Е. Микробиота грудного молока (представление, источники, роль бактерий для ребенка и матери). *Медицинский совет*. 2022;16(1):27–35. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-27-35>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Breast milk microbiota (concept, sources, role of bacteria for a child and mother)

Irina N. Zakharova, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, kafedra25@yandex.ru

Anastasiya E. Kuchina[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8998-264X>, kuchina_doc@mail.ru

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

Abstract

Scientific discoveries of recent years demonstrate a crucial role of the human microbiome in human health. The establishment of a healthy, functional gut microbiota of the newborn requires physiological conditions, one of which is breastfeeding. The role of breast milk as a “direct supplier” of live microbes for the establishment of the newborn gut microbiota became known only at the beginning of the new millennium, previously it was believed that the breast milk was sterile. Today, the breast milk microbiota can be defined as multi-species assemblage, in which microbes interact with each, representing a complex organized ecosystem, among which the genera *Streptococcus* and *Staphylococcus* are dominant. *Lactobacillus*, *Pseudomonas*, *Bifidobacterium*, *Corynebacterium*, *Enterococcus*, *Acinetobacter*, *Rothia*, *Cutibacterium*, *Veillonella* and *Bacteroides* are also often referred to the common bacterial genera. The article presents two theories of the origin of bacteria in the breast milk (endogenous and exogenous bacterial translocation pathways) and explains why both of them are true. The role of bacteria in the breast milk of healthy women, in the global sense, is viewed in the context of the establishment of the infant gut microbiota. The article lists the main producers of antibacterial peptides (bacteriocins) in the breast milk and considers the effective immunological protection using the example of the population of bifidobacteria and bacteroids prevailing in the breastfed infant gut. However, the breast milk microbiota is also important for women's health. We tried to explain why infectious lactational mastitis is now considered to be the result of dysbiosis in the mammary ecosystem, which leads to the development of an inflammatory process, and why *Streptococcus thermophilus* (TC1633) shows promise in the fight against human ageing.

Keywords: newborn, children, mother and child, breastfeeding, breast milk microbiota, bacteriocins, endogenous bacterial translocation pathway, metabolism, exogenous bacterial translocation pathway, the role of microbiota

For citation: Zakharova I.N., Kuchina A.E. Breast milk microbiota (concept, sources, role of bacteria for a baby and mother). *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(1):27–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-27-35>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Научные открытия последних лет демонстрируют определяющую роль микробиома человека для его здоровья, а также показывают его влияние на обеспечение метаболизма нашего организма в целом и на функционирование каждой из систем организма и его иммунитета. Период адаптации ребенка к новой, внеутробной жизни характеризуется массивной микробной колонизацией, несущей перемены. Формирование здоровой кишечной микробиоты новорожденного требует максимально нормальных физиологических условий, главными из которых являются естественные роды и грудное вскармливание (ГВ) [1, 2]. Оперативные роды, искусственное вскармливание, антибиотикотерапия, раздельное пребывание матери и ребенка в ранний послеродовой период препятствуют этому процессу и значительно увеличивают риск иммунных нарушений, что ведет к развитию у детей в будущем тяжелых неинфекционных заболеваний, таких как ВЗК (болезнь Крона), сахарный диабет 2-го типа, бронхиальная астма [1, 3, 4]. О роли грудного молока (ГМ) как «прямого поставщика» живых бактерий для формирования кишечной микробиоты новорожденного стало известно только в начале нового тысячелетия.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О МИКРОБИОТЕ ГРУДНОГО МОЛОКА

Стерильность, до недавнего времени равная понятию безопасности, была весомым отличительным признаком ГМ от его искусственных заменителей или молока других млекопитающих [5, с. 108–109; 6] еще со времен микробной теории Пастера [7]. В начале XXI в. из ГМ выделены живые молочнокислые бактерии. Два исследования, опубликованные в 2003 г., положили начало новой эре изучения ГМ, приблизив нас к пониманию механизмов его иммунной защиты и метаболического программирования. Команды ученых во главе с М.Р. Heikkilä и R. Martín не только выделили живые колонии лакто- и бифидобактерий (*Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*), но и предложили гипотезу о происхождении бактерий в ГМ. Они описали преобладающие роды, показали эффективность лактобактерий против патогенного *Staphylococcus aureus* [8–10]. Бурное развитие в этот период цитогенетических и ряда молекулярных методов определило дальнейший вектор изучения микробного состава ГМ. Полимеразная цепная реакция (ПЦР), денатурирующий градиентный гель-электрофорез (DGGE), температурный градиентный гель-электрофорез (TGGE), анализ фосфоли-

пидных жирных кислот в составе липидов клеточных мембран, флуоресцентная гибридизация в сочетании с проточной цитометрией больше не требовали создания жестких условий подготовки сред, порой экстремальных, для выращивания колоний различных видов бактерий [11]. Пробиотический потенциал грудного молока прицельно изучали на предмет наличия уже известных и используемых в медицине штаммов (*L. gasseri*, *S. salivarius* и *B. breve*) посредством масс-спектрометрии [12]. Мощный толчок к применению высокопроизводительных методов секвенирования следующего поколения (NGS), включая анализ ампликона 16S рРНК (метатаксому) и полное секвенирование ДНК (метагеномику) для детализации бактериального состава ГМ, дал стартовавший в 2007 г. крупномасштабный проект по исследованию микробиоты человека [13]. Спустя почти 10 лет после выхода в свет резюме о составе кишечной микробиоты, в 2017 г. были опубликованы первые обобщенные представления the Human Milk Microbiota в американском журнале *Nutrition in Clinical Practice*. В обзор были включены работы, индексированные в PubMed с 1964 по 2015 г. За полувековой промежуток накопилось 12 исследований, анализирующих грудное молоко с использованием стандартной ПЦР (8) и метода секвенирования следующих поколений (NGS) (4) [14]. Новый обзор 2020 г. включил уже 31 исследование на основе NGS, которые существенно обогатили наши знания. Бактерии ГМ были объединены в 58 типов, 133 класса, 263 порядка, 596 семейств, 590 родов, 1 300 видов и 3 563 операционные таксономические единицы [15]. Несмотря на такой внушительный список, считается, что 81% всех бактерий в зрелом ГМ можно отнести к 12 основным родам [16], среди которых доминирующими, независимо от географического положения или техник сбора, являются роды *Streptococcus* и *Staphylococcus* [14, 15]. S.W. Li, K. Watanabe et al. заметили, что *Staphylococcus* способен подавлять рост широкого спектра кожных и кишечных грамотрицательных условно-патогенных микроорганизмов, предположив, что именно это обстоятельство контролирует микробные взаимодействия [17]. Что касается видового состава, E. Jiménez, S. Delgado et al., комментируя доминирующую роль *Staphylococcus epidermidis*, ссылаются на его способность адгезироваться к ареоле и протокам молочных желез. При этом известные как потенциальные патогены молочные *Staphylococcus epidermidis* имеют низкие детерминанты вирулентности и устойчивость к антибиотикам [18]. Среди часто встречающихся родов бактерий также описывают *Lactobacillus*, *Pseudomonas*, *Bifidobacterium*, *Corynebacterium*, *Enterococcus*, *Acinetobacter*, *Rothia*, *Cutibacterium*, *Veillonella* и *Bacteroides* [15].

На сегодняшний день микробиоту ГМ можно определить как совокупность комменсальных бактерий в грудном молоке, представляющих собой сложную организованную экосистему, участники (симбионты) которой тесно связаны между собой [18] по принципу синергии, что и определяет их выживание в организме [19]. L. Drago et al. продемонстрировали связи и ассоциации между бактериями, смоделировав своего рода нейронную сеть, в узлах которой в качестве переменных расположились бактериальные роды [20].

Примером тесного взаимовыгодного существования бактерий внутри одной системы служит правильный баланс между лактат-продуцирующими и лактат-утилизирующими бактериями грудного молока, создающими трофическую цепь, поддерживая метаболическую активность кишечной микробиоты ребенка и иммунный ответ [11, 21]. Так, молочнокислые *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* активно ферментируют лактозу с образованием лактата, а *Veillonella* и *Propionibacterium*, в свою очередь, метаболизируют лактат до пропионата и ацетата, предотвращая его накопление [11].

ИСТОЧНИКИ МИКРОБИОТЫ ГРУДНОГО МОЛОКА

К моменту, когда микробиоту ГМ стали воспринимать «всерьез», большинство идентифицированных бактерий этой ниши уже были известны как представители микробиоты кишечника, ротовой полости, кожи, влагалища, что привело к генезису двух основных теорий об источниках микробиоты молока – экзогенной и эндогенной, каждая из которых имеет своих последователей и доказательства. Экзогенный путь предполагает транслокацию бактерий снаружи, входными воротами при этом становятся расположенные на верхушке соска млечные поры (выводные отверстия) выводных протоков (млечных ходов), куда попадают бактерии кожи матери и/или ротовой полости ребенка. Наглядной демонстрацией такого переноса является ультразвуковая картина нормального физиологического процесса сосания и глотания грудного молока младенцем. D.T. Ramsay et al. в 2004 г. удалось запечатлеть т. н. «обратный поток жировых шариков», когда при глотании молоко, уже смешанное со слюной ребенка, под давлением попадает обратно в молочные протоки [22]. При таком варианте происходит перенос бактерий не только из ротовой полости ребенка, но и бактерий, «смываемых» с кожи матери. Этот механизм объясняет сходство микробиотических характеристик этих трех ниш в диадах «мать – ребенок» в отношении самых многочисленных родов *Streptococcus* и *Staphylococcus*, а также *Gemella*, *Rothia*, *Veillonella* в ряде исследований [23–26]. Со временем сходство орального микробиома ребенка и молочного микробиома матери становится более значимым: 21% на 2-й день в сравнении с 66% через полгода после родов [26], что, вероятно, можно сравнить с накопительным эффектом – суммарным увеличением длительности пребывания ребенка у груди матери.

Однако бактериальный состав микробиоты кожи, ротовой полости, ГМ далеко не идентичен. Кожные покро-

вы разных участков человеческого тела отличаются по составу микробных сообществ, что объясняется возрастными особенностями, иммунной реактивностью, макро- и микроскопическим строением, генетикой, внешними воздействиями и т. д. [27]. Ареола молочных желез, богатая железами Монтоммери, по микробиологическим характеристикам близка к «сальной» коже, где лидирующие позиции с большим отрывом занимают представители *Propionibacteria*, способные к гидролизу триглицеридов кожного сала, в то время как наиболее распространенный флотип ГМ *Streptococcus* составляет лишь < 10% от видового разнообразия микробиоты кожи этой области [25, 28]. Также существует и достаточное количество других доказательств. *Actinomyces*, обычно встречающиеся в полости рта младенцев, не обнаруживаются в ГМ [23], а представители рода *Lactobacillus*, которые сегодня считаются наиболее эффективными молочными пробиотиками, не определяются на коже человека [29].

Предположение о попадании лактобактерий в ГМ пероральным путем от ребенка, доставшихся ему из влагалища при естественных родах, не оправдалось. Штаммы *Lactobacillus* spp., выделенные из ГМ и влагалища женщин, оказались неидентичными [11]. Кроме того, экзогенный путь не объясняет присутствие в грудном молоке анаэробов, представителей микробиоты кишечника, а также тот факт, что образцы молозива еще до первого кормления богаты своими бактериями [23, 30]. Эндогенный путь (энтеромаммарный) предполагает перенос бактерий в грудную железу из внутреннего, самого богатого «резерва» человеческого организма – кишечника. Для этого варианта описан механизм с участием дендритных клеток DCS и CD18+, которые в состоянии захватить комменсальных обитателей кишечника, выступая для них своего рода «временным хозяином», беспрепятственно сопроводить их до мезентеральных лимфатических узлов, откуда с током лимфы комменсалы способны добраться до молочных желез и других органов. Отмечено, что данный путь играет большую роль в конце беременности и в период лактации [31, 32].

Действительно, физиологические и гормональные изменения, происходящие в женском организме во время беременности, обуславливают повышение проницаемости кишечного барьера, что создает предпосылки для «переселения» бактерий из кишечника матери в молочную железу. Особенно активно эти процессы протекают на поздних сроках беременности в процессе подготовки грудных желез к секретию первых капель молока (стадия лактогенеза II), а также на начальных этапах галактопоза. Это может объяснить различия в составе микробиоты ГМ у женщин при доношенной беременности и преждевременных родах [33, 34]. В частности, в ГМ при преждевременных родах выявлены низкие концентрации иммуноактивных *Bifidobacterium*, с чем связывают запоздалую, недостаточную, более того, измененную кишечную колонизацию у недоношенных детей с высокой восприимчивостью к инфекционным заболеваниям и тяжестью их течения [33].

Еще одной демонстрацией энтеромаммарного переноса бактерий является передача «искаженной» кишеч-

ной микробиоты матерей с ВЗК своим детям, что показали в своем исследовании J. Torres et al. Микробиота больной матери и ее ребенка характеризовалась меньшим разнообразием и вариабельностью, была обогащена бактериями класса *Gammaproteobacterium* и обеднена представителями рода *Bifidobacterium*. При этом перевод ребенка на искусственную смесь сопровождался прогрессивным уменьшением незаменимых бактерий *Bifidobacterium*, что в очередной раз подчеркивает проективную роль ГВ для поддержания бактериального равновесия и иммунных функций младенческой микробиоты даже в изначально несовершенных условиях [35].

Интересно, что микробиота ГМ – не характеристика периода ГВ. Присутствие бактерий задокументировано и в тканях молочных желез здоровых женщин вне секреторной деятельности, никогда не кормивших грудью. Богатство видового состава микробиоты грудных желез, выражаемое в индексе разнообразия Шеннона, оказалось сравнимо с показателями видового разнообразия кишечника или ротовой полости. С помощью молекулярных техник (секвенирование вариабельного участка V6 16S-РНК) идентифицировано в общей сложности 121 ОТЕ, сгруппированных в 57 родов и 25 видов (остатков бактериальной ДНК). *Proteobacteria* и *Firmicutes* оказались наиболее многочисленными типами. Кроме того, на кровяном агаре были культивированы живые бактерии (до 2 000 КОЕ/г ткани) как свидетельство того, что молочные железы являются самостоятельным биотопом с активно функционирующей микробиотой [36]. Период кормления ребенка грудью лишь улучшает условия для роста и развития бактерий на влажных слизистых молочных протоках в присутствии питательного ГМ и при оптимальной температуре [7].

Поиск наиболее вероятного источника и эффективно-го транспорта бактерий в ГМ интересен с позиции профилактики и лечения заболеваний молочных желез у женщин, а также коррекции функциональных и инфекционных заболеваний у детей в период ГВ. В проведенных научных исследованиях бактерии ГМ продемонстрировали свои защитные свойства, иммуномодулирующую и пробиотическую активность, доказали свою конкурентоспособность и ингибирующий эффект в отношении патогенных бактерий.

РОЛЬ БАКТЕРИЙ ГРУДНОГО МОЛОКА ДЛЯ РЕБЕНКА И МАТЕРИ

В глобальном смысле значение бактерий в ГМ здоровой кормящей женщины рассматривается в контексте формирования кишечной микробиоты ребенка. Отражением такого эффекта является идентичность бактериального состава сообщаемых локусов двух родственных организмов в диаде «мать – ребенок» и «видимые» отличия кишечной микробиоты детей на грудном и искусственном вскармливании [37]. Связь микробиоты кишечника новорожденного с бактериальным составом ГМ матери намного прочнее и длительнее, чем с вагинальной флорой, оказывающей краткосрочный эффект [38].

По подсчетам команды К. Murphy et al. из Ирландии, от 70 до 88% родов бактерий новорожденные унаследовали от своей матери из ГМ, что даже на этом таксономическом уровне подтверждает фундаментальную гипотезу о вертикальной передаче бактерий. Этот эффект был также подтвержден на уровне штаммов для *Bifidobacterium breve* и *Lactobacillus plantarum* [16]. Чуть меньшее сходство продемонстрировали диады «мать – младенец» из Мексики. Оказалось, что 67,8% родов бактерий ГМ и фекалий были общими у 67 пар обследованных [39]. В литературе встречаются и другие, более низкие значения сходства. Р. Pannaraj et al. с использованием метода отслеживания бактерий SourceTracker показали, что около трети (27,7%) состава кишечного микробиома ребенка является наследием ГМ, а источником 10,4% бактерий кишечника оказалась кожа ареолы материнской груди [40]. По мнению J.E. Williams et al., ко второму дню жизни ребенок получил из материнского молока только около 5% бактерий, а к 6 мес. их доля уменьшилась до 0,3% [26]. Существенная разница в цифрах объясняется рядом причин, в т. ч. «дозой» молока: чем больше доля ГМ в питании ребенка, тем, соответственно, больше сходства. Наибольшие различия при сравнении детей на исключительно грудном и смешанном вскармливании составляют рода *Erysipelotrichaceae*, *Bacteroidaceae* и *Ruminococcaceae* [40]. Детальное сравнение бактериального разнообразия различных локусов становится возможно только при использовании современных молекулярно-генетических методов с высокой «разрешающей способностью», позволяющих определить однонуклеотидные варианты (SNV) в видоспецифичных маркерных генах, демонстрирующих идентичность между биотопами на уровне штамма [41]. Единичные описания такого подхода пока не позволяют сделать фундаментальных выводов. Подсчитано, что при употреблении в среднем 800 мл молока в сутки ребенок получает от 1×10^5 до 8×10^{10} бактериальных клеток. Это позволяет говорить о том, что микробиота кишечника новорожденных становится отражением бактериального состава ГМ [8, 15].

Понимание значения микробиоты ГМ происходит по мере изучения миссии конкретных ее представителей или обнаружения в ГМ известных и уже используемых в клинической практике штаммов с богатым пробиотическим потенциалом и доказанной эффективностью. В первую очередь речь идет о молочнокислых бактериях *Lactobacillus*, популярность которым принес наш соотечественник И.И. Мечников, более ста лет назад открывший болгарскую палочку (*Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus*)¹.

Широко применяемые сегодня при инфекционном гастроэнтерите, младенческих коликах, некротическом энтероколите у детей и взрослых *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus reuteri* Protectis, *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. salivarius*, *L. plantarum*, *L. fermentum* и *L. gasseri* также присутствуют в ГМ² [42]. Выживаемость в условиях

¹ The World Gastroenterology Organisation published a 2017 update of Practice Guideline on Probiotics and Prebiotics.

² Там же.

меняющейся pH желудочно-кишечного тракта ребенка, способность образовывать биопленки, продуцировать бактериоцины и экзополисахариды позволяют говорить о пробиотической активности бактерий грудного молока [43, 44]. В частности, штамм – родоначальник (*Lactobacillus reuteri* SD 2212) популярного сегодня *Lactobacillus reuteri* Protectis был впервые выделен из грудного молока. Способность штамма в кишечнике продуцировать короткоцепочечные жирные кислоты (уксусную, молочную) с выделением этанола и углекислого газа, реутерин, гистамин, гамма-аминомасляную кислоту наделяют его противомикробными, противовоспалительными, местными обезболивающими действиями [45].

М.Р. Heikkilä, P.E.J. Saris из Финляндии в 2003 г. наглядно продемонстрировали защитный эффект ГМ, получив от изолированных из молока представителей рода *Enterococci*, *Streptococcus salivarius*, *Staphylococcus epidermidis*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactococcus lactis*, четкие зоны ингибирования в отношении *Staphylococcus aureus* [8]. Поиск механизма ингибирующей активности бактерий привел к своего рода открытию: способности некоторых изолятов ГМ продуцировать бактериоцины – антибактериальные пептиды, напрямую подавляющие жизнеспособность патогенов или сигнализирующие иммунной системе о вторжении [46]. Одним из первых стал бактериоцин низин. Именно низин выделили в начале 2000-х гг. финские коллеги [8]. История применения низина в пищевой промышленности началась еще с 1928 г. Это вещество по настоящий момент используют в качестве безопасного натурального консерванта для предотвращения роста *Clostridium botulinum* и *Bacillus cereus* [8, 47, 48]. Позже, в 2009 г., был получен другой бактериоцин класса IIb, энтероцин С (EntC), продуцируемый *Enterococcus faecalis* C901, штаммом, выделенным из молозива человека. Энтероцин С состоит из двух различных пептидов (EntC1 и EntC2), что объясняет широту спектра его антимикробного действия в отношении ряда патогенных микроорганизмов [49]. Позже ингибирующую активность показали для *L. acidophilus*, *L. salivarius*, *L. plantarum*, *L. paracasei* и *L. curvatus* ГМ в отношении внутрибольничных патогенных штаммов, среди которых наиболее податливой оказалась *Salmonella enteritidis* [50]. Наряду с продукцией бактериоцина, *Lactobacillus salivarius* CECT 5713 более стабильно вырабатывает перекись водорода, молочную и уксусную кислоты, что также ассоциируют с их антимикробным действием, особенно в отношении *Staphylococcus aureus*, основной причины мастита у женщины. Этот штамм изначально был выделен из фекалий младенцев на ГВ, а потом и из ГМ [44, 51].

Еще один продуцент бактериоцина в ГМ – *S. salivarius*, более известный как представитель микробиоты ротовой полости, обладает способностью образовывать биопленки и синтезировать экзополисахариды [52, 53]. В недавнем исследовании иранские коллеги оценили частоту встречаемости генов бактериоцина для молочнокислых бактерий, выделенных из грудного молока (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus* и *L. acidophilus*), которые расположились в следующей последовательности: плантари-

цин В (100%), плантарицин D (84,7%), плантарицин G (84,7%) и плантарицин EF (54,3%) [54].

Противомикробные пептиды известны и для представителей типа *Bacteroidetes*. Бактериоцины *Parabacteroides* ингибируют синтез РНК потенциально патогенных бактерий, не оказывая влияния на собственные белки и производство энергии, а также лишены недостатка, связанного с развитием устойчивости бактерий [20, 55]. Помимо описанных механизмов прямого бактерицидного действия, хорошо известны иммуномодулирующие эффекты некоторых представителей микробиоты ГМ.

Бактерии грудного молока задают определенный вектор работы мукозального иммунитета (GALT-системы) кишечника в сторону эффективной иммунологической защиты. Наглядно этот механизм на сегодняшний день продемонстрирован для популяции бифидобактерий и бактероидов, преобладающих в кишечнике детей на ГВ. Именно с последними связывают профилактику риска развития «болезней цивилизации» – ожирения, болезни Крона, целиакии, аллергической патологии, в т. ч. бронхиальной астмы и пищевой аллергии [38, 56]. Еще в начале XX в. выделение бифидобактерий из фекалий детей на естественном вскармливании было интерпретировано как «симптом» здорового кишечника, не наблюдаемый у детей, вскармливаемых смесью [10, 57]. Последовательности геномов бифидобактерий, идентифицированных как *Bifidobacterium breve*, *B. adolescentis*, *B. longum*, *B. bifidum* и *B. dentium*, оказались схожи на 98% между образцами материнского молока и фекалиями младенцев [10]. Для некоторых из них (*B. breve*, *B. longum* и *B. bifidum*) определены генетические «приспособления» для колонизации кишечника новорожденного [58, 59]. Показано, что бифидобактерии способны метаболизировать олигосахариды ГМ, тем самым участвуя в производстве короткоцепочечных жирных кислот (SCFA), и одновременно поддерживать свою популяцию. *Bifidobacterium breve* и *Bifidobacterium longum* обнаружены в кишечнике младенцев к 6 мес. после рождения даже при условии смешанного вскармливания [59].

Иммунологическую активность бифидобактерий связывают с формированием толерантности, заключающейся в механизме переключения адаптивного иммунитета на толерогенный ответ, т. е. знакомство антигенов бифидобактерий с Т-хелперами приводит к дифференцировке Th0 «в сторону» Tr-клеток, а значит, к усилению продукции противовоспалительного IL-10; при этом другие возможные пути трансформации угнетаются [56]. Относительно иммуномодулирующих способностей грамотрицательных анаэробов рода *Bacteroides* наблюдается похожая картина. *Bacteroides fragilis*, обладающий фактором симбиоза (PSA, полисахарида А), препятствует трансформации Th0 в Th17-клетки, которые способны усиливать синтез провоспалительных цитокинов IL-17, IL-12 и IL-23. PSA позволяет напрямую воздействовать на противовоспалительную функцию Tr, передавая сигнал непосредственно через TLR2 на CD4+Т-клетки. Этот же компонент гарантирует *Bacteroides fragilis* стабильность на слизистой кишечника [38, 60]. Р. Khodayar-Pardo et al. также

обращают внимание на способность лакто- и бифидобактерий грудного молока активировать плазматические клетки кишечника новорожденного, отвечающие за синтез секреторного иммуноглобулина А [33], основного компонента защитного барьера кишечника.

Еще одним особо важным эффектом лакто- и бифидобактерий является участие в метаболизме жиров, их гипопиридемическое действие, что ассоциируется со снижением риска индекса массы тела (ИМТ) и ожирения у детей [61]. В частности, на мышинных моделях продемонстрировано значительное снижение сывороточного уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) при введении лактобактерий (*L. casei*, *L. rhamnosus*) стерильным мышам в лечебных дозах [54]. В недавнем исследовании приведены доказательства «реабилитационных» возможностей ГВ при нарушении микробного баланса кишечника младенцев после кесарева сечения. Дети, рожденные путем кесарева сечения, лишены наследия материнских вагинальных и кишечных бактерий, вместо них кишечными колонизаторами выступают бактерии окружающей среды [62]. Усугубляет это обстоятельство внутриутробная антибиотикопрофилактика перед родами согласно клиническим протоколам, действующим во многих странах, в т. ч. и в России³. Самыми значимыми негативными последствиями для кишечной микробиоты становятся задержка роста *Bifidobacterium* и заметно низкое количество *Bacteroidetes*, что ассоциировано с нарушением созревания кишечного иммунного барьера и, следовательно, с развитием ряда неблагоприятных последствий для будущего здоровья этих детей [63, 64]. Поэтапное наблюдение за развитием микробиоты детей после кесарева сечения показало, что дети, находящиеся на ГВ более 6 мес., имели заметное увеличение *Bacteroides fragilis* и *Lactobacillus* [64], а в случае содержания в ГМ матери α1–2-фукозилированной фракции олигосахаридов не уступали по содержанию количества *Bifidobacterium*, что подтверждает ключевую роль характера вскармливания для восстановления баланса микробиоты после серьезного разрушительного вмешательства [65].

Таким образом, большинство исследований посвящено углублению наших знаний о пользе бактерий ГМ для здоровья ребенка. Однако изучение их роли для здоровья женщины также немаловажно. Отдельного обсуждения требует участие бактерий ГМ в патогенезе лактационного мастита у кормящих женщин. Несмотря на то что *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* и сегодня считаются наиболее частыми инфекционными агентами, вызывающими явление лактационного мастита [66, 67], точка зрения на патогенетические механизмы, лежащие в основе этого процесса, фундаментально изменилась. Сегодня зарубежные коллеги рассматривают инфекционный лактационный мастит как результат дисбиоза в экосистеме молочной железы, когда при определенных неблагоприятных условиях происходит сдвиг

микробного разнообразия в пользу бактерий «патобионтов» (оппортунистических патогенных микроорганизмов), что приводит к развитию воспалительного процесса [68, 69]. К неблагоприятным условиям, провоцирующим дисбиоз, можно отнести механическое сдавление грудных желез (бюстгалтером или автомобильным ремнем безопасности), несвоевременное опорожнение молочных желез (застой молока), наличие входных ворот инфекции извне (трещины сосков), прием антибиотиков, несбалансированное питание и др. Несдерживаемый и неконтролируемый симбионтами рост *Staphylococcus aureus*, выделяющего токсины, объясняет клиническую картину острого мастита – отек, покраснение, лихорадку и боль в молочной железе. В случае подострого и субклинического мастита причина кроется в нарушении организации биопленок, выстилающих протоки молочных желез. Застой молока может создать благоприятные условия для формирования толстых биопленок коагулазоотрицательными стафилококками (*Staphylococcus epidermidis*) и стрептококками *mitis/salivarius*, что увеличивает давление на эпителий протоков, затрудняет ток молока и проявляется жгучей, пронизывающей болью в молочной железе [68]. Кроме того, показано, что стафилококки обладают способностью уклоняться от иммунного ответа хозяина, а большинство биопленок *Staphylococcus epidermidis* устойчивы к антибиотикам за счет экспрессии межклеточного адгезина полисахаридов, что существенно затрудняет выбор терапевтической тактики [70]. В этой связи необходимо отметить, что подтверждение гипотезы о дисбиозе как ключевого фактора развития мастита происходило параллельно с изучением конкурентоспособности других участников микробиоты молока, проявляющих ингибирующую активность в отношении главного возбудителя острого инфекционного процесса, о которых шла речь ранее. В 2010 г. команда R. Arroyo и V. Martín показала в своем исследовании существенные преимущества отдельных штаммов *L. salivarius* CECT5713 и *L. fermentum* CECT5716, выделенных из ГМ для лечения мастита, по сравнению с антибиотиками [71]. Наиболее перспективным из них оказался *L. fermentum* CECT5716. Более десяти лет группа испанских ученых детально изучала иммунологическую составляющую, пробиотический эффект этого штамма на здоровье матери и ребенка, его конкурентоспособность и антибактериальное действие в отношении возбудителей мастита, что в результате привело к регистрации первого в мире монокомпонентного пробиотика на основе *L. fermentum* CECT5716, более известного как Lc40, для профилактики и лечения лактационного мастита [72–76]. Помимо продукции антибактериальных агентов, лизоцима и молочной кислоты, Lc40 продемонстрировал способность к стимуляции противовоспалительного цитокина IL-10, увеличению уровня TNF-α, IL-6 и IL-12, активирующих процессы фагоцитоза, снижению уровня провоспалительного IL-8, ассоциированного с острой фазой мастита и его симптомами [73, 75, 77], что клинически находит отражение в уменьшении чувства боли, дискомфорта, воспаления, снижении частоты рецидивов мастита и лактостаза

³ Письмо от 6 мая 2014 г. №15-4/10/2-3190 МЗ РФ направляет клинические рекомендации (протокол лечения) «Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода», разработанные в соответствии со ст. 76 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

по сравнению с приемом антибиотика [71]. Уже в 2013 г. Кокрейновский систематический обзор не подтвердил преимуществ антибактериальной терапии при мастите по сравнению с эффективным опорожнением молочной железы [78]. Таким образом, изучение отношений между бактериями, возможности профилактики и восстановления нарушенного баланса в экосистеме молочной железы представляется перспективным направлением в борьбе с досрочным завершением ГВ и антибиотикорезистентностью. При этом не стоит также забывать, что ткани молочных желез представляют собой полноценный биотоп еще до начала лактации, поэтому роль микробиоты молочных желез сегодня рассматривают не только в контексте патогенеза инфекционных воспалительных заболеваний [36]. Еще в 2005 г. на мышиных моделях было выдвинуто предположение о противоопухолевом эффекте *Lactobacillus* при раке груди, опосредованном иммунорегуляторным действием, выраженным в количестве иммунных цитокин-положительных клеток [79]. Позже, в 2012 г., Н. Maroof et al. детализировали противораковый эффект *Lactobacillus* увеличением продукции цитокинов в пользу противоопухолевого профиля Th1 [80]. А.А. Chan et al. в 2016 г. подтвердили участие бактерий в патогенезе злокачественных образований груди у людей. Сравнив секрет молочных желез здоровых женщин и тех, у кого был диагностирован рак груди (карцинома протоков), ученые пришли к мнению о защитной роли бактерий семейства *Sphingomonadaceae*, присутствовавших в больших количествах в аспирате протоков здоровых молочных желез и их метаболической активности. *Sphingomonadaceae* способны разлагать полициклические ароматические углеводороды (эстроген), которые связаны с эстроген-зависимой злокачественной опухолью груди. В случае карциномы протоков в аспирате, напротив, недоставало *Sphingomonadaceae* [81].

Уникальные возможности еще одного представителя микробиоты молока продемонстрировала группа ученых из Тайваня. *Streptococcus thermophilus* (TC1633) оказался перспективен в борьбе со старением. Всего за 8-недельный период пероральный прием этого пробиотика вызвал стимулирование пролиферации клеток кожи, увеличение содержания в них коллагена, обеспечил клеткам защиту от повреждения ДНК и ингибирование активности гиалуронидазы. Клинически у испытуемых существенно улучшилось состояние кожи и, предположительно, замедлились процессы ее старения [82].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на уже известные эффекты некоторых представителей микробиоты ГМ, роль большинства из них до сих пор остается для нас загадкой. Состав ГМ индивидуален для каждого ребенка. Это правило справедливо и для бактериального разнообразия микробиоты ГМ, что обуславливает его функциональную значимость. Известные на сегодняшний день факторы, способные изменить нутритивный статус ГМ, соотношение в нем биоактивных минорных компонентов, являются актуальными и в отношении влияния на состав микробиоты молока.

Поступила / Received 05.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 19.01.2022
Принята в печать / Accepted 20.01.2022

Список литературы / References

- Houghteling P.D., Walker W.A. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(3):294–307. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000597>.
- Coker M.O., Laue H.E., Hoen A.G., Hilliard M., Dade E., Li Z. et al. Infant Feeding Alters the Longitudinal Impact of Birth Mode on the Development of the Gut Microbiota in the First Year of Life. *Front Microbiol.* 2021;12:642197. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.642197>.
- Ferretti P., Pasolli E., Tett A., Asnicar F., Gorfer V., Fedi S. et al. Mother-to-Infant Microbial Transmission from Different Body Sites Shapes the Developing Infant Gut Microbiome. *Cell Host Microbe.* 2018;24(1):133–145.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.06.005>.
- Young V.B. the role of the microbiome in human health and disease: An introduction for clinicians. *BMJ.* 2017;356:j831. <https://doi.org/10.1136/bmj.j831>.
- Бисярина В.П. *Детские болезни с уходом за детьми и анатомо-физиологические особенности детского возраста.* 3-е изд. М.: Медицина; 1984. Bisyarina V.P. *Children's diseases with child care and anatomical and physiological features of childhood.* 3rd ed. Moscow: Medicine; 1984. (In Russ.)
- Студеникин М.Я. *Книга о здоровье детей.* 4-е изд. М.: Медицина; 1986. 240 с. Studenikin M.Ya. *Book about children's health.* 4th ed. Moscow: Medicine; 1986. 240 p. (In Russ.)
- Fernández L., Pannaraj P.S., Rautava S., Rodríguez J.M. the Microbiota of the Human Mammary Ecosystem. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:586667. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.586667>.
- Heikkilä M.P., Saris P.E.J. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by the commensal bacteria of human milk. *J Appl Microbiol.* 2003;95(3):471–478. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.2003.02002.x>.
- Martin 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>.
- Martin R., Jiménez E., Heilig H., Fernández L., Marín M.L., Zoetendal E.G., Rodríguez J.M. Isolation of bifidobacteria from breast milk and assessment of the bifidobacterial population by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis and quantitative real-time PCR. *Appl Environ Microbiol.* 2009;75(4):965–969. <https://doi.org/10.1128/AEM.02063-08>.
- Jost T., Lacroix C., Braegger C., Chassard C. Impact of human milk bacteria and oligosaccharides on neonatal gut microbiota establishment and gut health. *Nutr Rev.* 2015;73(7):426–437. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuu016>.
- Damaceno Q.S., Souza J.P., Nicoli J.R., Paula R.L., Assis G.B., Figueiredo H.C. et al. Evaluation of Potential Probiotics Isolated from Human Milk and Colostrum. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2017;9(4):371–379. <https://doi.org/10.1007/s12602-017-9270-1>.
- McGuire A.L., Colgrove J., Whitney S.N., Diaz C.M., Bustillos D., Versalovic J. Ethical, legal, and social considerations in conducting the Human Microbiome Project. *Genome Res.* 2008;18(12):1861–1864. <https://doi.org/10.1101/gr.081653.108>.
- Fitzstevens J.L., Smith K.C., Hagadorn J.I., Caimano M.J., Matson A.P., Brownell E.A. Systematic Review of the Human Milk Microbiota. *Nutr Clin Pract.* 2017;32(3):354–364. <https://doi.org/10.1177/0884533616670150>.
- Zimmermann P., Curtis N. Breast milk microbiota: a review of the factors that influence composition. *J Infect.* 2020;81(1):17–47. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.01.023>.
- Murphy K., Curley D., O'Callaghan T.F., O'Shea C.A., 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>.
- Li S.W., Watanabe K., Hsu C.C., Chao S.H., Yang Z.H., Lin Y.J. et al. Bacterial Composition and Diversity in Breast Milk Samples from Mothers Living in Taiwan and Mainland China. *Front Microbiol.* 2017;8:965. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00965>.
- Sam Ma Z., Guan Q., Ye C., Zhang C., Foster J.A., Forney L.J. Network analysis suggests a potentially 'evil' alliance of opportunistic pathogens inhibited by a cooperative network in human milk bacterial communities. *Sci Rep.* 2015;5:8275. <https://doi.org/10.1038/srep08275>.

19. Stacy A., McNally L., Darch S.E., Brown S.P., Whiteley M. the biogeography of polymicrobial infection. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(2):93–105. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2015.8>.
20. Drago L., Toscano M., De Grandi R., Grossi E., Padovani E.M., Peroni D.G. Microbiota network and mathematic microbe mutualism in colostrum and mature milk collected in two different geographic areas: Italy versus Burundi. *ISME J.* 2017;11(4):875–884. <https://doi.org/10.1038/ismej.2016.183>.
21. Chassard C., de Wouters T., Lacroix C. Probiotics tailored to the infant: a window of opportunity. *Curr Opin Biotechnol.* 2014;26:141–147. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2013.12.012>.
22. Ramsay D.T., Kent J.C., Owens R.A., Hartmann P.E. Ultrasound imaging of milk ejection in the breast of lactating women. *Pediatrics.* 2004;113(2):361–367. <https://doi.org/10.1542/peds.113.2.361>.
23. Lif Holgersson P., Harnevik L., Hernell O., Tanner A.C., Johansson I. Mode of birth delivery affects oral microbiota in infants. *J Dent Res.* 2011;90(10):1183–1188. <https://doi.org/10.1177/0022034511418973>.
24. Drell T., Štšepetova J., Simm J., Rull K., Aleksejeva A., Antson A. et al. The Influence of Different Maternal Microbial Communities on the Development of Infant Gut and Oral Microbiota. *Sci Rep.* 2017;7(1):9940. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09278-y>.
25. Hunt K.M., Foster J.A., Forney L.J., Schütte U.M., Beck D.L., Abdo Z. et al. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS ONE.* 2011;6(6):e21313. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021313>.
26. Williams J.E., Carrothers J.M., Lackey K.A., Beatty N.F., Brooker S.L., Peterson H.K. et al. Strong Multivariate Relations Exist Among Milk, Oral, and Fecal Microbiomes in Mother-Infant Dyads During the First Six Months Postpartum. *J Nutr.* 2019;149(6):902–914. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy299>.
27. Kong H.H., Segre J.A. Skin microbiome: looking back to move forward. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3):933–939. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.417>.
28. Grice E.A., Kong H.H., Conlan S., Deming C.B., Davis J., Young A.C. et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science.* 2009;324(5931):1190–1192. <https://doi.org/10.1126/science.1171700>.
29. Zhang X., Mushajiang S., Luo B., Tian F., Ni Y., Yan W. the Composition and Concordance of *Lactobacillus* Populations of Infant Gut and the Corresponding Breast-Milk and Maternal Gut. *Front Microbiol.* 2020;11:597911. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.597911>.
30. Cabrera-Rubio R., Collado M.C., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E., Mira A. the human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(3):544–555. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.037382>.
31. Rodríguez J.M. the origin of human milk bacteria: is there a bacterial entero-mammary pathway during late pregnancy and lactation? *Adv Nutr.* 2014;5(6):779–784. <https://doi.org/10.3945/an.114.007229>.
32. Родригес Х.М. Микробиота женского молока. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2016;(4):35–40. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikrobiota-zhenskogo-moloka>.
33. Rodríguez H.M. Microbiota of human milk. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2016;(4):35–40. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikrobiota-zhenskogo-moloka>.
33. Khodayar-Pardo P., Mira-Pascual L., Collado M., Martínez-Costa C. Impact of lactation stage, gestational age and mode of delivery on breast milk microbiota. *J Perinatol.* 2014;34(8):599–605. <https://doi.org/10.1038/jp.2014.47>.
34. Jeurink P.V., van Bergenhenegouwen J., Jiménez E., Knippels L.M., Fernández L., Garssen J. et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes.* 2013;4(1):17–30. <https://doi.org/10.3920/BM2012.0040>.
35. Torres J., Hu J., Seki A., Eisele C., Nair N., Huang R. et al. Infants born to mothers with IBD present with altered gut microbiome that transfers abnormalities of the adaptive immune system to germ-free mice. *Gut.* 2020;69(1):42–51. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317855>.
36. Urbaniak C., Cummins J., Brackstone M., Macklaim J.M., Gloor G.B., Baban C.K. et al. Microbiota of human breast tissue. *Appl Environ Microbiol.* 2014;80(10):3007–3014. <https://doi.org/10.1128/AEM.00242-14>.
37. Martín V., Maldonado-Barragán A., Moles L., Rodríguez-Baños M., Campo R.D., Fernández L. et al. Sharing of bacterial strains between breast milk and infant feces. *J Hum Lact.* 2012;28(1):36–44. <https://doi.org/10.1177/0890334411424729>.
38. Khine W.W.T., Rahayu E.S., See T.Y., Kuah S., Salminen S., Nakayama J., Lee Y.K. Indonesian children fecal microbiome from birth until weaning was different from microbiomes of their mothers. *Gut Microbes.* 2020;12(1):1761240. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1761240>.
39. Corona-Cervantes K., García-González I., Villalobos-Flores L.E., Hernández-Quiróz F., Piña-Escobedo A., Hoyo-Vadillo C. et al. Human milk microbiota associated with early colonization of the neonatal gut in Mexican newborns. *PeerJ.* 2020;8:e9205. <https://doi.org/10.7717/peerj.9205>.
40. Pannaraj P., Li F., Cerini C., Bender J., Yang S., Rollie A. et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatr.* 2017;171(7):647–654. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0378>.
41. Asnicar F., Manara S., Zolfo M., Truong D.T., Scholz M., Armanini F. et al. Studying Vertical Microbiome Transmission from Mothers to Infants by Strain-Level Metagenomic Profiling. *mSystems.* 2017;2(1):e00164–16. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00164-16>.
42. Ding M., Qi C., Yang Z., Jiang S., Bi Y., Lai J., Sun J. Geographical location specific composition of cultured microbiota and *Lactobacillus* occurrence in human breast milk in China. *Food Funct.* 2019;10(2):554–564. <https://doi.org/10.1039/C8FO02182A>.
43. Martín R., Olivares M., Marín M.L., Fernández L., Xaus J., Rodríguez J.M. Probiotic potential of 3 *Lactobacilli* strains isolated from breast milk. *J Hum Lact.* 2005;21(1):8–17. <https://doi.org/10.1177/0890334404272393>.
44. Martín R., Jiménez E., Olivares M., Marín M.L., Fernández L., Xaus J., Rodríguez J.M. *Lactobacillus salivarius* CECT 5713, a potential probiotic strain isolated from infant feces and breast milk of a mother-child pair. *Int J Food Microbiol.* 2006;112(1):35–43. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2006.06.011>.
45. Захарова И.Н., Бережная И.В., Сугян Н.Г., Санникова Т.Н., Кучина А.Е., Сазанова Ю.О. Что мы знаем сегодня о *Lactobacillus reuteri*? *Медицинский совет.* 2018;(2):163–169. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-163-169>.
45. Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Sugyan N.G., Sannikova T.N., Kuchina A.E., Sazanova Yu.O. What do we know today about *Lactobacillus reuteri*? *Meditsinskiy Sovet.* 2018;(2):163–169. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-163-169>.
46. Dobson A., Cotter P.D., Ross R.P., Hill C. Bacteriocin production: a probiotic trait? *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(1):1–6. <https://doi.org/10.1128/AEM.05576-11>.
47. Rogers L.A. the inhibiting effect of streptococcus lactis on lactobacillus bulgaricus. *J Bacteriol.* 1928;16(5):321–325. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC375033>.
48. Beasley S.S., Saris P.E. Nisin-producing *Lactococcus lactis* strains isolated from human milk. *Appl Environ Microbiol.* 2004;70(8):5051–5053. <https://doi.org/10.1128/AEM.70.8.5051-5053.2004>.
49. Maldonado-Barragán A., Caballero-Guerrero B., Jiménez E., Jiménez-Díaz R., Ruiz-Barba J.L., Rodríguez J.M. Enterocin C, a class IIb bacteriocin produced by *E. faecalis* C901, a strain isolated from human colostrum. *Int J Food Microbiol.* 2009;133(1–2):105–112. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2009.05.008>.
50. Jara S., Sánchez M., Vera R., Cofré J., Castro E. the inhibitory activity of *Lactobacillus* spp. isolated from breast milk on gastrointestinal pathogenic bacteria of nosocomial origin. *Anaerobe.* 2011;17(6):474–477. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.07.008>.
51. Flynn S., van Sinderen D., Thornton G.M., Holo H., Nes I.F., Collins J.K. Characterization of the genetic locus responsible for the production of ABP-118, a novel bacteriocin produced by the probiotic bacterium *Lactobacillus salivarius* subsp. *salivarius* UCC118. *Microbiology (Reading).* 2002;148(Pt 4):973–984. <https://doi.org/10.1099/00221287-148-4-973>.
52. Martín V., Maldonado-Barragán A., Jiménez E., Ruas-Madiedo P., Fernández L., Rodríguez J.M. Complete genome sequence of *Streptococcus salivarius* PS4, a strain isolated from human milk. *J Bacteriol.* 2012;194(16):4466–4467. <https://doi.org/10.1128/JB.00896-12>.
53. Obermajer T., Lipoglavšek L., Tompa G., Treven P., Lorbec P.M., Matijašić B.B., Rogelj I. Colostrum of healthy Slovenian mothers: microbiota composition and bacteriocin gene prevalence. *PLoS ONE.* 2015;10(4):e0123324. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123324>.
54. Abdí M., Lohrasbi V., Asadi A., Esghaei M., Jazi F.M., Rohani M., Talebi M. Interesting probiotic traits of mother's milk *Lactobacillus* isolates; from bacteriocin to inflammatory bowel disease improvement. *Microb Pathog.* 2021;158:104998. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104998>.
55. Nakano V., Ignacio A., Fernandes M.R., Fukugaiti M.H., Avila-Campos M.J. Intestinal Bacteroides and Parabacteroides species producing antagonistic substances. *Microbiology.* 2006;161–64. Available at: https://www.researchgate.net/publication/269630510_Intestinal_Bacteroides_and_Parabacteroides_species_producing_antagonistic_substances.
56. Корниенко Е.А. Микробиота кишечника как ключевой фактор формирования иммунитета и толерантности. Возможности пробиотиков. *Медицинский совет.* 2020;(10):92–100. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-92-100>.
56. Kornienko E.A. Intestinal microbiota as a key factor in the formation of immunity and tolerance. Probiotics capabilities. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(10):92–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-92-100>.
57. Tissier H. Traitement des infections intestinales par la méthode de la flore bactérienne de l'intestin. *C. R. Soc. Biol.* 1906;60:359–361.
58. Ventura M., Turroni F., Motherway M.O., MacSharry J., van Sinderen D. Host-microbe interactions that facilitate gut colonization by commensal bifidobacteria. *Trends Microbiol.* 2012;20(10):467–476. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2012.07.002>.
59. Milani C., Mancabelli L., Lugli G.A., Duranti S., Turroni F., Ferrario C. et al. Exploring Vertical Transmission of Bifidobacteria from Mother to Child.

- Appl Environ Microbiol.* 2015;81(20):7078–7087. <https://doi.org/10.1128/AEM.02037-15>.
60. Round J.L., Lee S.M., Li J., Tran G., Jabri B., Chatila T.A., Mazmanian S.K. the Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science.* 2011;332(6032):974–977. <https://doi.org/10.1126/science.1206095>.
 61. Safavi M., Farajian S., Kelishadi R., Mirlohi M., Hashemipour M. the effects of synbiotic supplementation on some cardio-metabolic risk factors in overweight and obese children: a randomized triple-masked controlled trial. *Int J Food Sci Nutr.* 2013;64(6):687–693. <https://doi.org/10.1019/09637486.2013.775224>.
 62. Shao Y., Forster S.C., Tsiliki E., Vervier K., Strang A., Simpson N. et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature.* 2019;574(7776):117–121. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1560-1>.
 63. Stearns J.C., Simioni J., Gunn E., McDonald H., Holloway A.C., Thabane L. et al. Intrapartum antibiotics for GBS prophylaxis alter colonization patterns in the early infant gut microbiome of low risk infants. *Sci Rep.* 2017;7(1):16527. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16606-9>.
 64. Coker M.O., Hoen A.G., Dade E., Lundgren S., Li Z., Wong A.D. et al. Specific class of intrapartum antibiotics relates to maturation of the infant gut microbiota: a prospective cohort study. *BIOG.* 2020;127(2):217–227. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15799>.
 65. Tonon K.M., Morais T.B., Taddei C.R., Araújo-Filho H.B., Abrão A., Miranda A., de Morais M.B. Gut microbiota comparison of vaginally and cesarean born infants exclusively breastfed by mothers secreting α1-2 fucosylated oligosaccharides in breast milk. *PLoS ONE.* 2021;16(2):e0246839. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246839>.
 66. Amir L.H. Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM clinical protocol #4: Mastitis, revised March 2014. *Breastfeed Med.* 2014;9(5):239–243. <https://doi.org/10.1089/bfm.2014.9984>.
 67. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е. (ред.). *Акушерство: национальное руководство.* 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 1080 с. Режим доступа: <http://www.ma.cfuv.ru/docs/248191/%D1%81%D0%B0%D0%B2%D0%B5%D0%BB%D1%8C%D0%B5%D0%B2%D0%B0.pdf>.
 68. Savelyeva G.M., Sukhoi G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E. (eds.). *Obstetrics: a national guide.* 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 1080 p. (In Russ.) Available at: <http://www.ma.cfuv.ru/docs/248191/%D1%81%D0%B0%D0%B2%D0%B5%D0%BB%D1%8C%D0%B5%D0%B2%D0%B0.pdf>.
 69. Родригес Х. Мастит у женщин: новый взгляд на старую проблему. *Медицинский совет.* 2017;(1):34–44. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-34-44>.
 70. Rodríguez J. Mastitis in women: a new look at the old problem. *Meditsinskiy Sovet.* 2017;(1):34–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-34-44>.
 71. Patel S.H., Vaidya Y.H., Patel R.J., Pandit R.J., Joshi C.G., Kunjadiya A.P. Culture independent assessment of human milk microbial community in lactational mastitis. *Sci Rep.* 2017;7(1):7804. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08451-7>.
 72. 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>.
 73. 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>.
 74. 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>.
 75. Cárdenas N., Laiño J.E., Delgado S., Jiménez E., Juárez del Valle M., Savoy de Giori G. et al. Relationships between the genome and some phenotypical properties of *Lactobacillus fermentum* CECT 5716, a probiotic strain isolated from human milk. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2015;99(10):4343–4353. <https://doi.org/10.1007/s00253-015-6429-0>.
 76. Kang M.S., Lim H.S., Oh J.S., Lim Y.J., Wuertz-Kozak K., Harro J.M. et al. Antimicrobial activity of *Lactobacillus salivarius* and *Lactobacillus fermentum* against *Staphylococcus aureus*. *Pathog Dis.* 2017;75(2). <https://doi.org/10.1093/femspd/ftx009>.
 77. Olivares M., Díaz-Ropero M.P., Sierra S., Lara-Villoslada F., Fonollá J., Navas M. et al. Oral intake of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 enhances the effects of influenza vaccination. *Nutrition.* 2007;23(3):254–260. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2007.01.004>.
 78. Захарова И.Н., Кучина А.Е., Бережная И.В. Новые возможности для сохранения грудного вскармливания за счет применения пробиотиков для профилактики мастита и лактостаза у кормящих женщин. *Медицинский совет.* 2019;(17):17–23. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-17-23>.
 79. Zakharova I.N., Kuchina A.E., Berezhnaya I.V. New trends in preserving breastfeeding by use of probiotics to prevent mastitis and lactostasis in breastfeeding women. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(17):17–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-17-23>.
 80. 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>.
 81. Jahanfar S., Ng C.J., Teng C.L. Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(2):CD005458. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005458.pub3>.
 82. de Moreno de LeBlanc A., Matar C., Thériault C., Perdigón G. Effects of milk fermented by *Lactobacillus helveticus* R389 on immune cells associated to mammary glands in normal and a breast cancer model. *Immunobiology.* 2005;210(5):349–358. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2005.05.024>.
 83. Maroof H., Hassan Z.M., Mobarez A.M., Mohamadabadi M.A. *Lactobacillus acidophilus* could modulate the immune response against breast cancer in murine model. *J Clin Immunol.* 2012;32(6):1353–1359. <https://doi.org/10.1007/s10875-012-9708-x>.
 84. Chan A.A., Bashir M., Rivas M.N., Duvall K., Sieling P.A., Pieber T.R. et al. Characterization of the microbiome of nipple aspirate fluid of breast cancer survivors. *Sci Rep.* 2016;6:28061. <https://doi.org/10.1038/srep28061>.
 85. Liu C., Tseng Y.P., Chan L.P., Liang C.H. the potential of *Streptococcus thermophilus* (TC1633) in the anti-aging. *J Cosmet Dermatol.* 2021. <https://doi.org/10.1111/jocd.14445>.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; kafedra25@yandex.ru

Кучина Анастасия Евгеньевна, аспирант кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; kuchina_doc@mail.ru

Information about the authors:

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; kafedra25@yandex.ru

Anastasia E. Kuchina, 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; kuchina_doc@mail.ru

Респираторные вирусные инфекции: подходы к терапии с позиции клинико-патогенетических аспектов заболевания

Г.В. Санталова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6078-2361>, galina.santalova@mail.ru

С.В. Плахотникова, <https://orcid.org/0000-0003-0693-7737>, plahotnuksv@yandex.ru

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Введение. Острые респираторные вирусные инфекции у детей остаются актуальной проблемой не только из-за высокой заболеваемости, но и значительного вклада в структуру смертности детей раннего возраста. Рассмотрены подходы к терапии ОРВИ с учетом возможности воздействия лекарственных средств на основные звенья патогенеза и предупреждения осложнений с позиции биорегуляционного подхода к терапии и комплексных биорегуляционных препаратов.

Цель исследования. Доказать эффективность биорегуляционной терапии респираторных вирусных инфекций у детей с позиции клинико-патогенетических аспектов заболевания.

Материалы и методы. Проведено про- и ретроспективное исследование в течение 2 лет 70 больных детей в возрасте от 6 до 12 лет с острыми респираторными инфекциями средней степени тяжести. Пациенты наблюдались в самарском гомеопатическом центре «Гомеопатическая медицина».

Результаты. Улучшение наблюдалось к 3-му дню заболевания у детей, получавших биорегуляционную терапию (1-я группа), и к 5-му дню – у детей, получавших общепринятую терапию (2-я группа), при респираторных инфекциях (нормализовались температура и самочувствие, купировался интоксикационный синдром). Ремиссия заболевания наступила у 72% детей 1-й группы на 5-й день заболевания и на 6–7-й день у 47% детей 2-й группы. Прием Энгистол в таблетках в течение 1 мес. после выздоровления позволил сократить число рецидивов почти в три раза на протяжении года по сравнению с детьми 2-й группы, которые не получали биорегуляционные препараты.

Обсуждение. При среднетяжелом течении респираторных инфекций возможно использовать препараты Гирель, Вибуркол®, Энгистол® без применения аллопатических средств, что в значительной степени уменьшает лекарственную нагрузку на организм больного ребенка и предотвращает развитие нежелательных реакций.

Выводы. Эффективность, безопасность, хорошая переносимость препаратов Гирель, Вибуркол®, Энгистол® подтверждены собственными полученными результатами. Данные препараты можно рекомендовать для применения в педиатрической практике при респираторных вирусных инфекциях.

Ключевые слова: респираторная инфекция, биорегуляционная терапия, Гирель, Вибуркол®, Энгистол®

Для цитирования: Санталова Г.В., Плахотникова С.В. Респираторные вирусные инфекции: подходы к терапии с позиции клинико-патогенетических аспектов заболевания. *Медицинский совет.* 2022;16(1):36–41. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-36-41>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Respiratory viral infections: approaches to therapy from the perspective of clinical and pathogenetic aspects of the disease

Galina V. Santalova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6078-2361>, galina.santalova@mail.ru

Svetlana V. Plahotnikova, <https://orcid.org/0000-0003-0693-7737>, plahotnuksv@yandex.ru

Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Introduction. Acute respiratory viral infections in children remain an urgent problem, not only because of the high incidence, but also a significant contribution to the mortality structure of young children. Approaches to the treatment of acute respiratory viral infections are considered, taking into account the possibility of the impact of drugs on the main links of pathogenesis and prevention of complications from the perspective of a bioregulatory approach to therapy and complex bioregulatory drugs.

The purpose of the study. To present the effectiveness of bioregulatory therapy of respiratory viral infections in children from the perspective of clinical and pathogenetic aspects of the disease.

Materials and methods. A pro- and retrospective study was conducted for 2 years of 70 sick children aged 6 to 12 years with acute respiratory infections of moderate severity. The patients were observed in the homeopathic center "Homeopathic Medicine" in Samara.

Results. Improvement in children was observed by day 3 of the disease in patients receiving bioregulatory therapy (group 1) and by day 5 in children receiving conventional therapy (group 2) for respiratory infections (temperature and well-being normalized,

intoxication syndrome was stopped). Remission of the disease occurred in 72% of group 1 children on day 5 of the disease and on day 6–7 in 47% of group 2 children. Taking Engystol® in tablets for 1 month after recovery allowed to reduce the number of relapses by almost 3 times during the year compared with children of group 2 who did not receive bioregulatory drugs.

Discussion. With a moderate course of respiratory infections, it is possible to use the drugs Girel, Viburcol®, Engystol® without the use of allopathic remedies, which significantly reduces the drug load on the body of a sick child and prevents the development of undesirable reactions.

Conclusions. The effectiveness, safety, and good tolerability of the drugs Girel, Viburcol®, and Engystol® are confirmed by their own results. These drugs can be recommended for use in pediatric practice in respiratory viral infections.

Keywords: respiratory infection, bioregulatory therapy, Girel, Viburcol®, Engystol®

For citation: Santalova G.V., Plakhotnikova S.V. Respiratory viral infections: approaches to therapy from the perspective of clinical and pathogenetic aspects of the disease. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(1):36–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-36-41>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно частота острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) составляет 90–95% в структуре регистрируемой инфекционной заболеваемости [1]. У детей до 5 лет регистрируется до 8–10 эпизодов ОРВИ в год. Среди детей, посещающих детские дошкольные учреждения, и школьников заболеваемость выше на 10–15% [2]. Широкое географическое распространение ОРВИ обуславливает вовлечение в эпидемический процесс всех возрастных групп населения – и детей, и взрослых, что сопряжено как с развитием осложнений со стороны разных органов и систем, так и со значительными материальными затратами¹ [3–5]. В зависимости от возраста и преморбидного фона клиническая картина респираторных инфекций у детей имеет разные проявления. Симптомы интоксикации (озноб, головная боль, ломота в мышцах и суставах, слабость и утомляемость) чаще встречаются в период разгара заболевания. Примерно у трети младенцев с ОРВИ развиваются симптомы со стороны нижних дыхательных путей: тахипноэ, хрипы, сильный кашель, одышка и респираторный дистресс [5–7].

Терапия ОРВИ должна быть направлена на коррекцию патогенетических механизмов воспаления, предупреждение осложнений. С этой целью назначается этиотропная противовирусная терапия (ПВТ), но с учетом ее эффективности при назначении в первые 48 ч от начала заболевания [8]. Необходимо также учесть, что назначение таких препаратов, как рибавирин и римантадин, может привести к развитию побочных эффектов (анемия, поражение печени и почек) [9]. В качестве препаратов для профилактики и иммунотерапии применяются индукторы интерферона и иммуномодулирующие препараты, но с точки зрения доказательной медицины их эффективность не доказана [10, 11]. Нельзя не учитывать и тот факт, что у препаратов этой группы есть побочные эффекты: гипореактивность организма; токсичность таких препаратов, как панавир и амиксин [12]. Жаропонижающие,

обезболивающие, антигистаминные препараты, витамины используются в качестве симптоматической терапии [13]. Известным, часто встречающимся симптомом при ОРВИ у детей является лихорадка (более чем в 70% случаев), достигающая в ряде случаев высоких фебрильных цифр. В такой ситуации у детей раннего возраста могут развиваться фебрильные судороги, что делает необходимым назначение жаропонижающих препаратов [14, 15]. При субфебрильной температуре важен дифференцированный подход к назначению данных средств, т. к. лихорадка характеризует физиологическую реакцию иммунной системы организма на инфекцию [16–18]. По данным Всемирной организации здравоохранения, применение жаропонижающих препаратов, например парацетамола, у детей с лихорадочными состояниями не всегда является эффективным [19, 20]. Применяемые при лечении вирусных инфекций противомикробные средства неэффективны. К сожалению, достаточно часты случаи бесконтрольного применения антибиотиков, которые бывают необходимы в случае бактериальной этиологии заболевания или развития осложнений (отит, синусит, пневмония) [18, 19]. Механизм воспаления, в т. ч. и при ОРВИ, является общим, независимо от локализации, вида раздражителя и индивидуальных особенностей организма [20]. Важным и необходимым является наличие защитного барьера в отношении повреждающих факторов и условно-патогенных микроорганизмов. Решить эту проблему возможно с помощью биорегуляционного подхода к терапии, который уже продемонстрировал свою эффективность при применении комплексных лекарственных средств. Известно, что во многих высокоразвитых странах врачи практикуют этот метод (Великобритания, Америка, Франция, Германия) [21].

Как уже отмечалось, к наиболее часто встречающимся симптомам при ОРВИ у детей относятся лихорадка, которая может осложнять течение данного заболевания у пациентов раннего возраста [14]. При лихорадочных состояниях, обусловленных респираторными инфекциями, применяется Вибуркол®, содержащий натуральные активные ингредиенты [22]. Вибуркол® мягко уменьшает лихорадку, не ослабляя работу защитных механизмов,

¹ Материалы Всероссийской межведомственной видеоконференции по вопросам профилактики заболеваний органов дыхания в период подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ в сезон 2016–2017. Москва, 15.12.2016. Режим доступа: https://www.rosпотреbnadzor.ru/upload/iblock/af4/prezentatsiya_-popova-a.yu-14.11.2016.pdf.

и способствует уменьшению возбудимости, обусловленной воспалительным процессом [23]. Благодаря компонентам, входящим в состав препарата Вибуркол®, средство оказывает действие на регулирующие системы: восстанавливается вегетативная регуляция, устраняется нервное возбуждение, поддерживается эффективная работа иммунной системы – синтез ИНФ, активация фагоцитоза, выведение токсинов и др. Многочисленные исследования подтверждают хорошую переносимость препарата Вибуркол® детьми разного возраста [24]. Вибуркол® назначается с целью восстановления процессов саморегуляции в организме, детоксикации и тем самым функциональных способностей организма [24, 25]. Доказательства того, что Вибуркол® является надежным, эффективным и безопасным лекарственным средством, представлены в целом ряде исследований, проведенных в разных странах [26–28].

К другим биорегуляционным препаратам, часто используемым в лечении респираторных заболеваний у детей, относятся Энгистол® и Гирель. По мнению исследователей, эти средства являются альтернативой лекарственным препаратам интерферона и индукторов интерферона [1, 29, 30]. Препарат Энгистол® назначается с учетом его возможности оказывать противовоспалительный, иммуномодулирующий и противовирусный эффект за счет дополнительной выработки эндогенного интерферона и активации макрофагов. Энгистол® препятствует репликации вирусов, оказывая влияние на вирусоспецифические компоненты, при этом он не взаимодействует с поверхностными белками вируса. Кроме использования данного препарата в остром периоде ОРВИ у детей, важно учитывать его эффективность при хронической инфекции (например, герпетической), наличие которой вполне вероятно у часто болеющих детей [31]. К препаратам с биорегуляционным эффектом также относится Гирель, который способен активировать неспецифический иммунитет, подавлять репликацию определенных вирусов [1]. Проведенное многоцентровое проспективное когортное исследование среди детей с острыми инфекциями верхних дыхательных путей позволило доказать преимущество препарата Гирель при сравнении его эффективности с таковой при использовании традиционной терапии (преимущественно парацетамола). Так, полное излечение в первом случае было достигнуто через 4 дня у 77% пациентов в основной группе (Гирель) и 49% в контрольной. Данное исследование продемонстрировало очень хорошую переносимость препарата у 89,8% при лечении препаратом Гирель и у 38,8% при классической терапии и более выраженную приверженность к терапии (76,7 и 49,1% соответственно). Гирель способствует восстановлению процессов саморегуляции в организме, активизации процессов детоксикации и нормализации нарушенных функций [1, 22].

Цель исследования: представить эффективность биорегуляционной терапии респираторных вирусных инфекций у детей с позиции клинико-патогенетических аспектов заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено про- и ретроспективное исследование в течение 1 года 70 детей в возрасте от 6 до 12 лет (средний возраст 8,2 года) с острыми респираторными инфекциями (ОРИ) средней степени тяжести. Пациенты наблюдались в гомеопатическом центре «Гомеопатическая медицина» г. Самары. В 1-й группе (n = 40) больные получали препараты Гирель, Энгистол®, Вибуркол®, во 2-й (n = 30) – общепринятую терапию. Гирель назначался в качестве симптоматического средства по 1 таблетке 2 раза в день. В остром периоде – по 1 таблетке каждый час не более 8 таблеток в день, затем по 1 таблетке 2 раза в день. Энгистол® назначался в начале заболевания по 1 таблетке каждые 15 мин на протяжении 1–2 ч, затем – по 1 таблетке 2 раза в день в течение 2 нед. с целью получения иммуномодулирующего эффекта, восстановления нарушенных ферментативных процессов и активизации защитной системы организма [система «гипофиз – кора надпочечников», ретикулоэндотелиальная ткань, рыхлая соединительная ткань (мезенхима)] [25]. Вибуркол® (ректальные свечи) применялся по 1 свече 3–4 раза в сутки в течение 1 нед. при подъеме температуры выше 38,5 °С и симптомах выраженного беспокойства. При назначении данного препарата предусматривалась возможность дезинтоксикации, устранения беспокойства, постепенной нормализации температуры и противовирусной защиты организма.

Для оценки эффективности проводимой терапии в обеих группах проводилось сравнение качественных параметров с построением четырехпольных таблиц. В зависимости от ожидаемых значений применялись 95% доверительный интервал (95% ДИ), критерий χ^2 с поправкой на непрерывность Йейтса и точный критерий Фишера. Для сравнения двух групп исследуемых был выполнен анализ отношения шансов. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне $p < 0,05$. Для оценки фагоцитарной активности моноцитов вычисляли такой фагоцитарный показатель, как фагоцитарное число (ФЧ), выраженное в процентах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В процессе анализа полученных показателей у детей в обеих группах мы провели оценку динамики основных симптомов заболевания (лихорадка, самочувствие, интоксикационный синдром) по срокам наступления улучшения. Так, к 3-му дню лечения улучшение состояния наблюдалось у 58% детей 1-й группы и у 15% детей 2-й группы; к 5-му дню – у 87% больных 1-й группы, у 67% пациентов 2-й группы. Наступление ремиссии (нормализация температуры и самочувствия, купирование интоксикационного синдрома) оценивалось к 7-му дню болезни: она наступила у 87% детей 1-й группы и у 68% – во 2-й группе (*рис.*).

Проведенный анализ свидетельствует о достоверно более быстрой положительной динамике течения заболевания при проведении биорегуляционной терапии: через

три дня вероятность улучшения состояния у детей в первой группе выше в восемь раз (ОШ: 7,825; 95% ДИ: 3,974–15,408; χ^2 : 0,408); шанс улучшения через пять дней у детей этой же группы выше в три раза (ОШ: 3,296; 95% ДИ: 1,610–6,748; χ^2 : 0,231); шанс наступления ремиссии через семь дней выше у больных первой группы в 3,5 раза (ОШ: 3,412; 95% ДИ: 1,635–7,118; χ^2 : 0,222). Переносимость биорегуляционных препаратов оценивалась как «хорошая» и «очень хорошая» в 90% случаев. Процесс ремиссии сопровождался улучшением фагоцитарной активности иммунных клеток, но в большей степени у детей 1-й группы (табл. 1).

Процесс ремиссии сопровождался нормализацией фагоцитарной активности иммунных клеток у 85% детей 1-й группы и у 78% детей 2-й группы.

После выздоровления дети 1-й группы получали препарат Энгистол® в течение 2 мес. На протяжении 12 мес. дети приглашались на осмотр педиатром гомеопатического центра один раз в 2 мес. При появлении симптомов ОРИ препарат Энгистол® назначался по 1 таблетке два раза в день в течение 2 нед. Данный подход к ведению детей с ОРИ, направленный на профилактику рецидивов заболевания, позволил сократить их число до 2–3 раз в год у пациентов 1-й группы, тогда как у детей 2-й группы рецидивы ОРИ наблюдались 5–6 раз в год.

ОБСУЖДЕНИЕ

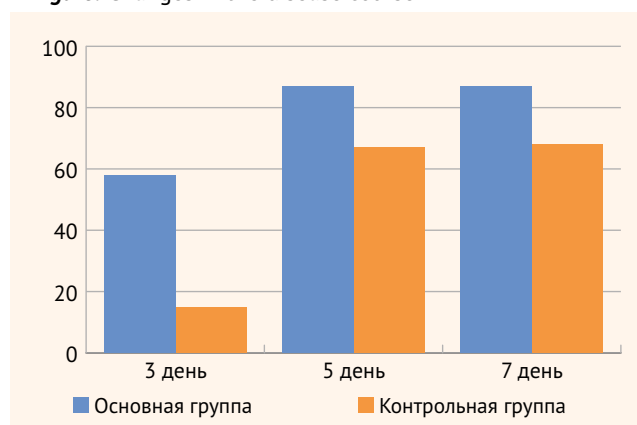
Применение биорегуляционных препаратов позволяет решать проблему недостаточной эффективности и безопасности целого ряда лекарственных средств, применяемых для лечения респираторных инфекций у детей. Биорегуляционные препараты способны воздействовать на регулирующие системы (ЦНС, вегетативную нервную систему, иммунную и обменную системы). Так, Гирель, Вибуркол®, Энгистол® обладают иммуномодулирующим, дезинтоксикационным эффектом и способствуют саморегуляции. Комплексный механизм действия этих лекарственных средств обеспечивает их клиническую эффективность. При среднетяжелом течении респираторных инфекций возможно использовать данные препараты без применения аллопатических средств, что в значительной степени уменьшит лекарственную нагрузку на организм больного ребенка и предотвратит развитие нежелательных реакций.

ВЫВОДЫ

Полученные результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод о возможности применения биорегуляционной терапии в лечении респираторных инфекций у детей как при начальных симптомах заболевания, так и для его профилактики. Эффективность таких биорегуляционных препаратов, как Гирель, Вибуркол®, Энгистол®, обусловлена их комплексным биорегулирующим действием, позволяющим купировать основные клинические и лабораторные симптомы респираторных заболеваний. Схема применения показала уменьшение симптоматики

● **Рисунок.** Динамика течения заболевания

● **Figure.** Changes in the disease course



● **Таблица 1.** Показатели фагоцитарной активности до и после лечения детей обеих групп

● **Table 1.** Measures of phagocytic activity before and after treatment of children in both groups

Показатели	1-я группа до лечения	1-я группа после лечения	2-я группа до лечения	2-я группа после лечения	Нормальные показатели
ФЧ, %	6,2 ± 1,3	8,9 ± 1,1	5,9 ± 1,5	6,9 ± 1,2	9,2 ± 0,5

● **Таблица 2.** Схема применения биорегуляционных препаратов в лечении респираторных инфекций у детей

● **Table 2.** Dosing schedule of bioregulatory drugs in the treatment of respiratory infections in children

Препарат	Начальная (острая) дозировка	Продолжение терапии
Гирель	По 1 таблетке каждый час, не более 8 таблеток в день	По 1 таблетке 2 раза в день
Энгистол®	По 1 таблетке каждые 15 мин на протяжении 1–2 ч	По 1 таблетке 2 раза в день в течение 2 нед.
Вибуркол® (ректальные свечи)	По 1 свече 3–4 раза в сутки в течение 1 нед. при подъеме температуры выше 38,5 °C и симптомах выраженного беспокойства	
После выздоровления: Энгистол® в таблетках в течение 2 мес.		

на третий день терапии, а также снижение количества ремиссий ОРИ у детей с 5–6 до 2–3 раз в год (табл. 2).

Биорегуляционные препараты Гирель, Вибуркол®, Энгистол® являются эффективными, безопасными, хорошо переносятся, что подтверждено не только многими приведенными в работе исследованиями, но и собственными полученными результатами, их можно рекомендовать для применения в педиатрической практике при респираторных вирусных инфекциях для более быстрого уменьшения симптомов и для уменьшения количества рецидивов ОРИ в дальнейшем.



Поступила / Received 20.12.2021
Поступила после рецензирования / Revised 10.01.2022
Принята в печать / Accepted 12.02.2022

Список литературы / References

1. Гаращенко Т.И., Селькова Е.П., Карнеева О.В., Гаращенко М.В., Оганесян А.С. Биорегуляционная терапия в лечении и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей у детей. *Медицинский совет*. 2020;(18):32–41. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-32-41>. Garashchenko T.I., Selkova E.P., Karneeva O.V., Garashchenko M.V., Oganesyanyan A.S. Bioregulatory therapy in the treatment and prevention of upper respiratory tract diseases in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(18):32–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-32-41>.
2. Шаповал И.Н. (ред.). *Здравоохранение в России. 2019*. М.; 2019. 171 с. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf>. Shapoval I.N. (ed.). *The healthcare system in Russia. 2019*. Moscow; 2019. 171 p. Available at: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf>.
3. Бердникова Н.Г. Комбинированная терапия острых респираторных вирусных инфекций с позиций клинического фармаколога. *Медицинский совет*. 2018;(6):66–70. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-6-66-70>. Berdnikova N.G. Combination therapy for acute respiratory viral infections from the perspective of a clinical pharmacologist. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(6):66–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-6-66-70>.
4. Жигарловский Б.А. Анализ многолетней динамики заболеваемости ОРВИ в Москве и РФ в период 2007–2015 гг. *Инфекция и иммунитет*. 2017;(5):561. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35380071>. Zhigartovskiy B.A. Analysis of the long-term dynamics of the incidence of ARVI in Moscow and the Russian Federation in the period 2007–2015. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2017;(5):561. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35380071>.
5. Цветков В.В., Голобоков Г.С. Приоритеты ранней патогенетической терапии гриппа и ОРВИ другой этиологии. *Медицинский совет*. 2016;(15):78–82. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-15-78-82>. Tsvetkov V.V., Golobokov G.S. Priorities of early pathogenetic therapy of flu and SARS of other etiology. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(15):78–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-15-78-82>.
6. Пак С.Г. (ред.). *Респираторные инфекции*. М.; 2015. Pak S.G. (ed.). *Respiratory infections*. Moscow; 2015. (In Russ.)
7. Tregoning J.S., Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(1):74–98. <https://doi.org/10.1128/CMR.00032-09>.
8. Викулов Г.Х. Новые и возвращающиеся респираторные вирусные инфекции: алгоритмы диагностики и терапии. *ПМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;8(1):5–11. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Novye_i_vozvraschayushiesya_respiratornye_virusnye_infekcii_algoritmy_diagnostiki_i_terapii. Vikulov G.H. New and reemerging respiratory viral infections: diagnostic and therapeutic algorithms. *RMJ. Medical Review*. 2018;8(1):5–11. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Novye_i_vozvraschayushiesya_respiratornye_virusnye_infekcii_algoritmy_diagnostiki_i_terapii.
9. Козловский А.А., Пыркова И.В. Опыт применения препарата «Гроприносин» при лечении острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Медицинские новости*. 2011;(4):39–41. Режим доступа: <https://www.mednovosti.by/Journal.aspx?id=250>. Kozlovskiy A.A., Pyrkova I.V. Experience in treating acute respiratory viral infection with Gropirinosin in children. *Meditsinskaya novosti*. 2011;(4):39–41. (In Russ.) Available at: <https://www.mednovosti.by/Journal.aspx?id=250>.
10. Гапонюк П.Я., Дорошенко Е.М. Роль российского препарата Гриппферон в лечении и профилактике гриппа и других ОРВИ. *Поликлиника*. 2008;(5):22–26. Режим доступа: <http://www.poliklin.ru/article200805sa06.php>. Gaponyuk P.Ya., Doroshenko E.M. The role of the Russian medication Grippferon in the treatment and prevention of influenza and ARVI. *Polyclinic*. 2008;(5):22–26. (In Russ.) Available at: <http://www.poliklin.ru/article200805sa06.php>.
11. Романцов М.Г., Ершов Ф.И., Коваленко А.Л. Противовирусные препараты для лечения ОРВИ и гриппа у детей (клинический обзор). *Фундаментальные исследования*. 2010;(9):76–87. Режим доступа: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=13379>. Romantsov M.G., Ershov F.I., Kovalenko A.L. Antiviral drugs for the treatment of ARVI and influenza in children (clinical review). *Fundamental Research*. 2010;(9):76–87. (In Russ.) Available at: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=13379>.
12. Романцов М.Г., Горячева Л.Г., Коваленко А.Л. *Противовирусные и иммуномодулирующие препараты в детской практике*. СПб.; 2008. 123 с. Режим доступа: https://kingmed.info/knigi/Farmatsevtika/Klinicheskaya_farmakologiya/book_2725/Protivovirusnie_i_immunotropnie_preparati_v_det_skoj_praktike-Romantsov_MG_Goryacheva_LG_Kovalenko_AL-2008-djvu. Romantsov M.G., Goryacheva L.G., Kovalenko A.L. *Antiviral and immunotropic drugs in pediatric practice*. St. Petersburg; 2008. 123 p. (In Russ.) Available at: https://kingmed.info/knigi/Farmatsevtika/Klinicheskaya_farmakologiya/book_2725/Protivovirusnie_i_immunotropnie_preparati_v_det_skoj_praktike-Romantsov_MG_Goryacheva_LG_Kovalenko_AL-2008-djvu.
13. Зайцев А.А., Акимкин В.Г., Тутельян А.В., Марын Г.Г. Актуальные вопросы эпидемиологии, фармакотерапии и профилактики острых респираторных вирусных инфекций. *ПМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;(11):53–57. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Aktualnye_voprosy_epidemiologii_farmakoterapii_i_profilaktiki_ostrykh_respiratornykh_virusnykh_infekciy. Zaitsev A.A., Akimkin V.G., Tutelyan A.V., Maryin G.G. Topical issues of epidemiology, pharmacotherapy, and prevention of acute respiratory viral infections. *RMJ. Medical Review*. 2018;(11):53–57. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Aktualnye_voprosy_epidemiologii_farmakoterapii_i_profilaktiki_ostrykh_respiratornykh_virusnykh_infekciy.
14. Ключников С.О., Барсукова М.В., Дубович Е.Г., Суюндукова А.С. Рациональные подходы к применению жаропонижающих препаратов у детей. *Педиатрия*. 2010;(5):243–247. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Racionalnye_podhody_k_primeneniyu_garoponighayuschih_preparatov_u_detey. Klyuchnikov S.O., Barsukova M.V., Dubovich E.G., Suyundukova A.S. Rational approaches to the use of fever-reducing drugs in children. *RMJ. Pediatrics*. 2010;(5):243–247. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Racionalnye_podhody_k_primeneniyu_garoponighayuschih_preparatov_u_detey.
15. Холодова И.Н., Сыриева Т.Н. Как помочь ребенку пережить сезон ОРЗ. *Медицинский совет*. 2018;(17):74–78. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-74-78>. Kholodova I.N., Syrieva T.N. How to help a child come through the ARI season. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(17):74–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-74-78>.
16. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Feverish Illness in Children: Assessment and Initial Management in Children Younger Than 5 Years*. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (UK); 2013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247907>.
17. Захарова И.Н. Эффективное лечение острых вирусных заболеваний: мнение педиатров и оториноларингологов. *Медицинский совет*. 2018;(2):64–69. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/2289>. Zakharova I.N. Effective treatment of acute viral diseases: current opinion in pediatrics and otorhinolaryngology. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(2):64–69. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/2289>.
18. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. (ред.). *Лихорадочные синдромы у детей: рекомендации по диагностике и лечению*. М.: Союз педиатров России; 2011. 211 с. Режим доступа: <http://library.brkmed.ru/slide/746>. Baranov A.A., Tatochenko V.K., Bakradze M.D. (ed.). *Fever syndromes in children: guidelines for the diagnosis and treatment*. Moscow: The Union of Pediatricians of Russia; 2011. (In Russ.) Available at: <http://library.brkmed.ru/slide/746>.
19. Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Рациональное применение жаропонижающих средств при острых респираторных заболеваниях у детей. *Медицинский совет*. 2018;(2):77–81. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-77-81>. Melnikova I.M., Mizernitskiy Yu.L. Prudent use of anti-febrile drugs in acute respiratory diseases in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(2):77–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-77-81>.
20. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. *Медицинская иммунология*. 2012;14(1–2):9–20. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-1-2-9-20>. Chereshev V.A., Gusev E.Yu. Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation. *Medical Immunology (Russia)*. 2012;14(1–2):9–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-1-2-9-20>.
21. Самсыгина Г.А., Богомильский М.Р., Казюкова Т.В., Радзиг Е.Ю. Профилактика и терапия острых респираторных заболеваний с использованием гомеопатических средств. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2008;87(6):92–96. Режим доступа: <https://pediatrya-journal.ru/archive?show=295§ion=2260>. Samsygina G.A., Bogomilsky M.R., Kazukova T.V., Radzig E.Yu. Prevention and therapy of acute respiratory diseases with homeopathic medicines. *Pediatrics*. 2008;87(6):92–96. (In Russ.) Available at: <https://pediatrya-journal.ru/archive?show=295§ion=2260>.
22. Холодова И.Н., Захарова И.Н. Возможности биорегуляционной медицины в лечебных программах у детей. *ПМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;(2):92–95. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Vozmoghnosti_bioregulyacionnoy_meditsiny_v_lechebnykh_programmah_u_detey. Kholodova I.N., Zakharova I.N. Possibilities of bioregulatory medicine in the treatment of young children. *RMJ*. 2018;(2):92–95. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Vozmoghnosti_bioregulyacionnoy_meditsiny_v_lechebnykh_programmah_u_detey.

23. Gottwald R., Weiser M. Antihomotoxic Treatment of Agitation with and without Fever in Children; results of apost-marketing clinical study. *International J Bio Res Ther.* 1999;28(6):308–312. Available at: <http://www.biopathica.co.uk/Articles/General%20Items/36%20-%20Antihomotoxic%20Treatment%20of%20Agitation%20with%20and%20without%20F.pdf>.
24. Чистик Т. Возможности применения препарата Вибуркол в педиатрической, акушерской и гинекологической практике. *Новости медицины и фармации.* 2013;5(449):10–11. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/35493>.
Chistik T. Therapeutic potential of Viburcol in pediatric, obstetric and gynecological practice. *News of Medicine and Pharmacy.* 2013;5(449):10–11. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/35493>.
25. Санталова Г.В., Гасилина Е.С., Бородулина Е.А. Эффективность использования антигомтоксических препаратов при острых респираторных инфекциях у детей (практический опыт). *Consilium Medicum. Педиатрия.* 2016;4(4):70–74. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatric-consilium-medicum/ped2016/ped2016_4/effektivnost-ispolzovaniya-antigomotoksicheskikh-preparatov-pri-ostrykh-respiratornykh-infektsiyakh.
Santalova G.V., Gasilina E.S., Borodulina E.A. Efficiency of antihomotoxic medicines in acute respiratory infections cases in children (experience). *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2016;4(4):70–74. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatric-consilium-medicum/ped2016/ped2016_4/effektivnost-ispolzovaniya-antigomotoksicheskikh-preparatov-pri-ostrykh-respiratornykh-infektsiyakh.
26. Мюллер-Крампе Б., Готтвальд Р., Вайзер М. Сравнение эффективности и переносимости препаратов Viburcol и Парацетамол при симптоматическом лечении острых лихорадочных состояний у детей. *Биологическая терапия.* 2002;4(3)–9. (In Russ.)
Myuller-Krampe B., Gottval'd R., Vaizer M. Comparison of the efficacy and tolerability of Viburcol and Paracetamol in the symptomatic treatment of acute febrile conditions in children. *Biologicheskaya Terapiya.* 2002;4(3)–9. (In Russ.)
27. Карвэ М.Д., Дмитриева В.С. Антигомтоксическая терапия при нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. *Биологическая терапия.* 2002;2(40)–44. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2016/09/15436544>.
Karve M.D., Dmitriyeva V.S. Antihomotoxic therapy of neurogenic dysfunction of bladder. *Biologicheskaya Terapiya.* 2002;2(40)–44. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2016/09/15436544>.
28. Derasse M., Klein P., Weiser M. The effects of a complex homeopathic medicine compared with acetaminophen in the symptomatic treatment of acute febrile infections in children. *Explore (NY).* 2005;1:33–39. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2004.10.006>.
29. Popovich S.V., Katerenchuk I.P. Traumeel s – bioregulatory approach in the treatment of inflammation. *Moldov Med J.* 2017;60(2):45–48. Available at: <https://explore.openaire.eu/search/publication?pid=10.5281%2Fzenodo.1051099>.
30. Ammerschläger H., Klein P., Weiser M., Oberbaum M. Behandlung von Entzündungen im Bereich der oberen Atemwege – Vergleich eines homöopathischen Komplexpräparates mit Xylometazolin. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd.* 2005;12(1):24–31. <https://doi.org/10.1159/000082934>.
31. Коноплева Е.В. Особенности применения комплексных биорегуляционных препаратов в пульмонологии. *Consilium Medicum. Болезни органов дыхания (Прил.).* 2016;52–56. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2016/pulmo2016_osobennosti-primeneniya-kompleksnykh-bioregulyatsionnykh-preparatov-v-pulmonologii.
Konopleva E.V. Features complex bioregulatory drugs use in pulmonology. *Consilium Medicum. Respiratory Organs Diseases (Suppl.).* 2016;52–56. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2016/pulmo2016_pril/pulmo2016/osobennosti-primeneniya-kompleksnykh-bioregulyatsionnykh-preparatov-v-pulmonologii.

Информация об авторах:

Санталова Галина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; galina.santalova@mail.ru

Плахотникова Светлана Валентиновна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; plahotnuksw@yandex.ru

Information about the authors:

Galina V. Santalova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; galina.santalova@mail.ru

Svetlana V. Plakhotnikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics of Pediatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; plahotnuksw@yandex.ru

Возможности местной антибактериальной терапии в лечении острого риносинусита у детей

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

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

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

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

² Лахта Клиника; 197183, Россия, Санкт-Петербург, ул. Савушкина, д. 73/50

Резюме

В статье рассмотрены различные варианты течения острых риносинуситов в педиатрической практике в зависимости от длительности болезни на основании имеющихся современных согласительных документов и клинических рекомендаций. Определена основная клиническая терминология нозологических форм риносинуситов, изучены аспекты их дифференциальной диагностики и этапность течения. Подробно рассмотрен патогенез заболевания с учетом обзорных литературных данных по спектру наиболее часто встречающихся бактериальных возбудителей патологии носа и околоносовых пазух. Обобщены имеющиеся данные по терапии риносинуситов с позиции согласительных документов и современных клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ, руководство которыми при назначении лечения является важнейшим критерием качества оказанной медицинской помощи. Приведен клинический пример терапии острого бактериального неосложненного риносинусита у ребенка 12 лет, где, наряду со стандартной ирригационно-элиминационной терапией и назальными деконгестантами, препаратом выбора является аэрозольная форма топической антибактериальной терапии в комбинации с муколитическим компонентом, что дает преимущество в достижении максимальной эффективной концентрации действующего вещества в очаге воспаления. Препарат с мукоактивным действием способствует снижению вязкости секрета и его отхождению, одновременно облегчая проникновение действующего вещества в ткани и угнетая адгезию бактериальных агентов на эпителии дыхательных путей. Антибактериальный компонент – тиамфеникол, производное хлорамфеникола, механизм действия которого связан с ингибированием синтеза белка бактериальной клетки, обладает широким спектром действия и за счет способа доставки к эпителию респираторного тракта имеет максимальную степень накопления и действия в очаге воспаления.

Ключевые слова: риносинусит, поствирусный риносинусит, бактериальный риносинусит, тиамфеникол, ацетилцистеин

Для цитирования: Карпищенко С.А., Верещагина О.Е., Теплова Е.О. Возможности местной антибактериальной терапии в лечении острого риносинусита у детей. *Медицинский совет.* 2022;16(1):42–48. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-42-48>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Local antibiotic therapy options for treating acute rhinosinusitis in children

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

Olga E. Vereshchagina¹, <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 Lakhta Clinic; 73/50, Savushkin St., St Petersburg, 197183, Russia

Abstract

The article presents various types of acute rhinosinusitis progression in pediatric practice depending on the duration of the disease, based on the available modern consensus papers and clinical guidelines. The main clinical terminology of the nosological forms of rhinosinusitis was determined, and aspects of their differential diagnosis and stages of the treatment were studied. The authors provided insight into disease pathogenesis, taking into account literature review data on the spectrum of the most common bacterial agents of the nose and paranasal sinuses pathologies. The available data on the treatment of rhinosinusitis are summarized from the perspective of consensus papers and modern clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation, the use of which for the prescription of treatment is the most important quality criterion for medical care provided. A clinical case of the treatment of acute bacterial uncomplicated rhinosinusitis in a 12-year-old child is described. In this case, an aerosolized form of topical antibiotic therapy combined with a mucolytic component was used as a drug of choice alongside with the standard irrigation-elimination therapy and nasal decongestants, which gives an advantage in achieving the maximum effective concentration of the active substance at the site of inflammation. A drug with a mucoactive effect helps to decrease mucus viscosity and discharge, and at the same time facilitates the entry of an active substance into the tissues and inhibits

bacterial adhesion to the epithelium of the respiratory tract. Antibacterial component – thiamphenicol, a derivative of chloramphenicol with a mechanism of action associated with inhibition of bacterial protein synthesis has a broad spectrum of action and a maximum degree of accumulation and action in the site of inflammation due to the method of delivery to the epithelium of the respiratory tract.

Keywords: rhinosinusitis, post-viral rhinosinusitis, bacterial rhinosinusitis, thiamphenicol, acetylcysteine

For citation: Karpishchenko S.A., Vereshchagina O.E., Teplova E.O. Local antibiotic therapy options for treating acute rhinosinusitis in children. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(1):42–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-42-48>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Риносинуситы – одна из наиболее обсуждаемых тем как в оториноларингологической, так и в педиатрической практике. При анализе данных рентгенологической диагностики в период острой респираторной вирусной инфекции [1] исследования показали сочетанные изменения в полости носа (отечность слизистой оболочки, гипертрофия нижних носовых раковин, утолщение слизистой оболочки остиомеатального комплекса) и околоносовых пазухах, в связи с чем обоснованно использовать термин «риносинусит», говоря о клинических проявлениях воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей.

Острый риносинусит у детей определяют как воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух и полости носа с внезапным развитием двух или более симптомов: затруднение носового дыхания, заложенность носа, отсутствие носового дыхания или непрозрачные выделения из носа или кашель (дневной и ночной). Клиническое значение имеет длительность симптомов не более 12 нед. При наличии повторяющихся эпизодов острого риносинусита (4 эпизода в год) с отчетливыми бессимптомными промежутками диагностируется рецидивирующий характер течения. В EPOS-2020 термин «острый риносинусит» включает в себя как острый вирусный риносинусит (common cold), так и поствирусный риносинусит, дифференцируемый длительностью симптомов. У относительно небольшого процента пациентов с поствирусным риносинуситом могут возникать симптомы бактериального воспаления.

Хронический риносинусит у детей определяется как воспаление слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, характеризующееся наличием двух или более симптомов, таких как затруднение носового дыхания/заложенность носа и выделения из носа (передний/задний ринит); кашель и головная боль/давление (симптомы могут присутствовать или отсутствовать) с преимущественной локализацией в области околоносовых пазух или наличием эндоскопических признаков: слизисто-гнойные выделения и/или отек слизистой оболочки в среднем либо верхнем носовом ходе; и/или КТ-признаки – утолщение слизистой оболочки остиомеатального комплекса и/или околоносовых пазух. Длительность симптомов характерна в течение более 12 нед. [2].

По данным European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020, заболеваемость острым вирусным риносинуситом у детей школьного возраста в среднем

составляет от 17 до 21% [3]. Наиболее часто в отношении верхних дыхательных путей диагностируются вирусные инфекции, лишь в 5% вирусный риносинусит у детей осложняется бактериальной инфекцией, по поводу чего в 21% случаев выписываются рецепты на антибактериальные препараты [4]. Осложненный бактериальной инфекцией острый риносинусит следует рассматривать, когда клинические симптомы длятся более 10 дней без положительной динамики. Диагностическими признаками бактериального риносинусита у детей, как и у взрослых, являются: непрозрачные выделения из носа (преобладающие с одной стороны) и гнойные выделения в носовых ходах при передней риноскопии, тяжелая локальная головная боль (также чаще одностороннего характера), лихорадка ($>38^{\circ}\text{C}$), повышенные неспецифические маркеры воспаления – СОЭ, СРБ (особенно нарастание показателей при динамическом наблюдении), повторное ухудшение состояния на фоне улучшения, а также присоединение осложнений в виде периорбитального отека, эритемы, смещения глазного яблока, офтальмоплегии, появление неврологической симптоматики и др. [3]. Распространенность хронического риносинусита среди педиатрических пациентов невысока и составляет около 4% [5].

ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО РИНОСИНУСИТА

Патогенез острого риносинусита – многофакторный процесс, представляющий собой взаимодействие между вирусным субстратом, предрасполагающими факторами (наличие аллергического/неаллергического ринита, анатомических особенностей полости носа, факторов окружающей среды – пассивное курение, детский сад) и последующим воспалительным ответом слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. В большинстве случаев возбудителями острого риносинусита являются вирусы (до 90%): риновирусы, коронавирусы, вирус гриппа и парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус [6]. Попадая на слизистую оболочку мерцательного эпителия, вирусный агент вызывает повреждение клеток, активируя медиаторы воспаления, запускает цитокиновую реакцию, что, в свою очередь, возбуждает парасимпатическую нервную систему и приводит к появлению клинических симптомов риносинусита. Воспалительный процесс способствует отеку слизистой оболочки, гиперсекреции слизи, стагнации инфицированного содержимого и обструкции естественного соустья пазухи, т. е. наруше-

нию адекватного дренажа синуса. Особенно это актуально в отношении важнейшей анатомической структуры – остиомеатального комплекса, который присутствует к моменту рождения, хоть и не в полном объеме. Реснитчатый эпителий посредством мукоцилиарного транспорта способствует движению слизи к естественным соустьям околоносовых пазух, затем в полость носа и носоглотку. Этот физиологический процесс может быть нарушен при дисфункции мерцательного эпителия, при воспалительном процессе, что способствует развитию бактериального синусита. Чаще всего в мазках из среднего носового хода и пункциате содержимого околоносовых пазух преобладают *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (суммарно их доля составляет 70–75%). В исследовании, проведенном J.A. Hadley и M.A. Pfaller, удельный вес *S. pneumoniae* среди прочих патогенов составляет у детей 25–30%, а *H. influenzae* – 15–20% [7]. По данным некоторых авторов, *Moraxella catarrhalis* является возбудителем острого риносинусита у детей в 15–20%, который протекает с менее выраженной клинической симптоматикой и с большей вероятностью к саморазрешению. С меньшей частотой в качестве возбудителей бактериального риносинусита встречаются *Streptococcus pyogenes* (5–9%), не β-гемолитические стрептококки (5%), *Staphylococcus aureus* (2%), *Haemophilus parainfluenzae* (1%). Нельзя забывать о факультативно-анаэробной микрофлоре (*Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*) и об атипичных возбудителях (хламидии, микоплазмы), роль которых в поддержании активного воспаления в пазухе и хронизации процесса за последнее время значительно выросла (около 10%).

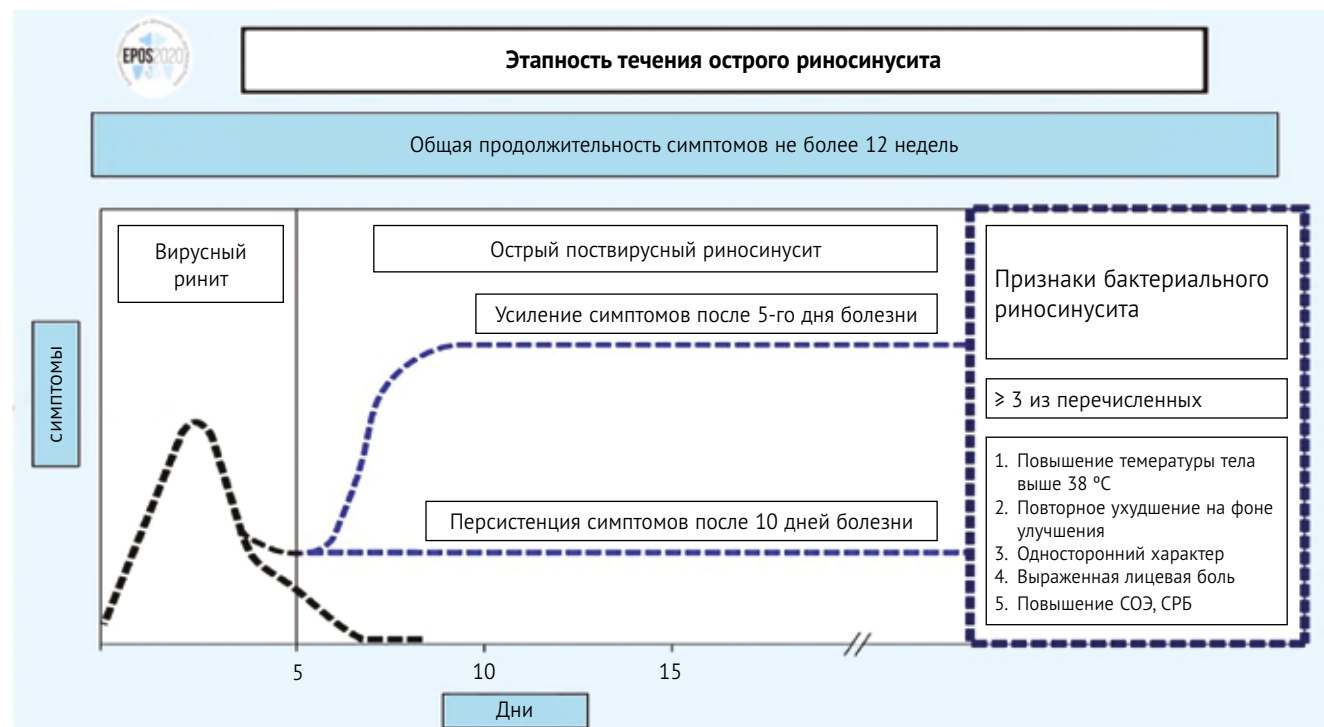
ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО РИНОСИНУСИТА

Диагностика острого риносинусита у детей базируется на клинических проявлениях, данных анамнеза и объективного осмотра. Основными клиническими симптомами являются стойкие выделения из носа, затруднение носового дыхания, заложенность носа, кашель (чаще в ночное время), головная боль (в зависимости от локализации воспалительного очага – в переносице, надбровье, с иррадиацией в верхние зубы, в затылочной области и центре головы), заложенность ушей и снижение обоняния встречаются реже. Из общих воспалительных симптомов на первый план выступают повышение температуры тела и общее недомогание. Частота распределения симптомов острого риносинусита у детей: лихорадка (50–60%), выделения из носа (71–80%), кашель (50–80%), боль (29–33%). Все вышеуказанные симптомы позволяют дифференцировать бактериальный риносинусит от вирусного только при их наличии более 10 дней без положительной динамики либо при наступлении внезапного ухудшения на фоне видимого улучшения, а также при присоединении более тяжелых симптомов (высокая лихорадка, обильные гнойные выделения из полости носа, периорбитальный отек и боль в проекции околоносовых пазух, повышение в динамике маркеров воспаления – СРБ, СОЭ) (рис. 1) [8, с. 7–55].

Достоверные объективные критерии острого риносинусита выявляются в ходе эндоскопического осмотра полости носа. При передней риноскопии необходимо оценить средний носовой ход, гиперемию, отечность слизистой нижних носовых раковин, характер отделяемого,

● **Рисунок 1.** Развитие симптомов риносинусита в динамике. Дифференциальная диагностика вирусного и бактериального риносинусита, EPOS-2020

● **Figure 1.** Progression of symptoms of rhinosinusitis over time. Differential diagnosis of viral and bacterial rhinosinusitis, EPOS-2020



наличие гнойного содержимого в среднем носовом ходе, что скорее указывает на вовлечение в воспалительный процесс верхнечелюстной или лобной пазухи. Топические деконгестанты могут быть использованы для улучшения визуализации верхних и средних отделов полости носа [9]. Строго рекомендовано, согласно EPOS-2012, для детей, возраст которых позволяет быть толерантными к эндоскопическому осмотру, визуализировать задние отделы полости носа, носоглотку на предмет аденоидных вегетаций. При фарингоскопии может быть обнаружен постназальный затек (что часто свидетельствует о воспалении задних клеток решетчатого лабиринта и клиновидной пазухи), гипертрофированные лимфоидные гранулы на задней стенке глотки, увеличение небных миндалин. Из дополнительных методов объективной диагностики выделяют рентгенографию околоносовых пазух, ультразвуковое исследование (быстрый неинвазивный метод, используемый чаще в скрининговых целях), диагностическую пункцию верхнечелюстных пазух (инвазивный метод, связанный с риском осложнений), микробиологическое исследование пунктата синуса и среднего носового хода. Рентгенографию околоносовых пазух не стоит рутинно применять для диагностики воспалительных изменений в околоносовых пазухах. Как показывают исследования, рентгенологические изменения в носовых синусах наблюдаются у 87% пациентов с респираторными инфекциями верхних дыхательных путей, а диагноз «острый риносинусит» устанавливается по данным клинической картины и объективного осмотра. Золотым стандартом исследования при тяжелых формах бактериальных синуситов, в сложных диагностических случаях, при наличии орбитальных и внутричерепных осложнений является компьютерная томография околоносовых пазух [10–12]. Этот метод исследования не имеет возрастных противопоказаний, позволяет визуализировать анатомические особенности строения внутриносовых структур, приводящих к рецидивированию синуситов, хотя и не позволяет отличить вирусное воспаление от бактериального, поэтому также не рекомендован к применению в рутинной диагностике синуситов. По данным Американской академии педиатров, компьютерная томография с контрастом или магнитно-резонансные исследования околоносовых синусов выполняются при подозрении на осложненные формы синуситов, особенно в отношении орбиты и центральной нервной системы [7]. Целесообразность бактериологического исследования отделяемого пазухи с определением возбудителя и его чувствительности к антибактериальным препаратам в соотношении с техническими сложностями выполнения данного диагностического метода (соблюдение условий забора материала, транспортировки и инкубации) не всегда оправданна. Рекомендовано выполнение посева отделяемого из пораженной пазухи при неэффективности консервативного лечения в течение 48–72 ч, у иммунокомпрометированных пациентов, при осложненных формах, у детей с выраженным интоксикационным синдромом и тяжелым течением острого риносинусита [3].

ТЕРАПИЯ ОСТРОГО РИНОСИНУСИТА

Большинство эпизодов острого риносинусита способны к самоограничению и саморазрешению. Согласно EPOS-2020, при лечении острого поствирусного риносинусита у детей, наряду с обязательной назальной ирригационной терапией, могут быть использованы антибактериальные средства и топические кортикостероиды с различными классами обоснованности применения данных препаратов. Системное применение антигистаминных препаратов и бактериальных лизатов не рекомендовано для лечения рутинных случаев острого поствирусного риносинусита у детей. По данным проспективного рандомизированного исследования A. Ragab et al., при сравнении клинического излечения групп детей с легкой формой острого риносинусита, получающих стандартный курс антибактериальной терапии (амоксциллин) в сочетании с носовым душем, и группой детей, получающих носовую душ в сочетании с плацебо, к 14-му дню статистически достоверных различий среди данных групп не было получено [13]. Назначение системной антибактериальной терапии рекомендуется при отсутствии улучшения к 7-му дню заболевания или в случае ухудшения состояния в любые сроки [14]. С учетом российских исследований антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* и *H. influenzae* первой линией терапии острого бактериального риносинусита у детей является **амоксциллин**. Необходимо при выборе антимикробной терапии учитывать и наличие территориальной резистентности ведущих возбудителей. *H. influenzae*, *M. catarrhalis* являются активными продуцентами бета-лактамаз, что создает необходимость использования в качестве стартовой терапии защищенные аминопенициллины. По данным Национальной ассоциации оториноларингологов России (клинические рекомендации по лечению острого синусита) и Американской академии педиатрии, при неосложненном течении острого риносинусита рекомендована дозировка амоксициллина 45 мг/кг/сут, такая же дозировка рекомендована при первично возникшем синусите, для детей, не посещающих детский сад, и для тех, кто не получал системную антибактериальную терапию в течение предшествующих 4 нед. Большие дозы амоксициллина (80–90 мг/кг/сут) рекомендованы в сочетании с высокой территориальной резистентностью *S. pneumoniae* [8]. Высокие дозы амоксициллина с клавулановой кислотой (80–90 мг/кг/сут) рекомендованы для детей до 2 лет, с тяжелым течением болезни, посещающих детский сад, ранее получающих системную антибактериальную терапию. Другим вариантом терапии являются цефалоспорины II–III поколений. При непереносимости препаратов пенициллинового ряда, в т. ч. анафилактические реакции в анамнезе, при наличии перекрестной аллергии на цефалоспориновую группу, рекомендован прием макролидов (схемы дозировок подробно изложены в клинических рекомендациях).

В качестве дополнительной терапии используется элиминационно-ирригационная терапия изотоническими и гипертоническими растворами большого объема

(140–200 мл на одну процедуру) [15, 16], это особенно эффективно в первые 5–7 дней заболевания. Систематический обзор Кокрейновского общества [17] продемонстрировал, что ингаляционные глюкокортикостероиды могут применяться как в качестве монотерапии у пациентов при легких и среднетяжелых формах острого риносинусита, так и в качестве дополнения к системной антибактериальной терапии при среднетяжелых и тяжелых формах риносинусита. Более высокой эффективностью обладает 15-дневный курс применения интраназального спрея мометазона фуората в сравнении с 10-дневным курсом лечения амоксициллином и плацебо. При этом стандартная суточная доза 400 мкг для взрослых и детей старше 12 лет (по 100 мкг в каждую половину носа 2 р/сут) оказалась достоверно эффективнее, чем доза 200 мкг/сут. При значительной заложенности носа и затруднении носового дыхания, ухудшающих качество жизни маленьких пациентов, возможно использование топических сосудосуживающих препаратов (деконгестанты). Предпочтение следует отдавать лекарственным средствам с содержанием ксилометазолина и оксиметазолина, продолжительность терапевтического эффекта которых составляет от 8–12 ч, что препятствует их частому использованию и не вызывает эффекта тахифилаксии и привыкания в дальнейшем. Хирургическое лечение при острых синуситах рекомендовано в случае орбитальных или внутричерепных осложнений, а также при неэффективности консервативной терапии [16]. В качестве профилактики рекомендована вакцинация детей от *S. pneumoniae* и *H. influenzae* согласно национальному прививочному календарю.

Приводим клинический пример лечения пациента с острым риносинуситом с выбором оптимальной тактики лечения.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

На прием к врачу-оториноларингологу амбулаторного звена часто обращаются педиатрические пациенты с симптомами затянувшегося острого риносинусита, когда дифференциальная диагностика поствирусного риносинусита и начинающегося бактериального процесса в полости носа и околоносовых пазухах оказывается сложной.

Пациент 12 лет обратился с жалобами на затруднение носового дыхания симметрично с двух сторон, непрозрачные выделения из полости носа более 10 дней. Из анамнеза известно, что заболел за две недели до обращения к врачу с симптомами острой боли в горле и заложенности носа, катаральные симптомы со стороны верхних дыхательных путей сопровождались общей слабостью, субфебрильным повышением температуры тела, плохим самочувствием и снижением аппетита. Ребенок посещает школу. В августе 2021 г. переболел новой коронавирусной инфекцией в легкой форме, без госпитализации для стационарного лечения. Первично осмотрен врачом-педиатром, во время острой респираторной вирусной инфекции лечился симптоматически: делал промывание носа солевыми растворами, принимал

сосудосуживающие препараты в нос по необходимости, нестероидные противовоспалительные препараты – первые три дня болезни при повышении температуры тела. Отмечает, что количество выделений из носа не уменьшается в динамическом наблюдении, характер отделяемого стал густой, непрозрачный, тяжело отходящий при промывании носа и высмаркивании, также отмечает появление небольшого дискомфорта при сморкании в проекции корней зубов верхней челюсти и выраженную заложенность правой половины носа. При эндоскопическом осмотре полости носа в области остиомеатального комплекса визуализируется отечная слизистая оболочка, непрозрачное отделяемое в области среднего носового хода (рис. 2).

С учетом длительности болезни, данных объективного осмотра и клинических симптомов пациенту установлен диагноз «острый бактериальный риносинусит». Показаний для хирургического лечения на момент обращения к оториноларингологу не выявлено. Рекомендовано к ирригационной терапии большим объемом солевого раствора добавить ингаляционную форму назальной топической антибактериальной терапии в комбинации с муколитиком. Препарат был назначен в дозировке 125 мг 2 раза в сутки на 7 дней. Через два дня после начала лечения пациент отметил уменьшение количества непрозрачного отделяемого из носа, характер отделяемого сменился на менее вязкий, улучшилось носовое дыхание. На пятый день применения ингаляционной терапии непрозрачных выделений из носа при ирригационной терапии не отмечалось, количество эпизодов высмаркивания и промываний носа значительно уменьшилось. Болевые ощущения

● **Рисунок 2.** Область остиомеатального комплекса при эндоскопическом осмотре

● **Figure 2.** Area of the osteomeatal complex during the endoscopic examination



ПН – перегородка полости носа, СНР – средняя носовая раковина, ННР – нижняя носовая раковина, в среднем носовом ходе визуализируется густой воспалительный экссудат.

в проекции верхнечелюстных пазух купировались после начала назначенного лечения. Эндоскопический осмотр полости носа в динамическом наблюдении проводился на фоне лечения, отечность слизистой оболочки и отделяемое в области остиомеатальных комплексов в дальнейшем при повторных визитах не определялись. Таким образом, эффект действующих компонентов препарата в комбинации с ирригационной терапией дал положительный результат, что соответствовало разрешению клинической картины риносинусита и по данным общего состояния, и по данным объективной картины.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТИАМФЕНИКОЛА ГЛИЦИНАТА АЦЕТИЛЦИСТЕИНАТА

Эффективность лечения, приведенная в клиническом случае, объясняется действием тиамфеникола глицината ацетилцистеината – комплексного соединения, объединяющего в своем составе антибиотик тиамфеникол и муколитик ацетилцистеин. После всасывания тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат расщепляется на ацетилцистеин и тиамфеникол. Тиамфеникол является производным хлорамфеникола, механизм действия связан с ингибированием синтеза белка бактериальной клетки. Тиамфеникол обладает широким спектром антибактериального действия, эффективен *in vitro* в отношении бактерий, наиболее часто вызывающих инфекции дыхательных путей: грамположительных (*Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria spp.*, *Clostridium spp.*) и грамотрицательных (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria spp.*, *Salmonella spp.*, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia pestis*, *Brucella spp.*, *Bacteroides spp.*). Ацетилцистеин, разрывая дисульфидные связи мукопротеидов, быстро и эффективно разжижает мокроту, гной, снижает их вязкость и способствует отхождению. Ацетилцистеин облегчает проникновение антибиотика тиамфеникола в верхние дыхательные пути, угнетает

адгезию бактерий на эпителии дыхательных путей [17]. Доставка лекарственного средства в верхние дыхательные пути у детей с использованием небулайзера не только безопасна, но и технически проста с точки зрения применения. В литературе описаны два крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследования с применением комбинации тиамфеникола и ацетилцистеина в педиатрических группах по 204 и 817 пациентов соответственно для изучения эффективности применения указанного препарата в отношении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей¹ [18]. В случаях назначения данного препарата при хронических инфекциях верхних дыхательных путей пациентам, направленным на оперативное лечение, удавалось достигнуть продолжительной ремиссии состояния и предотвратить рецидивы обострения [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диагностика острого риносинусита в педиатрической практике должна быть обоснована клиническими и анамнестическими данными с уточнением длительности заболевания и прогрессии симптомов в динамическом наблюдении [20–22]. При осложненных формах синусита строго рекомендована компьютерная томография околоносовых пазух, в т. ч. и для определения показаний и объема хирургического вмешательства. Топическая аэрозольная антибактериальная терапия в комбинации с секретолитическим препаратом рекомендована опционально как метод выбора для лечения неосложненных форм поствирусного, неосложненного бактериального риносинусита и при обострениях хронического риносинусита.



Поступила / Received 17.12.2021
Поступила после рецензирования / Revised 12.01.2022
Принята в печать / Accepted 15.01.2022

¹ Инструкция по применению препарата Флуимуцил-антибиотик ИТ. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/prep_index_id_611541.htm.

Список литературы / References

- Kristo A., Uhari M., Luotonen J., Koivunen P., Ilkko E., Tapiainen T., Alho O.-P. Paranasal sinus findings in children during respiratory infection evaluated with magnetic resonance imaging. *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 1):e586–589. <https://doi.org/10.1542/peds.111.5.e586>.
- Рязанцев С.В., Карнеева О.В., Гарашченко Т.И., Гуров А.В., Свистушкин В.М., Сапова К.И. и др. *Острый синусит: клинические рекомендации*. М.; 2016. 30 с. Режим доступа: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recommendations/KR313%20Ostryj%20sinusit.pdf>. Ryazantsev S.V., Korneeva O.V., Garashchenko T.I., Gurov A.V., Svistushkin V.M., Sapova K.I. et al. *Acute sinusitis: clinical recommendations*. Moscow; 2016. 30 p. (In Russ.) Available at: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recommendations/KR313%20Ostryj%20sinusit.pdf>.
- Fokkens WJ., Lund VJ., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. 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>.
- Chow A.W., Benninger M.S., Brook I., Brozek J.L., Goldstein E.J., Hicks L.A. et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*. 2012;54(8):e72–e112. <https://doi.org/10.1093/cid/cis370>.
- Kzeski A., Galewicz A., Chmielewski R., Kisiel M. Influence of cigarette smoking on endoscopic sinus surgery long-term outcomes. *Rhinology*. 2011;49(5):577–582. <https://doi.org/10.4193/Rhino10.038>.
- Hadley J.A., Pfaller M.A. Oral beta-lactams in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;57(3 Suppl.):47S–54S. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.11.018>.
- Wald E.R., Applegate K.E., Bordley C., Darrow D.H., Glode M.P., Marcy S.M. et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics*. 2013;132(1):e262–280. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1071>.
- Захарова И.Н. (ред.). *Педиатрия: карманные рекомендации*. М.; 2019. Zakharova I.N. (ed.). *Pediatrics: pocket recommendations*. Moscow; 2019. (In Russ.)
- 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>.
- Tatli M.M., San I., Karaoglanoglu M. Paranasal sinus computed tomographic findings of children with chronic cough. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2001;60(3):213–217. [https://doi.org/10.1016/S0165-5876\(01\)00535-3](https://doi.org/10.1016/S0165-5876(01)00535-3).
- Bhattacharyya N., Jones D.T., Hill M., Shapiro N.L. The diagnostic accuracy of computed tomography in pediatric chronic rhinosinusitis. *Arch*

- Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(9):1029–1032. <https://doi.org/10.1001/archotol.130.9.1029>.
12. McAlister W.H., Lusk R., Muntz H.R. Comparison of plain radiographs and coronal CT scans in infants and children with recurrent sinusitis. *AJR Am J Roentgenol.* 1989;153(6):1259–1264. <https://doi.org/10.2214/ajr.153.6.1259>.
 13. Ragab A., Farahat T., Al-Hendawy G., Samaka 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>.
 14. Friedman M., Vidyasagar R., Joseph N. A randomized, prospective, double-blind study on the efficacy of dead sea salt nasal irrigations. *Laryngoscope.* 2006;116(6):878–882. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000216798.10007.76>.
 15. 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>.
 16. Orlandi R.R., Kingdom T.T., Hwang P.H., Smith T.L., Alt J.A., Baroody F.M. et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;(6 Suppl. 1):S22–209. <https://doi.org/10.1002/alr.21695>.
 17. Zalmanovici Trestioreanu A., Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(12):CD005149. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005149.pub4>.
 18. Алексеев С.И., Карпищенко С.А., Станчева О.А., Корнеев А.А. Эффективность эндоскопической риносинусохирургии при изолированных сфеноидитах у детей. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2019;(1):4–14. Режим доступа: <https://foliaopr.spb.ru/wp-content/uploads/2019/01/1-1-25-2019.pdf>.
 - Алексеев С.И., Карпищенко С.А., Станчева О.А., Корнеев А.А. The effectiveness of endoscopic rhinosinus surgery in isolated sphenoiditis in children. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2019;(1):4–14. (In Russ.) Available at: <https://foliaopr.spb.ru/wp-content/uploads/2019/01/1-1-25-2019.pdf>.
 19. Macchi A., Castelnuovo P. Aerosol Antibiotic Therapy in Children with Chronic Upper Airway Infections: A Potential Alternative to Surgery. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22(2):303–310. <https://doi.org/10.1177/039463200902200207>.
 20. 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>.
 21. 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>.
 - Карпищенко С.А., Верещагина О.Е., Теплова Е.О. Aspects of differential diagnosis and treatment of rhinitis in children under 2 years of age. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(17):72–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-72-77>.
 22. Ragab A., Farahat T., Al-Hendawy G., Samaka 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>.

Информация об авторах:

Карпищенко Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова

Верещагина Ольга Евгеньевна, к.м.н., заведующая оториноларингологическим отделением, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова

Теплова Елизавета Олеговна, аспирант, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; врач-оториноларинголог, Лахта Клиника; 197183, 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 Otorhinolaryngological Department, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

Elizaveta O. Teplova, Postgraduate Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Otorhinolaryngologist, Lakhta Clinic; 73/50, Savushkina St., St Petersburg, 197183, Russia; teplova@lahtaclinic.ru

Воспалительные заболевания глотки у детей

М.В. Дроздова, <https://orcid.org/0000-0001-8883-498X>, drozdova1504@yandex.ru

Ю.С. Преображенская, <https://orcid.org/0000-0001-8136-4057>, PreobrazhenskayaYS@yandex.ru

С.В. Рязанцев, <https://orcid.org/0000-0003-1710-3092>, 3162852@mail.ru

С.С. Павлова, <https://orcid.org/0000-0001-9976-3830>, s-ultraviolet@mail.ru

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

Резюме

Введение. Воспалительные заболевания лимфоидного кольца глотки у детей широко распространены и составляют в структуре ЛОР-патологий более 30%. Лимфоидная ткань, в особенности небные миндалины, в значительной степени определяет формирование местных и общих защитных реакций детского организма.

Цель работы – оценить эффективность и безопасность использования топического бактериального препарата при хроническом тонзиллите стрептококковой и герпесвирусной этиологий у часто болеющих детей.

Материалы и методы. Для проведения исследования был выбран 31 ребенок в возрасте 7–17 лет среди пациентов детского отделения Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи. Исследуемые были разделены на 2 группы: группу 1 составили 15 детей с декомпенсированной формой хронического тонзиллита стрептококковой этиологии, которым по показаниям была назначена тонзиллэктомия. В группу 2 вошли 16 детей с хроническим компенсированным тонзиллитом, у которых после перенесенной острой респираторной инфекции проявились признаки острого фарингита в виде боли и неприятных ощущений в горле, першения, субфебрильной температуры тела. В обеих группах детям назначался топический бактериальный лизат.

Результаты. Субъективное уменьшение боли в горле у пациентов и 1-й, и 2-й группы было отмечено на 2–3-й день приема топического бактериального лизата. Клинический эффект от проводимой терапии проявлялся в снижении интенсивности воспаления задней стенки глотки, уменьшении размеров и болезненности регионарных лимфатических узлов уже на 4–5-й день приема препарата. На 3-м визите отмечалось клиническое выздоровление от острого фарингита в 98% случаев у детей обеих групп.

Заключение. Персистенция патогенных вирусов и бактерий способствует развитию вторичных иммунодефицитных состояний и участвует в формировании своего рода «порочного круга». В этих случаях эффективной консервативной терапией наряду с антибиотиками и противовирусными препаратами можно считать назначение топических бактериальных лизатов для лечения хронических тонзиллитов и фарингитов у детей. Препарат данной группы показал свою эффективность при лечении детей с острыми и хроническими заболеваниями глотки как вирусной, так и бактериальной этиологий.

Ключевые слова: фарингит, герпесвирусная инфекция, хронический тонзиллит, аденоидит, дети, лечение

Для цитирования: Дроздова М.В., Преображенская Ю.С., Рязанцев С.В., Павлова С.С. Воспалительные заболевания глотки у детей. *Медицинский совет*. 2022;16(1):51–57. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-51-57>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Inflammatory diseases of the pharynx in children

Marina V. Drozdova, <https://orcid.org/0000-0001-8883-498X>, drozdova1504@yandex.ru

Yuliya S. Preobrazhenskaya, <https://orcid.org/0000-0001-8136-4057>, PreobrazhenskayaYS@yandex.ru

Sergey V. Ryazantsev, <https://orcid.org/0000-0003-1710-3092>, 3162852@mail.ru

Svetlana S. Pavlova, <https://orcid.org/0000-0001-9976-3830>, s-ultraviolet@mail.ru

Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia

Abstract

Introduction. Inflammatory diseases of the lymphoid ring of the pharynx in children are widespread and account for more than 30% in the structure of ENT pathology. Lymphoid tissue, especially the palatine tonsils, largely determines the formation of local and general protective reactions of the child's body.

The aim of this work is to assess the efficacy and safety of using topical bacterial lysate in chronic tonsillitis of streptococcal and herpes viral etiology in frequently ill children.

Materials and methods. The study was conducted on a sample of 31 children aged 7–17 who were treated in the pediatric department of the Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech inpatiently or outpatiently, which were divided into 2 groups. Group 1 consisted of 15 children with decompensated chronic tonsillitis of streptococcal etiology, who were prescribed tonsillectomy according to indications. Group 2 consisted of 16 children with chronic compensated tonsillitis, who, after an acute respiratory infection, showed signs of acute pharyngitis in the form of pain and discomfort in the throat, perspiration, low-grade body temperature. In both groups children were prescribed to take topical bacterial lysates.

Results. A subjective pain relief of sore throat in patients (groups 1 and 2) was observed from day 2–3 of administration of the topical bacterial lysate. The clinical therapeutic effect resulted in decreased intensity of inflammation of the posterior pharyngeal wall, reduction in size and tenderness of regional lymph nodes from day 4–5 of administration of the drug. The clinical recovery from acute pharyngitis in children of both groups was observed in 98% of cases at visit 3.

Conclusion. The persistence of pathogenic viruses and bacteria contributes to the development of secondary immunodeficiency states and participates in the formation of a kind of “vicious circle” In these causes prescription of topical bacterial lysates may be an effective conservation therapy as well as antibiotics and antiviral drugs. The drug showed its efficacy in the treatment of acute and chronic diseases of the pharynx in children of both viral and bacterial etiology.

Keywords: pharyngitis, herpesvirus infection, chronic tonsillitis, adenoiditis, children, treatment

For citation: Drozdova M.V., Preobrazhenskaya Yu.S., Ryazantsev S.V., Pavlova S.S. Inflammatory diseases of the pharynx in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;16(1):51–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-51-57>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания лимфоидного кольца глотки у детей широко распространены и составляют в структуре ЛОР-патологий более 30% случаев. Лимфоидное кольцо глотки играет существенную роль в структуре общей иммунной системы организма. Это объясняется тем, что миндалины расположены в области перекреста дыхательных путей и верхних отделов пищеварительного тракта, где высок риск их травматизации и инфицирования [1–5]. Лимфоидная ткань, в особенности небные миндалины, в значительной степени определяет формирование местных и общих защитных реакций детского организма. Рост заболеваемости респираторными инфекциями у детей обычно приходится на возраст от 12 мес. до 6 лет. Именно в этом возрасте формируются и стабилизируются ткани лимфоидного кольца глотки. Максимальное физиологическое увеличение объема небных и глоточной миндалин (аденоидные вегетации) происходит в третьем (1–3 года) и четвертом (5–7 лет) критических периодах созревания иммунной системы. Физиологическая инволюция глоточной миндалины наблюдается в пределах пубертатного возраста [6–8]. Однако у детей школьного и подросткового возраста нередко отмечается хронический тонзиллит, который относится к общим инфекционным заболеваниям с местными проявлениями в виде стойкой воспалительной реакции небных миндалин. При этом у часто болеющих детей разных возрастных групп отмечается развитие фарингита. Фактором развития хронического тонзиллита и фарингита выступают микроорганизмы, персистирующие в лимфоидной ткани глотки. Наиболее частыми возбудителями бактериальной природы являются *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* [7–9].

Таким образом, наиболее активное воздействие на иммунную систему детей оказывают инфекционные агенты. Именно они чаще всего являются основным этиологическим фактором вторичных иммунодефицитных состояний в группе часто болеющих детей. При этом дисфункция различных подсистем иммунитета будет зависеть от специфики действия различных возбудителей. Исследования указывают на полиморфизм вирусной и бактериальной микробиоты при воспалении миндалин лимфоидного кольца глотки. Вместе с тем доказана преобладающая роль бета-гемолитического стрептококка. Таким образом, небные и глоточные миндалины становятся «входными воротами» для стрептококковой инфекции [10–14].

В настоящее время большое внимание уделяется вопросу персистенции вируса Эпштейна-Барра (ВЭБ) в развитии патологий миндалин лимфоидного кольца глотки. При первичном инфицировании ВЭБ его наиболее распространенной формой является инфекционный мононуклеоз. Геном ВЭБ после первичного инфицирования может сохраняться в В-лимфоцитах пожизненно. При получении соответствующего стимула (стрессы, эндокринные нарушения, первичные и вторичные иммунодефициты, прохождение иммуносупрессорной терапии) возможна реактивация ВЭБ из латентного состояния. При этом высока вероятность развития ВЭБ-ассоциированного лимфопролиферативного синдрома. Активная пролиферация вируса во всех органах, имеющих лимфоидную ткань, приводит к структурным изменениям, затрагивающим все звенья иммунной системы [15–17].

Вирус Эпштейна-Барра и цитомегаловирусы (ЦМВ) способны длительно персистировать в организме, затрагивая лимфоидные органы и вызывая увеличение в размере небных и глоточной миндалин, что приводит к хроническому аденоидиту и тонзиллиту [18]. Данные медицинских исследований свидетельствуют о том, что с формированием хронического тонзиллита у ребенка герпесвирусные инфекции приводят к снижению иммунитета [17].

Важным фактором в терапии хронического тонзиллита и фарингита является применение в педиатрической практике бактериальных лизатов. Последние научные исследования указывают на взаимосвязь между частыми заболеваниями верхних дыхательных путей у детей и дефицитом мукозальной системы защиты, что выражается в снижении продукции секреторного IgA. Была доказана клиническая эффективность и безопасность иммуномодуляторов бактериального происхождения в профилактике острых и рецидивирующих респираторных инфекций. Включение в терапию часто болеющих детей препаратов, изготовленных на основе компонентов бактерий (ИРС® 19, Имудон®, Рибомунил®, Бронхо-мунал®), способствует сокращению длительности клинических проявлений, числа бактериальных осложнений и рецидивов заболевания [19–23].

Особое место в лечении тонзиллита и фарингита занимают топические бактериальные лизаты, такие как Имудон® и ИРС® 19. В отличие от препаратов с системным действием бактериальные лизаты в виде спрея (ИРС® 19) и таблеток для рассасывания (Имудон®) действуют непосредственно во входных воротах инфекции – верхних

дыхательных путей. Эти препараты запускают каскад иммунных реакций для борьбы с вирусами и бактериями [24]. В частности, Имудон® представляет собой лиофилизированный лизат ряда микроорганизмов, которые ответственны за различные поражения ротовой полости. В его состав входят лизаты бактерий *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus lactis*, *Lactobacillus fermentum*, *Group a Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus sanguis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, *Fusobacterium nucleatum* и *Candida albicans*. Ранее в исследованиях отечественных и зарубежных авторов была доказана высокая клиническая и иммунологическая активность препарата Имудон® при лечении заболеваний слизистой оболочки рта. Результаты проведенных исследований показали, что под действием лекарственного средства наблюдается резкое усиление фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов, прирост числа антителопродуцентов в слизистой оболочке ротовой полости, повышение концентрации sigA в слюне и выработки интерферона, а также нормализация кислородного метаболизма нейтрофилов. Также представлены результаты исследований, демонстрирующих эффективность применения препарата в профилактике и лечении хронических тонзиллитов и фарингитов [25, 26].

Под воздействием антигенных структур, содержащихся в Имудон®, стимулируются неспецифические факторы защиты, одним из которых является фагоцитоз, а также активизируется выработка лизоцима, осуществляющего бактерицидное действие (осмотический лизис микробов), и интерферона, действие которого направлено против вирусов. Аналогично лизоциму активируется выработка лактоферрина, фибронектина, катионных белков, миелопероксидазы и других факторов неспецифической защиты. Под действием препарата иммунитет обогащается и специфическими компонентами, кроме этого, усиливается продукция секреторных иммуноглобулинов А и М, которые нейтрализуют действие микробных клеток [2].

Нами было проведено исследование по оценке иммунологических последствий 10-дневного курса препарата Имудон® у детей с декомпенсированным хроническим тонзиллитом (им была рекомендована тонзиллэктомия) и компенсированным хроническим тонзиллитом. Результаты этой работы показали, что под действием препарата в слюне изменяется не только концентрация sigA, но и С3 компонента комплемента, который играет решающую роль в активации как классического, так и альтернативного путей комплемента. Именно с С3 компонентом связаны бактерицидные свойства слюны. Нами был сделан вывод о положительном эффекте препарата Имудон® как у детей с обострением хронического компенсированного тонзиллита, так и у детей с декомпенсированной формой заболевания [27].

Цель работы – оценить эффективность и безопасность препарата Имудон® при хроническом тонзиллите стрептококковой и герпесвирусной этиологии у часто болеющих детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения исследования был выбран 31 ребенок в возрасте 7–17 лет среди пациентов детского отделения Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи. Исследуемые были разделены на 2 группы:

■ группу 1 составили 15 детей с декомпенсированной формой ХТ стрептококковой этиологии, которым по показаниям была назначена тонзиллэктомия. Пациенты этой группы неоднократно получали антибактериальные препараты (пенициллины, макролиды, цефалоспорины). У всех детей отмечались реинфекции ОРЗ с фарингитами, что затрудняло проведение планового хирургического вмешательства. Имудон® назначался за 10 дней до тонзиллэктомии по 6–8 таблеток в день на фоне сопутствующего фарингита.

■ в группу 2 вошли 16 детей с хроническим компенсированным тонзиллитом, у которых после перенесенной острой респираторной инфекции проявились признаки острого фарингита в виде боли и неприятных ощущений в горле, першения, субфебрильной температуры тела. Пациенты этой группы ранее перенесли ВЭБ, ЦМВ-инфекцию и получали этиотропное лечение по назначению инфекциониста. Как правило, дети включались в исследование на 4-й день после исчезновения острых катаральных явлений и получали Имудон® по 6–8 таблеток в день на протяжении 10 дней.

Таким образом, критерии включения в исследование были следующими: возраст детей от 7 до 17 лет и наличие хронического тонзиллита стрептококковой или герпесвирусной этиологии. У всех пациентов на момент включения в исследование был диагностирован острый фарингит, наблюдалось увеличение лимфатических узлов шейной группы (подчелюстные, затылочные, заднешейные). Симптомы астеновегетативного синдрома присутствовали у 77% больных и проявлялись в виде жалоб на потливость, утомляемость, нарушение сна, снижение аппетита, неустойчивый эмоциональный фон. В анамнезе у 93% обследованных детей имелись указания на обострение хронического воспалительного процесса со стороны верхних дыхательных путей от 4-х и более раз в год и на повторные инфекции глотки (тонзиллиты, фарингиты). 8% детей наблюдались инфекционистами по поводу ранее перенесенного инфекционного мононуклеоза и персистирующей герпесвирусной инфекции.

Дети обеих групп проходили обследование трижды: до начала приема Имудон®, через 5 дн. и через 10 дней лечения. В ходе визитов проводился анализ жалоб, фарингоскопической картины, состояния лимфатических узлов шейной группы. Больным выполнялись стандартные лабораторные исследования крови и мочи. Диагноз герпесвирусной инфекции подтверждался молекулярно-генетическими методами путем определения ДНК герпес-вирусов (вирус Эпштейн – Барра и цитомегаловирус) в соскобах со слизистой ротоглотки и в лимфоцитах крови, а также иммуноферментным методом (ИФА) с определением антител IgM и IgG к антигенам цитомега-

ловируса (ЦМВ), к ядерному, вирусному капсидному антигену и комплексу ранних антигенов ВЭБ. В сыворотке крови оценивался уровень С-реактивного белка (СРБ, мг/л) и антистрептолизина-О (АСЛ-О, в виде титра).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех детей 1-й группы была установлена стрептококковая этиология ХТ с повышением титра АСЛ-О от 350 до 1500 МЕ/мл и декомпенсация иммунологической функции небных миндалин. Повышение антистрептолизина-О в сыворотке крови более 200 МЕ/мл указывало на этиологическую роль бета-гемолитического стрептококка в патогенезе хронического тонзиллита у детей этой группы.

У пациентов 2-й группы в результате комплексного серологического и молекулярно-генетического исследования было установлено ВЭБ-инфицирование (100%). В 30% случаев было отмечено сочетание двух инфекционных агентов – ВЭБ и ЦМВ.

В клиническом анализе крови при первом визите у большинства детей обеих групп были выявлены лимфоцитоз (70%), моноцитоз (43%) и тромбоцитоз (10%). У 10 пациентов 1-й группы (67%) и у 8 пациентов 2-й группы (50%) было установлено повышение сывороточного СРБ от 6 до 12 мг/мл. У пациентов обеих групп при первом визите отмечались неприятные ощущения в глотке: жжение, сухость, частое скопление вязкой слизи, першение и боль в горле.

Положительная клиническая картина была отмечена у всех пациентов уже на 2-м визите. Продолжительность местных проявлений со стороны глотки составила в среднем 5 суток у детей обеих групп. Субъективное уменьшение боли в горле у пациентов и 1-й, и 2-й группы было отмечено на 2-3-й день приема препарата Имудон®. Клинический эффект от проводимой терапии проявлялся в снижении интенсивности воспаления задней стенки глотки, уменьшении размеров и болезненности регионарных лимфатических узлов уже на 4-й–5-й день приема препарата. На 3-м визите отмечалось клиническое выздоровление от острого фарингита (отсутствие болей, першения и дискомфорта в горле) в 98% случаев у детей обеих групп. Положительный анализ на сывороточный СРБ (более 6 мг/мл) был выявлен только у 4 больных (25%) 1-й группы.

Как в группе 1, так и в группе 2 была отмечена тенденция к нормализации количества тромбоцитов, снижению моноцитов и лимфоцитов в клиническом анализе крови после терапии препаратом Имудон®. В группе 2 (больные с герпесвирусной инфекцией) результаты иммунотерапии были более заметны: по прошествии 10 дней лечения только у 2 детей был выявлен вирусный геном ВЭБ в слюне, что в целом свидетельствует о снижении герпетической нагрузки в ротовой полости на 60% ($p > 0,05$, по сравнению с исходной точкой).

Таким образом, эффективность препарата Имудон® составила в общем 98%. Ухудшения от проводимой терапии не отмечались. Переносимость лечения у всех больных была хорошей, побочные эффекты не обнаружены.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

В феврале 2021 г. в поликлинику Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи обратились родители с жалобами на рецидивирующие ангины, общую слабость, нарушение качества жизни у ребенка 8 лет (периодическое образование пробок в лакунах небных миндалин, неприятный запах изо рта, периодическую боль в горле). Аллергологический анамнез без особенностей. При объективном осмотре были получены данные, указывающие на хронический тонзиллит. Согласно результатам исследования функции небных миндалин, подтвердилась декомпенсация иммунологических функций. По результатам лабораторных исследований (АСЛ-О, РФ, С-реактивный белок), выявлено увеличение титра АСЛ-О до 550 МЕ/мл и повышение СРБ до 12 мг/мл. Был определен основной диагноз: хронический тонзиллит, декомпенсированная форма, персистирующая стрептококковая инфекция. Учитывая наличие хронического инфекционного процесса стрептококковой этиологии, пациенту была рекомендована двусторонняя тонзиллэктомия.

Из анамнеза известно о неоднократном прохождении курсов антибактериальной терапии. Со слов родителей примерно через 2 нед. после завершения очередного курса антибиотиков появлялись признаки фарингита в виде выраженного дискомфорта в глотке.

При осмотре пациент предъявлял жалобы на дискомфорт в глотке, умеренную боль в горле, першение, покашливание. При фарингоскопии отмечалась гиперемия и зернистость задней стенки глотки. Был поставлен сопутствующий диагноз: острый фарингит. При подготовке к плановой тонзиллэктомии было принято решение о применении бактериального лизата для купирования вышеперечисленной симптоматики.

За 10 дней до тонзиллэктомии ребенку был назначен прием препарата Имудон® по 6–8 таблеток в день. Оценка эффективности подобранной терапии проводилась на основании субъективных данных относительно основных клинических симптомов (выраженность дискомфорта, боль в горле и кашель) и динамики объективных данных при проведении фарингоскопии (снижение выраженности гиперемии задней стенки глотки) за весь период наблюдения. При контрольном осмотре пациента на 5-е и 10-е сутки лечения отмечалась положительная динамика как по объективным, так и по субъективным показателям. Дискомфорт и боль в глотке снизились более чем в 2 раза. По объективным данным фарингоскопии также выявлены улучшения: уменьшение зернистости задней стенки глотки, отсутствие гиперемии слизистой оболочки глотки. На 11-й день с начала иммунотерапии была проведена двусторонняя тонзиллэктомия. Осложнения не отмечались.

За все время применения Имудона® не было выявлено нежелательных явлений, пациент также отметил хорошую переносимость препарата. Данный клинический пример показывает, что Имудон® является эффективным и безопасным средством для лечения больных фарингитом.

Согласно современным представлениям, верхние дыхательные пути, а именно глоточные миндалины, являются «входными воротами» для стрептококковой инфекции, а *Streptococcus pyogenes* играет ведущую роль в этиологии хронического тонзиллита и острого фарингита вследствие лимфотропности.

При стрептококковой инфекции (ГСТ) обоснованным является прием антибактериальных препаратов, что в дальнейшем может приводить к снижению защитных сил детского организма и реинфекции различными респираторными вирусами [19]. Повторные курсы антибактериальной терапии у детей с ХТ стрептококковой этиологии оказывают выраженный положительный эффект, но в то же время не приводят к полной санации ротоглотки от патогенных микроорганизмов и сопровождаются, как правило, дисбиозом слизистой оболочки.

Частые вирусные и бактериальные инфекции верхних дыхательных путей у детей можно трактовать как проявление иммунной недостаточности. Герпесвирусы (ВЭБ, ЦМВ) обладают тропностью к иммунокомпетентным клеткам – лимфоцитам и макрофагам, – что приводит к подавлению их функциональной активности, способности к синтезу цитокинов, антител и разрушению клеток-мишеней. При этом может отмечаться снижение количества и функциональной активности Т-лимфоцитов, бактерицидной и переваривающей активности нейтрофильных гранулоцитов. Вследствии

этого имеет место присоединение бактериальных осложнений со стороны глотки при персистенции герпесвирусной инфекции.

Таким образом, заболевания верхних дыхательных путей могут приобретать хроническое течение с частыми фарингитами и тонзиллитами. Назначение иммуотропных препаратов оправдано при развитии вторичной иммунной недостаточности в результате различных инфекционно-воспалительных заболеваниях глотки [2, 28, 29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персистенция патогенных вирусов и бактерий (ВЭБ, ЦМВ, БСГ) способствует развитию вторичных иммунодефицитных состояний и формирует своего рода «порочный круг» [20]. В этих случаях эффективной консервативной терапией наряду с антибиотиками и противовирусными препаратами можно считать назначение препарата Имудон® для лечения хронических тонзиллитов и фарингитов у детей. Как показали результаты проведенного нами исследования, препарат Имудон® обладает эффективным действием и хорошей переносимостью при лечении острых и хронических заболеваний глотки у детей как вирусной, так и бактериальной этиологии.

Поступила / Received 28.11.2021
Поступила после рецензирования / Revised 14.12.2021
Принята в печать / Accepted 18.12.2021

Список литературы / References

- Богомильский М.Р. Аденоиды. *Вестник оториноларингологии*. 2013;(3):61–64. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/3/downloads/ru/030042-46682013314>. Bogomil'skiy M.R. Adenoids. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2013;(3):61–64. (In Russ.). Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/3/downloads/ru/030042-46682013314>.
- Быкова В.П., Белавина П.И., Рязанская А.Г., Юнусов А.С. Состояние глоточной и небных миндалин у детей при современном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и глотки, включающем назначение иммуотропных препаратов. *Российская ринология*. 2018;(2):3–14. <https://doi.org/10.17116/rosrino20182623>. Bykova V.P., Belavina P.I., Ryazanskaya A.G., Yunusov A.S. The state of the pharyngeal and palatine tonsils in the children under the modern conditions of infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract and the pharynx including the application of the immunotropic medications. *Russian Rhinology*. 2018;(2):3–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino20182623>.
- Машкова Т.А., Чиркова И.И., Ямщиков О.Н., Ревякин И.Ю., Ершова В.А., Пудовкин А.А. Эндогенная интоксикация при хронической патологии глотки у детей. *Российская оториноларингология*. 2021;20(3):94–101. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-3-94-101>. Mashkova T.A., Chirkova I.I., Yamshchikov O.N., Revyakin I.Yu., Ershova V.A., Pudovkin A.A. Endogenous intoxication in chronic pathology of pharynx in children. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2021;20(3):94–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-3-94-101>.
- Шабров А.В., Горбачева И.А., Фоминых Ю.А., Сычева Ю.А., Донская О.С., Куликова Ю.Р. и др. Герпетическая инфекция в оториноларингологии как фактор полиморбидности. *Российская оториноларингология*. 2021;20(2):65–77. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-2-65-77>. Shabrov A.V., Gorbacheva I.A., Fominykh Yu.A., Sycheva Yu.A., Donskaya O.S., Kulikova Yu.R. et al. Herpetic infection in otorhinolaryngology as a multimorbidity factor. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2021;20(2):65–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-2-65-77>.
- Шабалдина Е.В., Замараев Р.Ю., Ахтямов Д.Р., Деева Н.С., Горшкова С.В., Шабалдин А.В., Филипенко М.Л. Роль родительских и персональных факторов риска в формировании гипертрофии глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста. *Российская оториноларингология*. 2020;19(1):63–76. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-63-76>. Shabaldina E.V., Zamaraev R.Yu., Akhtyamov D.R., Deeva N.S., Gorshkova S.V., Shabaldin A.V., Filipenko M.L. The role of parental and personal risk factors in the formation of pharyngeal tonsil hypertrophy in infants and preschool children. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2020;19(1):63–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-1-63-76>.
- Применение иммуномодуляторов в педиатрической практике. Роль противовирусной терапии и обоснование выбора. Обзор выступления Т.Г. Федосковой. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2016;(1):88–91. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-immunomodulyatorov-v-pediatricheskoy-praktike-rol-v-protivoinfeksionnoy-terapii-i-obosnovanie-vybora/viewer>. The use of immunomodulators in pediatric practice. The role in the anti-infective therapy and justification of choice. Overview performances T.G. Fedoskova. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2016;(1):88–91. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-immunomodulyatorov-v-pediatricheskoy-praktike-rol-v-protivoinfeksionnoy-terapii-i-obosnovanie-vybora/viewer>.
- Русецкий Ю.Ю., Лопатин А.С., Чернышенко И.О., Седых Т.К. Эволюция аденоидотомии (обзор литературы). *Вестник оториноларингологии*. 2013;78(4):23–26. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/4/030042-4668201345>. Rusetskiy Yu.Yu., Lopatin A.S., Chernyshenko I.O., Sedykh T.K. The evolution of adenoidectomy (a literature review). *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2013;78(4):23–26. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/4/030042-4668201345>.
- Сапожников В.Г., Холина Ю.А., Ларикова А.Д. О гипертрофии глоточной миндалины в педиатрической практике. *Вестник новых медицинских технологий*. 2017;24(1):99–102. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28839485>. Sapozhnikov V.G., Holina Yu.A., Larikova A.D. About pharyngeal tonsil hypertrophy in pediatric practice. *Journal of New Medical Technologies*. 2017;24(1):99–102. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28839485>.
- Пальчун В.Т. Очаговая инфекция в практике оториноларинголога. *Вестник оториноларингологии*. 2014;(4):4–6. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/4/downloads/ru/030042-4668201441>. Palchun V.T. The focal infection encountered in the practical work of an otorhinolaryngologist. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2014;(4):4–6. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/4/downloads/ru/030042-4668201441>.

10. Малкох А.В., Анастасевич Л.А., Боткина А.С. Острые респираторные заболевания и возможности иммуномодулирующей терапии. *Лечащий врач*. 2008;(8):28–62. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2008/08/5615064>.
11. Malkoch A.V., Anastasevich L.A., Botkina A.S. Acute respiratory diseases and the possibilities of immunomodulatory therapy. *Lechaschi Vrach*. 2008;(8):28–62. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2008/08/5615064>.
12. Мальцева Г.С. Роль бета-гемолитического стрептококка группы А в тонзиллярной патологии. *Российская оториноларингология*. 2007;3(28):131–139. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9523569>.
13. Maltseva G.S. The role of beta-hemolytic streptococcus group A in tonsillar pathology. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2007;3(28):131–139. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9523569>.
14. Мальцева Г.С. Хронический тонзиллит: актуальные вопросы (клиническая лекция). *Consilium Medicum*. 2011;13(11):32–38. Режим доступа: <https://omnidoctor.ru/upload/iblock/0b9/0b959b75e39b0e-faf4bedbf165e5b6aa.pdf>.
15. Maltseva G.S. Chronic tonsillitis: topical issues (clinical lecture). *Consilium Medicum*. 2011;13(11):32–38. (In Russ.) Available at: <https://omnidoctor.ru/upload/iblock/0b9/0b959b75e39b0e-faf4bedbf165e5b6aa.pdf>.
16. Русецкий Ю.Ю., Латышева Е.Н., Спиранская О.А., Пашкова А.Е., Малявина У.С. Иммунологические последствия и риски аденоидотомии. *Вестник оториноларингологии*. 2018;(2):73–76. <https://doi.org/10.17116/otorino201883273-76>.
17. Rusetskiy Yu.Yu., Latysheva E.N., Spiranskaya O.A., Pashkova A.E., Malyavina U.S. The immunological consequences and risks of adenoidectomy. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2018;(2):73–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201883273-76>.
18. Марков Г.И., Ключихин А.Л., Романов В.А., Марков М.Г. Профилактика и консервативное лечение гипертрофии носоглоточной миндалины. *Российская оториноларингология*. 2021;20(1):56–60. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-56-60>.
19. Markov G.I., Klochikhin A.L., Romanov V.A., Markov M.G. Prevention and conservative treatment of nasopharyngeal tonsil hypertrophy. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2021;20(1):56–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-56-60>.
20. Дроздова М.В., Тимофеева Г.И., Тырнова Е.В., Полевщиков А.В., Рязанцев С.В. Лечение и профилактика воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта и глотки у детей. М.; 2002.
21. Drozdova M.V., Timofeeva G.I., Tyrnova E.V., Polevshchikov A.V., Ryzantsev S.V. *Treatment and prevention of inflammatory diseases of the oral mucosa and pharynx in children*. Moscow; 2002. (In Russ.)
22. Дроздова М.В., Тырнова Е.В. Клинико-лабораторный мониторинг хронической Эпштейна-Барра вирусной инфекции у детей с лимфопролиферативным синдромом. *Российская оториноларингология*. 2008;(6):50–55. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-laboratornyy-monitoring-hronicheskoy-epshteyna-barra-virusnoy-infektsii-u-detey-s-limfoproliferativnyy-sindromom>.
23. Drozdova M.V., Tyrnova E.V. Clinical and laboratory monitoring of chronic Epstein-Barr viral infection in children with lymphoproliferative syndrome. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2008;(6):50–55. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-laboratornyy-monitoring-hronicheskoy-epshteyna-barra-virusnoy-infektsii-u-detey-s-limfoproliferativnyy-sindromom>.
24. Кунельская Н.Л., Ивойлов А.Ю., Кулагина М.И., Пакина В.Р., Яновский В.В., Мачулин А.И. Целесообразность применения иммуномодулирующей терапии воспалительных заболеваний ЛОР-органов у детей с аллергической патологией. *Медицинский совет*. 2015;(15):30–33. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/379/379>.
25. Kunelskaya N.L., Ivoylov A.Yu., Kulagina M.I., Pakina V.R., Yanovskiy V.V., Machulin A.I. The feasibility of immunomodulatory therapy for inflammatory diseases of upper respiratory tract in children with allergic pathology. *Meditinskiy Sovet*. 2015;(15):30–33. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/379/379>.
26. Дайхес Н.А., Крюков А.И., Ким И.А., Трухин Д.В., Носуля Е.В., Кунельская Н.Л. и др. Диагностика гипертрофии небных миндалин. *Российская оториноларингология*. 2020;19(2):14–20. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-14-20>.
27. Daykhes N.A., Kryukov A.I., Kim I.A., Trukhin D.V., Nosulya E.V., Kunelskaya N.L. et al. Diagnosis of tonsil hypertrophy. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2020;19(2):14–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-14-20>.
28. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. *Герпесвирусные инфекции человека*. 2-е изд. СПб.: СпецЛит; 2013. 670 с. Режим доступа: <https://speclit.su/image/catalog/978-5-299-00454-0/978-5-299-00454-0.pdf>.
29. Isakov V.A., Arkhipova E.I., Isakov D.V. *Herpesviral infections in human*. St Petersburg: SpecLit; 2013. 670 p. (In Russ.) Available at: <https://speclit.su/image/catalog/978-5-299-00454-0/978-5-299-00454-0.pdf>.
30. Колосова Н.Г. Лечение ОРВИ у детей и проблема полипрагмазии. *Лечащий врач*. 2016;(4):66–69. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2016/04/15436445>.
31. Kolosova N.G. ARVI treatment in children and the problem of polypragmasia. *Lechaschi Vrach*. 2016;(4):66–69. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2016/04/15436445>.
32. Крюков А.И., Зайратьянц О.В., Царапкин Г.Ю., Ивойлов А.Ю., Кучеров А.Г., Товмасыан А.С. и др. Возрастные особенности сосудистой организации аденоидной ткани. *Морфологические ведомости*. 2017;25(2):32–36. Режим доступа: <https://www.morpholetter.com/jour/article/viewFile/24/20>.
33. Kryukov A.I., Zayratyants O.V., Tsarapkin G.Yu., Ivoylov A.Yu., Kucherov A.G., Tovmasyan A.S. et al. Age features of the vascular organization of the adenoid tissue. *Morfologicheskie Vedomosti*. 2017;25(2):32–36. (In Russ.) Available at: <https://www.morpholetter.com/jour/article/viewFile/24/20>.
34. Лысенкова М.Ю., Каражас Н.В., Мелехина Е.В., Рыбалкина Т.Н., Веселовский П.А., Бурмистров Е.М. и др. Герпесвирусные инфекции у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями. *Детские инфекции*. 2018;17(2):17–21. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-2-17-21>.
35. Lysenkova M.Yu., Karazhas N.V., Melekhina E.V., Rybalkina T.N., Veselovsky P.A., Burmistrov E.M. et al. Herpesvirus infections in children with recurrent respiratory diseases. *Children Infections*. 2018;17(2):17–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-2-17-21>.
36. Преображенская Ю.С., Дроздова М.В., Рязанцев С.В. Дифференциальная диагностика хронического тонзиллита у часто болеющих детей. *Медицинский совет*. 2020;(16):116–121. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-116-121>.
37. Preobrazhenskaya Yu.S., Drozdova M.V., Ryzantsev S.V. Differential diagnosis of chronic tonsillitis in frequently ill children. *Meditinskiy Sovet*. 2020;(16):116–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-116-121>.
38. Калюжин О.В. Топические бактериальные лизаты в профилактике и лечении респираторных инфекций. *Практическая медицина*. 2016;2(94):69–74. Режим доступа: <http://pmarchive.ru/topicheskie-bakterialnye-lizaty-v-profilaktike-i-lechenii-respiratornykh-infekcij/>.
39. Kalyuzhin O.V. Topical bacterial lysates in the prevention and treatment of respiratory infections. *Practical Medicine*. 2016;2(94):69–74. (In Russ.) Available at: <http://pmarchive.ru/topicheskie-bakterialnye-lizaty-v-profilaktike-i-lechenii-respiratornykh-infekcij/>.
40. Глушкова Е.Ф., Суровенко Т.Н. Иммуномодулирующая терапия у пациентов с инфекциями верхних дыхательных путей и лор-органов. *Медицинский совет*. 2016;(16):80–86. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-80-86>.
41. Glushkova E.F., Surovenko T.N. Immunomodulatory therapy in patients with upper respiratory tract infections and upper respiratory tract. *Meditinskiy Sovet*. 2016;(16):80–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-80-86>.
42. Савенкова М.С., Афанасьева А.А., Минасян В.С., Тюркина С.И. Лечебно-профилактическая эффективность бактериальных лизатов при респираторных заболеваниях у часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2010;(1):44–49. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechebno-profilakticheskaya-effektivnost-bakterialnykh-lizatov-pri-respiratornykh-zabolevaniyah-u-chasto-boleyuschih-detey/viewer>.
43. Savenkova M.S., Afanaseva A.A., Minasyan V.S., Tyurkina S.I. Treatment-and-prophylactic efficiency of bacteriemic lysates for treatment of respiratory diseases in sickly children. *Children Infections*. 2010;(1):44–49. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechebno-profilakticheskaya-effektivnost-bakterialnykh-lizatov-pri-respiratornykh-zabolevaniyah-u-chasto-boleyuschih-detey/viewer>.
44. Дроздова М.В., Карелин А.В., Ларионова С.Н., Быкова А.В., Гарифуллин М.М. Возможные причины отсутствия инволюции глоточной миндалины у подростков. *Российская оториноларингология*. 2019;18(4):39–43. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-4-39-43>.
45. Drozdova M.V., Karelin A.V., Larionova S.N., Bykova A.V., Garifullin M.M. The probable causes of the absence of pharyngeal tonsil involution in adolescents. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2019;18(4):39–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-4-39-43>.
46. Вавилова В.П., Вавилов А.М., Черкаева А.Х. Возможности современной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Consilium Medicum*. 2015;(3):62–67. Режим доступа: https://petrovax.ru/upload/iblock/5C6/Vavilova_V.P._Vavilov_A.M._Vozmozhnosti_sovremennoy_terapii_ORVI_u_detey_2015.pdf.
47. Vavilova V.P., Vavilov A.M., Cherkaeva A.Kh. The possibilities of modern treatment of acute respiratory viral infections in children. *Consilium Medicum*. 2015;(3):62–67. (In Russ.) Available at: https://petrovax.ru/upload/iblock/5C6/Vavilova_V.P._Vavilov_A.M._Vozmozhnosti_sovremennoy_terapii_ORVI_u_detey_2015.pdf.
48. Вторичные иммунодефицитные состояния – междисциплинарная проблема. Дискуссия продолжается. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;(1):78–90. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/vtorichnye-immunodefitsitnye-sostoyaniya_mezhdistsiplinarnaya_problema_diskussiya_prodolzhaetsya_vse.html.
49. Secondary immunodeficiency states – an interdisciplinary problem. The discussion continues. *Effective Pharmacotherapy*. 2016;(1):78–90. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/vtorichnye-immunodefitsitnye-sostoyaniya_mezhdistsiplinarnaya_problema_diskussiya_prodolzhaetsya_vse.html.

Информация об авторах:

Дроздова Марина Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения, заведующая отделением реконструктивной хирургии, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; drozdova1504@yandex.ru

Преображенская Юлия Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник отдела диагностики и лечения нарушений слуха, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; PreobrazhenskayaYS@yandex.ru

Рязанцев Сергей Валентинович, д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-координационной работе, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; professor.ryazantsev@mail.ru

Павлова Светлана Сергеевна, младший научный сотрудник организационно-методического отдела, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; s-ultraviolet@mail.ru

Information about the authors:

Marina V. Drozdova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department for the Development and Implementation of High-Tech Treatment Methods, Head of the Department of Reconstructive Surgery, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; drozdova1504@yandex.ru

Yuliya S. Preobrazhenskaya, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Diagnostics and Treatment of Hearing Disorders, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; PreobrazhenskayaYS@yandex.ru

Sergey V. Ryazantsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific and Coordination Work with the Regions, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; professor.ryazantsev@mail.ru

Svetlana S. Pavlova, Junior Researcher of the Organizational and Methodical Department, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; s-ultraviolet@mail.ru

Роль растительных препаратов в лечении кашля у детей

Н.Г. Колосова✉, <https://orcid.org/0000-0001-5071-9302>, kolosovan@mail.ru

В.Д. Денисова, <https://orcid.org/0000-0002-4033-6380>, Veronikad_91@list.ru

А.Р. Денисова, <https://orcid.org/0000-0003-0917-6048>, anita_d@mail.ru

И.В. Гребенева, <https://orcid.org/0000-0001-5523-5323>, iring@rambler.ru

А.Ю. Седова, <https://orcid.org/0000-0003-0381-6702>, khiger.a@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1

Резюме

Физиологическая роль кашля направлена на восстановление мукоцилиарного клиренса в респираторном тракте. Однако при воспалительных изменениях на фоне респираторной инфекции кашель может быть непродуктивным и ухудшать качество жизни пациента. Для рационального выбора препарата необходимо определить истинную причину кашля на основании анамнеза, физикального осмотра и при необходимости применить дополнительные инструментальные/лабораторные методы исследования. Современные фитопрепараты считаются эффективными и безопасными средствами для облегчения кашля. Препараты на растительной основе содержат биологически активные вещества, которые включаются в обменные процессы организма более естественным путем, в отличие от синтетических аналогов. В статье уделено внимание эффективности экстракта листьев плюща обыкновенного, который имеет комплексный состав: содержит сапонины, флавоноиды, гликозиды, а также компоненты эфирных масел. Благодаря своему составу он обладает несколькими эффектами: отхаркивающим, обусловленным секретолитическим и муколитическим действием, а также спазмолитическим, основанным на повышении чувствительности β_2 -адренорецепторов клеток гладкой мускулатуры бронхов к эндогенной и экзогенной стимуляции, на снижении уровня внутриклеточного кальция и релаксации бронхов. Эффективность препарата на основе экстракта листьев плюща была показана в общей сложности более чем в 20 клинических исследованиях, в основном у детей, страдающих инфекциями верхних дыхательных путей. Лечение кашля направлено на изменение реологических свойств секрета и увеличение эффективности кашля. Хорошая сочетаемость препаратов растительного происхождения с другими лекарственными средствами, в т. ч. с антибиотиками, позволяет использовать их не только как средства монотерапии, но и в комбинированной терапии для лечения кашля у детей.

Ключевые слова: кашель, дети, муколитики, мукоцилиарный клиренс, экстракт листьев плюща обыкновенного

Для цитирования: Колосова Н.Г., Денисова В.Д., Денисова А.Р., Гребенева И.В., Седова А.Ю. Роль растительных препаратов в лечении кашля у детей. *Медицинский совет*. 2022;16(1):58–63. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-58-63>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of herbal medicines in treating cough in children

Natalia G. Kolosova✉, <https://orcid.org/0000-0001-5071-9302>, kolosovan@mail.ru

Veronika D. Denisova, <https://orcid.org/0000-0002-4033-6380>, Veronikad_91@list.ru

Anita R. Denisova, <https://orcid.org/0000-0003-0917-6048>, anita_d@mail.ru

Irina V. Grebeneva, <https://orcid.org/0000-0001-5523-5323>, iring@rambler.ru

Alyona Yu. Sedova, <https://orcid.org/0000-0003-0381-6702>, khiger.a@mail.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

Abstract

The physiological role of cough is to restore mucociliary clearance in the respiratory tract. However, if there are inflammatory changes against the background of a respiratory infection, cough may be non-productive and impair the patient's quality of life. For a rational choice of drug, the true cause of cough should be determined on the basis of history, physical examination and, if necessary, additional instrumental/laboratory investigations. Modern phytopharmaceuticals are considered effective and safe for cough relief. Herbal medicines contain biologically active substances, which are incorporated into the metabolic processes of the body in a more natural way, in contrast to synthetic analogues. The article focuses on the effectiveness of an ivy leaf extract, which has a complex composition: it contains saponins, flavonoids, glycosides, as well as components of essential oils. Due to its composition, it has several effects: expectorant due to its secretolytic and mucolytic action, and antispasmodic based on the increased sensitivity of β_2 -adrenoreceptor cells of bronchial smooth muscle cells to endogenous and exogenous stimulation, on reducing intracellular calcium levels and bronchial relaxation. The efficacy of ivy leaf extract has been shown in a total of more than 20 clinical trials, mainly in children suffering from upper respiratory tract infections. Cough treatment aims at changing the rheological properties of the secretion and increasing the effectiveness of the cough. The good compatibility of herbal medicines with other drugs, including antibiotics, allows their use not only as monotherapeutic agents, but also in combination therapy for the treatment of cough in children.

Keywords: cough, children, mucolytics, mucociliary clearance, ivy leaf extract

For citation: Kolosova N.G., Denisova V.D., Denisova A.R., Grebeneva I.V., Sedova A.Yu. The role of herbal remedies in treating cough in children. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(1):58–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-58-63>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кашель – это рефлекс, классифицируемый как защитная реакция при заболеваниях дыхательной системы, направленная на удаление лишних примесей, инородных тел или раздражителей. Его физиологическая роль сводится к очистке дыхательных путей от посторонних веществ и механических препятствий, которые затрудняют процесс дыхания, а также к восстановлению мукоцилиарного транспорта бронхиального секрета (мукоцилиарного клиренса). Кашлевой рефлекс может быть вызван повреждением слизистой оболочки верхних дыхательных путей во время вирусных и бактериальных инфекций, или раздражением нервов, ответственных за проведение импульсов этого рефлекса, или при риносинусите, аденоидите, сопровождающихся стеканием слизи по задней стенке глотки (postnasal drip syndrome), или инородным телом в дыхательных путях [1]. Кашлевой рефлекс вызывается вредными раздражителями, которые обнаруживаются рецепторами и ионными каналами, в основном распределенными по всей гортани, глотке, пищеводу, трахее и легочной паренхиме, стимулируют афферентные полимодальные блуждающие нервы (С-волокна и А-δ-волокна) к соматосенсорной коре головного мозга, отвечающей за кашель. После передачи афферентных сигналов кора головного мозга вырабатывает специфическую реакцию, приводящую сначала к позыву кашля, а затем к кашлевому рефлексу [2, 3].

ОСОБЕННОСТИ КАШЛЯ ПРИ РЕСПИРАТОРНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Самая частая причина кашля – острые респираторные заболевания. В начале заболевания кашель сухой, навязчивый, связанный с раздражением слизистой различными патогенами. Далее возникает влажный кашель с отхождением секрета различного характера. У детей раннего возраста острые эпизоды кашля чаще всего возникают на фоне вирусных инфекций верхних дыхательных путей. Преимущественно в младшем школьном возрасте частота таких инфекций доходит до нескольких эпизодов в год. Длительность кашля на фоне инфекций верхних дыхательных путей обычно составляет от 7 до 10 дней. У часто болеющих детей его продолжительность может составлять от двух до пяти недель. Затяжной кашель может быть постоянным или возникать периодически, может возникать при изменении положения тела или

провоцироваться физической нагрузкой, смехом, плачем ребенка, воздействием холодного воздуха, поэтому может создаваться впечатление, что дети младшего возраста кашляют непрерывно [4, 5]. Хронический кашель верифицируется в случае, если он длится более 8 нед. [6].

По характеру кашель может быть продуктивным – с выделением секрета и непродуктивным – сухим. Для рационального выбора препарата необходимо определить истинную причину кашля на основании анамнеза, физикального осмотра и при необходимости применить дополнительные инструментальные/лабораторные методы исследования.

Бронхиальный секрет состоит из двух слоев – жидкого (золь) и нерастворимого (гель). Золь покрывает апикальные поверхности мукоцилиарных клеток и обволакивает непосредственно слизистую оболочку трахеобронхиального дерева.

Мукоцилиарный транспорт является важнейшим механизмом, благодаря которому обеспечивается санация дыхательных путей, он является одним из основных механизмов системы местной защиты органов дыхания и обеспечения барьерной, иммунной и очистительной функций респираторного тракта. В условиях возникновения воспалительных процессов в дыхательных путях и нарушения мукоцилиарного клиренса кашель остается единственным эффективным механизмом санации трахеобронхиального дерева.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ КАШЛЯ

Лекарственная терапия направлена на облегчение эвакуации мокроты из дыхательных путей. Обоснованными являются мероприятия по улучшению дренажной функции бронхов за счет нормализации реологических свойств бронхиального секрета и восстановления мукоцилиарного клиренса. Быстрое начало лечения не только облегчит отделение вязкого секрета, но и устранил один из важных факторов обратимой бронхиальной обструкции, уменьшит вероятность микробной колонизации дыхательных путей [7].

Основные группы препаратов, которые применяются в терапии кашля: муколитики (классические – (ацетилцистеин, эрдостеин), пептидные (дорназа альфа, другие ферменты)), мукорегуляторы (карбоцистеин, карбоцистеина лизин), мукокинетики (бромгексин, амброксол), отхаркивающие (секреторные средства, гипертонические растворы, гвайфенезин, фитопрепараты), комбинирован-

ные средства (Гвайфенезин + сальбутамол + бромгексин). Наиболее часто используемые муколитические препараты разжижают мокроту в результате прямого действия компонентов на трахеобронхиальный секрет и/или слизистую респираторного тракта. Ацетилцистеин представляет собой N-производное природной аминокислоты цистеин. Действие препарата обусловлено сульфгидрильной группой в составе молекулы, посредством которой осуществляется расщепление дисульфидных связей гликопротеидов, за счет чего снижается вязкость мокроты. Карбоцистеин активирует сиаловую трансферазу, что, в свою очередь, стимулирует синтез менее вязкого муцина в бокаловидных клетках и оптимизирует соотношение кислых/нейтральных сиаломукоидов [8–10]. Благодаря этому между слоем вязкой, патологической слизи и слизистой оболочкой образуется слой слизи с нормальными реологическими свойствами. Именно эта слизь контактирует с ресничками мерцательного эпителия, которые вытесняют вверх густую слизь. Это создает условия для нормализации мукоцилиарного клиренса [11, 12] и повышает выживаемость реснитчатого эпителия. Бромгексин и его активный метаболит амброксол обладают секретолитическим и секретомоторным действием за счет стимуляции выработки альвеолярного и бронхиального сурфактанта, нейтральных мукополисахаридов, деполимеризации кислых мукополисахаридов.

Кроме кашля, который возникает во время самого заболевания, в настоящее время в некоторых источниках говорится об остром поствирусном кашле. Вероятно, в патогенезе возникновения этой разновидности кашля основную роль играет взаимосвязь корковой нейронной сети, сенсорная иннервация глотки, механическая стимуляция дыхательных путей и медиаторы воспаления, находящиеся в стекающей по задней стенке глотки слизи (феномена позыва к кашлю) [13]. Для купирования данной разновидности кашля часто используют средства, содержащие натуральные компоненты.

РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ КАШЛЯ

На протяжении длительного времени фитопрепараты считаются эффективными и безопасными средствами для облегчения кашля. Препараты на растительной основе содержат биологически активные вещества, которые включаются в обменные процессы организма более естественным путем, в отличие от синтетических аналогов. Фармакодинамика биологических препаратов определяется содержанием в них активных веществ, таких как эфирные масла, сапонины, флавоноиды и т. п. Несмотря на то что многие лекарственные средства получают из растений, существует определенная разница между введением чистого химического вещества и того же химического вещества в растительной матрице. Это обусловлено тем, что сложная природная матрица богата многочисленными питательными веществами и фитохимическими веществами, которые могут влиять на ее биодоступность и биологическую активность [14, 15].

Лекарственные растения оказывают комплексное воздействие за счет разных терапевтических эффектов отдельных компонентов. Среди препаратов от кашля растительного происхождения наибольшее распространение получили средства, оказывающие рефлекторное действие, которые состоят из нескольких компонентов. Это препараты, в состав которых входят компоненты мать-и-мачехи, подорожника, аниса, солодки, алтея, тимьяна, термопсиса и др. За счет алкалоидов, входящих в состав этих растений, усиливается моторная функция бронхов, отхаркивание происходит за счет активации гастро-пульмонального рефлекса, усиления перистальтики бронхов и повышения активности мерцательного эпителия [16].

Интерес к народным средствам (фитопрепараты и мед) в педиатрии сохраняется, продолжается изучение механизмов воздействия на воспалительные процессы при респираторных инфекциях. В педиатрических рандомизированных контролируемых исследованиях получены данные об эффективности меда, одном многокомпонентном продукте, содержащем *Plantago lanceolata*, гринделию робусту, бессмертник итальянский и мед [17, 18], и пеларгонии сидовидной в отношении кашля. Другая группа веществ, включая глицерин и изолированные природные соединения, могут помочь справиться с кашлем, но у детей по-прежнему отсутствуют убедительные доказательства [14].

К широко используемым препаратам в педиатрической практике при кашле относится Геделикс. Основное действующее вещество – экстракт листьев плюща обыкновенного. Препараты экстракта листьев плюща обыкновенного продаются во всем мире для лечения различных заболеваний дыхательной системы, сопровождающихся секрецией мокроты, симптоматического лечения хронических воспалительных заболеваний бронхов и острого воспаления дыхательных путей, сопровождающихся кашлем [19]. Листья плюща обыкновенного обладают выраженным свойством разжижать мокроту, выделяемую из бронхов. Он также мягко расширяет просвет бронха. Все это способствует отхождению мокроты и облегчает дыхание.

Экстракт листьев плюща обыкновенного имеет комплексный состав: он содержит сапонины, флавоноиды, гликозиды, а также компоненты эфирных масел. Благодаря своему составу он обладает несколькими эффектами: отхаркивающим, обусловленным секретолитическим и муколитическим действием, а также спазмолитическим, основанным на повышении чувствительности β_2 -адренорецепторов клеток гладкой мускулатуры бронхов к эндогенной и экзогенной стимуляции, снижении уровня внутриклеточного кальция и релаксации бронхов [16, 20]. Кроме того, наличие сапонинов плюща усиливает перистальтику бронхиол и ускоряет продвижение мокроты из нижних отделов дыхательных путей, тем самым улучшая ее эвакуацию.

На сегодняшний день эффективность препарата Геделикс показана более чем в 20 клинических исследованиях [21, 22], в основном у детей, страдающих инфек-

циями верхних дыхательных путей. Большинство из них были проведены как неконтролируемые открытые постмаркетинговые исследования, некоторые из них были рандомизированные плацебо-контролируемые.

Во всех исследованиях оценивались объективные и субъективные параметры эффективности (аускультативные и спирометрические параметры, такие как жизненная емкость, форсированная жизненная емкость и объем форсированного выдоха в 1 с). В некоторых исследованиях пациентов просили заполнять дневники с ежедневными оценками, например, частоты кашля, характера мокроты и наличия одышки. Большинство исследований проводилось с использованием препаратов, содержащих сухой экстракт листьев плюща EA 575® в качестве активного ингредиента [19, 21].

Одно из таких исследований было направлено на получение дополнительных данных о применении сиропа от кашля, содержащего экстракт листьев плюща EA 575®, путем оценки его эффективности и безопасности у детей и взрослых с симптомами острого бронхита. В качестве препарата сравнения был выбран ацетилцистеин (АСС). Исследование проводилось в 25 медицинских учреждениях по всей Швейцарии в качестве проспективного открытого неинтервенционного исследования [19]. Было включено 139 пациентов, из них 30 детей в возрасте с 6 до 17 лет, которые были разделены на 2 группы: 118 пациентов получали экстракт плюща EA 575® и 21 ребенок – АСС. Критерием включения являлся острый бронхит, вызванный вирусной инфекцией, и другие острые воспалительные заболевания дыхательных путей. Продолжительность симптомов не отличалась в обеих группах. Результаты исследования показывают, что экстракт листьев плюща может быть эффективной альтернативой ацетилцистеину в отношении улучшения дыхательной функции у детей и взрослых при несколько лучшей оценке эффективности [19].

В другом исследовании была показана эффективность фитопрепарата, содержащего экстракт листьев плюща, применяемого два раза в день у детей с продуктивным кашлем, также была отмечена удовлетворенность лечением родителей [1]. Многоцентровое обсервационное исследование было проведено 268 врачами, работающими в сфере первичной медико-санитарной помощи. В него были включены 5 162 ребенка, которые лечились фитопрепаратом, содержащим экстракт листьев плюща. У 75,7% продуктивный кашель был интенсивным, у 61,6% он возникал ночью, у 49,8% кашель был очень частым (несколько раз в час), а у 62,7% – значительно влиял на качество жизни. Чаще всего сироп, содержащий экстракт листьев плюща обыкновенного, использовался дважды в день в возрастных дозировках [19].

Во всей исследуемой группе и в подгруппах с диагнозом *вирусные и бактериальные инфекции верхних дыхательных путей и бронхит* процент детей, у которых

кашель был оценен как интенсивный, очень частый (несколько раз в час), ночной кашель, а также связанный с повседневной деятельностью, был значительно снижен ($p < 0,001$). 68,2% родителей были очень довольны терапевтическим эффектом фитотерапии, а 96,7% родителей готовы были применять этот препарат в случае повторения продуктивного кашля у ребенка.

Использование фитотерапии, содержащей экстракт листьев плюща обыкновенного, применяемой два раза в день, может быть хорошей альтернативой существующим терапевтическим схемам при лечении продуктивного кашля у детей. Эта рекомендация подтверждается эффективностью, сопоставимой с другими лекарственными средствами, и высоким уровнем удовлетворенности пациентов и их родителей от его применения [1, 20, 23].

Геделикс является безрецептурным препаратом и доступен в формах капли для приема внутрь (50 мл) и сироп (100 мл). Данный препарат может назначаться детям начиная с 2 лет (капли для приема внутрь) или с рождения (сироп от кашля) [23]. В упаковке препарата 100 мл находится мерная ложечка, в упаковке 200 мл – мерный шприц, 1 мерная ложечка или 1 мерный шприц соответствует 5 мл. Наличие мерного шприца в упаковке облегчит дозирование и минимизирует риск передозировки, что особенно важно в педиатрической практике. Кроме того, Геделикс® за счет отсутствия в составе спирта и сахара может применяться у детей с раннего возраста и у пациентов с сахарным диабетом. Длительность применения препарата зависит от тяжести заболевания, но должна составлять не менее 7 дней¹ [23].

ВЫВОДЫ

Кашель, являющийся одним из самых частых симптомов у детей, ухудшающий качество жизни и способный стать причиной серьезных осложнений, требует дифференцированного подхода к патогенетическому подбору фармакотерапии. Лечение направлено на изменение реологических свойств секрета и увеличение эффективности кашля. Хорошая сочетаемость препаратов растительного происхождения с другими лекарственными средствами, в т. ч. с антибиотиками, позволяет использовать их не только как средства монотерапии, но и в комбинированной терапии для лечения кашля у детей [16, 24–26]. Применение лекарственных средств на основе растительного сырья, особенно для терапии кашля, является очень перспективным вследствие как исторических традиций, так и реально существующей научной базы, доказывающей их эффективность и безопасность.



Поступила / Received 12.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 28.01.2022
Принята в печать / Accepted 30.01.2022

¹ Инструкция по применению препарата Геделикс®. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_901.htm.

Список литературы / References

- Olszanecka-Glinianowicz M., Doniec Z., Schönknecht K., Almgren-Rachtan A. The herbal medicine containing of ivy leaf dry extract in the treatment of productive cough in children. *Wiad Lek.* 2020;73(4):668–673. <https://doi.org/10.36740/WLek202004108>.
- Marseglia G.L., Manti S., Chiappini E., Brambilla I., Caffarelli C., Calvani M. et al. Acute cough in children and adolescents: a systematic review and a practical algorithm by the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021;49(2):155–169. <https://doi.org/10.15586/aei.v49i2.45>.
- De Blasio F., Dicpinigaitis P.V., Rubin B.K., De Danieli G., Lanata L., Zanasi A. An observational study on cough in children: epidemiology, impact on quality of sleep and treatment outcome. *Cough*. 2012;8(1):1. <https://doi.org/10.1186/1745-9974-8-1>.
- Астафьева Н.Г., Геппе Н.А., Кобзев Д.Ю. *Природная сила растений при лечении кашля. От эмпирического использования к доказательной медицине.* М.: Медиа Сфера; 2017. 68 с.
- Astafyeva N.G., Geppe N.A., Kobzev D.Yu. *Natural strength of plants in the treatment of coughing. From empirical use to evidencebased medicine.* Moscow: Media Sphere; 2017. 68 p. (In Russ.)
- Геппе Н.А., Снеговская М.Н. Вопросы дифференциальной диагностики и терапии кашля у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2006;(2):19–22.
- Geppe N.A., Snegotskaya M.N. Questions of differential diagnosis and cough therapy in children. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2006;(2):19–22. (In Russ.)
- Weinberger M., Fischer A. Differential diagnosis of chronic cough in children. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(2):95–103. <https://doi.org/10.2500/aarp.2014.35.3711>.
- Захарова И.Н. (ред.). *Актуальные вопросы педиатрии.* М.: Ре Медиа; 2021. 216 с.
- Zakharova I.N. (ed.). *Current pediatric issues.* Moscow: Re Media; 2021. 216 p. (In Russ.)
- Торшин И.Ю., Громова О.А. 25 мгновений молекулярной фармакологии. Иваново: А-Гриф; 2012, 684 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19561170>.
- Torshin I.Yu., Gromova O.A. *25 moments of molecular pharmacology.* Ivanovo: A-Grif; 2012, pp. 684 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19561170>.
- Денисова А.Р., Максимов М.Л. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, современный взгляд на лечение. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2018;(11):99–103. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_etiologiya_dagnostika_sovremennyy_vzglyad_na_lechenie/#ixzz7JZN5r63M.
- Denisova A.R., Maksimov M.L. Acute respiratory viral infections: etiology, diagnosis, modern view of treatment. *RMJ. Medical Review*. 2018;(11):99–103. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_etiologiya_dagnostika_sovremennyy_vzglyad_na_lechenie/#ixzz7JZN5r63M.
- Колосова Н.Г. Кашель у детей. Диагностика и подходы к терапии. *РМЖ.* 2018;(10):40–43. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Kashely_u_detey_Diagnostika_i_podhody_k_terapii/#ixzz7JZNzYjRN.
- Kolosova N.G. Cough in children. Diagnosis and approaches to therapy. *RMJ.* 2018;(10):40–43. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Kashely_u_detey_Diagnostika_i_podhody_k_terapii/#ixzz7JZNzYjRN.
- Самсыгина Г.А. Современное лечение острых респираторных заболеваний у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2013;(3):38–42. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/329/2013_3_3697.pdf.
- Samsygina G.A. Modern treatment of acute respiratory infections in children. *Pediatrics.* 2013;(3):38–42. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/329/2013_3_3697.pdf.
- Денисова А.Р., Дронов И.А. Муколитический препарат ацетилцистеин в педиатрической практике: мифы и реальность. *Практика педиатра.* 2014;(6):20–25. Режим доступа: <https://medi.ru/docplus/j01141220.htm.pdf>.
- Denisova A.R., Dronov I.A. Mucolytic drug acetylcysteine in pediatric practice: myths and reality. *Pediatric Practice.* 2014;(6):20–25. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/docplus/j01141220.htm.pdf>.
- Cheng J., Mackie A., Chang A.B., Grimwood K., Scott M., King A. et al. Medication and healthcare use, parent knowledge and cough in children: a cohort study. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(7):2345–2354. <https://doi.org/10.1002/ppul.25424>.
- Murgia V., Ciprandi G., Votto M., De Filippo M., Tosca M.A., Marseglia G.L. Natural remedies for acute post-viral cough in children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021;49(3):173–184. <https://doi.org/10.15586/aei.v49i3.71>.
- Wagner L., Cramer H., Klose P., Lauche R., Gass F., Dobos G., Langhorst J. Herbal medicine for cough: a systematic review and meta-analysis. *Forsch Komplex.* 2015;22:359–368. <https://doi.org/10.1159/000442111>.
- Денисова А.Р. Подходы к терапии кашля у детей. *Медицинский совет.* 2020;(1):64–69. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-64-69>.
- Denisova A.R. Approaches to the treatment of cough in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(1):64–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-64-69>.
- Abuelgasim H., Albury C., Lee J. Effectiveness of honey for symptomatic relief in upper respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med.* 2021;26(2):57–64. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111336>.
- Oduwale O., Udoh E.E., Oyo-Ita A., Meremikwu M.M. Honey for acute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4(4):CD007094. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007094.pub5>.
- Krutttschnitt E., Wegener T., Zahner C., Henzen-Bücking S. Assessment of the Efficacy and Safety of Ivy Leaf (*Hedera helix*) Cough Syrup Compared with Acetylcysteine in Adults and Children with Acute Bronchitis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020;2020:1910656. <https://doi.org/10.1155/2020/1910656>.
- Малахов А.Б., Шахназарова М.Д., Фарбер И.М., Великорецкая М.Д., Шишов А.Я. Современные фитопрепараты в комплексном лечении респираторных заболеваний у детей. *Лечебное дело.* 2016;(2):22–27. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-fitopreparaty-v-kompleksnom-lechenii-respiratornyh-zabolevaniy-u-detey/viewer>.
- Malakhov A.B., Shakhnazarova M.D., Farber I.M., Velikoretskaya M.D., Shishov A.Ya. Modern herbal remedies for the treatment of acute respiratory infections in children. *Lechebnoe Delo.* 2016;(2):22–27. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-fitopreparaty-v-kompleksnom-lechenii-respiratornyh-zabolevaniy-u-detey/viewer>.
- Schaefer A., Ludwig F., Giannetti B.M., Bulitta M., Wacker A. Efficacy of two dosing schemes of a liquid containing ivy leaves dry extract EA 575 versus placebo in the treatment of acute bronchitis in adults. *ERJ Open Research.* 2019;5(4):00019–2019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00019-2019>.
- Schaefer A., Kehr M.S., Giannetti B.M., Bulitta M., Staiger C. A randomized, controlled, double-blind, multi-center trial to evaluate the efficacy and safety of a liquid containing ivy leaves dry extract (EA 575®) vs. placebo in the treatment of adults with acute cough. *Pharmazie.* 2016;71(9):504–509. <https://doi.org/10.1691/ph.2016.6712>.
- Прожекина Ю. Растительные средства для лечения кашля: эффективность, доказанная веками. *Ремедиум.* 2019;(1–2):27–30. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-01-02-27-30>.
- Prozherina Yu. Herbal remedies for the treatment of cough: effectiveness proven for centuries. *Remedium.* 2019;(1–2):27–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-01-02-27-30>.
- Freire C., da Silva L., da Costa G., de Araújo Santos R., dos Santos L. Phytotherapy in pediatrics: the production of knowledge and practices in Primary Care. *Rev Bras Enferm.* 2018;71(1 Suppl.):637–645. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0436>.
- McIntyre E., Saliba A.J., Moran C.C. Herbal medicine use in adults who experience anxiety: a qualitative exploration. *Int J Qual Stud Health Well-being.* 2015;10:29275. <https://doi.org/10.3402/qhw.v10.29275>.
- Lucas S., Leach M., Kumar S. Complementary and alternative medicine utilisation for the management of acute respiratory tract infection in children: a systematic review. *Complement Ther Med.* 2018;37:158–166. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.03.001>.

Информация об авторах:

Колосова Наталья Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1; kolosovan@mail.ru

Денисова Вероника Дмитриевна, к.м.н., врач отделения пульмонологии Университетской детской клинической больницы, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1; Veronikad_91@list.ru

Денисова Анита Робертовна, к.м.н., ассистент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1; anita_d@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); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1; iring@rambler.ru

Седова Алена Юрьевна, ординатор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1; khiger.a@mail.ru

Information about the authors:

Natalia G. Kolosova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Children's Diseases of the Clinical Institute of Children's Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; kolosovan@mail.ru

Veronika D. Denisova, Cand. Sci. (Med.), Doctor of the Pulmonology Department of the University Children's Clinical Hospital, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; Veronikad_91@list.ru

Anita R. Denisova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Children's Diseases of the Clinical Institute of Children's Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; anita_d@mail.ru

Irina V. Grebeneva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Pulmonology Department of the University Children's Clinical Hospital, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; iring@rambler.ru

Alyona Yu. Sedova, Resident of the Department of Children's Diseases of the Clinical Institute of Children's Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; khiger.a@mail.ru

Клинико-микробиологическое обоснование использования растительного препарата у детей с ринофарингитом

О.Е. Челпаченко¹, Е.И. Данилова^{2✉}, danilowa@list.ru, И.Н. Чайникова^{1,2}, А.В. Бекпергенова¹, Т.А. Бондаренко¹, В.В. Суменко²

¹ Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН; 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11

² Оренбургский государственный медицинский университет; 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6

Резюме

Введение. Работа включает результаты клинико-микробиологических исследований, определяющих целесообразность использования растительного препарата EPS® 7630 для лечения ринофарингита (РФ) у детей. Во введении представлен краткий обзор литературных данных о роли микробного фактора и важном вкладе дисбиотических нарушений микрофлоры верхних дыхательных путей в развитие РФ. Обозначена роль персистентных свойств условно-патогенных микроорганизмов (УПМ): способность к биопленкообразованию (БПО) и инактивация лизоцима (антилизоцимная активность – АЛА) в качестве дисбиотических маркеров РФ, которые создают условия для рецидивов и хронизации заболевания, снижают эффективность антимикробной терапии.

Цель работы – доказать клинико-микробиологическое обоснование эффективности использования EPS® 7630 в лечении РФ у детей.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 79 детей в возрасте от 3 до 15 лет: 1-я группа – 43 ребенка, которым проводилось лечение, включающее, наряду с традиционным лечением, препарат EPS® 7630, 2-я группа (сравнения) – 36 детей, не получавших тестируемый препарат. Микробиологическое исследование проводилось путем взятия мазков из зева и носа до и после лечения; БПО и АЛА определяли по методикам О.В. Бухарина и др. (1999).

Результаты. Проведенные клинические исследования установили сокращение сроков купирования основных симптомов РФ (кашель, ринит, боли в горле, лихорадка) у детей, получавших лечение EPS® 7630 относительно группы сравнения. Микробиологические исследования микроорганизмов, выделенных из носоглотки детей с РФ, выявили способность EPS® 7630 подавлять факторы персистенции бактерий (БПО и АЛА) на 60% и более от исходного уровня.

Выводы. Полученные данные раскрывают один из механизмов антимикробного действия EPS® 7630, заключающийся в подавлении персистентного потенциала УПМ и регулирующем влиянии препарата на микробиоценоз верхних дыхательных путей. Доказана клиническая и микробиологическая эффективность использования EPS® 7630 при лечении РФ у детей.

Ключевые слова: EPS® 7630, микробиоценоз верхних дыхательных путей, факторы персистенции, ринофарингит, лечение, дети

Для цитирования: Челпаченко О.Е., Данилова Е.И., Чайникова И.Н., Бекпергенова А.В., Бондаренко Т.А., Суменко В.В. Клинико-микробиологическое обоснование использования растительного препарата у детей с ринофарингитом. *Медицинский совет.* 2022;16(1):65–75. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-65-75>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and microbiological rationale for the use of a herbal preparation in children with rhinopharyngitis

Olga E. Chelpachenko¹, Elena I. Danilova^{2✉}, danilowa@list.ru, Irina N. Chaynikova^{1,2}, Anastasia V. Bekpergenova¹, Taisia A. Bondarenko¹, Vladimir V. Sumenko²

¹ Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of RAS; 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia

² Orenburg State Medical University; 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia

Abstract

Introduction. The work includes the results of clinical and microbiological studies that determine the feasibility of using the herbal preparation EPS® 7630 for the treatment of rhinopharyngitis (RF) in children. The introduction provides a brief review of the literature data on the role of the microbial factor and the important contribution of dysbiotic disorders of the URT microflora in the development of the Russian Federation. The purpose of persistent properties of opportunistic microorganisms (UPM) is outlined: the ability to biofilm formation – BPO and inactivation of lysozyme – ALA as dysbiotic markers of RF, which create conditions for relapses and chronicity of the disease, reduce the effectiveness of antimicrobial therapy.

Goal. The aim of the work was the clinical and microbiological substantiation of the effectiveness of using EPS® 7630 in the treatment of RF in children.

Materials and methods. The study involved 79 children aged 3 to 15 years. 1st group – 43 children who received treatment, including, along with traditional treatment, the drug Umckalor EPS® 7630, 2nd group (comparison) – 36 children who did not

receive the tested drug. Microbiological examination was carried out by taking swabs from the pharynx and nose before and after treatment; BPO and ALA were determined according to the methods of Bukharin O.V. et al. (1999).

Results. Conducted clinical studies have established a reduction in the timing of relief of the main symptoms of RF (cough, rhinitis, sore throat, fever) in children treated with EPS® 7630 compared to the comparison group. Microbiological studies of microorganisms isolated from the nasopharynx of children with RF revealed the ability of EPS® 7630 to suppress bacterial persistence factors (BPO and ALA) by 60% or more from the initial level.

Conclusions. The data obtained reveal one of the mechanisms of the antimicrobial action of EPS® 7630, which consists in suppressing the persistent potential of UPM and regulating the effect of the drug on the microbiocenosis of the URT. The clinical and microbiological efficacy of using EPS® 7630 in the treatment of RF in children has been proven.

Keywords: EPS® 7630, URT microbiocenosis, persistence factors, rhinopharyngitis, treatment, children

For citation: Chelpachenko O.E., Danilova E.I., Chaynikova I.N., Bekpergenova A.V., Bondarenko T.A., Sumenko V.V. Clinical and microbiological rationale for the use of a herbal preparation in children with rhinopharyngitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(1):65–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-65-75>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ринофарингит (РФ) является одним из обязательных компонентов респираторного синдрома, сопровождающего острые респираторные заболевания (ОРИ), и является отдельной нозологической формой в структуре острых и хронических заболеваний лор-органов. Среди ОРИ острый РФ у детей составляет около 70% всех заболеваний и представляет собой острое воспаление слизистой оболочки носовых ходов, глотки и лимфоидных элементов задней стенки глотки [1]. Хронический РФ занимает ведущее место (более 70% обращений) в амбулаторной практике врачей – оториноларингологов [2]. Ведущим этиологическим фактором РФ являются вирусы, на долю которых приходится до 90% всех заболеваний у детей, причем до 40% всех вирусных заболеваний респираторного тракта вызывается риновирусами, реже – вирусами парагриппа 1, 2 и 3-го типа, вирусами гриппа А и В, коронавирусами, риносинтициальным вирусом, еще реже – энтеровирусами, аденовирусами, пикорнавирусами и реовирусами. Бактерии в качестве этиологического фактора определяются приблизительно в 10% случаев при острых формах РФ (преимущественно хламидии и микоплазмы), многократно возрастая при хронических вариантах заболевания (наиболее часто встречаются анаэробные бактерии: бактероиды, пептострептококки, фузобактерии и коринобактерии) [1].

Высокая частота инфекционно-воспалительных процессов носоглоточной области во многом обусловлена анатомо-физиологическими особенностями данной экологической ниши. Полость носа и глотки выстлана многорядным цилиндрическим мерцательным эпителием с вкраплениями бокаловидных клеток, секретирующих слизь, и трубчато-альвеолярных разветвленных желез, продуцирующих серозный или серозно-слизистый секрет, который через выводные протоки выходит на поверхность слизистой оболочки полости носа. Нормальное состояние защиты слизистой оболочки носа и глотки обеспечивается взаимодействием ресничек клеток мерцательного эпителия, осуществляющих транспортную функцию, вязкостью слизи (слой гель), продуцируемой

бокаловидными клетками, и серозной жидкостью (слой золь), вырабатываемой железами слизистой оболочки респираторного тракта. В условиях нормально функционирующего мукоцилиарного транспорта микроорганизмы не имеют возможности для достаточно длительного контакта с клетками эпителия. Вирусы являются одним из основных агентов, повреждающих слизистую оболочку респираторного тракта. При проникновении вирусов через слой слизи в эпителиоциты начинается их интенсивное размножение, приводящее к гибели клетки, что способствует нарушению функции мерцательного эпителия. Нарушение дренажной функции эпителия слизистой верхних дыхательных путей (ВДП) ведет к инфекционно-воспалительным осложнениям со стороны нижних дыхательных путей (НДП) за счет присоединения бактериальной флоры [3].

В настоящее время доказанным является положение о роли микробиома ВДП в респираторном здоровье. Существует концепция единства дыхательных путей (United Airways Disease), согласно которой ВДП и НДП считаются единой морфологической и функциональной единицей [4]. Анатомические особенности строения дыхательных путей (короткое расстояние от ноздрей до альвеол – 0,5 м, отсутствие каких-либо физических барьеров при открытой гортани) обеспечивают быструю микробную иммиграцию из ВДП в НДП [5].

Наряду с дренажной функцией респираторного тракта важная роль в сохранении респираторного здоровья принадлежит колонизационной резистентности, обеспечиваемой нормальной микробиотой слизистых оболочек дыхательных путей [6].

Микробиота носоглотки рассматривается как детерминанта для распространения инфекции на НДП. Сравнительные исследования метагенома носоглотки здоровых детей выявили отличия от взрослых индивидуумов по распределению удельных весов основных бактериальных типов: *Proteobacteria* (64%), *Firmicutes* (21%), *Bacteroidetes* (11%), *Actinobacteria* (3%), *Fusobacteria* (1,4%) [7]. Авторы считают, что микробиом ВДП изменяется с возрастом, в т. ч. и за счет увеличения видового разнообразия микроорганизмов. В верхних

отделах респираторного тракта детей выявлено доминирование следующих представителей: *Prevotella*, *Veillonella* и *Streptococcus* [7]. Кроме того, у здоровых детей могут обнаруживаться микроорганизмы рода *Chlamydia*. На глоточных миндалинах детей часто выявляется персистенция бактерий рода *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Haemophilus*, *Fusobacterium*, *Moraxella*, *Prevotella*, реже *Pseudomonas* и др. [8]. Изучение микробиома носоглотки у детей первого года жизни выявило наличие колонизации слизистой ВДП бактериями рода *Staphylococcus* или *Corynebacterium*, после года – стабильная колонизация *Alloicoccus* или *Moraxella*. Установлено, что вирусы инициируют преходящие вторжения *Streptococcus*, *Moraxella* или *Haemophilus*. Микробиота ВДП у детей по количественным характеристикам и составу приближается к параметрам взрослых в возрасте 5–8 лет [5]. Необходимо отметить, что при всех заболеваниях ВДП, включая РФ, характер микробиоты существенно изменяется [9].

Несомненно, важным фактором, способствующим более частому развитию острого и хронического РФ в детском возрасте, являются незрелость иммунной системы в целом и в частности местного иммунитета, снижение способности организма к выработке интерферонов, снижение содержания *slgA*, лизоцима [10]. В то же время доказана важная роль нормальной микробиоты ВДП в формировании и поддержании мукозального иммунитета респираторного тракта. За последние годы получено множество экспериментальных и клинических данных, подтверждающих иммуномодулирующее действие представителей нормальной микробиоты: регуляция развития центральных и периферических органов иммунной системы; стимуляция фагоцитарной активности макрофагов, выработки интерферонов, иммуноглобулинов, лизоцима; регуляция синтеза цитокинов, функциональной активности Т- и В-лимфоцитов. Таким образом, очевидно, что при уменьшении количества нормальной микробиоты и изменении ее состава на слизистых оболочках снижается ее иммунорегулирующая функция, что ведет к развитию иммунного дисбаланса на слизистых оболочках, а вместе с тем и невозможности формирования адекватного иммунного ответа. Поэтому обеспечение колонизационной резистентности является одной из важнейших функций нормобиоты слизистых оболочек ВДП [6].

В настоящее время доказано, что дисбиоз слизистой ВДП сопровождается изменением ряда биологических свойств условно-патогенных микроорганизмов (УПМ), в т. ч. их персистентного потенциала, обеспечивающего длительное выживание представителей микрофлоры в организме хозяина. К факторам персистенции относятся: способность УПМ к биопленкообразованию (БПО), способность инактивировать лизоцим (антилизозимная активность – АЛА), антииммуноглобулиновая активность, способность инактивировать лактоферрин и т. д. [11]. Как известно, около 80% хронических и рецидивирующих микробных инфекций у человека вызываются микроорганизмами с высокой способностью к образованию биопленок, особенно из группы УПМ [12, 13]. Биопленки – это высокоструктурированные ассоциации микроорга-

низмов, которые позволяют УПМ выживать в присутствии высоких концентраций антибиотиков [14], а также обеспечивают их высокую устойчивость к факторам иммунной защиты хозяина и механизмам клиренса, что создает условия, препятствующие элиминации биопленочных микроорганизмов [15, 16]. Одним из базовых универсальных свойств УПМ является их способность инактивировать лизоцим – один из наиболее распространенных защитных субстратов хозяина. АЛА встречается у большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также дрожжеподобных грибов. Она рассматривается в качестве диагностически значимого маркера персистенции [11]. Многочисленные клинко-микробиологические исследования показали возможность использования персистентных свойств микроорганизмов (способность к БПО, АЛА) в качестве биомаркера для отбора эффективных лекарственных препаратов, направленных на снижение персистентных свойств микроорганизмов. Доказано, что изменение персистентного потенциала микробов в сторону снижения уровня выраженности признаков способствует элиминации патогенов из биотопа ВДП. Напротив, их увеличение ведет к формированию хронических форм заболевания. В связи с этим целесообразно проведение поиска лекарственных препаратов, способных регулировать персистенцию микроорганизмов [11].

Для лечения РФ традиционно используются антимикробные препараты, которые, с одной стороны, не всегда достаточно эффективны ввиду наличия феномена антибиотикорезистентности, с другой – обладают рядом нежелательных побочных эффектов от их применения.

В этой связи перспективным представляется альтернативное использование препаратов растительного происхождения, которые получают исключительно из растительного сырья, трав, целого растения или экстракта из него с сохранением всего комплекса активных веществ, а не выделения одного. Фитотерапия отличается своей безопасностью, удобством в применении, фармакологической активностью [17]. Одним из современных представителей фитопрепаратов является препарат Умкалор (Доктор Вильмар Швабе ГмБХ & Ко. КГ, Германия). Основа этого препарата – жидкий экстракт из корней пеларгонии сидовидной EPS® 7630 – вид южноафриканского рода *Pelargonium* семейства гераниевых (синоним – *Umckaloabo*®), предназначенный для лечения инфекций дыхательных путей и лор-органов. Общее название *umckaloabo* представляет собой зулусское слово, описывающее сильный кашель. Экстракты *Pelargonium sidoides* успешно применяются в современной фитотерапии для лечения воспалительных заболеваний дыхательных путей, в т. ч. и у детей: острый бронхит, астма, синусит, тонзиллофарингит и др. [18–20]. Использование Умкалора в клинической практике обуславливают следующие доказанные эффекты препарата: антимикробный (антивирусный, антибактериальный, антимикотический и антипротозойный) [21–25], иммуномодулирующий [21, 26, 27], противовоспалительный [28], улучшение дренажной функции ВДП (муколитический, секретомоторный) [27].

EPS® 7630 содержит несколько активных веществ, включая высокоокисленные производные кумарина (например, умкалин) и олигомерные проантоцианидины (полифенолы, proanthocyanidins – PACN), которые составляют около 40% от общей сухой массы [29, 30]. Результаты исследований *in vitro* показывают, что биоактивные фитохимические компоненты пеларгонии могут не обладать прямым противомикробным действием. Возможный способ действия биоактивных компонентов пеларгонии заключается в модуляции взаимодействия бактерии-хозяина и фагоцитоза, а также в специфическом воздействии на факторы адгезии бактерий и вирусов, препятствующем связыванию микроорганизмов с рецепторами клеток-хозяев [26, 31–33], ингибируя ключевые ферменты патогенов и оказывая стимулирующий эффект на выработку клетками хозяина молекул-эффекторов с противомикробными свойствами, таких как оксид азота и интерфероны, тем самым нейтрализуя патогенные микроорганизмы [34]. Механизмы противомикробной защиты, опосредованные EPS® 7630, включают и мукокинетические эффекты [35]. Кроме того, *in vitro* показано, что EPS® 7630 способен контролировать инфекцию, вызванную *Candida albicans*, за счет увеличения окислительного взрыва в фагоцитах человека и оказывать фунгицидное действие в отношении *Cryptococcus neoformans* [36]. Более того, EPS® 7630 усиливал выработку оксида азота и экспрессию воспалительных цитокинов в макрофагах, инфицированных лейшманией [37, 38].

Антибактериальная активность *Pelargonium sidoides* в основном объясняется преимущественным воздействием PACN, которые также обладают антиоксидантными, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами [39–41]. PACN представляют собой конденсированные дубильные вещества, образованные из флаван-3-ольных единиц [42]. Эти соединения обладают целым рядом биологических свойств, включая противовоспалительную и антибактериальную активность [43]. Способность PACN подавлять воспаление связана как с сильными антиоксидантными, так и с ингибирующими свойствами в отношении металлопротеиназ [44, 45]. Антибактериальная эффективность достигается за счет предотвращения бактериальной адгезии и БПО [46]. Деструкция биопленки под влиянием PACN связана с их воздействием на N-ацилгомосерин лактон-опосредованное чувство кворума бактерий [47, 48]. Антиадгезивные свойства PACN реализуются через влияние на рецепторный аппарат клеточной поверхности [49] и через связывание липополисахаридов (ЛПС) [47]. Связывание ЛПС может привести к дестабилизации внешней мембраны бактерий, что сопровождается повышением проницаемости мембраны патогенов при участии лактоферрина, относящегося к защитным белкам врожденного иммунитета [50].

PACN обладают и противовирусным действием, взаимодействуя с вирусными белками и изменяя или ингибируя их структуру и функции [51]. В частности они оказывают противовирусное действие, ингибируя вирусные

белки, участвующие в их адгезии или высвобождении вируса [52–54], а также участвуют в ингибировании индуцированной вирусом аутофагии [55] и внутриклеточных сигнальных путей в клетках хозяина [56].

Нынешняя пандемия COVID-19 повысила интерес специалистов к лечению инфекций, вызванных коронавирусами человека (HCoV). В настоящее время зарегистрированы такие разновидности HCoVs, как HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E [57]. Новые бета-коронавирусы (β -CoVs), включающие коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и SARS-CoV-2, вызывают наиболее тяжелые респираторные синдромы. Вместе с тем сообщается о развитии опасных для жизни осложнений, таких как пневмонии, и в отношении других коронавирусов [58, 59]. Поскольку входными воротами для этой группы вирусов является эпителий ВДП, отмечается сходство в клинической картине инфекций, вызванных SARS-CoV-2 и другими HCoVs [60]. Установлена активность EPS® 7630 в отношении таких респираторных вирусов, как HCoV (HCoV-229E), вирус гриппа А (H1N1, H3N2), респираторно-синцитиальный вирус (RSV) и вирус парагриппа [32, 61]. В экспериментах на культуре клеток фитопрепарат EPS® 7630 ингибировал адгезию ВИЧ-1 к иммунным клеткам человека с последующим проникновением вируса в клетки [33]. Противовирусная активность EPS® 7630, обеспечиваемая преимущественно компонентами PACN, проявлялась и в подавлении репликации вируса гриппа А путем ингибирования активности гемагглютинаина и нейраминидазы [32]. Кроме того, в эпителиальных клетках бронхов человека EPS® 7630 снижал репликацию риновируса-16 за счет снижения экспрессии индуцибельной костимулирующей молекулы (Inducible T-cell costimulator – ICOS) и ее лиганда (ICOS ligand – ICOSL), а также поверхностного рецептора кальретикулина, в то время как уровни белков, обеспечивающих защиту хозяина (дефенсинов), были повышены [62]. В целом установлено, что EPS® 7630 значительно снижал адгезию различных вирусов к клеткам-хозяевам и предотвращал высвобождение вирусов из инфицированных клеток.

Как известно, помимо прямого антиоксидантного эффекта, проявляющегося предотвращением молекулярного повреждения тканей, вызванного свободными радикалами, антиоксидантные эффекты PACN проявляются и в индукции сигнальных каскадов, участвующих в механизмах врожденного иммунитета, предотвращении канцерогенеза и аутоиммунных расстройств [63].

Важной особенностью защитного эффекта PACN, входящего в состав *Pelargonium sidoides*, является то, что они не оказывают токсического действия на клетки хозяина. Например, исследование *in vivo*, проведенное на крысах, показало, что PACN нетоксичны для клеток слизистой оболочки желудка [64].

В недавнем экспериментальном исследовании установлен новый механизм защитного эффекта EPS® 7630 против бактериальной суперинфекции респираторного тракта путем индукции выработки эпителиальными

клетками ВДП антимикробных протеинов и секреции интерлейкина-22 (IL-22) и IL-17 Т-лимфоцитами [65].

Следовательно, доказано, что PACN в экстракте EPS® 7630 является активным ингредиентом в фармацевтических препаратах из корней *Pelargonium sidoides* с выраженным иммуномодулирующим, а также противовирусным эффектом [66–69].

В настоящее время EPS® 7630 является активным действующим веществом препарата Умкалор в жидкой форме и используется у детей в возрасте от одного года, подростков и взрослых для лечения инфекций дыхательных путей в различных странах.

В целом за последние годы проведено большое количество клинических испытаний фитопрепарата EPS® 7630 (Умкалора) для лечения острых инфекций дыхательных путей [67], доказана его высокая эффективность с обоснованием механизмов формирования установленных клинических эффектов. В систематических обзорах и метаанализах предоставлены убедительные доказательства того, что EPS® 7630 эффективен и хорошо переносится взрослыми, детьми и подростками с заболеваниями ВДП [20, 70–72].

Вместе с тем остаются малоизученными механизмы возможного воздействия компонентов экстракта *Pelargonium sidoides* на количественные и качественные свойства условно-патогенных микроорганизмов ВДП, включая персистентные свойства представителей микробиоты.

Учитывая вышеизложенное, **цель** нашего исследования – установить клинко-микробиологическую эффективность растительного препарата Умкалор EPS® 7630 путем определения его влияния на динамику клинических симптомов острого РФ у детей, а также на уровень персистентных свойств выделенных из носоглотки условно-патогенных микроорганизмов и возможность их регуляции данным фитопрепаратом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнялась на базе детской поликлиники Детской городской клинической больницы (Оренбург) и лаборатории инфекционной симбиологии Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН. Перед исследованием законные представители пациентов были ознакомлены и расписались в документе об информированном добровольном согласии на медицинское вмешательство в соответствии с гл. 4 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». В исследовании участвовали 79 детей (37 мальчиков и 42 девочки) в возрасте от 3 до 15 лет. Критерии включения в исследование: дети с диагнозами «острый РФ» и «обострение хронического РФ», подтвержденные результатами клинического и бактериологического обследований; возраст от 3 до 15 лет; подписанное информированное согласие родителей. Критерии исключения: возраст детей до 3 лет и старше 15 лет; любое хроническое соматическое заболевание. В зави-

симости от варианта лечения пациенты были разделены на две репрезентативные группы. 1-я группа (основная) – 43 ребенка, которым проводилось лечение, включающее, наряду с традиционными противовирусными и (или) антибактериальными препаратами, фитотерапевтическое средство Умкалор EPS® 7630, курс лечения составлял 10 дней. Детям старше 12 лет назначали по 20–30 капель 3 раза в сутки, детям от 6 до 12 лет – по 10–20 капель 3 раза в сутки, от 3 до 6 лет – по 5–10 капель 3 раза в сутки. 2-я группа (группа сравнения) состояла из 36 детей, получавших традиционное лечение, но без использования тестируемого препарата.

Всем детям проводилось клинко-лабораторное обследование: сбор анамнеза; клинический осмотр; лабораторные методы, включающие клинический и биохимический анализы крови; рентгенографию и компьютерную томографию легких по показаниям. Диагностику РФ проводили в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией (острый назофарингит) (2019). Бактериологическое исследование проводилось путем взятия мазков из зева и носа на исходном уровне и в конце лечения. Первичный посев проб клинического материала осуществляли количественными и качественными методами на питательные среды: 5%-й кровяной агар, желточно-солевой агар, среду Сабуро, агар Эндо, тиогликолевую среду (HiMedia, Индия), соответствующие современным требованиям. Идентификация выделенных чистых культур проводилась в соответствии с общепринятыми методами с использованием современных тест-систем фирмы Lachema (Чехия) и пластин биохимических, дифференцирующих энтеробактерии (ПБДЭ) и стафилококки (ПБДС) (Нижний Новгород). Для каждого микроорганизма, выделяемого в чистой культуре, определяли значение показателя микробной обсемененности (ПМО). Способность микроорганизмов к БПО определяли на микропланшетном ридере ELx 808 (BioTek, США) при длине волны 630 нм [73], оценивали в условных единицах (у. е.). Уровень АЛА микроорганизмов измеряли фотометрическим методом О.В. Бухарина и др. (1999) и выражали в мкг/мл оптической плотности (ОП) [74].

Критериями эффективности лечения служила динамика:

- клинических симптомов заболевания на фоне лечения: наличие проявлений синдрома интоксикации (лихорадка, головная боль, снижение аппетита, слабость, вялость) и катарального синдрома (затрудненное носовое дыхание, насморк, кашель, боль в горле);
- микробиологических параметров: снижение уровня персистентных свойств: показателей БПО и АЛА микроорганизмов, выделенных из носоглотки, более чем на 20% от исходного уровня.

Полученные результаты были статистически обработаны с помощью программного обеспечения STATISTICA 10. Анализ полученных данных проводился с помощью параметрических и непараметрических методов статистики с представлением средней арифметиче-

● **Таблица.** Сравнительная характеристика продолжительности клинических симптомов ринофарингита у детей исследуемых групп

● **Table.** Comparative analysis of the duration of clinical symptoms of rhinopharyngitis in children of the study groups

Клинические симптомы	Продолжительность симптомов (дни)		Достоверность различий (p)
	1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 36)	
Кашель	5,5 ± 0,5	≥ 8,3 ± 0,6	< 0,05
Ринит	7,2 ± 0,3	≥ 10,2 ± 1,3	< 0,05
Боли в горле	3,4 ± 0,6	5,9 ± 0,5	< 0,05
Лихорадка	2,2 ± 0,4	2,4 ± 0,6	> 0,05

Примечание. n – количество детей в исследуемых группах; продолжительность клинических симптомов отмечается в днях от начала заболевания; достоверность различий при $p < 0,05$.

ской (M), стандартной ошибки среднего (m). Для выявления статистически значимых различий в сравниваемых группах применялся непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Для оценки распределения качественных признаков в группах применялся частотный анализ. Межгрупповые различия при сравнении частот выявлялись по критерию χ^2 Пирсона. Величина ошибки первого рода (α) была установлена при $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты обеих групп обращались за медицинской помощью на 1–2-е сутки от начала заболевания с жалобами на выделения из носа слизистого характера, затруднение носового дыхания, кашель, боль в горле, температуру фебрильного или субфебрильного характера. Ежедневное клиническое обследование детей исследуемых групп в процессе лечения позволило оценить длительность течения основных симптомов заболевания, представленных в *табл.*

Приведенные в *табл.* данные свидетельствуют о положительных результатах на фоне применения препарата Умкалор у всех пациентов основной группы. Продолжительность таких симптомов, как кашель, ринит и боли в горле, достоверно сокращалась у детей, получавших наряду с традиционным лечением тестируемый препарат.

Результаты проведенных исследований микрофлоры слизистых оболочек носа и зева показали, что у большинства детей с РФ имело место выделение микроорганизмов: в количестве от 2 до 4 видов – у 72 из 79 пациентов ($91,1 \pm 3,2\%$), в моноварианте (один вид микроорганизмов) – у 7 детей ($8,9 \pm 3,2\%$). Частота встречаемости выделенной микрофлоры представлена следующими группами УПМ, являющихся как представителями нормобиоты ВДП, так и этиологически значимыми для развития РФ. Лидирующее место занимали *Staphylococcus aureus*, выделенные у 27 детей ($34,2 \pm 5,3\%$), и *Staphylococcus epidermidis* – у 11 ($13,9 \pm 3,9\%$); *Streptococcus pneumoniae* – у 17 ($21,5 \pm 4,6\%$), *Streptococcus viridans* – у 26 ($32,9 \pm 5,3\%$); *Haemophilus influenzae* – у 21 ($26,6 \pm 5,0\%$); дрожжеподобные грибы рода *Candida* высевались у 19 детей ($24,1 \pm 4,8\%$). Нередко у пациентов с РФ высевались и представители грамотрицательных энтеробактерий

(*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*) – у 15 детей ($19,0 \pm 4,4\%$). Типичные представители нормальной микробиоты ВДП у детей с РФ высевались реже: *Moraxella catarrhalis* – у 14 детей ($17,7 \pm 4,3\%$); микроорганизмы рода *Neisseria spp.* выделялись у 18 больных ($22,8 \pm 4,7\%$). Превалирование частоты высеваемости УПМ над представителями нормобиоты свидетельствует о наличии дисбиоза ВДП как одного из этиопатогенетических факторов в развитии РФ.

Важным этапом работы явилось определение персистентных свойств (БПО и АЛА) ряда микроорганизмов, выделенных из носоглотки детей с РФ, до и после лечения препаратом Умкалор в сравнительном аспекте с аналогичными показателями у детей группы сравнения (2-й). Результаты определения уровня БПО микроорганизмов, выделенных со слизистой носоглотки у детей с РФ до и после лечения препаратом Умкалор, представлены на *рис. 1*.

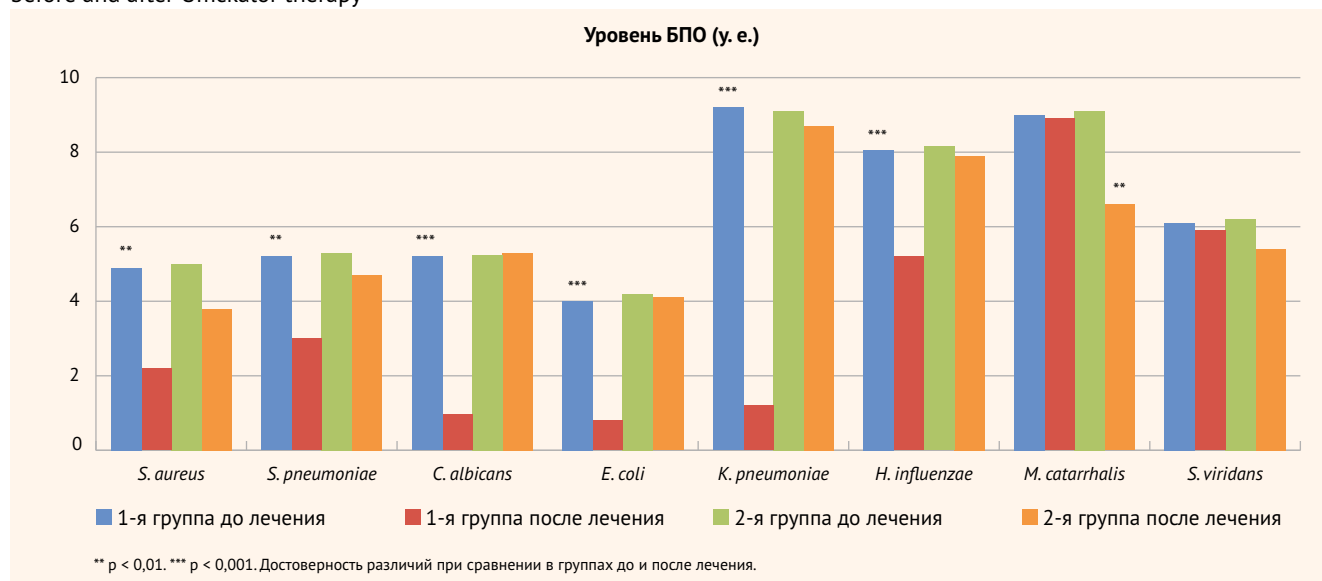
Полученные данные демонстрируют достоверное снижение уровня БПО УПМ (*S. aureus*, *S. pneumoniae* ($p < 0,01$); *C. albicans*, *E. coli*, *K. pneumoniae* ($p < 0,001$)), выделенных у детей основной (1-й) группы после лечения, включающего Умкалор ($p < 0,05$). При этом у *M. catarrhalis*, относящейся к нормобиоте, изменений в уровне БПО не отмечалось. У детей группы сравнения (2-й) определялась тенденция к снижению уровня показателей БПО у представителей УПМ и нормофлоры, однако выявленные различия недостоверны в сравнении с исходным уровнем, за исключением уровня БПО у штаммов *M. catarrhalis*, который достоверно снизился ($p < 0,01$).

Результаты влияния препарата Умкалор на уровень АЛА микроорганизмов, выделенных у детей с РФ до и после лечения, представлены на *рис. 2*.

Представленные данные свидетельствуют о достоверном снижении уровня АЛА у представителей УПМ: у *S. aureus* ($p < 0,01$), *C. albicans* и *E. coli* ($p < 0,001$) по отношению к исходному уровню (до лечения) и у *H. parainfluenzae* ($p < 0,001$). В то же время отмечается достоверное повышение данного показателя у представителя нормобиоты – *M. catarrhalis* ($p < 0,01$) у детей основной (1-й) группы. В группе сравнения (у детей, не получавших препарат Умкалор) после лечения также отмечалась тенденция к снижению АЛА, наиболее выраженная у штаммов грибов рода *Candida* ($p < 0,001$).

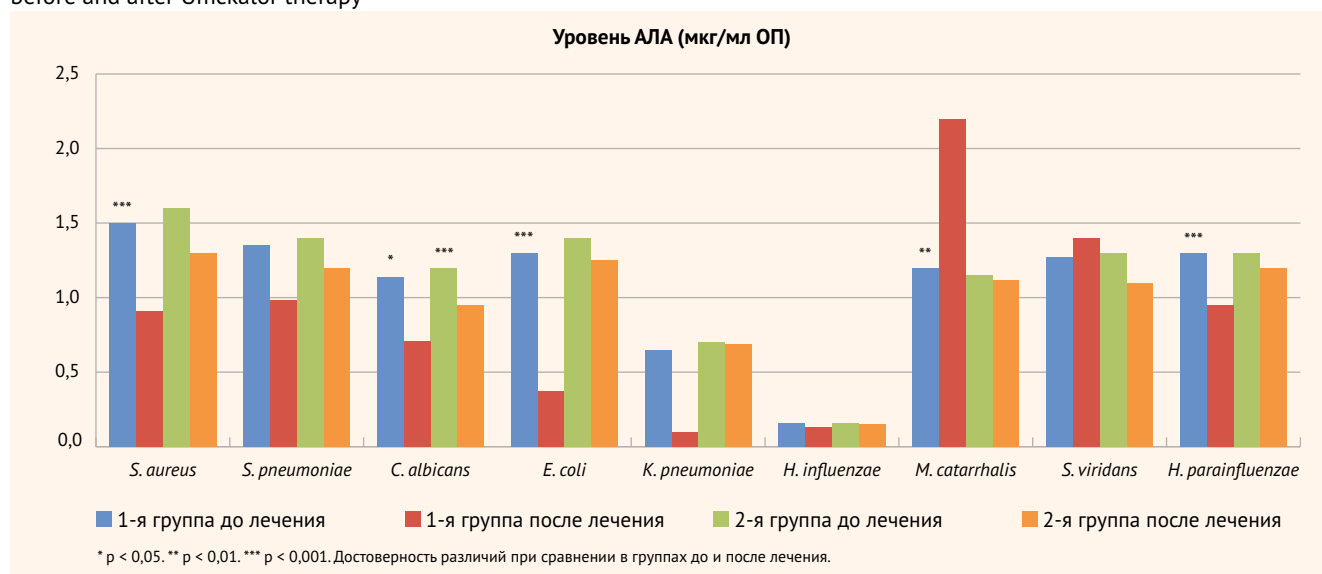
● **Рисунок 1.** Динамика уровня биопленкообразования микроорганизмов, выделенных из носоглотки у детей с РФ до и после лечения препаратом Умкалор

● **Figure 1.** Changes in the level of biofilm formation by microorganisms isolated from the nasopharynx in children with RF before and after Umckalor therapy



● **Рисунок 2.** Динамика уровня инактивации лизоцима микроорганизмов, выделенных из носоглотки у детей с РФ до и после лечения препаратом Умкалор

● **Figure 2.** Changes in the level of lysozyme inactivation by microorganisms isolated from the nasopharynx in children with RF before and after Umckalor therapy



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, клиническая эффективность Умкалора подтверждается данными, указывающими на сокращение сроков купирования основных клинических симптомов РФ. Совокупность результатов клинко-микробиологических исследований свидетельствует о наличии у препарата Умкалор антибактериальной активности и раскрывает один из механизмов, обеспечивающих данный эффект, а именно способность Умкалора ингибировать (подавлять) такие персистентные свойства УПМ, как БПО и АЛА. Учитывая, что у подавляющего большинства УПМ

Умкалор снижает уровень факторов персистенции и одновременно не изменяет или даже повышает уровень данных показателей у микроорганизмов, составляющих нормобиоту, можно предположить наличие регулирующей способности препарата Умкалор влиять на микробиоценоз ВДП, нарушения которого имеют место при воспалительных заболеваниях носоглотки.

Лекарственные средства растительного происхождения на протяжении многих лет успешно используются при лечении острых инфекций ВДП. В результате исследования, проведенного D. Silveira et al. (2020), была проанализирована доказательная база эффективности

39 лекарственных средств растительного происхождения в качестве адъювантной симптоматической терапии у пациентов с симптомами гриппа или COVID-19 [69]. В работе показано, что EPS® 7630 может быть эффективен в качестве симптоматического средства лечения респираторных симптомов. Относительно большое количество клинических исследований и серия метаанализов, по мнению авторов, свидетельствуют о том, что Умкалор эффективен в лечении (уменьшении симптомов и продолжительности) простуды. При оценке преимуществ/рисков у взрослых пациентов, страдающих ранними/легкими симптомами гриппа или COVID-19, показано, что эффективность использования корней *Pelargonium sidoides* у лиц с простудой имеет доказательную базу на основе данных фармаконадзора; при бронхите и кашле – на основе данных, полученных из рецензируемых медицинских журналов и монографий. По рекомендациям из отчетов экспертной комиссии отрицательные эффекты при применении препарата EPS® 7630 практически не встречаются, в то время как уровень безопасности и преимущества достаточно высокие [69]. Согласно используемому авторами методу, оценка преимуществ/рисков лекарственных средств растительного происхождения была признана положительной в 5 случаях (*Althaea officinalis*, *Commiphora molmol*, *Glycyrrhiza glabra*, *Hedera helix* и *Sambucus nigra*), перспективной для 12 лекарственных средств, в которые вошла и *Pelargonium sidoides* (*Allium sativum*, *Andrographis paniculata*, *Echinacea angustifolia*, *Echinacea purpurea*, *Eucalyptus globulus* essential oil, *Justicia pectoralis*, *Magnolia officinalis*, *Mikania glomerata*, *Pelargonium sidoides*, *Pimpinella anisum*, *Salix sp.*, *Zingiber officinale*). Вторая группа из 12 лекарственных средств растительного происхождения, по мнению авторов указанного исследования, должна рассматриваться в качестве перспективных кандидатов ввиду их адекватных пределов безопасности и новых доказательств эффективности. Авторы рекомендуют научному сообществу уделять приоритетное внимание этим растениям в направлении их полной интеграции для клинического применения. Эти две группы не менее эффективны в сравнении с классической терапией ОРИ, которая в настоящее время используется в клинической практике для лечения симптомов. Эти растительные лекарственные средства являются оптимальными на ранних стадиях заболевания благодаря их противовоспалительным, иммуномодулирующим и противокашлевым свойствам.

В клиническом исследовании, проведенном Т. Kesk et al. (2021), установлено, что у больных с ОРИ и коронавирусной инфекцией (HCoV) имела место положительная динамика симптомов ОРИ уже после 5 дней лечения [75]. Использование шкалы удовлетворенности пациентов интегративной медициной (Impulsive Sensation Seeking – ImpSS) показало более высокую удовлетворенность лечением в когорте больных с HCoV. Результаты исследования данных авторов позволяют рассматривать EPS® 7630 как перспективный препарат для ранней терапии или курсов лечения при нетяжелом течении инфекции SARS-CoV-2. Тем не менее необходимы дальнейшие экс-

периментальные исследования и клинические испытания для более детального изучения терапевтического воздействия растительных лекарственных препаратов, богатых PACN, таких как EPS® 7630, при инфекциях HCoV. Так, в недавней работе G. Seifert et al. (2019) с использованием метаанализа в плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях с участием детей в возрасте от 6 до 10 лет, которые страдали острым нестрептококковым тонзиллофарингитом или острым бронхитом, оценивалось влияние EPS® 7630 на длительность симптомов заболевания, самочувствие, время до выздоровления и на применяемые дозы парацетамола. Авторы отметили, что применяемая доза парацетамола при лечении EPS® 7630 была значительно ниже, чем при лечении плацебо. Кроме значительного снижения средней кумулятивной дозы парацетамола у детей обеих групп (с тонзиллофарингитом и острым бронхитом), применение EPS® 7630 способствовало значительно более быстрому выздоровлению и возможности посещать школу через 6–7 дней (около 70% детей в группе с применением EPS® 7630 по сравнению с 26% при использовании плацебо). В целом, по мнению авторов, благодаря своему благоприятному влиянию на течение инфекций респираторного тракта применение EPS® 7630 является адекватным и высокоэффективным видом лечения, обеспечивающим хороший контроль клинических симптомов, улучшение самочувствия детей и значительное сокращение сроков выздоровления [72].

Учитывая приведенные в нашей работе литературные данные о высокой клинической эффективности фитопрепарата EPS® 7630 в лечении острых инфекционных заболеваний дыхательных путей различной этиологии, результаты настоящего исследования по оценке эффективности препарата с учетом возможного влияния на микробиоту и персистентные свойства штаммов, колонизирующих слизистую ВДП у детей с острым РФ, позволили сделать следующие выводы:

1. Проведенные нами клинко-микробиологические исследования расширили доказательную базу наличия у препарата EPS® 7630 антимикробной активности.
 2. Одним из механизмов антибактериального и антимикотического действия данного препарата, очевидно, является его способность подавлять персистентный потенциал условно-патогенных микроорганизмов (бактерий и дрожжеподобных грибов).
 3. Препарат EPS® 7630 может оказывать корректирующее действие на состояние микробиоценоза ВДП (путем подавления персистентных свойств УПМ и повышения у представителей нормобиоты).
 4. Клиническая эффективность EPS® 7630 подтверждается сокращением сроков купирования симптомов острого РФ.
- Учитывая вышеизложенное, препарат EPS® 7630 (Умкалор) целесообразно использовать для лечения и профилактики как острого, так и обострения хронического РФ у детей.



Поступила / Received 25.12.2021
Поступила после рецензирования / Revised 10.01.2022
Принята в печать / Accepted 14.01.2022

Список литературы / References

- Самсыгина Г.А. Острый ринофарингит у детей, его лечение и профилактика. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2013;(3):43–47. Режим доступа: <https://omnidoctor.ru/upload/iblock/c5e/c5e2a5a6d91e33089541b7b8f1d181c4.pdf>. Samsygina G.A. Acute nasopharyngitis in children, its treatment and prevention. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2013;(3):43–47. (In Russ.) Available at: <https://omnidoctor.ru/upload/iblock/c5e/c5e2a5a6d91e33089541b7b8f1d181c4.pdf>.
- Гострый В.В., Симонова А.В., Михайлова Н.А., Снимщикова И.А., Осипов Г.А., Агафонов Б.В. и др. Хронический фарингит: этиология, патогенез, лечение. Новые подходы к оценке этиопатогенеза. *Архив внутренней медицины*. 2019;9(1):32–43. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-1-32-43>. Gostroy V.V., Simonova A.V., Mikhailova N.A., Snimshchikova I.A., Osipov G.A., Agafonov B.V. et al. Chronic pharyngitis: etiology, pathogenesis, treatment. new approaches to the estimation of etiopathogenesis. *Russian Archive of Internal Medicine*. 2019;9(1):32–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-1-32-43>.
- Белов В.А., Белова О.И. Рациональная антибактериальная терапия острого риносинусита у детей. *Медицинский совет*. 2015;(1):28–31. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-1-28-31>. Belov V.A., Belova O.I. Rational antibiotic therapy of acute rhinosinusitis in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(1):28–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-1-28-31>.
- Giavina-Bianchi P, Aun M.V., Takejima P, Kalil J., Agondi R.C. United airway disease: current perspectives. *J Asthma Allergy*. 2016;9:93–100. <https://doi.org/10.2147/JAA.S81541>.
- Астафьева Н.Г., Кобзев Д.Ю., Гамова И.В., Перфилова И.А., Удовиченко Е.Н., Скучаева Л.В., Михайлова И.Э. Роль микробиома дыхательных путей в респираторном здоровье. *Лечащий врач*. 2019;(4):12–15. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2019/04/15437250>. Astafyeva N.G., Kobzev D.Yu., Gamova I.V., Perfilova I.A., Udovichenko E.N., Skuchaeva L.V., Mikhailova I.E. The role of the respiratory tract microbiome in respiratory health. *Lechaschi Vrach*. 2019;(4):12–15. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2019/04/15437250>.
- Медведева Е.А., Мескина Е.Р. Метаболическая активность микрофлоры ротоглотки у детей с бронхитом и внебольничной пневмонией. *Альманах клинической медицины*. 2015;(42):72–78. Режим доступа: <https://www.almclinmed.ru/jour/article/view/38>. Medvedeva E.A., Meskina E.R. The metabolic activity of the microflora of the oropharynx in children with bronchitis and community-acquired pneumonia. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;(42):72–78. (In Russ.) Available at: <https://www.almclinmed.ru/jour/article/view/38>.
- Stearns J.C., Davidson C.J., McKeon S., Whelan F.J., Fontes M.E., Schryvers A.B. et al. Culture and molecular-based profiles show shifts in bacterial communities of the upper respiratory tract that occur with age. *ISME J*. 2015;9(5):1246–1259. <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.250>.
- Sakwinska O., Bastic Schmid V., Berger B., Bruttin A., Keitel K., Lepage M. et al. Nasopharyngeal microbiota in healthy children and pneumonia patients. *J Clin Microbiol*. 2014;52(5):1590–1594. <https://doi.org/10.1128/JCM.03280-13>.
- Chalermwatanachai T., Velásquez L.C., Bachert C. The microbiome of the upper airways: focus on chronic rhinosinusitis. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):3. <https://doi.org/10.1186/s40413-014-0048-6>.
- Караулов А.В. Дисфункция иммунитета при респираторных заболеваниях: нужны ли иммуномодуляторы у часто болеющих детей? *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(2):260–264. <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i2.1295>. Karaulov A.V. Immunity dysfunction in respiratory diseases: do frequently ill children need immunomodulators? *Current Pediatrics*. 2015;14(2):260–264. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i2.1295>.
- Бухарин О.В., Перунова Н.Б. *Микросимбиозноз*. Екатеринбург: УрО РАН; 2014. 260 с. Bukharin O.V., Perunova N.B. *Microsimbiocenosis*. Yekaterinburg: Ural Branch of RAS; 2014. 260 p. (In Russ.).
- Jamal M., Ahmad W., Andleeb S., Jalil F., Imran M., Nawaz M.A. et al. Bacterial biofilm and associated infections. *J Chin Med Assoc*. 2018;81(1):7–11. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.07.012>.
- Gloag E.S., Fabbri S., Wozniak D.J., Stoodley P. Biofilm mechanics: Implications in infection and survival. *Biofilm*. 2019;2:100017. <https://doi.org/10.1016/j.biofilm.2019.100017>.
- Lebeaux D., Ghigo J.M., Beloin C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2014;78(3):510–543. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00013-14>.
- Hanke M.L., Kielian T. Deciphering mechanisms of staphylococcal biofilm evasion of host immunity. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2:62. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00062>.
- Kernien J.F., Snarr B.D., Sheppard D.C., Nett J.E. The Interface between Fungal Biofilms and Innate Immunity. *Front Immunol*. 2018;8:1968. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01968>.
- Морозова С.В., Топоркова Л.А. Практическая эффективность фитотерапии инфекционно-воспалительных заболеваний верхних отделов дыхательных путей. *Медицинский совет*. 2017;(8):80–82. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-80-82>. Morozova S.V., Toporkova L.A. The practical effectiveness of herbal therapy of infectious-inflammatory diseases of the upper respiratory tract. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(8):80–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-80-82>.
- Moyo M., Van Staden J. Medicinal properties and conservation of *Pelargonium sidoides* DC. *J Ethnopharmacol*. 2014;152(2):243–255. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.01.009>.
- 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>.
- Schapowal A., Dobos G., Cramer H., Ong K.C., Adler M., Zimmermann A. et al. Treatment of signs and symptoms of the common cold using EPs 7630 – results of a meta-analysis. *Heliyon*. 2019;5(11):e02904. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02904>.
- Jekabsone A., Sile I., Cochis A., Makrecka-Kuka M., Laucaityte G., Makarova E. et al. Investigation of Antibacterial and Antiinflammatory Activities of Proanthocyanidins from *Pelargonium sidoides* DC Root Extract. *Nutrients*. 2019;11(11):2829. <https://doi.org/10.3390/nu11112829>.
- Savickiene N., Jekabsone A., Raudone L., Abdelgelil A.S., Cochis A., Rimondini L. et al. Efficacy of Proanthocyanidins from *Pelargonium sidoides* Root Extract in Reducing *P. gingivalis* Viability While Preserving Oral Commensal *S. salivarius*. *Materials (Basel)*. 2018;11(9):1499. <https://doi.org/10.3390/ma11091499>.
- Kardan-Yamchi J., Mahboubi M., Kazemian H., Hamzelou G., Feizabadi M.M. The Chemical Composition and Anti-mycobacterial Activities of *Trachyspermum coticum* and *Pelargonium graveolens* Essential Oils. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2020;15(1):68–74. <https://doi.org/10.2174/1574891X14666191028113321>.
- Terlizzi M., Colarusso C., Di Maio U., Pinto A., Sorrentino R. The combination of N-Acetyl-L-Cysteine, *Pelargonium sidoides* and *Justicia adhatoda* (NAXX) exerts bacteriostatic activity against *S. aureus* and *E. coli*. *Nat Prod Res*. 2021;35(23):5360–5363. <https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1761359>.
- Huang S.Y., Yao N., He J.K., Pan M., Hou Z.F., Fan Y.M. et al. In vitro Anti-parasitic Activity of *Pelargonium X. asperum* Essential Oil Against *Toxoplasma gondii*. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:616340. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.616340>.
- Beil W., Kilian P. EPs 7630, an extract from *Pelargonium sidoides* roots inhibits adherence of *Helicobacter pylori* to gastric epithelial cells. *Phytomedicine*. 2007;14(6 Suppl):5–8. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2006.11.024>.
- Papies J., Emanuel J., Heinemann N., Kulic Z., Schroeder S., Tenner B. et al. Antiviral and Immunomodulatory Effects of *Pelargonium sidoides* DC. Root Extract EPs® 7630 in SARS-CoV-2-Infected Human Lung Cells. *Front Pharmacol*. 2021;12:757666. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.757666>.
- Cumaoglu A., Karatoprak G.S., Yerer M.B., Kosar M. Anti-inflammatory Effects of *Pelargonium endlicherianum* Fenzl. Extracts in Lipopolysaccharide-stimulated Macrophages. *Turk J Pharm Sci*. 2018;15(1):107–115. <https://doi.org/10.4274/tjps.86580>.
- Kolodziej H. Fascinating metabolic pools of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*, traditional and phytomedicinal sources of the herbal medicine Umckaloabo. *Phytomedicine*. 2007;14(6 Suppl):9–17. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2006.11.021>.
- Schoetz K., Erdelmeier C., Germer S., Hauer H. A detailed view on the constituents of EPs 7630. *Planta Med*. 2008;74(6):667–674. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1074515>.
- Wittschier N., Faller G., Hensel A. An extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) inhibits in situ adhesion of *Helicobacter pylori* to human stomach. *Phytomedicine*. 2007;14(4):285–288. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2006.12.008>.
- Theisen L.L., Müller C.P. EPs® 7630 (Umckaloabo®), an extract from *Pelargonium sidoides* roots, exerts anti-influenza virus activity in vitro and in vivo. *Antiviral Res*. 2012;94(2):147–156. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2012.03.006>.
- Helfer M., Koppensteiner H., Schneider M., Rebensburg S., Forcisi S., Müller C. et al. The root extract of the medicinal plant *Pelargonium sidoides* is a potent HIV-1 attachment inhibitor. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e87487. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087487>.
- Conrad A., Frank U. Extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) displays anti-infective properties by enhanced phagocytosis and differential modulation of host-bacteria interactions. *Planta Med*. 2008;74(6):682–685. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1034287>.
- Neugebauer P., Mickenhagen A., Siefert O., Walger M. A new approach to pharmacological effects on ciliary beat frequency in cell cultures – exemplary measurements under *Pelargonium sidoides* extract (EPs 7630). *Phytomedicine*. 2005;12(1–2):46–51. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2003.11.005>.

36. Samie S., Trollope K.M., Joubert L.M., Makunga N.P., Volschenk H. The anti-fungal and *Cryptococcus neoformans* virulence attenuating activity of Pelargonium sidoides extracts. *J Ethnopharmacol.* 2019;235:122–132. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.02.008>.
37. Thäle C., Kiderlen A.F., Kolodziej H. Anti-infective activities of Pelargonium sidoides (EPS® 7630): effects of induced NO production on *Leishmania major* in infected macrophages and antiviral effects as assessed in a fibroblast-virus protection assay. *Planta Med.* 2011;77(7):718–725. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1250567>.
38. Trun W., Kiderlen A.F., Kolodziej H. Nitric oxide synthase and cytokines gene expression analyses in *Leishmania*-infected RAW 264.7 cells treated with an extract of Pelargonium sidoides (Eps 7630). *Phytomedicine.* 2006;13(8):570–575. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2005.07.004>.
39. Pandey K.B., Rizvi S.I. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2009;2(5):270–278. <https://doi.org/10.4161/oxim.2.5.9498>.
40. Yadav M., Jain S., Bhargava A., Nagpal R., Puniya M., Tomar R. et al. Biological and medicinal properties of grapes and their bioactive constituents: an update. *J Med Food.* 2009;12(3):473–484. <https://doi.org/10.1089/jmf.2008.0096>.
41. Palaska I., Papathanasiou E., Theoharides T.C. Use of polyphenols in periodontal inflammation. *Eur J Pharmacol.* 2013;720(1–3):77–83. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.10.047>.
42. Santos-Buelga C., Scalbert A. Proanthocyanidins and tannin-like compounds – nature, occurrence, dietary intake and effects on nutrition and health. *J Sci Food Agric.* 2000;80:1094–1117. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0010\(20000515\)80:7<1094::AID-JSFA569>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0010(20000515)80:7<1094::AID-JSFA569>3.0.CO;2-1).
43. Aron P.M., Kennedy J.A. Flavan-3-ols: nature, occurrence and biological activity. *Mol Nutr Food Res.* 2008;52(1):79–104. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200700137>.
44. Balalaie A., Rezvani M.B., Mohammadi Basir M. Dual function of proanthocyanidins as both MMP inhibitor and crosslinker in dentin biomodification: A literature review. *Dent Mater J.* 2018;37(2):173–182. <https://doi.org/10.4012/dmj.2017-062>.
45. Raudone L., Vilickyte G., Pitkauskaitė L., Raudonis R., Vainoriene R., Motiekaityte V. Antioxidant Activities of *Vaccinium vitis-idaea* L. Leaves within Cultivars and Their Phenolic Compounds. *Molecules.* 2019;24(5):844. <https://doi.org/10.3390/molecules24050844>.
46. Shahzad M., Millhouse E., Culshaw S., Edwards C.A., Ramage G., Combet E. Selected dietary (poly)phenols inhibit periodontal pathogen growth and biofilm formation. *Food Funct.* 2015;6(3):719–729. <https://doi.org/10.1039/c4fo01087f>.
47. Ulrey R.K., Barksdale S.M., Zhou W., van Hoek M.L. Cranberry proanthocyanidins have anti-biofilm properties against *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Complement Altern Med.* 2014;14:499. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-499>.
48. Maisuria V.B., Los Santos Y.L., Tufenkji N., Déziel E. Cranberry-derived proanthocyanidins impair virulence and inhibit quorum sensing of *Pseudomonas aeruginosa*. *Sci Rep.* 2016;6:30169. <https://doi.org/10.1038/srep30169>.
49. Krachler A.M., Orth K. Targeting the bacteria-host interface: strategies in anti-adhesion therapy. *Virulence.* 2013;4(4):284–294. <https://doi.org/10.4161/viru.24606>.
50. Terlizzi M., Colarusso C., Di Maio U., Bagnulo A., Pinto A., Sorrentino R. Antioxidant and antimicrobial properties of Pelargonium sidoides DC and lactoferrin combination. *Biosci Rep.* 2020;40(11):BSR20203284. <https://doi.org/10.1042/BSR20203284>.
51. Hensel A., Bauer R., Heinrich M., Spiegler V., Kayser O., Hempel G., Kraft K. Challenges at the Time of COVID-19: Opportunities and Innovations in Antivirals from Nature. *Planta Med.* 2020;86(10):659–664. <https://doi.org/10.1055/a-1177-4396>.
52. Derksen A., Hensel A., Hafezi W., Herrmann F., Schmidt T.J., Ehrhardt C. et al. 3-O-galloylated procyanidins from *Rumex acetosa* L. inhibit the attachment of influenza A virus. *PLoS ONE.* 2014;9(10):e110089. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110089>.
53. Quosdorf S., Schuetz A., Kolodziej H. Different Inhibitory Potencies of Oseltamivir Carboxylate, Zanamivir, and Several Tannins on Bacterial and Viral Neuraminidases as Assessed in a Cell-Free Fluorescence-Based Enzyme Inhibition Assay. *Molecules.* 2017;22(11):1989. <https://doi.org/10.3390/molecules22111989>.
54. Tsukuda S., Watashi K., Hojima T., Isogawa M., Iwamoto M., Omagari K. et al. A new class of hepatitis B and D virus entry inhibitors, proanthocyanidin and its analogs, that directly act on the viral large surface proteins. *Hepatology.* 2017;65(4):1104–1116. <https://doi.org/10.1002/hep.28952>.
55. Dai J., Wang G., Li W., Zhang L., Yang J., Zhao X. et al. High-throughput screening for anti-influenza A virus drugs and study of the mechanism of procyanidin on influenza A virus-induced autophagy. *J Biomol Screen.* 2012;17(5):605–617. <https://doi.org/10.1177/1087057111435236>.
56. Lee J.W., Kim Y.I., Im C.N., Kim S.W., Kim S.J., Min S. et al. Grape Seed Proanthocyanidin Inhibits Mucin Synthesis and Viral Replication by Suppression of AP-1 and NF- κ B via p38 MAPKs/JNK Signaling Pathways in Respiratory Syncytial Virus-Infected A549 Cells. *J Agric Food Chem.* 2017;65(22):4472–4483. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b00923>.
57. Liu D.X., Liang J.Q., Fung T.S. Human Coronavirus-229E, -OC43, -NL63, and -HKU1 (*Coronaviridae*). In: Bamford D.H., Zuckerman M. (eds.). *Encyclopedia of Virology.* 4th ed. Vol. 2. Academic Press; 2021, pp. 428–440. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.21501-X>.
58. Schildgen O. The Human Coronaviruses. In: Tang Y.W., Stratton C. (eds.). *Advanced Techniques in Diagnostic Microbiology.* Springer, Cham; 2018, pp. 269–280. https://doi.org/10.1007/978-3-319-95111-9_11.
59. Pillaiyar T., Meenakshisundaram S., Manickam M. Recent discovery and development of inhibitors targeting coronaviruses. *Drug Discov Today.* 2020;25(4):668–688. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.01.015>.
60. Rothan H.A., Byarreddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>.
61. 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>.
62. Roth M., Fang L., Stolz D., Tamm M. Pelargonium sidoides radix extract EPs 7630 reduces rhinovirus infection through modulation of viral binding proteins on human bronchial epithelial cells. *PLoS ONE.* 2019;14(2):e0210702. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210702>.
63. Arulselvan P., Fard M.T., Tan W.S., Gothai S., Fakurazi S., Norhaizan M.E., Kumar S.S. Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;5276130. <https://doi.org/10.1155/2016/5276130>.
64. Yamakoshi J., Saito M., Kataoka S., Kikuchi M. Safety evaluation of proanthocyanidin-rich extract from grape seeds. *Food Chem Toxicol.* 2002;40(5):599–607. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(02\)00006-6](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(02)00006-6).
65. 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>.
66. Antonelli M., Donelli D., Maggini V., Firenzuoli F. Phytotherapeutic compounds against coronaviruses: Possible streams for future research. *Phytother Res.* 2020;34(7):1469–1470. <https://doi.org/10.1002/ptr.6712>.
67. Brendler T., Al-Harrasi A., Bauer R., Gafner S., Hardy M.L., Heinrich M. et al. Botanical drugs and supplements affecting the immune response in the time of COVID-19: Implications for research and clinical practice. *Phytother Res.* 2021;35(6):3013–3031. <https://doi.org/10.1002/ptr.7008>.
68. Mani J.S., Johnson J.B., Steel J.C., Broszczak D.A., Neilsen P.M., Walsh K.B., Naiker M. Natural product-derived phytochemicals as potential agents against coronaviruses: A review. *Virus Res.* 2020;284:197989. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.197989>.
69. Silveira D., Prieto-García 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>.
70. 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>.
71. Wopker P.M., Schwermer M., Sommer S., Längler A., Fetz K., Ostermann T., Zuzak T.J. Complementary and alternative medicine in the treatment of acute bronchitis in children: A systematic review. *Complement Ther Med.* 2020;49:102217. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102217>.
72. Seifert G., Funk P., Reineke T., Lehmacher W. Influence of EPs 7630 on Antipyretic Comedication and Recovery from Acute Tonsillopharyngitis in Children: A Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trials. *J Pediatr Infect Dis.* 2021;16(03):122–128. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1722205>.
73. O'Toole G.A., Kolter R. Initiation of biofilm formation in *Pseudomonas fluorescens* WCS365 proceeds via multiple, convergent signalling pathways: a genetic analysis. *Mol Microbiol.* 1998;28(3):449–461. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1998.00797.x>.
74. Бухарин О.В. *Персистенция патогенных бактерий.* М.: Медицина; 1999. 365 с.
75. Bukharin O.V. *Persistence of pathogenic bacteria.* Moscow: Meditsina; 1999. 365 p. (In Russ.).
75. Keck T., Strobl A., Weinhaeusel A., Funk P., Michaelis M. Pelargonium Extract EPs 7630 in the Treatment of Human Corona Virus-Associated Acute Respiratory Tract Infections – A Secondary Subgroup-Analysis of an Open-Label, Uncontrolled Clinical Trial. *Front Pharmacol.* 2021;12:666546. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.666546>.

Информация об авторах:

Челпаченко Ольга Ефимовна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биомониторинга и молекулярно-генетических исследований Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН; 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11; <https://orcid.org/0000-0002-6719-5805>; oech57@gmail.com

Данилова Елена Ивановна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии Института последиplomного образования, Оренбургский государственный медицинский университет; 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-0910-6525>; danilowa@list.ru

Чайникова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биомониторинга и молекулярно-генетических исследований Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН; 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11; профессор кафедры нормальной физиологии, Оренбургский государственный медицинский университет; 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-8923-8829>; inchainicova@yandex.ru

Бекпергенова Анастасия Владимировна, к.б.н., научный сотрудник лаборатории биомониторинга и молекулярно-генетических исследований Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН; 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11; <https://orcid.org/0000-0001-5020-2493>; nsavasteeva@gmail.com

Бондаренко Таисия Александровна, научный сотрудник лаборатории биомониторинга и молекулярно-генетических исследований Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН; 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11; <https://orcid.org/0000-0001-5186-6865>; semenovih88@gmail.com

Суменко Владимир Валерьевич, к.м.н., доцент кафедры педиатрии Института последиplomного образования, Оренбургский государственный медицинский университет; 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-7320-7331>; sumenkovv@mail.ru

Information about the authors:

Olga E. Chelpachenko, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Biomonitoring and Molecular Genetic Research, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of RAS; 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6719-5805>; oech57@gmail.com

Elena I. Danilova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Institute of Postgraduate Training, Orenburg State Medical University; 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0910-6525>; danilowa@list.ru

Irina N. Chainikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Laboratory for Biological Monitoring and Molecular Genetic Research, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of RAS; 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia; Professor of the Department of Normal Physiology, Orenburg State Medical University; 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8923-8829>; inchainicova@yandex.ru

Anastasia V. Bekpergenova, Cand. Sci. (Biol.), Laboratory for Biological Monitoring and Molecular Genetic Research, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of RAS; 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5020-2493>; nsavasteeva@gmail.com

Taisia A. Bondarenko, Researcher, Laboratory for Biological Monitoring and Molecular Genetic Research, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of RAS; 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5186-6865>; semenovih88@gmail.com

Vladimir V. Sumenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Institute of Postgraduate Training, Orenburg State Medical University; 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7320-7331>; sumenkovv@mail.ru

Эффективность и прогнозирование специализированной медицинской помощи детям и подросткам при стабилизации эпидемической ситуации по туберкулезу в условиях эпидемий/пандемий

В.М. Коломиец, <https://orcid.org/0000-0002-1317-7863>, vlacom@mail.ru

Курский государственный медицинский университет; 305000, Россия, Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Резюме

Введение. В Российской Федерации достигнуты регламентированные постановлением Правительства РФ показатели заболеваемости, однако эпидемическая ситуация по туберкулезу в условиях пандемии COVID-19 остается напряженной. Прежде всего из-за локдаунов могут сократиться обследования на туберкулез, особенно детей и подростков.

Цель исследования – проанализировать эффективность профилактических мероприятий среди детей и подростков в условиях продолжающейся пандемии COVID-19 и других прогнозируемых эпидемий/пандемий.

Материалы и методы. Рассмотрены статистические данные Минздрава РФ по региону за последние 30 лет и собственные научные исследования в регионе. Проанализированы результаты клинических и лабораторно-инструментальных методов выявления туберкулеза у детей и подростков.

Результаты. В статье рассматривается эффективность оказания медицинской помощи при туберкулезе детям и подросткам в условиях пандемии COVID-19. Не выявлено тенденций к ухудшению эпидемической ситуации, но отмечаются снижение объемов и сужение направленности проводимых противотуберкулезной службой противозидемических мероприятий.

Выводы. С учетом указанных особенностей функционирования противотуберкулезной службы в условиях других возможных прогнозируемых эпидемий/пандемий необходима реорганизация системы оказания противотуберкулезной помощи детям и подросткам с изменением/расширением ее функций и материально-технической базы. Перспективным вариантом интенсификации такой помощи в условиях пандемий является интеграция всех служб здравоохранения по предупреждению социально значимых инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: пандемия COVID-19, туберкулез, противотуберкулезная помощь, рекомендации, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным

Для цитирования: Коломиец В.М. Эффективность и прогнозирование специализированной медицинской помощи детям и подросткам при стабилизации эпидемической ситуации по туберкулезу в условиях эпидемий/пандемий. *Медицинский совет*. 2022;16(1):76–81. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-76-81>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Efficiency and forecasting of specialized medical care for children and adolescents in the stabilization of the epidemic situation of tuberculosis in the context of epidemics/pandemics

Vladislav M. Kolomietz, <https://orcid.org/0000-0002-1317-7863>, vlacom@mail.ru

Kursk State Medical University; 3, K. Marx St., Kursk, 305000, Russia

Resume

Introduction. The incidence rates regulated by the decree of the Government of the Russian Federation have been achieved in the Russian Federation, but the epidemic situation for tuberculosis in the conditions of the COVID-19 pandemic remains tense. Primarily due to lockdowns, tuberculosis examinations, especially for children and adolescents, may be reduced.

The purpose of the study. Analysis of the effectiveness of preventive measures among children and adolescents in the context of ongoing COVID-19 and predicted other epidemics/pandemics.

Materials and methods. The statistical data of the Ministry of Health of the Russian Federation for the region over the past 30 years and its own scientific research in the region are considered. The results of clinical and laboratory-instrumental methods for detecting tuberculosis in children and adolescents are analyzed.

Results. The article examines the effectiveness of providing medical care for tuberculosis to children and adolescents in the context of the COVID-19 pandemic. There are no trends to the deterioration of the epidemic situation, but there is a decrease in the volume and narrowing of the focus of anti-tuberculosis anti-epidemic measures carried out by the anti-tuberculosis service. **Conclusions.** Taking into account these features of the functioning of the TB service in the conditions of possible predicted other epidemics/pandemics, it is necessary to reorganize the system of providing TB care to children and adolescents with a change/expansion of its functions and material and technical base. A promising option for the intensification of such assistance in the context of pandemics is the integration of its implementation by all health services for the prevention of socially significant infectious diseases.

Keywords: COVID-19 pandemic, tuberculosis, tuberculosis care, recommendations, test with recombinant tuberculosis allergen

For citation: Kolomietz V.M. Efficiency and forecasting of specialized medical care for children and adolescents in the stabilization of the epidemic situation of tuberculosis in the context of epidemics/pandemics. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(1):76–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-76-81>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемическая ситуация по туберкулезу (ТБ) в РФ улучшается, особенно среди детей и подростков (ЭСТДиП), однако остается напряженной. Регламентированный постановлением Правительства РФ № 294 в 2014 г. уровень показателя заболеваемости ТБ к 2020 году (61,6 на 100 тыс. всего населения) достигнут¹. Внедрение новых технологий в практику организации и проведения противоэпидемических мероприятий, прежде всего выявления ТБ, повлияло на объемы и направленность оказания специализированной медицинской помощи детям и подросткам (СМПТДиП). Необходимо было, конечно же, с учетом принципов эпидемиологического мониторинга [1] прогнозировать дальнейшую наиболее целесообразную тактику оказания педиатрами и фтизиатрами СМПТДиП. Тем более, что предполагалось: пандемия COVID-19 может оказать неблагоприятное влияние, так как прежде всего из-за локдаунов могут сократиться проверочные обследования, что в свою очередь может сказаться на формировании ЭСТДиП [2, 3]. Очевидно, в ближайшие 2–3 года при организации СМПТДиП придется учитывать возможность такого влияния, и в связи с этим необходимы анализ ее эффективности и прогнозирование ее возможных изменений. Так, по результатам уже первых наблюдений не удалось выявить в России повышения вероятности трансмиссии ТБ в условиях самоизоляции и частоты реактивации. Подтвердилось отмеченное многими авторами негативное влияние пандемии COVID-19 на процессы выявления ТБ [4–6], хотя особо и не отмечалось негативного влияния данных процессов на выявление заболевания у детей [2]. Вместе с тем пандемия оказала негативное влияние на охват химиопрофилактикой ТБ детей из контакта с больным ТБ и лиц, живущих с ВИЧ: последняя снизилась на 23,6% по сравнению с усредненными значениями показателя за предшествующие 5 лет (19,7%), что выше ожиданий [7].

Цель исследования – проанализировать эффективность профилактических мероприятий среди детей и подростков в условиях продолжающейся пандемии COVID-19 и других прогнозируемых эпидемий/пандемий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Рассмотрены статистические данные Минздрава РФ, проведен анализ объемов СМПТДиП и результатов собственных научных исследований в Курской области за последние 30 лет. При выявлении ТБ использовали общепринятые методы клинического обследования и скрининг-обследований с применением стандартного туберкулина ППД-Л и аллергена туберкулезного рекомбинантного (АТР, препарат «Диаскинтест») в детских поликлиниках (8), перинатальных центрах (4), различных детских учреждениях (78) и школах (60) Курской области.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пандемия COVID-19, очень часто тяжело протекающего инфекционного заболевания, оказала разнообразное влияние на все стороны общественной жизни. Показанные противоэпидемические мероприятия высокой интенсивности обусловили перегрузку работы системы здравоохранения [8], в т. ч. и по оказанию противотуберкулезной помощи детям и подросткам. Сама же система с точки зрения системного анализа представляет ряд взаимосвязанных процессов [7]. Ее составными разделами являются профилактика и выявление, диагностика, лечение и реабилитация. Приоритетной задачей СМПТДиП является предупреждение развития активного ТБ путем формирования среди детского населения группы риска и своевременного проведения профилактического лечения [9]. Для решения задачи изначально используется скрининг – массовое обследование с применением внутрикожных иммунологических проб, вызывающих реакцию гиперчувствительности замедленного типа у лиц, инфицированных микобактериями (МБТ) [10, 11].

Еще в 1939 г. в СССР была внедрена и проводится по настоящее время массовая туберкулинодиагностика у детей. Достижения в молекулярно-генетических технологиях с открытием антигенов *ESAT-6*, *CFP-10*, специфичных для *Mycobacterium tuberculosis*, привели к разработке тестов *in vitro* – IGRA (Interferon Gamma Release Assay), которые показали почти 100%-ю специфичность, поскольку тесты не реагируют на вакцинацию БЦЖ. Сегодня проба с АТР внедрена в России не только во фтизиатрическую практику, но и в практику педиатров, пульмоноло-

¹ Постановление Правительства РФ от 15.04.2014 № 294 (ред. от 12.08.2017) «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_162178/.

гов и инфекционистов. Начиная с 2009 г., после введения пробы с АТР в клиническую практику, в отечественных и международных электронных базах данных представлено более 1093 публикаций с результатами исследований нового кожного теста в различных областях медицины [12]. Большая работа проведена по изучению информативности тестов в сравнении с иммунологическими методами, признанными в мировой практике – тестами *in vitro* (T-SPOT.TB и QuantiFERON-TB Gold), которые рекомендованы Всемирной организацией здравоохранения для скрининга туберкулезной инфекции в 2014 г. [12]. Так, в 90% случаев совпадали результаты использования QuantiFERON-TB Gold и пробы с АТР у больных ТБ детей и лиц с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ). Среди лиц с положительными реакциями на пробу с АТР показатель выявляемости больных ТБ, лиц с посттуберкулезными изменениями и ЛТИ в десятки раз выше по сравнению с пробой Манту [13].

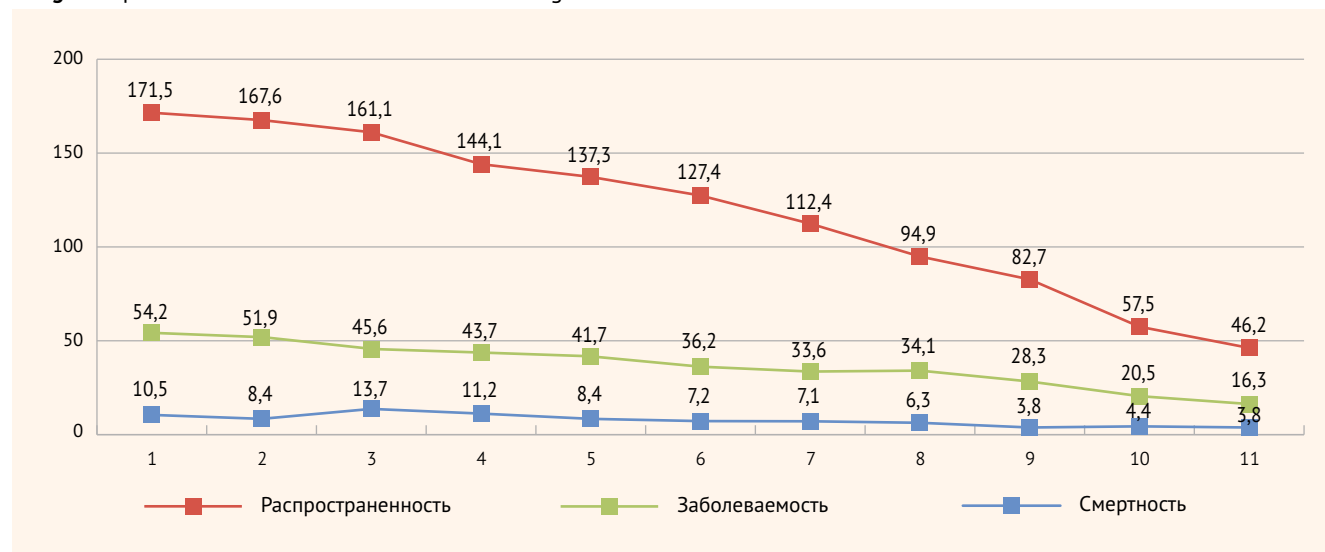
Результаты внутрикожных проб (пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, пробы с АТР) позволяют определить степень выраженности гиперчувствительности замедленного типа, а значит, и степень сенсибилизации организма: слабую, умеренную, выраженную и гиперергическую [14]. По результатам использования пробы с АТР высокую степень сенсибилизации (гиперергические и выраженные реакции) определяли в 4,7 раза чаще у детей из семейного контакта сравнительно с детьми из здорового окружения, что очень важно для дифференцированного подхода к назначению превентивного лечения. Вероятность выявления выраженной сенсибилизации организма ребенка по пробе с АТР в 6 раз выше, чем при применении пробы Манту, а у детей из здорового окружения потребность в превентивной химиотерапии снижается в 6 раз [15]. Наличие высокой сенсибилизации к МБТ указывает на высокий риск развития заболевания ТБ и является показанием для проведения химиопрофилактики, наиболее целесообразно для снижения общих экономических затрат двумя препаратами [16, 17].

Таким образом, за последнее десятилетие произошло усиление позиций по иммунодиагностике (ИМ) ТБ за счет разработки и внедрения тестов нового поколения – кожной пробы с АТР в России и IGRA-тестов (QuantiFERON-TB и T-SPOT.TB) в странах мира [18]. Их внедрение позволило изменить представление о диагностике ЛТИ и улучшить диагностику ТБ у взрослых. Результаты клинических исследований доказали, что проба с АТР является не только высокоинформативным тестом, сопоставимым с тестами *in vitro*, но и обладающим преимуществами: простотой выполнения, низкой стоимостью, возможностью проведения массового скрининга. Его использование позволяет не только улучшить выявление ТБ при скрининге ЛТИ в условиях объективно необходимой массовой вакцинации БЦЖ, но и получить объективные данные об инфицированности МБТ детского населения.

Эпидемическая ситуация по ТБ в регионе (рис.) после начала реализации проекта «Здоровье» имеет тенденции к медленному улучшению. Заболеваемость ТБ детей и подростков остается низкой, в течение последних пяти лет до развития пандемии COVID-19 снизилась с 8,7 до 7,9, в т. ч. детей с 7,7 до 4,7 на 100 тыс. Ее колебания, что уже сейчас совершенно ясно, могут быть прежде всего вследствие гипердиагностики при использовании новых технологий. Как свидетельствуют данные о заболеваемости подростков, которая остается стабильной, эффективность их обследования методом проверочной флюорографии ничтожна, и более чем в 90% случаев больные выявляются из числа контактных или при выполнении клинического минимума.

Таким образом, объемы оказываемой фтизиатрами СМПТДиП в регионе уже в предэпидемический период сокращались, что вообще характерно для противотуберкулезной службы в последнее время (табл. 1). Так, среднее число пациентов на одну занятую должность участкового врача-фтизиатра составило всего 312 чел., в т. ч. с ТБ – 29 чел., из них с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) – 7 чел., а среди курируемых

● **Рисунок.** Эпидемическая ситуация по туберкулезу в регионе
● **Figure.** Epidemic situation of tuberculosis in the region



● **Таблица 1.** Наблюдаемые контингенты и объемы специализированной медицинской помощи детям и подросткам в регионе по годам

● **Table 1.** Observed cohorts and annual scope of special medical care for children and adolescents in the region arranged by the years

Диспансерная группа		2009	2012	2017	2020
Заболееваемость					
Заболееваемость детей и подростков	Абс.	6	9	8	6
	На 100 тыс.	8,7	8,1	7,9	3,1
в т. ч. дети	Абс.	5	6	4	2
	На 100 тыс.	7,7	6,4	4,6	1,2
Наблюдаемые фтизиатрами контингенты (объемы СМПТДиП)					
Диагностические	%	9,82	12,18	14,54	0,93
Больные активным ТБ	%	0,07	0,17	0,26	0,16
Клинические. излеченные	%	0,14	1,19	1,35	0,62
Контактные с выделителями МБТ	%	2,20	2,25	7,22	10,51
Больные внелегочным ТБ	%		0,09		0,02
Инфицированные (ЛТИ)	%	69,78	58,88	36,26	88,38
в т. ч. наблюдаемые в диспансере	%	17,99	25,24	40,37	46,64
в т. ч. впервые с ЛТИ	%	0,9	0,7	0,6	21,22
Всего	%	100	100	100	100
	Абс.	7837	6444	2296	3538
Средняя нагрузка на врача (посещения)		14,5	16,0	23,1	15,5

этимися врачами больные ТБ (на 31.12.2019 г.) составляли только 9,2%, а остальные контингенты – это группы риска по ТБ. Наблюдаемых в противотуберкулезных учреждениях контингентов не хватает для того, чтобы закрыть план посещений врачей-фтизиатров [17].

В таких условиях объем СМПТДиП в регионе, оказываемый больным активным ТБ, в период пандемии снизился и составил лишь 0,16%, а нагрузка врача снизилась до 15,5. Основной же объем СМПТДиП, оказываемый фтизиатрами, приходится на дообследование детей и подростков, выявленных с положительными пробами при использовании массовой ИМ, из которых в основном и формируются диспансерные контингенты (табл. 1).

Среди обследуемых пациентов в 85,6% случаев прежде всего проводится дифференциальная диагностика поствакцинальной и инфекционной аллергии. После внедрения пробы с АТР ее постепенно стали применять в общей педиатрической сети, частота использования за пять лет выросла в 5,8 раза! Показатели первичного инфицирования у детей на фоне применения пробы с АТР практически не изменились – 0,6, что в принципе

сопоставимо с резервуаром инфекции (контингенты бациллярных больных стабильны).

В результате если педиатры общей лечебной сети, включая врачей общей практики, будут подготовлены к использованию и интерпретированию результатов массовой ИМ с целью выявления ЛТИ, контингенты обследуемых педиатрами-фтизиатрами детей и подростков могут сократиться на 86,4%. Отсюда совершенно очевидно, что объемы СМПТДиП могут сильно измениться, если на смену массовой туберкулинодиагностике с использованием пробы Манту придет индивидуальная диагностика с применением пробы с АТР. В таких условиях педиатры-фтизиатры должны сосредоточить основное внимание на формировании и наблюдении групп риска среди детей и подростков (инфицированные, ВИЧ-инфицированные, больные сопутствующими заболеваниями и др.) в интеграции с педиатрами общей лечебной сети.

Анализ подобной тактики позволил приоритетно установить, что при реализации Целевой национальной программы в регионе заболеваемость детей и подростков снизилась с 8,7 до 3,1 на 100 тыс. (среди детей с 7,7 до 1,2, среди подростков с 18,6 до 16,3), ежегодно выявляется не более 3–5 детей и 5–8 подростков. Основным методом выявления больных ТБ и с ЛТИ продолжает оставаться ежегодное плановое обследование с применением стандартной туберкулиновой пробы (реакция Манту с 2 ТЕ ППД-Л) и пробы с АТР.

В допандемический период для дальнейшего дообследования и выявления десквамативной интерстициальной пневмонии к фтизиатрам направляются до 30% всех выявляемых с положительными туберкулиновыми пробами. Из них обследовались в противотуберкулезных учреждениях с последующим диспансерным наблюдением и лечением до 2,15% детей и 2,05% подростков. Всего в течение года в регионе инфицирование выявлялось у 17,32% обследованных. Из них подлежало углубленному дообследованию фтизиатрами 2,65%, или 0,74% детского населения региона. В обязательном порядке при дообследовании использовали лучевые методы обследования (ЛМО), в т. ч. в последние пять лет компьютерную томографию (КТ). При этом у выявленных детей с ЛТИ не обнаружено показаний к использованию ЛМО до 35,1%, увеличенные бронхопальмональные лимфатические узлы (БПЛУ), как и очаговые тени, определялись соответственно не более чем в 1,22% случаев. Наиболее часто обнаруживали различные признаки, свидетельствующие о перенесенных воспалительных заболеваниях или дизонтогенетические изменения в 6,53% случаев, в остальных 57,96% результаты ЛМО рассматривались как варианты возрастной нормы.

Из инфицированных, которых дообследовали по поводу имеющихся клинических признаков заболеваний с целью верификации их этиологии, лишь у 14,76% выявлены БПЛУ и только у 4,76% изменения, которые необходимо было верифицировать как специфические. Наконец, у наблюдаемых в диспансере больных, переболевших и инфицированных детей и подростков, которые

● **Таблица 2.** Результаты специализированной медицинской помощи детям и подросткам по выявлению туберкулеза по годам

● **Table 2.** Results of special medical care on tuberculosis detection in children and adolescents arranged by the years

Показатель		2013	2016	2020
Всего детей и подростков		182 809	195 545	195 400
Подлежало обследованию пробой Манту		179 376	192 695	195 400
% охвата		64,25	73,4	69,3
Выявлено при обследовании пробой Манту (результаты в %)	Отрицательный	25,92	67,3	75,7
	Сомнительный	43,59	15,3	11,4
	Положительный	30,48	17,4	12,9
Подлежало дообследованию		3343	1552	2447
% дообследованных		95,6	91,4	98,56
Впервые взятые на диспансерный учет (ГДУ)	Vla*	830	520	789
	VIb**	159	194	29
	VIb***	951	628	132
Выявлено инфицированных		1627	748	3669
% инфицированных		1,95	3,96	

Примечание. ГДУ – группа диспансерного учета; Vla* – впервые выявленные инфицированные; VIb** – инфицированные с ростом чувствительности к туберкулину; VIb*** – инфицированные с гиперергической реакцией на туберкулин.

составили 54,25% всех контингентов, БПЛУ определялись у 1,49%, очаговые тени – у 2,24% и другие признаки специфического процесса – у 1,49% наблюдаемых. При использовании ЛМО КТ увеличенные БПЛУ обнаружены у 0,72%, очаговые тени – у 2,17%, инфильтративные изменения (признаки воспалительного процесса в легких) – у 0,24% обследованных. Ни в одном случае при использовании ЛМО КТ не было получено дополнительных данных для верификации диагноза заболевания, а тем более ЛТИ ТБ.

Проанализированы результаты применения ИМ у детей, которых обследовали и лечили в стационарных условиях реабилитационного отделения в течение последних трех лет. Из 631 ребенка и подростка в 17,32% случаев ЛМО не показаны были вообще и в 11% отсутствовали изменения в легких. БПЛУ обнаружены в 26,5%, отдаленные последствия перенесенного ТБ в виде больших или малых остаточных изменений в легких и лимфатических узлах были установлены в 40,2% случаев, прочие (неспецифические изменения в легких, инородное тело в просвете бронха, бронхоэктазы, бронхогенные кисты и др.) – в 2%. Признаки же активности специфического процесса, т. е. при которых использование ИМ наиболее информативно, были лишь у 4,4% наблюдаемых!

На основании полученных результатов использования ЛМО для выявления ТБ и ЛТИ целесообразно отме-

тить, что применение КТ было малоинформативным в верификации диагноза. Конечно, с учетом прогноза развития пандемии COVID-19 КТ органов грудной клетки необходимо оставлять в арсенале диагностического алгоритма, но опять-таки с учетом других показаний. В целом же в преобладающем большинстве случаев частота и характер выявляемых патологических изменений не требовали использования других ЛМО, приоритетно КТ: по результатам рентгенографического обследования была получена достоверная информация. Если учесть данные обследования и выявленных при массовой туберкулинодиагностике инфицированных детей, то становится очевидным: рекомендуемые показания и объемы использования лучевых методов обследования для верификации диагноза инфицирования у детей и подростков в условиях патоморфоза ТБ избыточны и непродуктивны. Применение КТ показано при необходимости дифференциальной диагностики этиологии заболевания у инфицированных. Совершенно очевидно, что необходима очередная коррекция клинических рекомендаций по этому разделу фтизиатрии.

Результаты массовой ИМ по данным эпидемиологического мониторинга как раздела СМПТДиП в условиях пандемии были несколько иными (табл. 2). При их анализе очевидны снижение объемов СМПТДиП в регионе, оказываемой фтизиатрами до пандемии, и их резкий рост в первые годы развития COVID-19. При этом основной причиной такой динамики стало увеличение количества дообследованных детей с использованием пробы с АТР. Но объемы СМПТДиП, оказываемой педиатрами общей сети, стабилизировались с тенденцией к росту за счет сохранения массовой ИМ. Что же касается увеличения контингента впервые выявленных инфицированных, то не исключается как основная причина также улучшение качества диагностики за счет использования именно пробы с АТР.

ВЫВОДЫ

1. В условиях пандемии COVID-19 при стабилизации с тенденцией к дальнейшему улучшению эпидемической ситуации по ТБ в регионе отмечаются изменения в объемах специализированной медицинской помощи детям и подросткам, оказываемой фтизиатрами и педиатрами / врачами общей сети здравоохранения.

2. Применение пробы с АТР привело к росту качества выявления инфицирования и заболевания ТБ у детей и подростков.

3. В условиях продолжающейся пандемии/эпидемии целесообразно прогнозировать изменения показаний к оказанию СМПТДиП фтизиатрами и педиатрами / врачами общей сети здравоохранения.



Поступила / Received 15.12.2021
Поступила после рецензирования / Revised 30.12.2021
Принята в печать / Accepted 05.01.2022

Список литературы / References

- Белиловский Е.М., Борисов С.Е. Основы организации системы эпидемиологического контроля туберкулеза. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2021;(1):1–26. <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2021-00003>.
Belilovskiy E.M., Borisov S.E. Fundamentals of the organization of the tuberculosis epidemiological control system. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2021;(1):1–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2021-00003>.
- Кучерявая Д.А., Стерликов С.А., Русакова Л.И., Сон И.М., Пономарев С.Б. Влияние пандемии COVID-19 на систему оказания противотуберкулезной помощи населению по состоянию на май 2020 года: данные оперативного мониторинга. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2020;(3):312–327. <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00074>.
Kucheryavaya D.A., Sterlikov S.A., Rusakova L.I., Son I.M., Ponomarev S.B. Impact of the COVID-19 pandemic on the system of providing anti-tuberculosis care to the population as of May 2020: operational monitoring data. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2020;(3):312–327. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00074>.
- Нечаева О.Б. Состояние и перспективы противотуберкулезной службы России в период COVID-19. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(12):7–19. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-7-19>.
Nechaeva O.B. The state and prospects of TB control service in Russia during the COVID-19 pandemic. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(12):7–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-7-19>.
- Buonsenso D., Iodice F., Sorba Biala J., Goletti D. COVID-19 effects on tuberculosis care in Sierra Leone. *Pulmonology*. 2021;27(1):67–69. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.05.013>.
- Louie J.K., Reid M., Stella J., Agraz-Lara R., Graves S., Chen L., Hopewell P. A decrease in tuberculosis evaluations and diagnoses during the COVID-19 pandemic. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(8):860–862. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0364>.
- Togun T., Kampmann B., Stoker N.G., Lipman M. Anticipating the impact of the COVID-19 pandemic on TB patients and TB control programmes. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020;19(1):21. <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00363-1>.
- Русакова Л.И., Кучерявая Д.А., Стерликов С.А. Оценка влияния пандемии COVID-19 на систему оказания противотуберкулезной помощи в Российской Федерации. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2021;(2):553–577. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2021-2-553-577>.
Rusakova L.I., Kucheryavaya D.A., Sterlikov S.A. Assessment of the impact of the COVID-19 pandemic on the TB care system in the Russian Federation. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2021;(2):553–577. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2021-2-553-577>.
- Стародубов В.И., Кадыров Ф.Н., Обухова О.В., Базарова И.Н., Ендовицкая Ю.В., Несветайло Н.Я. Влияние коронавирусной инфекции COVID-19 на ситуацию в Российском здравоохранении: аналитический доклад. Версия 1.0 (по состоянию на 26.04.2020 г.). М.: 2020. Режим доступа: https://mednet.ru/images/materials/news/doklad_cniiioz_po_COVID-19-2020_04_26.pdf.
Starodubov V.I., Kadyrov F.N., Obukhova O.V., Bazarova I.N., Endovitskaya Yu.V., Nesvetailo N.Ya. Impact of coronavirus infection COVID-19 on the situation in Russian healthcare: analytical report. Version 1.0 (as of 04/26/2020). Moscow; 2020. (In Russ.) Available at: https://mednet.ru/images/materials/news/doklad_cniiioz_po_COVID-19-2020_04_26.pdf.
- Аксёнова В.А., Леви Д.Т., Александрова Н.В., Кудлай Д.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики. *Доктор.Ру*. 2017;(15):9–15. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/pediatrya/tuberkulez-u-detey/>.
Aksenova V.A., Levi D.T., Aleksandrova N.V., Kudlay D.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. Pediatric TB: Modern Methods for Prevention and Early Diagnostics. *Doktor.Ru*. 2017;15(144):9–15. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/pediatrya/tuberkulez-u-detey/>.
- Аксёнова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И., Кудлай Д.А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(9):59–67. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67>.
Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kudlay D.A. Screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Russia – past, present, future. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(9):59–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67>.
- Кудлай Д.А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(8):63–74. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>.
Kudlay D.A. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(8):63–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>.
- Кудлай Д.А., Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа). *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2020;99(3):121–129. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=376§ion=5905>.
Kudlay D.A., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Recombinant tuberculosis allergen: 10-year experience of using the test in children and adolescents in the Russian Federation (meta-analysis data). *Pediatrics*. 2020;99(3):121–129. (In Russ.) Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=376§ion=5905>.
- Slogotskaya L.V., Litvinov V., Kudlay D.A., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Ivanova D., Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. *Eur Respir J*. 2012;40(56 Suppl.):416. Available at: https://erjersjournals.com/content/40/Suppl_56/P416.
- Блум Б.Р. *Туберкулез. Патогенез, защита, контроль*. М.: Медицина; 2002. 534 с.
Bloom B.R. *Tuberculosis. Pathogenesis, protection, control*. Moscow: Meditsina; 2002. 534 p. (In Russ.)
- Поддубная Л.В., Шилова Е.П., Кудлай Д.А., Докторова Н.П. Иммуно-диагностические тесты в оценке специфической сенсибилизации организма *M. tuberculosis* у детей в современных эпидемических условиях. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(11):47–54. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-47-54>.
Poddubnaya L.V., Shilova E.P., Kudlay D.A., Doktorova N.P. Immunodiagnostic Tests in the Assessment of Specific Sensitization to *M. tuberculosis* in Children under the Current Epidemic Situation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(11):47–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-47-54>.
- Баронова О.Д., Аксёнова В.А., Клевно Н.И., Одинец В.С., Пилипенко О.В. Безопасность и медико-экономическая эффективность превентивного лечения детей с латентной туберкулезной инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(9):25–31. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-25-31>.
Baronova O.D., Aksenova V.A., Klevno N.I., Odinets V.S., Pilipenko O.V. Safety and medical cost effectiveness of preventive treatment of children with latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(9):25–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-25-31>.
- Барышникова Е.С., Плотникова Е.Д., Межебовский В.Р., Межебовский А.В. Эффективность превентивной химиотерапии туберкулеза в раннем периоде туберкулезной инфекции у детей. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;(6). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29435>.
Baryshnikova E.S., Plotnikova E.D., Mezhebovsky V.R., Mezhebovsky A.V. The effectiveness of preventive chemotherapy for tuberculosis in the early period of tuberculosis infection in children. *Modern Problems of Science and Education*. 2019;(6). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29435>.
- Слогоцкая Л.В., Синицын М.В., Кудлай Д.А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(11):46–58. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-46-58>.
Slogotskaya L.V., Sinitsyn M.V., Kudlay D.A. Potentialities of immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(11):46–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-46-58>.

Информация об авторе:

Колюмиец Владислав Михайлович, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии, Курский государственный медицинский университет; 305000, Россия, Курск, ул. К. Маркса, д. 3; vlacom@mail.ru

Information about the author:

Vladislav M. Kolomietz, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Phthisiopulmonology, Kursk State Medical University; 3, K. Marx St., Kursk, 305000, Russia; vlacom@mail.ru

Место небулайзерной терапии в лечении бронхиальной астмы у детей

Н.Л. Потапова, <https://orcid.org/0000-0002-9670-9211>, nataliapotap@yandex.ru

Читинская государственная медицинская академия; 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а

Резюме

В обзорной статье представлен анализ данных зарубежных и отечественных исследователей, характеризующих эффективность небулайзерной терапии при бронхиальной астме у детей. В работе рассматриваются новые сведения, сравнивающие эффективность устройств доставки аэрозоля. Преимуществом ингаляционной терапии, определяющим ее широкое использование в детском возрасте, является быстрая доставка в дыхательные пути, высокая местная и низкая системная концентрация лекарственного средства в органах-мишенях. Актуальной проблемой в практике терапии хронических бронхолегочных заболеваний остаются трудности в соблюдении правильной техники ингаляции в связи со сложностью синхронизации вдоха и подачи лекарства, особенно у детей раннего возраста, что приводит к значительному снижению доставленной пациенту дозы медикамента и отрицательно влияет на эффективность лечения. Это, в свою очередь, способствует более тяжелому и неконтролируемому течению, инвалидности и неблагоприятным исходам. Основным недостатком ультразвуковых небулайзеров является инактивация суспензий, антибиотиков и других лекарственных средств. Многие широко используемые струйные ингаляционные системы снабжены компрессорами с высоким уровнем шума, а некоторые распылители открытого типа (без клапанов вдоха и выдоха) имеют большой нераспыляемый (остаточный) объем в камере небулайзера и большие потери аэрозоля в окружающую среду. В связи с этим продолжается совершенствование форм доставки с учетом анатомо-физиологических особенностей органов дыхания, возраста пациентов и коморбидных состояний. К характеристикам оптимального ингалятора обычно относят простоту и удобство использования, надежность, возможность эффективной ингаляции благодаря высокой доставленной дозе респираторных частиц лекарственных препаратов в сочетании с низкими потерями аэрозоля. С данной позиции одним из универсальных средств транспорта аэрозолей являются мембранные или электронно-сетчатые (меш) небулайзеры, обеспечивающие осаждение лекарства в периферических отделах респираторного тракта во всех возрастных группах детей. Быстрое достижение клинического эффекта, компактность, мобильность расширяют возможности применения меш-небулайзеров на всех уровнях оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аэрозольная терапия, электронно-сетчатые небулайзеры, техника ингаляции, потери аэрозоля

Для цитирования: Потапова Н.Л. Место небулайзерной терапии в лечении бронхиальной астмы у детей. *Медицинский совет.* 2022;16(1):82–87. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-82-87>.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании «ПАРИ синергия в медицине». Это никак не повлияло на мнение автора.

Place of nebulizer therapy in the treatment of bronchial asthma in children

Natalya L. Potapova, <https://orcid.org/0000-0002-9670-9211>, nataliapotap@yandex.ru

Chita State Medical Academy; 39a, Gorkiy St., Chita, 672000, Russia

Abstract

The review article presents an analysis of the data of foreign and domestic researchers characterizing the effectiveness of nebulizer therapy for bronchial asthma in children. The paper considers new data comparing the effectiveness of aerosol delivery devices. The advantage of inhalation therapy, which determines its widespread use in childhood, is its rapid delivery to the respiratory tract, high local and low systemic concentrations of the drug in target organs. Difficulties in observing the correct inhalation technique due to the difficulty of synchronizing inhalation and drug delivery, especially in young children, remain an urgent problem in the practice of treating chronic bronchopulmonary diseases, which leads to a severe and uncontrolled course, disability and adverse outcomes. The main disadvantage of ultrasonic nebulizers is the inactivation of suspensions, antibiotics and other drugs. Widely used jet nebulizers create noise during inhalation, have a large residual volume in the nebulizer chamber. In this regard, the improvement of delivery forms continues, taking into account the anatomical and physiological characteristics of the respiratory organs, the age of patients and comorbid conditions. The characteristics of the optimal inhaler include simplicity and ease of use, reliability, the possibility of effective inhalation of various drugs in combination with economical consumption. From this point of view, one of the universal means of transporting aerosols is membrane or electronic mesh (mesh) nebulizers, which provide excellent regional drug deposition in all age groups of children. The rapid achievement of clinical effect, compactness, mobility expand the possibilities of using mesh nebulizers at all levels of medical care.

Keywords: asthma, aerosol therapy, mesh nebulizers, inhalation technique, aerosol loss

For citation: Potapova N.L. Place of nebulizer therapy in the treatment of bronchial asthma in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(1):82–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-82-87>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма относится к наиболее частой хронической патологии респираторного тракта у детей. В последние годы отмечается тенденция к тяжелому течению заболевания среди детей не только старшего, но и дошкольного и раннего возраста.

Основу медикаментозного лечения бронхиальной астмы составляет аэрозольная терапия. Расширение знаний о механизмах осаждения, анатомической гетерогенности и физиологических особенностях дыхательных путей в детском возрасте позволяет достигнуть оптимального клинического эффекта при безопасном дозировании и исключении ряда существенных побочных эффектов. В данной статье мы хотели бы представить современные предпочтения в выборе форм доставки лекарственных препаратов с позиции эволюции эффективности аэрозольной терапии.

При подготовке аналитического обзора научной литературы был проведен компьютеризированный подход к поиску данных в зарубежных базах (Elsevier, Wiley, Springer, PubMed и Cochrane), «Киберленинка» и eLIBRARY. В поисковой строке задавались термины «небулайзерная терапия», «дети», «бронхиальная астма», «депозиция частиц при аэрозольной подаче», «электронно-сетчатые небулайзеры» и др. Был выполнен поиск по прямому и обратному цитированию.

НЕБУЛАЙЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Поверхность дыхательных путей обеспечивает высокую биодоступность лекарственных препаратов в связи с колоссальной площадью резорбции аэрозолей и обильным кровоснабжением слизистой оболочки в детском возрасте.

На настоящий момент известно, что дозированные аэрозольные средства доставки обладают более низкой скоростью инспираторного вдоха, а также асинхронностью дыхания, что снижает их эффективность при обострении БА [1, 2].

Небулайзерная терапия – целенаправленная терапия, доставляющая лекарственное вещество до места его «работы». С помощью ингалирования аэрозоля через небулайзер решается проблема координации вдоха и подачи лекарственного вещества у детей любого возраста, процедура технически проста, удобна и может использоваться как в домашних условиях, так и на всех уровнях оказания медицинской помощи [3]. С учетом особенностей препаратов и заболеваний, при которых они применяются, могут быть использованы различные аэрозольные платформы [3, 5]. Основой для проведения аэрозольной терапии является высокодисперсный аэрозоль (диаметр частиц 0,5–5,0 мкм).

Показания для использования небулайзерной терапии при бронхиальной астме:

- Низкая скорость инспираторного потока менее 30 л/мин (приступ бронхообструкции).
- Необходимость быстрой доставки препарата в нижние дыхательные пути.
- Базисная терапия бронхиальной астмы, лечение состояний бронхиальной обструкции у детей раннего возраста (низкая скорость инспираторного потока в силу физиологи-

ческих особенностей (6–10 л/мин), отсутствие когнитивных возможностей для эффективного вдоха – дискоординация между вдохом и подачей лекарства).

Проблемы при аэрозольной терапии в детском возрасте могут быть связаны со следующими факторами:

- 1) психологическими особенностями воспитания ребенка (капризность, страх перед небулайзером, маской),
- 2) большой продолжительностью сеанса ингаляции, шумным режимом работы.
- 3) Согласно клиническим рекомендациям при бронхиальной астме для доставки при помощи небулайзера используются бронходилататоры и глюкокортикостероиды [6]. Применение суспензии будесонида нацелено на быстрое и безопасное купирование дневных и ночных симптомов при обострении бронхиальной астмы [7–11].

Быстрое достижение бронхолитического эффекта (5–10 мин) при ингаляции сальбутамола позволяет использовать его в алгоритме терапии приступа БА, трижды, через 20 мин в течение часа с последующей индивидуальной оценкой состояния больного и выбором дальнейшей тактики [12, 13].

Комбинация адреномиметиков и блокатора мускариновых рецепторов – фенотерол/ипратропия бромид обеспечивает чуть более поздний, но более длительный бронхолитический результат за счет комплексного взаимодействия с адрено- и холинорецепторами [14].

Для проведения аэрозольной терапии используют три основных вида небулайзеров: ультразвуковые, струйные (наиболее распространенный вариант) и электронно-сетчатые небулайзеры.

В *таблице* приведена сравнительная характеристика ряда параметров рассматриваемых типов небулайзеров.

Несмотря на разнообразие аэрозольных платформ, для каждого врача, родителя и пациента важно, чтобы средство доставки было надежным, эффективным, безопасным и обеспечивало возможность полноценной активной жизни.

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА НЕБУЛАЙЗЕРА

Далее в нашей статье по принципу «утверждение – доказательство» приводится разбор актуальных вопросов, помогающих определиться с выбором универсального небулайзера.

1. Анатомия дыхательных путей детей

Утверждение: дыхательные пути детей имеют морфологические отличия, способные повлиять на эффективное распыление аэрозолей.

Доказательство:

- У детей раннего возраста угол отхождения бронхов от трахеи одинаков, с возрастом меняется – правый бронх является как бы продолжением трахеи. В зоне бифуркации трахеи и области хрящевых колец трахеи и бронхов возникают рециркуляционные потоки аэрозоля, влияющие на осаждение частиц [15].
- Осаждение частиц в верхних дыхательных путях связано с ударом о поверхность гипертрофированных миндалин, аденоидных разрастаний, выраженным отеком слизистой.

● **Таблица.** Сравнительная характеристика небулайзеров
 ● **Table.** Comparative characteristics of nebulizers

	Ультразвуковые	Струйные	Меш-системы
Основной механизм действия	Пьезоэлектрический кристалл для генерации аэрозоля, иногда с полидисперсными частицами	Расcеивание лекарственного препарата путем подачи через струю воздуха	Расcеивание через сетку с воронкообразными отверстиями на вибрирующем пьезоэлектрическом кольце
Размер частиц	2–5 мкм	3–4 мкм	Монодисперсное образование частиц 3–5 мкм
Объем респираторной фракции	До 90%	Более 70%	Более 70%
Продолжительность ингаляции	До 10–15 мин	До 7–9 мин	2–4 мин
Остаточный объем лекарства	До 1 мл	>30%	1% (0,1–0,5 мл)
Разрушение лекарственных средств	После 5 мин распыления происходит инактивация термочувствительных лекарств	Отсутствует	Отсутствует
Потери во время ингаляции	Высокие	Высокие (небулайзеры открытого типа без клапанов или с виртуальными клапанами)	Низкие (в ингаляционных системах с накопителем)
Минимально необходимый объем заполнения камеры распылителя	2 мл	1–2 мл	1 мл
Шумовые характеристики	Бесшумный	Уровень шума 49–59 Дб	Бесшумный

- Седиментация частиц в верхних дыхательных путях снижается с возрастом. Увеличение числа Стокса (отношение инерции аэрозоля к управляющим силам вдыхаемого воздушного потока) связано с повышенной вероятностью инерционного осаждения в ротоглотке. Наибольшие показатели числа Стокса отмечаются в раннем возрасте: в 1 год – 21, в 3 года – 16, в 8 лет – 11, в 18 – 7,3 [16].

Вывод. Ингалируемый аэрозоль должен быть максимально монодисперсным с размером частиц менее 5 мкм, чтобы снизить потери в верхних дыхательных путях для пациентов с бронхиальной астмой.

2. Осаждение аэрозольных частиц в дыхательных путях

Утверждение. Уровень и объем седиментации зависят от размера частиц и положения больного.

Доказательство:

- Эффективная седиментация достигается при варьировании диаметра аэрозольных частиц от 1 до 5 мкм. Частицы меньшего размера не имеют собственного инерционного воздушного потока в дыхательном контуре и, оставаясь во взвешенном состоянии, легко выводятся из дыхательных путей на выдохе [17].
- На уровне голосовой щели генерируется гортанная струя, которая вызывает локальные турбулентности, распространяющиеся дальше по бронхиальному дере-

ву. Турбулентные потоки меняют величину и траекторию аэрозольных частиц, приводя к осаждению на стенках дыхательных путей [18].

- Седиментация частиц 5 мкм в положении сидя максимальна в альвеолах, в положении лежа увеличивается осаждение в области средних и мелких бронхов. Наименьшее осаждение фиксируется в диафрагмальной области. Частицы, осаждающиеся в крупных дыхательных путях, быстрее подвергаются воздействию мукоцилиарного транспорта, тогда как частицы, осаждающиеся на периферии легких, где мукоцилиарный транспорт отсутствует, задерживаются до 22 ч [19, 20].

Вывод. Средство доставки должно обеспечивать образование не менее 70% респираторных частиц для эффективной седиментации во всех отделах в разных положениях больного с бронхиальной астмой.

3. Морфофункциональные особенности и вентиляция легких у пациентов с бронхиальной астмой

Утверждение. Дыхательные пути пациентов с бронхиальной астмой имеют морфофункциональные отличия, снижающие равномерность распределения аэрозоля. При тяжелой бронхиальной астме нарушение вентиляции сопровождается дисфункцией малых дыхательных путей и уменьшением периферического распределения лекарства.

Доказательство:

- Ремоделирование дыхательных путей сопровождается неравномерным отеком, что в сочетании с гиперсекрецией вязкой мокроты формирует сложную конфигурацию дыхательных путей и нарушает транспорт аэрозольных частиц [21].
- Приступ удушья сопровождается асимметричным бронхоспазмом и бронходилатацией на уровне параллельной 5–9-й генерации бронхов, а также между верхними и нижними долями, что может влиять на распределение ингалируемого вещества [22].
- В межприступном периоде бронхи больных БА находятся в более суженном состоянии, чем у здоровых детей. При бронхообструкции оседание частиц смещается из дистальных в более проксимальные бронхиальные дыхательные пути и становится еще более неоднородным [23, 24].
- Даже при нормальном значении ОФВ1 у каждого пятого пациента с тяжелой БА снижается индекс легочного клиренса, что свидетельствует о дисфункции малых дыхательных путей, т. е. неоднородной вентиляции периферических отделов [25–27].

Вывод. Средство доставки аэрозольных частиц должно учитывать особенности вентиляции при обострении и длительном, тяжелом течении бронхиальной астмы.

4. Безопасность использования небулайзеров для ингалирования лекарственных веществ

Утверждение. Местное применение исключает возможность развития системных эффектов.

Доказательство:

- При аэрозольной подаче ингаляционные кортикостероиды фиксируются к цилиарному эпителию на 22–24 ч,

что обеспечивает эффективную резорбцию и уменьшает системный эффект [27].

- Аэрозольное введение кортикостероидов не приводит к изменению уровня кортизола в крови, слюне и моче пациентов с бронхиальной астмой [28, 29].

Вывод. Использование небулизированных кортикостероидных препаратов в детском возрасте наиболее безопасно.

5. Клиническая эффективность использования небулайзеров

Утверждение. Электронно-сетчатые небулайзеры имеют доказанную клиническую эффективность.

Доказательство:

- Электронно-сетчатые небулайзеры имеют самые высокие характеристики производительности, обеспечивая вдыхаемый объем вещества выше в 2–6 раз при меньшем заполнении объема камеры распылителя [30–34].
- Объем сальбутамола, доставляемого через меш-систему, достигает максимального уровня в крови через 30–60 мин, что позволяет рекомендовать его для быстрого купирования бронхообструкции [35, 36]. Минимально эффективная доза для купирования приступа обструкции на 28,4% меньше дозы сальбутамола при использовании струйного небулайзера открытого типа, что позволяет снизить нагрузку на сердечно-сосудистую систему [13, 37, 38].
- Высокая эффективность меш-небулайзера позволяет использовать его при переходе с одного вида вентиляции легких на другой [36, 39].
- Исключение влияния вибрации на лекарство делает возможным использование антибиотиков для ингаляционного введения [35, 40].

6. Экономическая эффективность использования небулайзеров

Утверждение. Наибольшей экономической эффективностью обладают меш-системы для ингаляций.

Доказательство:

- Равномерное распыление и высокая фракция респираторных частиц (74%) снижают потери лекарства во время распыления [41, 42].
- Требуется меньший объем заполнения камеры распылителя [43].
- Наиболее низкий остаточный объем имеют электронно-сетчатые небулайзеры [44]. Обратное осаждение крупных частиц аэрозоля в камеру распылителя в струйных небулайзерах, наряду с испарением лекарства, приводит к снижению концентрации в остаточном объеме.
- Недоставленная доза в некоторых струйных небулайзерах в 5 раз выше, чем в электронно-сетчатых [45].

Вывод. Электронно-сетчатые небулайзеры обладают лучшей клинической эффективностью.

7. Продолжительность ингаляции

Утверждение. Непродолжительное, но эффективное ингалирование целесообразно при обострении БА, комфортно для детей.

Доказательство:

- Наименьшая длительность распыления зарегистрирована у электронно-сетчатых небулайзеров.

- Эффективность подачи лекарств достигается за счет использования мундштука и гибкой маски с анатомическими контурами [46, 47].

- Длительная ингаляция может привести к снижению compliance. Седimentация аэрозолей в желудочно-кишечном тракте у плачущих детей на 50% выше, чем у спокойных пациентов [48].

Вывод. Электронно-сетчатые небулайзеры оптимальны для использования у пациентов, больных бронхиальной астмой, в любой возрастной группе.

Исследование эффективности меш-небулайзеров VELOX (PARI) у взрослых продемонстрировало быстрое купирование симптомов астмы и сокращение длительности госпитализации более чем на треть в сравнении с другими видами небулайзеров [49].

Небулайзеры VELOX (PARI) Junior и VELOX (PARI) предназначены для эффективного распыления лекарственных препаратов у детей до 3 лет и старше и имеют следующие преимущества:

- Высокая производительность монодисперсного аэрозоля с высокой респираторной фракцией (более 74%) обеспечивает равномерное распределение различных лекарственных средств во всех отделах дыхательных путей.
- Низкий остаточный объем и незначительное осаждение частиц в верхних дыхательных путях, благодаря накопителю, куда первоначально поступает аэрозоль и лишь после этого происходит ингаляция, предотвращают развитие орофарингеального кандидоза и уменьшают минимально эффективную дозу для купирования бронхообструктивного синдрома.
- Быстрая доставка лекарственных средств во многом обосновывает приоритетность использования меш-систем при обострении БА.
- Компактны, бесшумны, могут использоваться без центрального источника электроэнергии.
- Просты в обслуживании (устройство для очищения мембраны входит в комплектацию устройства).
- Легко использовать у младенцев и брать с собой в путешествия (самолет, поезд, автомобиль).

Несомненными плюсами использования VELOX (PARI) Junior и VELOX (PARI) является возможность усовершенствования организации неотложной помощи пациентам, больным бронхиальной астмой:

- Применение меш-небулайзеров обоснованно в приемном отделении стационаров, в специализированных отделениях, машинах скорой медицинской помощи, отделениях реанимации, перинатальных центрах, процедурных кабинетах и кабинетах неотложной помощи первичного звена, в домашних условиях.
- Применение небулайзеров VELOX (PARI) Junior и VELOX (PARI) обоснованно у пациентов с тяжелой БА, при неконтролируемом течении, при наличии астматического статуса или госпитализации в отделение реанимации в анамнезе, при фатальном течении астмы, при наличии дисфункции малых дыхательных путей.
- Применение небулайзеров VELOX (PARI) Junior и VELOX (PARI) позволит эффективно использовать время врача и медсестры на любом этапе оказания медицинской помощи, сократит время ожидания до достижения клинического эффекта, улучшит качество обслуживания пациентов, экономически выгодно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обзор отечественной и зарубежной литературы доказывает высокую эффективность применения небулайзерной терапии у пациентов с бронхиальной астмой. Современные средства доставки учитывают физиологические особенности детского организма, физические свой-

ства и аэродинамику лекарственных средств, обеспечивают быстрое, безопасное и эффективное ингалирование лекарственных средств при целом ряде хронических заболеваний бронхолегочной системы.



Поступила / Received 31.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2022

Принята в печать / Accepted 15.02.2022

Список литературы / References

1. Ferro T.J., Sundaresan A.S., Pitcavage J.M., Ivanova J.I., Schmerold L., Ariely R. et al. Clinical burden of asynchrony in patients with asthma when using metered-dose inhalers for control. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(1):21–31. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4192>.
2. Silva C.P.D., Cordeiro J.S.A., Britto M.C.A., Bezerra P.G.M., Andrade L.B. Peak inspiratory flow in children and adolescents with asthma using dry powder inhalers: a cross-sectional study. *J Bras Pneumol.* 2021;47(3):e20200473. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200473>.
3. Колосова Н.Г., Геппе Н.А. Ингаляционная терапия в педиатрии: от фундаментальной науки к практическому использованию. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2018;(3):66–68. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ingalyatsionnaya-terapiya-v-pediatrii-ot-fundamentalnoy-nauki-k-prakticheskomu-ispolzovaniyu>.
4. Kolosova N.G., Geppe N.A. Inhalation therapy in pediatrics: from basic science to practical use. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2018;(3):66–68. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ingalyatsionnaya-terapiya-v-pediatrii-ot-fundamentalnoy-nauki-k-prakticheskomu-ispolzovaniyu>.
5. McCarthy S.D., González H.E., Higgins B.D. Future trends in nebulized therapies for pulmonary disease. *J Pers Med.* 2020;10(2):37. <https://doi.org/10.3390/jpm10020037>.
6. Лещенко И.В., Евдокимов В.Е. Место небулайзерной терапии в клинической практике. *Фарматека.* 2020;(5):29–37. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.5.29-37>.
7. Leshchenko I.V., Evdokimov V.E. The place of nebulizer therapy in clinical practice. *Pharmateka.* 2020;(5):29–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.5.29-37>.
8. Sá R.C., Zeman K.L., Bennett W.D., Prisk G.K., Darquenne Ch. Regional Ventilation Is the Main Determinant of Alveolar Deposition of Coarse Particles in the Supine Healthy Human Lung During Tidal Breathing. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2017;30(5):322–331. <https://doi.org/10.1089/jamp.2016.1336>.
9. Murphy K.R., Hong J.G., Wandalsen G., Larenas-Linnemann D., El Beledy A., Zaytseva O.V., Pedersen S.E. Nebulized Inhaled Corticosteroids in Asthma Treatment in Children 5 Years or Younger: A Systematic Review and Global Expert Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(6):1815–1827. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.01.042>.
10. Castro-Rodriguez J.A., Pincheira M.A., Escobar-Serna D.P., Sossa-Briceño M.P., Rodriguez-Martinez C.E. Adding nebulized corticosteroids to systemic corticosteroids for acute asthma in children: A systematic review with meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(10):2508–2517. <https://doi.org/10.1002/ppul.24956>.
11. Direkwattanasai Ch., Aksilp Ch., Chatchatee P., Pirapongsananuruk O., Kamalaporn H., Kamshaisat W. et al. Practical considerations of nebulized corticosteroid in children with acute asthmatic exacerbation: consensus. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2021;39(3):168–176. <https://doi.org/10.12932/AP-170918-0407>.
12. Li Ch., Liu Zh. Effect of budesonide on hospitalization rates among children with acute asthma attending paediatric emergency department: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr.* 2021;17(2):152–163. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00403-y>.
13. Суровенко Т.Н., Глушкова Е.Ф. Терапия и контроль бронхиальной астмы у детей и подростков. *Медицинский совет.* 2020;(10):101–107. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-101-107>.
14. Surovenko T.N., Glushkova E.F. Therapy and control of bronchial asthma in children and adolescents. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(10):101–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-101-107>.
15. Nanda A., Russell A.F., Bingemann Th.A. Pharmacology Update: Emergency and Controller Medications for Treatment of Asthma. *NASN Sch Nurse.* 2022;37(1):31–35. <https://doi.org/10.1177/1942602x211036933>.
16. Soyer Ö., Kahveci M., Büyüktiryaki B., Arık Yılmaz E., Karaatmaca B., Esenboğa S. et al. Mesh nebulizer is as effective as jet nebulizer in clinical practice of acute asthma in children. *Türk J Med Sci.* 2019;49(4):1008–1013. <https://doi.org/10.3906/sag-1812-135>.
17. Iramain R., Castro-Rodriguez J.A., Jara A., Cardozo L., Bogado N., Morinigo R., De Jesús R. Salbutamol and ipratropium by inhaler is superior to nebulizer in children with severe acute asthma exacerbation: Randomized clinical trial. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(4):372–377. <https://doi.org/10.1002/ppul.24244>.
18. Montoya Segnini J., Bocanegra Evans H., Castillo L. Flow Recirculation in Cartilaginous Ring Cavities of Human Trachea Model. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2018;31(6):331–338. <https://doi.org/10.1089/jamp.2017.1435>.
19. Corcoran T.E. Measurements of deposited aerosol dose in infants and small children. *Ann Transl Med.* 2021;9(7):595. <https://doi.org/10.21037/atm-20-2045>.
20. Wang Y., Li J., Leavey A., O'Neil C., Babcock H.M., Biswas P. Comparative Study on the Size Distributions, Respiratory Deposition, and Transport of Particles Generated from Commonly Used Medical Nebulizers. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2017;30(2):132–140. <https://doi.org/10.1089/jamp.2016.1340>.
21. Darquenne Ch. Deposition Mechanisms. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2020;33(4):181–185. <https://doi.org/10.1089/jamp.2020.29029.cd>.
22. Sá R.C., Zeman K.L., Bennett W.D., Prisk G.K., Darquenne Ch. Effect of Posture on Regional Deposition of Coarse Particles in the Healthy Human Lung. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2015;28(6):423–431. <https://doi.org/10.1089/jamp.2014.1189>.
23. Lin H.-L., Fink J.B., Ge H. Aerosol delivery via invasive ventilation: a narrative review. *Ann Transl Med.* 2021;9(7):588. <https://doi.org/10.21037/atm-20-5665>.
24. Montesantos S., Katz I., Venegas J., Pichelin M., Caillibotte G. The effect of disease and respiration on airway shape in patients with moderate persistent asthma. *PLoS ONE.* 2017;12(7):e0182052. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182052>.
25. Carroll R.D., Magnussen J.S., Berend N., Salome C.M., King G.G. Greater parallel heterogeneity of airway narrowing and airway closure in asthma measured by high-resolution CT. *Thorax.* 2015;70(12):1163–1170. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206387>.
26. Cadman R.V., Lemanske R.F. Jr., Evans M.D., Jackson D.J., Gern J.E., Sorkness R.L., Fain S.B. Pulmonary 3He magnetic resonance imaging of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):369–76.e1-5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.032>.
27. Kim Ch.S. Physiological Factors Affecting Lung Deposition. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2021;34(3):147–154. <https://doi.org/10.1089/jamp.2021.29036.csk>.
28. Nuttall A.G., Beardsmore C.S., Gailard E.A. Ventilation heterogeneity in children with severe asthma. *Eur J Pediatr.* 2021;180(11):3399–3404. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04101-3>.
29. Racette Ch., Lu Z., Kowalik K., Cheng O., Bendia G., Amin R. et al. Lung clearance index is elevated in young children with symptom-controlled asthma. *Health Sci Rep.* 2018;1(8):e58. <https://doi.org/10.1002/hsr.258>.
30. Nuttall A.G., Velásquez W., Beardsmore C.S., Gailard E.A. Lung clearance index: assessment and utility in children with asthma. *Eur Respir Rev.* 2019;28(154):190046. <https://doi.org/10.1183/16000617.0046-2019>.
31. Hyang Lee D.D., Daniela Cardinale D., Terakosolphan W., Sornute A., Radhakrishnan P., Coppel J. et al. Fluticasone Particles Bind to Motile Respiratory Cilia: A Mechanism for Enhanced Lung and Systemic Exposure? *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2021;34(3):181–188. <https://doi.org/10.1089/jamp.2020.1598>.
32. Axelsson I., Naumburg E., Prietsch S.O., Zhang L. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects of different drugs and delivery devices on growth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;6(6):CD010126. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194879/>.
33. Wang Q., Liu Y., ZhuZh., Hu J., Li L., Wang Sh. A comparison of the delivery of inhaled drugs by jet nebulizer and vibrating mesh nebulizer using dual-source dual-energy computed tomography in rabbits: a preliminary in vivo study. *Ann Transl Med.* 2020;8(17):1072. <https://doi.org/10.21037/atm-20-1584>.
34. Niazi S., Philp L.K., Spann K., Johnson G.R. Utility of Three Nebulizers in Investigating the Infectivity of Airborne Viruses. *Appl Environ Microbiol.* 2021;87(16):e0049721. <https://doi.org/10.1128/AEM.00497-21>.
35. Velasco C.J., Berlinski A. Albuterol Delivery Efficiency in a Pediatric Model of Noninvasive Ventilation With Double-Limb. *Respir Care.* 2018;63(2):141–146. <https://doi.org/10.4187/respcare.05833>.
36. Stein S.W., Thiel Ch.G. The History of Therapeutic Aerosols: A Chronological Review. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2017;30(1):20–41. <https://doi.org/10.1089/jamp.2016.1297>.
37. Eain M.G., Joyce M., O'Sullivan A., McGrath J.A., Mac Loughlin R. An in vitro investigation into the release of fugitive medical aerosols into the environment during manual ventilation. *J Hosp Infect.* 2021;108:135–141. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.11.029>.
38. Chang K.H., Moon S., Yoo S.K., Park B.J., Nam K.C. Aerosol Delivery of Dornase Alfa Generated by Jet and Mesh Nebulizers. *Pharmaceutics.* 2020;12(8):721. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080721>.
39. Ari A., Fink J.B. Quantifying Delivered Dose with Jet and Mesh Nebulizers during Spontaneous Breathing, Noninvasive Ventilation, and Mechanical

- Ventilation in a Simulated Pediatric Lung Model with Exhaled Humidity. *Pharmaceutics*. 2021;13(8):1179. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081179>.
37. Ari A., Huang R., Shockley C.M., Luckett P.M., Moody G.B. Clinical Efficacy of Vibrating Mesh and Jet Nebulizers With Different Interfaces in Pediatric Subjects With Asthma. *Respir Care*. 2020;65(10):1451–1463. <https://doi.org/10.4187/respcare.07538>.
 38. Murayama N., Murayama K. Comparison of the Clinical Efficacy of Salbutamol with Jet and Mesh Nebulizers in Asthmatic Children. *Pulm Med*. 2018;2018:1648652. <https://doi.org/10.1155/2018/1648652>.
 39. Moustafa O.F., Hansy M.H.E., Hallag M.A., Fink J.B., Dailey P., Rabea H., Abdelrahim M.E.A. Clinical outcome associated with the use of different inhalation method with and without humidification in asthmatic mechanically ventilated patients. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;45:40–46. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.04.007>.
 40. Архипов В.В., Лазарева Н.В. Принципы адекватного выполнения ингаляций. *Практическая пульмонология*. 2018;(3):66–74. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_3_2018_66.pdf.
 41. Arkhipov V.V., Lazareva N.B. Principles of adequate inhalation. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2018;(3):66–74. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_3_2018_66.pdf.
 42. O'Toole C., Joyce M., McGrath J.A., O'Sullivan A., Byrne M.A., MacLoughlin R. Fugitive aerosols in the intensive care unit: a narrative review. *Ann Transl Med*. 2021;9(7):592. <https://doi.org/10.21037/atm-20-2280>.
 43. Мизерницкий Ю.Л. Новые возможности небулайзерной терапии у детей. *Медицинский совет*. 2019;(2):87–89. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-87-89>.
 44. Mizernitskiy Yu.L. New opportunities for nebulizer therapy in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(2):87–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-87-89>.
 45. Saeed H., Mohsen M., Eldin A.S., Elberry A.A., Hussein R.R., Rabea H., Abdelrahim M.E. Effects of Fill Volume and Humidification on Aerosol Delivery During Single-Limb Noninvasive Ventilation. *Respir Care*. 2018;63(11):1370–1378. <https://doi.org/10.4187/respcare.06022>.
 46. Chang K.H., Moon S.H., Oh J.Y., Yoon Y., Gu N., Lim Ch. et al. Comparison of Salbutamol Delivery Efficiency for Jet versus Mesh Nebulizer Using Mice. *Pharmaceutics*. 2019;11(4):192. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11040192>.
 47. Hatley R.H., Byrne S.M. Variability in delivered dose and respirable delivered dose from nebulizers: are current regulatory testing guidelines sufficient to produce meaningful information? *Med Devices (Auckl)*. 2017;10:17–28. <https://doi.org/10.2147/meder.s125104>.
 48. Ari A. Effect of nebulizer type, delivery interface, and flow rate on aerosol drug delivery to spontaneously breathing pediatric and infant lung models. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(11):1735–1741. <https://doi.org/10.1002/ppul.24449>.
 49. Sayed N.E., Abdelrahman M.A., Abdelrahim M.E.A. Effect of functional principle, delivery technique, and connection used on aerosol delivery from different nebulizers: An in-vitro study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2021;70:102054. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2021.102054>.
 50. Ari A. A path to successful patient outcomes through aerosol drug delivery to children: a narrative review. *Ann Transl Med*. 2021;9(7):593. <https://doi.org/10.21037/atm-20-1682>.
 51. Tseng H.Y., Lin H.L., Chiang H.S. In Vitro Evaluation of Aerosol Delivery by Hand-Held Mesh Nebulizers in an Adult Spontaneous Breathing Lung Model. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2021. <https://doi.org/10.1089/jamp.2021.0010>.

Информация об авторе:

Потапова Наталья Леонидовна, к.м.н., заведующая кафедрой поликлинической педиатрии с курсом медицинской реабилитации, Читинская государственная медицинская академия; 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а; nataliapotap@yandex.ru

Information about the author:

Natalya L. Potapova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Outpatient Pediatrics with Medical Rehabilitation Course, Chita State Medical Academy; 39a, Gorkiy St., Chita, 672000, Russia; nataliapotap@yandex.ru

Лечение лихорадки при острых респираторных инфекциях верхних дыхательных путей у детей

И.Н. Захарова^{1,2}, И.В. Бережная^{1,2}, berezhnaya-irina26@yandex.ru, Н.Г. Сугян¹, Т.М. Творогова¹, Д.С. Колушкин¹, В.В. Пупыкина¹, И.А. Родионов¹

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

² Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Резюме

Введение. ВОЗ рекомендует использование ацетаминофена (парацетамол) и ибупрофена в терапии лихорадки у детей и не рекомендует их использовать последовательно во избежание передозировки. Однако за последние годы появились препараты, содержащие оба лекарственных компонента, что позволяет безопасно купировать лихорадку и снизить суточную дозу лекарственных средств.

Цель исследования. Получить дополнительные данные об эффективности и безопасности жаропонижающего комбинированного препарата в сравнении с монопрепаратами у детей с лихорадочным синдромом при острых инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей.

Материалы и методы. На клинической базе кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России проведено одноцентровое неинтервенционное (наблюдательное) сравнительное исследование у детей от 3 до 12 лет с острыми респираторными инфекциями, сопровождающимися лихорадкой. Дети были разделены на 3 группы: основная группа (83 ребенка) получала комбинированный жаропонижающий препарат в форме диспергируемых таблеток (100 мг ибупрофена и 125 мг парацетамола); контрольная группа 1 (42 ребенка) – парацетамол в виде суспензии; контрольная группа 2 (43 ребенка) – ибупрофен в виде суспензии. В динамике оценивались клиническая эффективность и безопасность жаропонижающей терапии, а также удовлетворенность родителей пациентов.

Результаты. Полученные результаты показали одинаковую эффективность и безопасность всех трех лекарственных средств, но при использовании комбинированных диспергируемых таблеток суточная доза лекарственных препаратов оказалась ниже, в большей степени по парацетамолу и несколько в меньшей степени – по ибупрофену. В группе комбинированных диспергируемых таблеток через 1 ч после приема доля пациентов с температурой < 37,2 °С была статистически значимо выше, чем в группах препаратов парацетамола и ибупрофена. Ибупрофен только через 2 ч сравнялся с исследуемым препаратом по эффективности, в то время как парацетамол – уже через 3 ч.

Выводы. Проведенное исследование показало, что комбинированный препарат в форме диспергируемых таблеток (100 мг ибупрофена и 125 мг парацетамола) по параметрам эффективности показал статистически значимый результат, является безопасным и хорошо переносится пациентами.

Ключевые слова: лихорадка, жаропонижающая терапия, парацетамол, ибупрофен, дети

Для цитирования: Захарова И.Н., Бережная И.В., Сугян Н.Г., Творогова Т.М., Колушкин Д.С., Пупыкина В.В., Родионов И.А. Лечение лихорадки при острых респираторных инфекциях верхних дыхательных путей у детей. *Медицинский совет.* 2022;16(1):88–95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-88-95>.

Конфликт интересов: Исследование выполнено при финансовой поддержке компании «Др. Реддис Лабораторис». Это никак не повлияло на мнение авторов.

Treatment of fever in acute upper respiratory tract infections in children

Irina N. Zakharova^{1,2}, Irina V. Berezhnaya^{1,2}, berezhnaya-irina26@yandex.ru, Narine G. Sugyan¹, Tatiana M. Tvorogova¹, Dmitriy S. Kolushkin¹, Viktoriya V. Pupykina¹, Igor A. Rodionov¹

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

² Bashlyeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Abstract:

Introduction. The WHO recommends using acetaminophen (paracetamol) and ibuprofen in fever treatment in children and does not recommend their use in sequence to avoid overdose. However, in recent years, preparations containing both medicinal components have appeared, which allows fever to be relieved safely and the daily dosage of the medicines to be reduced.

Objective. To obtain additional data on the efficacy and safety of antipyretic drug combination in comparison with mono drugs in children with the febrile syndrome in acute upper respiratory tract infections

Materials and methods. Single-center non-interventional (observational) comparative study was conducted in children from 3 to 12 years of age with acute respiratory infections accompanied by fever. Children were divided into 3 groups: the treatment group (83 children) received a combined antipyretic drug in the form of dispensable tablets (100 mg ibuprofen and 125 mg paracetamol); control group 1 (42 children) received paracetamol in the form of suspension; control group 2 (43 children) received ibuprofen

in the form of suspension. The clinical efficacy and safety of antipyretic therapy and also the satisfaction of the patients' parents, were evaluated in the dynamics.

Results. The results showed similar efficacy and safety of all three medications, but the daily dose of medications with the combined dispersible tablets was lower, more so for paracetamol and somewhat less so for ibuprofen. In the combined dispersible tablets group, the proportion of patients with a temperature $< 37.2^{\circ}\text{C}$ was statistically significantly higher 1 hour after administration than in the paracetamol and ibuprofen drug groups. Ibuprofen only compared with the study drug in terms of efficacy after 2 hours, while paracetamol was already effective after 3 hours.

Conclusions. The study showed that the combined drug in the form of dispersible tablets (100 mg of ibuprofen and 125 mg of paracetamol) showed statistically significant efficacy parameters, is safe and well-tolerated by patients.

Keywords: fever, antipyretic therapy, paracetamol, ibuprofen, children

For citation: Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Sugyan N.G., Tvorogova T.M., Kolushkin D.S., Pupykina V.V., Rodionov I.A. Treatment of fever in acute upper respiratory tract infections in children. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(1):88–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-88-95>.

Conflict of interest: The study was financially supported by Dr. Reddy's Laboratories. That didn't really affect the authors' opinion one way or the other.

ВВЕДЕНИЕ

В клинических рекомендациях лихорадка (*febris, pyrexia*) определена как приспособительная реакция человека, которая выработана в процессе эволюции и является ответом организма на болезнь или иное повреждение, характеризуется повышением температуры тела [1]. Лихорадка – наиболее частая причина вызова педиатра или врача неотложной помощи к педиатрическим пациентам, т. к. настороженность родителей в отношении повышения температуры тела ребенка сохраняется с древнейших времен. В 1980 г. Бартон Шмитт отмечал, что у многих родителей имеет место «боязнь лихорадки», что также описали М. Crocetti et al. в 2001 г. Это связано со множеством мифов, ошибочных представлений и отсутствием безопасных лекарственных средств для снижения температуры тела у детей в прошлом. Однако и сегодня, когда разработаны новые препараты, клинические рекомендации, «страх лихорадки» у родителей ребенка сохраняется [2, 3].

Лихорадка – неспецифический симптом самых разных патологических состояний: инфекции, манифестации аутоиммунных состояний, онкологических процессов и даже периода прорезывания зубов у младенцев [3]. В большинстве случаев, если лихорадка носит доброкачественный характер и самочувствие ребенка не страдает, лечить ее не надо.

В зависимости от степени повышения температуры лихорадка может быть субфебрильной, умеренной, высокой и даже гипертермической (табл. 1).

Однако любое лихорадочное состояние требует пристального наблюдения и своевременного вмешательства, особенно у детей раннего возраста. Необходимость контроля обусловлена незрелостью гормональных и адаптивных систем детского организма.

По клинической картине лихорадку делят на доброкачественную и злокачественную (табл. 2), которая требует неотложных мер по снижению температуры тела [4].

При лихорадке, которая характеризуется повышением ректальной температуры выше 39°C , и/или при аксиллярной лихорадке – выше $38,5^{\circ}\text{C}$, с нарушением самочувствия ребенка – показано назначение жаропонижающих средств или антипиретиков [6]. К ним относятся прежде всего неопиоидные анальгетики (анальгетики-антипиретики), которые обладают одновременно жаропонижающим, противовоспалительным, анальгезирующим, антитромботическим действием, что доказано в многочисленных контролируемых исследованиях, соответствующих стандартам доказательной медицины. Однако, несмотря на это, использование не всех анальгетиков-антипиретиков у детей безопасно [7]. Так, из педиатрической практики полностью исключены:

Амидопирин (пирамидон), который при регулярном приеме вызывал агранулоцитоз, угнетал кроветворение. Данное лекарственное средство было признано высокотоксичным и не применяется в лечебной практике в США, Европе и РФ [6].

Метамизол натрия (анальгин) является пролекарством, которое самопроизвольно распадается после перорального приема на структурно родственные соединения пиразолона. Помимо обезболивающего действия, препарат обладает жаропонижающим и спазмолитическим действием. Жаропонижающий эффект метамизола связан с другим механизмом, отличным от НПВП. В сере-

● **Таблица 1.** Варианты лихорадки в зависимости от степени повышения температуры тела

● **Table 1.** Variants of fever according to the degree of increase in body temperature

Название	Высота подъема температуры тела
Субфебрильная	не выше $37,9^{\circ}\text{C}$
Умеренная	$38-39^{\circ}\text{C}$
Фебрильная	$39,1-41^{\circ}\text{C}$
Гипертермическая	более 41°C

● **Таблица 2.** Типы лихорадки в зависимости от клинических проявлений
 ● **Table 2.** Types of fever according to clinical manifestations

Тип лихорадки	Клинические проявления	
Розовая (красная, теплая, доброкачественная) лихорадка	Кожа ребенка горячая, влажная, умеренно гиперемизованная, отсутствуют признаки централизации кровообращения	
Белая (бледная, холодная, злокачественная) лихорадка	Кожа бледная, с мраморным рисунком и цианотичным оттенком губ, кончиков пальцев, конечности холодные. Ощущение холода. Характерны тахикардия, одышка, могут быть судороги, а у старших детей и бред. В случаях тяжелых инфекций (малярия, грипп, новая коронавирусная инфекция, септицемия) возникают озноб (дрожательный термогенез) и спазм периферических сосудов	
Лихорадка без очага – выделена отдельной нозологией по международному консенсусу: рассматривается у детей до 3 лет с высокой лихорадкой, у которых на момент обращения отсутствуют клинические проявления очага инфекции и остается неясной этиология заболевания [5]	У детей раннего возраста, особенно без наличия катаральных явлений, наиболее высок риск скрытой бактериемии с развитием тяжелой бактериальной инфекции: бактериальный менингит, септический артрит, остеомиелит, целлюлит, тяжелое течение пневмонии, инфекции мочевых путей, которые на раннем этапе проявляются только лихорадкой и интоксикацией. Критерии лихорадки без очага инфекции: • температура тела > 39 °C у детей в возрасте от 3 до 36 мес. • температура тела > 38 °C у детей до 3 мес. при отсутствии других признаков заболевания	

дине 1950-х гг. у аминифеназона был выявлен риск развития агранулоцитоза до летальных исходов, что привело к отзыву с международного фармацевтического рынка препаратов на его основе. Позже и метамизол натрия попал в этот список, более чем 40 стран запретили его прием без строгих показаний. В 1992 г. фармкомитет РФ строго ограничил применение метамизола натрия в педиатрии. До настоящего времени ведутся споры о его способности провоцировать у детей развитие агранулоцитоза, тромбоцитопении, однако сегодня исследования показали, что эти риски гипертрофированы. В рекомендациях есть ограничения приема у детей раннего возраста, беременных и кормящих [8, 9].

Нимесулид опасен высоким риском проявления гепатотоксичности. В европейских странах (Швейцарии, Италии, Франции, Португалии, Греции, Ирландии) нимесулид не разрешен для использования у детей младше 12 лет. Как жаропонижающее средство разрешен в Бразилии и странах СНГ. В начале 2000-х гг. нимесулид широко использовали как жаропонижающий препарат, в клинических исследованиях был показан хороший эффект, как обезболивающий, так и жаропонижающий уже в первые 10 мин после приема [10]. Как нестероидный противовоспалительный препарат нимесулид обладает рядом преимуществ в терапии хронической боли, особенно при ревматоидном артрите, остеоартрозе и др. Оценка нескольких клинических исследований с участием 22 938 больных остеоартрозом, принимавших нимесулид в среднем 12 дней, показала, что частота нежелательных реакций была около 8,2% [11]. Однако в связи с его гепатотоксичностью, которая нарастает при увеличении дозы и длительности приема, в России появились возрастные ограничения – с 12 лет. Применение нимесулида у детей старше 2 лет возможно только по рекомендации врача (регламентируется рецептурный отпуск препарата) [12]. Также

в фармрекомендациях есть запрет применения нимесулида при острых респираторных инфекциях.

Ацетилсалициловая кислота (аспирин) в ряде случаев может вызвать у детей синдром Рея – симптомы токсической энцефалопатии и жировой дегенерации внутренних органов, преимущественно печени и головного мозга [6]. Кроме того, ацетилсалициловая кислота повышает риск развития воспалительных процессов ЖКТ, негативно влияет на свертываемость крови и сосуды, у новорожденных может вызвать билирубиновую энцефалопатию. Эксперты ВОЗ не рекомендуют применение ацетилсалициловой кислоты как жаропонижающего средства у детей в возрасте до 12 лет, а в РФ введены возрастные ограничения на ее применение у детей до 15 лет [13].

Таким образом, при выборе жаропонижающего препарата для ребенка первоочередным является вопрос безопасности лекарственного средства [14]. В настоящее время этому условию соответствуют только парацетамол (ацетаминофен) и ибупрофен: они полностью отвечают критериям высокой эффективности и безопасности и официально рекомендованы Всемирной организацией здравоохранения и национальными программами для широкого использования в педиатрической практике. Одна из тем, обсуждаемых педиатрическим сообществом, – возможность применения комбинации ибупрофена и парацетамола или их чередования для достижения большего эффекта [7]. В связи с этим результаты исследования, представленного ниже, являются актуальными с научной точки зрения и значимыми в педиатрической практике.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Наблюдательное сравнительное исследование препарата Ибуклин Юниор® таблетки диспергируемые проводилось среди детей в возрасте от 3 до 12 лет, у которых

отмечался лихорадочный синдром при острых инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей (ВДП).

Цель данного исследования – получить дополнительные данные об эффективности и безопасности комбинированного препарата Ибуклин Юниор®: таблетки диспергируемые в сравнении с монопрепаратами (референтными парацетамолом или ибупрофеном) у детей с лихорадочным синдромом на фоне острых инфекционных заболеваний ВДП, а также оценить удовлетворенность родителей жаропонижающим действием данного препарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали дети обоего пола от 3 до 12 лет с диагнозом «острая респираторная инфекция (ОРИ)» при наличии симптомов ринита, тонзиллита, ларингита, фарингита, трахеита или отита, а также лихорадочного синдрома (фиксировалась температура в подмышечной впадине выше 38,0 °C в течение 72 ч до скрининга. Для снижения температуры ребенок получал один из следующих препаратов, назначенных ранее (не более чем за 1 день до скрининга): Ибуклин Юниор®, Детский Панадол®, Нурофен® для детей. Кроме того, учитывалась готовность родителей заполнять Дневник пациента. Информированное согласие на участие в клиническом исследовании подписывалось всеми родителями пациентов.

В исследование не включались дети с повышенной чувствительностью (или с подозрением на нее) к ибупрофену и/или парацетамолу, а также к вспомогательным компонентам препарата; дети с бронхообструктивным синдромом, аллергическим ринитом, ангионевротическим отеком или крапивницей, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); с температурой тела на момент скрининга более 40 °C. Такие заболевания, как синусит, пневмония, желудочно-кишечное кровотечение или перфорация в анамнезе, связанное с предшествующей терапией НПВП, сопутствующие системные заболевания (муковисцидоз, новообразование, ювенильный диабет, ВИЧ), иммунодефицит или проводимая иммуносупрессивная терапия, текущие инфекционные или воспалительные заболевания, почечная и/или печеночная недостаточность, заболевания, сопровождающиеся обезвоживанием (диарея, гастроэнтерит, ожоги, сахарный диабет по данным анамнеза) также являлись фактором невключения. Все пациенты на момент включения в исследование соответствовали критериям включения и не имели критериев невключения.

Пациенты были поделены на три группы, в связи с наблюдательным характером исследования рандомизация не проводилась.

Исследуемая группа (83 ребенка) при температуре тела выше 38 °C получала комбинированный жаропонижающий препарат в форме диспергируемых таблеток, содержащий 100 мг ибупрофена и 125 мг парацетамола (Ибуклин Юниор®), по 1 таблетке на прием до 3 таблеток в сутки у детей 3–6 лет и до 6 таблеток у детей 7–12 лет.

Группа контроля 1 (42 ребенка) принимала Детский Панадол®, суспензию для приема внутрь, согласно инструкции по медицинскому применению в соответствии с весом и возрастом детей.

Группа контроля 2 (43 ребенка) принимала Нурофен® для детей, суспензию для приема внутрь, согласно инструкции по медицинскому применению в соответствии с весом и возрастом детей.

Первичной конечной точкой исследования являлось снижение температуры тела, измеренной в аксиллярной области, по сравнению с исходной температурой, через 4 ч после приема препарата в каждой из групп.

Дополнительными конечными точками являлись: доля пациентов с температурой < 37,2 °C в каждой группе через 0,5, 1, 2, 3, 4, 24 и 48 ч после первого приема препарата; среднее время сохранения афебрильного состояния у пациента (температура < 37,2 °C) за 4 ч; доля родителей пациентов, давших оценку жаропонижающему действию препарата «полностью удовлетворен» и «удовлетворен» на 1, 2, 3 и 4-й (+2) день после первого приема препарата; частота нежелательных явлений/нежелательных реакций.

Частоту приема исследуемого препарата рассчитывали на основании записей в первичной медицинской документации и Дневнике пациента о фактическом времени приема препарата через 24 ч и через 48 ч после первого приема.

Степень удовлетворенности родителей пациентов/врача-исследователя жаропонижающим действием препарата оценивалась на 3-й день исследования при помощи Интегральной шкалы оценки удовлетворенности пациента лечением (Integrative Medicine Patient Satisfaction Scale – IMPSS).

Продолжительность исследования для одного пациента составила не более шести дней: скрининг и начало терапии (день 1), терапия (дни 2–3), последующее наблюдение (дни 4 + 2).

Сводные данные по объему обследования на визитах во время исследования представлены в *табл. 3*.

Оценка нежелательных явлений проводилась на протяжении всего исследования с момента первого приема препаратов на основании данных спонтанных сообщений и жалоб пациентов, жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧД, температура тела), физикального осмотра.

Нежелательные и серьезные нежелательные явления (НЯ) оценивались по их частоте, тяжести и характеру, в т. ч. в связи с исследуемым препаратом или препаратами сравнения. Было зафиксировано три НЯ. Полностью прошли исследование 166 пациентов, 2 выбыли из него в связи с ухудшением состояния и необходимостью назначения антибактериальной терапии (один случай – в исследуемой группе и один случай – в группе контроля).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На скрининге до приема и через 30 мин, 1, 2, 3, 4 ч после приема жаропонижающих препаратов регистрировалась температура в аксиллярной области в каждой из групп. В исследуемой группе средняя температура тела до приема препарата составила 38,67 °C, в группах кон-

● **Таблица 3.** График проведения исследования
 ● **Table 3.** Study Schedule

Этап исследования	Скрининг и начало терапии	Последующее наблюдение
Визит пациента в клинику	Визит 1	Визит 2
День	День 1	День 4 + 2
Информированное согласие родителя ребенка	+	
Сбор демографических и антропометрических данных	+	
Сбор медицинского анамнеза	+	
Оценка предшествующей терапии	+	
Оценка сопутствующей терапии	+	+
Подтверждение критериев включения/невключения	+	
Критерии исключения из наблюдательного исследования	+	+
Физикальный осмотр	+	+
Измерение АД, ЧСС, ЧД	+	+
Измерение температуры в подмышечной области до первого приема препарата и через 0,5, 1, 2, 3, 4, 24 и 48 ч после первого приема препарата	+	
Общий анализ крови	+	+
Биохимический анализ крови	+	+
Общий анализ мочи	+	+
Рентгенограмма грудной клетки (если требуется по показаниям)	+	+
Прием препарата	+	
Оценка удовлетворенности родителя пациента/врача-исследователя препаратом по шкале IMPSS	+	+
Выдача Дневника пациента родителю ребенка	+	
Возврат Дневника пациента родителем пациента		+
Информация об НЯ/НР (опрос родителя пациента)	+	+

троля 1 и 2 данный показатель составлял 38,68 °C и 38,63 °C соответственно. По результатам дисперсионного анализа повторных наблюдений было выявлено отсутствие статистически значимых различий между группами в большинстве измеряемых временных точек. Различия между группами в изменении температуры тела через 4 ч после приема препарата были статистически незначимы.

При определении доли пациентов с температурой < 37,2 °C в каждой из временных точек было зафиксировано, что через 30 мин после приема препаратов у всех детей температура была > 37,2 °C. Через 1 ч после приема

препаратов доля пациентов с температурой > 37,2 °C снизилась на 26,5; 9,5 и 14,0% в исследуемой группе и в группах контроля 1 и 2 соответственно. Подобные измерения были проведены во всех контрольных временных точках: через 2, 3, 4, 24, 48 ч (рис. 1). В группе препарата Ибуклин Юниор® через 1 ч после приема доля пациентов с температурой < 37,2 °C была статистически значимо больше, чем в группах препаратов сравнения Детский Панадол® и Нурофен® для детей (<0,05). Препарат сравнения Нурофен® для детей через 2 ч сравнивался с исследуемым препаратом по эффективности, в то время как Детский Панадол® достигал подобной эффективности только через 3 ч. В остальных временных точках статистически значимых различий между группами не выявлено.

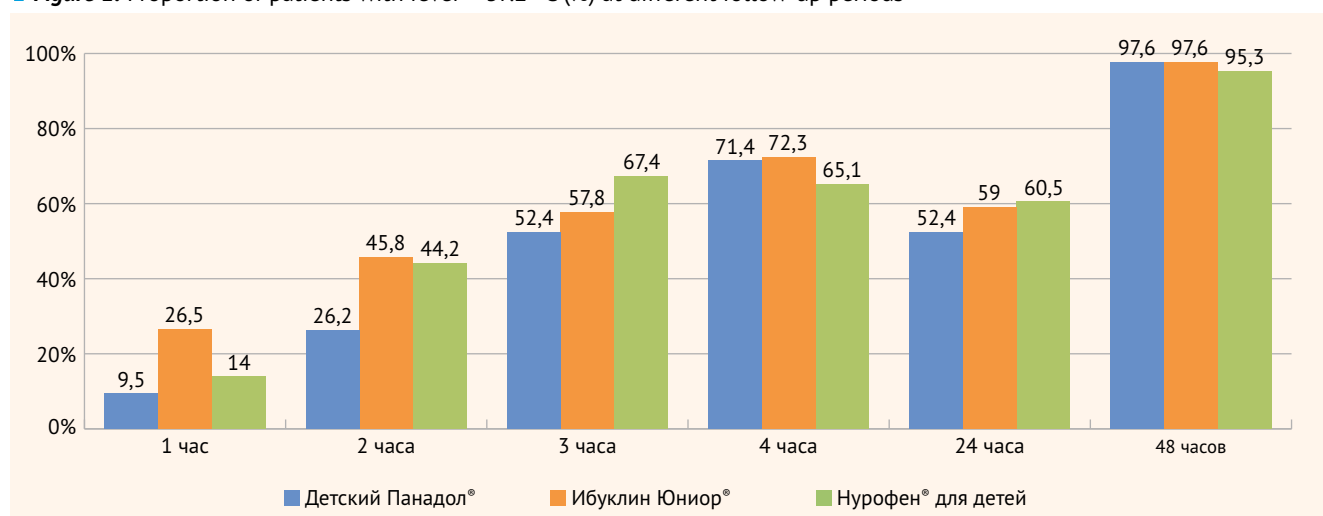
Показатели среднего времени сохранения афебрильного состояния за 4 ч наблюдения после первого приема препаратов составили: 1,15 ч в группе исследования, 0,45 и 1,00 ч в группах контроля 1 и 2 соответственно (рис. 2). Статистически значимых различий между группами по данному показателю не выявлено.

Степень удовлетворенности родителей пациентов/врача-исследователя жаропонижающим действием препарата оценивалась при помощи Интегральной шкалы оценки удовлетворенности пациента лечением (Integrative Medicine Patient Satisfaction Scale – IMPSS): полностью удовлетворен/удовлетворен/нейтрально/не удовлетворен/полностью не удовлетворен. Доля родителей пациентов, полностью удовлетворенных и удовлетворенных действием препаратов, составила 81,6; 58,3 и 79,6% в исследуемой группе и в группах контроля 1 и 2 соответственно (рис. 3). Таким образом, оценка исследуемого препарата Ибуклин Юниор® родителями пациентов была статистически значимо выше, чем оценки препаратов сравнения.

Доза и количество приемов препаратов регистрировались после первого приема препарата на скрининге и через 24 и 48 ч на основании записей в первичной медицинской документации или в Дневнике пациента.

Таким образом, была дополнительно рассчитана средняя доза действующих веществ, которая была необходима для получения клинического эффекта снижения температуры. Средняя доза парацетамола и ибупрофена различалась между группами: в группе исследуемого препарата требовались более низкие дозы обоих компонентов. Так, по парацетамолу после первого приема на скрининге в группе Ибуклин Юниор® средняя доза составляла 176,14 мг, в то время как в группе сравнения – 257,33 мг; в день 1 – 168,48 мг и 261,47 мг в группе исследуемого препарата и в группе сравнения соответственно. По ибупрофену различия были менее выражены, но также значимы: после первого приема препаратов на скрининге в группе Ибуклин Юниор® средняя доза компонента составила 140,91 мг, в группе препарата сравнения – 156,25 мг; в первый день – 134,78 мг и 151,00 мг в группе исследуемого препарата и в группе сравнения соответственно. Исходя из представленных результатов, можно сделать вывод о том, что при использовании комбинированного препарата Ибуклин Юниор® дозы как парацетамола, так и ибупрофена снижаются, что

- **Рисунок 1.** Доля пациентов с температурой $< 37,2^{\circ}\text{C}$ (%) в разные временные периоды наблюдения
 ● **Figure 1.** Proportion of patients with fever $< 37.2^{\circ}\text{C}$ (%) at different follow-up periods



приводит к улучшению профиля безопасности, а это особенно актуально при применении у детей.

Оценка безопасности терапии проводилась на протяжении всего исследования с момента первого приема препаратов по следующим параметрам: жалобы пациентов, жизненно важные показатели (артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура тела), данные физикального осмотра. В зависимости от частоты, тяжести, серьезности и характера нежелательных явлений, а также от того, насколько они связаны с исследуемым препаратом, оценивалась его безопасность.

В настоящем исследовании зафиксировано три нежелательных явления у двух добровольцев: 2 случая стойкой лихорадки, 1 – развитие внебольничной пневмонии. Ни одно из трех НЯ, зарегистрированных в исследовании, не классифицировано в качестве нежелательной реакции. У всех пациентов НЯ были умеренной степени выраженности, была проведена коррекция терапии, пациенты исключены из клинического исследования.

Проведенное сравнительное наблюдательное исследование продемонстрировало, что комбинированный препарат Ибуклин Юниор® показал высокую безопасность, эффективность и хорошо переносился пациентами.

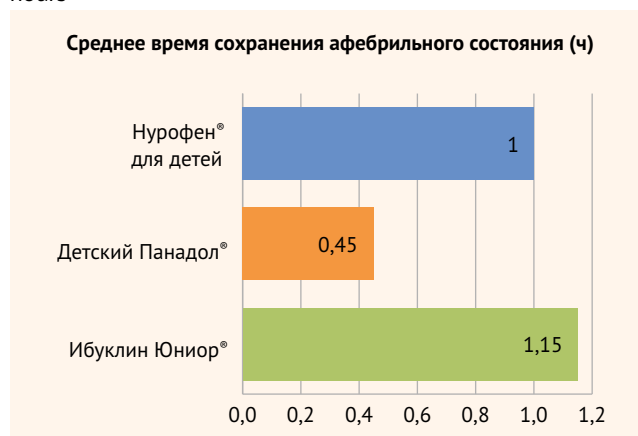
ВЫВОДЫ

Согласно результатам исследования комбинированный препарат Ибуклин Юниор® при лечении лихорадки у детей, вызванной острыми инфекциями верхних дыхательных путей, показал значимый результат по сравнению с монопрепаратами ибупрофен и парацетамол.

Так, снижение температуры наблюдалось уже через полчаса после приема препарата. В группе препарата Ибуклин Юниор® через 1 ч после приема доля пациентов с температурой $< 37,2^{\circ}\text{C}$ была статистически значимо выше, чем в группах референтных препаратов. Кроме того, в группе исследуемого препарата требовались более низкие дозы ибупрофена и парацетамола для купирования лихорадочного синдрома, чем в контрольных груп-

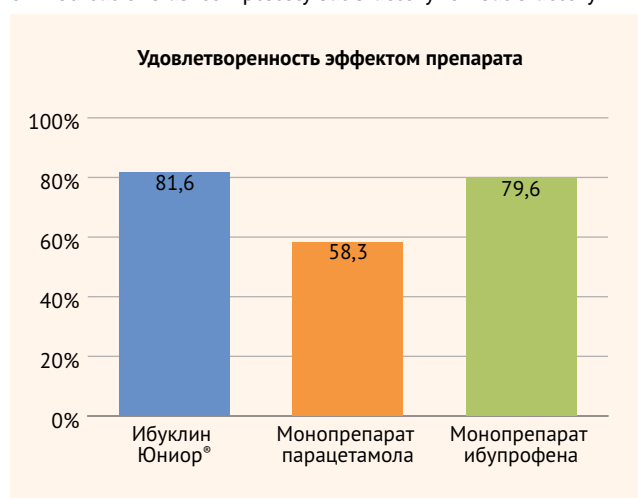
- **Рисунок 2.** Среднее время сохранения афебрильного состояния у детей, часы

- **Figure 2.** Average time of persistence of afebrile in children, hours



- **Рисунок 3.** Количество родителей пациентов, оценивших действие препаратов как «полностью удовлетворительное», «удовлетворительное»

- **Figure 3.** Number of parents of patients who rated the effect of medications as “completely satisfactory” or “satisfactory”



пах. Снижение доз парацетамола и ибупрофена приводит к улучшению профиля безопасности, что особенно актуально при применении у детей.

Препарат хорошо переносился детьми.

При опросе, физикальном осмотре, рентгенографии грудной клетки, измерении жизненно важных показателей и по результатам лабораторных исследований в ходе всего исследования не было выявлено клинически значимых отклонений ни на одном из визитов ни у одного из пациентов, за исключением показателей, связанных с основным заболеванием.

Препарат Ибуклин Юниор® показал клиническую безопасность и эффективность в терапии лихорадки

у детей с ОРИ, так же как и монопрепараты, но суточный объем как парацетамола, так и ибупрофена оказался ниже, чем при использовании монопрепарата.

Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о том, что комбинированный препарат имеет высокий профиль безопасности, хорошо переносится и улучшает качество жизни больных, что позволяет рекомендовать Ибуклин Юниор® в форме диспергируемых таблеток для купирования лихорадки при ОРИ у детей в рутинной практике.

Поступила / Received 07.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 18.02.2022

Принята в печать / Accepted 19.02.2022

Список литературы / References

- Баранов А.А., Багненко С.Ф., Намазова-Баранова Л.С., Шайтор М.Ф., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. *Федеральные клинические рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи при острой лихорадке у детей*. М.; 2015. 10 с. Режим доступа: <http://www.dkkb-krasnodar.ru/%D0%9A%D0%B8%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5%20%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8%D0%9F%D0%A0%D0%98%20%D0%9E%D0%A1%D0%A2%D0%A0%D0%9E%D0%99%20%D0%9B%D0%98%D0%A5%D0%9E%D0%A0%D0%90%D0%94%D0%9A%D0%95%20%D0%A3%20%D0%94%D0%95%D0%A2%D0%95%D0%99.pdf>. Baranov A.A., Bagненко S.F., Namazova-Baranova L.S., Shaitor M.F., Tatochenko V.K., Bakradze M.D. *Federal clinical guidelines for emergency medical care in acute fever in children*. Moscow; 2015. 10 p. (In Russ.) Available at: <http://www.dkkb-krasnodar.ru/%D0%9A%D0%B8%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5%20%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8%D0%9F%D0%A0%D0%98%20%D0%9E%D0%A1%D0%A2%D0%A0%D0%9E%D0%99%20%D0%9B%D0%98%D0%A5%D0%9E%D0%A0%D0%90%D0%94%D0%9A%D0%95%20%D0%A3%20%D0%94%D0%95%D0%A2%D0%95%D0%99.pdf>.
- Crocetti M., Moghbeli N., Serwint J. Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years? *Pediatrics*. 2001;107(6):1241–1246. <https://doi.org/10.1542/peds.107.6.1241>.
- Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Творогова Т.М., Мачнева Е.Б. Педиатру – о лихорадочных состояниях у детей: что нужно знать и уметь. *Медицинский совет*. 2016;(1):140–146. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-1-66-72>. Zakharova I.N., Zaplatnikov A.L., Tvorogova T.M., Machneva E.B. To pediatrician about feverish conditions in children: what to know and know how. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(1):140–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-1-66-72>.
- Wyatt J.P., Illingworth R.N., Graham C.A., Hogg K., Robertson C., Clancy M. *Oxford Handbook of Emergency Medicine*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2012, pp. 663–668. <https://doi.org/10.1093/med/9780199589562.001.0001>.
- Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Зайцева С.В. Лихорадка у детей: обзор национальных и международных исследований и клинических рекомендаций. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;(3):153–159. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-3-153-159>. Lokshina E.E., Zaytseva O.V., Zaytseva S.V. Fever in children: review of national and international studies and clinical guidelines *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;(3):153–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-3-153-159>.
- Бакрадзе М.Д. Острые лихорадочные синдромы у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2021;(2):185–192. Режим доступа: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/885/8853174559d9c48289e12483bb3846f0.pdf>. Bakradze M.B. Acute febrile syndromes in children. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2021;(2):185–192. (In Russ.) Available at: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/885/8853174559d9c48289e12483bb3846f0.pdf>.
- Котлуков В.К., Блохин Б.М., Антипова Н.В. Применение комбинированных форм жаропонижающих средств для купирования лихорадки у детей. *Медицинский совет*. 2016;(7):108–113. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-07-108-113>. Kotlukov V.K., Blokhin B.M., Antipova N.V. Administration of combination antipyretics for relief of fever in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(7):108–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-07-108-113>.
- Ушкалова Е.А., Астахова А.В. Проблемы безопасности анальгина. *Фарматека*. 2003;(1):74–79. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/en/archive/article/5629>. Ushkalova E.A., Astahova A.V. Analgin Safety Issues. *Farmateka*. 2003;(1):74–79. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/en/archive/article/5629>.
- Jasiecka A., Maślanka T., Jaroszewski J.J. Pharmacological characteristics of metamizole. *Paul Jay Veterinarian*. 2014;17(1):207–214. <https://doi.org/10.2478/pjvs-2014-0030>.
- Крапивкин А.И., Длин В.В., Маккаев Х.М., Турпитко О.Ю., Деева Т.Ф. Эффективность и безопасность препарата нимесулид в педиатрической практике. *Педиатрическая фармакология*. 2003;(4):71–73. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-i-bezopasnost-preparata-nimesulid-v-pediatricheskoj-praktike>. Kravivkin A.I., Dlin V.V., Makkaev Kh.M., Turpitko O.Yu., Deeva T.F. Efficacy and safety of nimesulide in paediatric practice. *Pediatric Pharmacology*. 2003;(4):71–73. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-i-bezopasnost-preparata-nimesulid-v-pediatricheskoj-praktike>.
- Pochobradsky M.G., Mele G., Beretta A., Montagnani G. Post-marketing survey of nimesulide in the short-term treatment of osteoarthritis. *Drugs Exp Clin Res*. 1991;17(3):197–204. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1914847>.
- Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Меньшикова Л.В. Эффективность и безопасность терапии НПВП: фокус на нимесулид. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;(6):44–49. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-6-44-49>. Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Menshikova L.V. Efficacy and Safety of NSAID Therapy: Focus on Nimesulide. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;(6):44–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-6-44-49>.
- Панченко Е.П. Современные представления о месте ацетилсалициловой кислоты в лечении больных с различными проявлениями атеротромбоза. *Атеротромбоз*. 2021;(1):89–105. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-89-105>. Panchenko E.P. Modern concepts of the place of acetylsalicylic acid in the treatment of patients with various manifestations of atherothrombosis. *Atherothrombosis*. 2021;(1):89–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-89-105>.
- Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Творогова Т.М., Холодова И.Н. Лихорадка у детей: от симптома к диагнозу. *Медицинский совет*. 2017;(1):212–218. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-212-218>. Zakharova I.N., Zaplatnikov A.L., Tvorogova T.M., Kholodova I.N. Fever in children: from symptom to diagnosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(1):212–218. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-212-218>.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; гастроэнтеролог, педиатр, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-irina@yandex.ru

Бережная Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; гастроэнтеролог, педиатр, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Сугян Нарине Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; narine6969@mail.ru

Творогова Татьяна Михайловна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии им. 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

Колушкин Дмитрий Сергеевич, ординатор кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; doc_dmitriy@bk.ru

Пупыкина Виктория Владимировна, ординатор кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; vika-pupykina@mail.ru

Родионов Игорь Александрович, ординатор кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; gosha.rod2017@yandex.ru

Information about the authors:

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; Gastroenterologist, Pediatrician, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@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 Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Gastroenterologist, Pediatrician, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Narine G. Sugyan, 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; narine6969@mail.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; <https://orcid.org/0000-0001-5249-1452>; tvort@mail.ru

Dmitriy S. Kolushkin, 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; doc_dmitriy@bk.ru

Viktoriya V. Pupykina, 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; vika-pupykina@mail.ru

Igor A. Rodionov, 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; gosha.rod2017@yandex.ru

Особенности мукоактивной терапии в практике педиатра

Э.Э. Локшина[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6006-7846>, elokshina@yandex.ru

О.В. Зайцева, <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>, olga6505963@yandex.ru

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

Резюме

Кашель является одним из наиболее частых симптомов в ежедневной практике педиатра. Клинически кашель у детей может проявляться от небольшого покашливания, почти не оказывающего влияния на самочувствие и поведение, до сильного, мучительного, нарушающего сон и общее состояние, что значительно ухудшает качество жизни ребенка. Кашель является мультидисциплинарной проблемой из-за большого разнообразия его причин, поэтому в клинической практике педиатра существуют определенные трудности при верификации диагноза, особенно при затяжном кашле, и подборе оптимального лечения. Необходимость в мукоактивной терапии и выбор лекарственного средства прежде всего зависит от причины и характера кашля, особенностей формирования кашлевого рефлекса в детском возрасте, а также механизмов действия применяемых лекарственных средств. Главная задача мукоактивных препаратов – это восстановление мукоцилиарного клиренса и эффективное выведение секрета из дыхательных путей, однако некоторые препараты содержат еще ряд дополнительных свойств. В статье приведены основные причины острого и хронического кашля у детей, рассмотрены современные возможности терапии кашля. Одним из наиболее широко применяемых мукоактивных средств при лечении кашля у детей является амброксол из-за его выраженного муколитического, экспекторирующего, противовоспалительного, антиоксидантного и иммуномодулирующего действия, а также стимуляции синтеза сурфактанта. Эффективность и благоприятный профиль безопасности амброксола были продемонстрированы в многочисленных международных и российских исследованиях. Широкий выбор лекарственных форм, который обеспечивает разные способы доставки лекарственного вещества, позволяет применять амброксол у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями с раннего возраста.

Ключевые слова: кашель, диагностика, мукоактивная терапия, амброксол, дети

Для цитирования: Локшина Э.Э., Зайцева О.В. Особенности мукоактивной терапии в практике педиатра. *Медицинский совет.* 2022;16(1):97–104. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-97-104>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Peculiarities of mucoactive therapy in pediatric practice

Evelina E. Lokshina[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6006-7846>, elokshina@yandex.ru

Olga V. Zaytseva, <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>, olga6505963@yandex.ru

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

Abstract

Cough is one of the most common symptoms in daily pediatric practice. Clinical presentation of cough in children may vary from a slight cough that has almost no impact on well-being and behaviour, to a strong, painful one that disrupts sleep and overall health status, which significantly worsens the child's quality of life. Cough is a multidisciplinary problem due to a wide variety of causes, that's why in the clinical pediatric practice there are certain difficulties in verifying the diagnosis, especially in children with prolonged cough, and in selecting the optimal treatment. The need for mucoactive therapy and the choice of a drug primarily depend on the cause and nature of the cough, the features of the development of the cough reflex in childhood, as well as the mechanisms of action of the drugs used. The main purpose of mucoactive drugs is to restore mucociliary clearance and effectively eliminate secretions from the respiratory tract, but apart from them some drugs have a few additional properties. The article presents the main causes of acute and chronic cough in children and considers the modern therapy options to treat cough. Ambroxol is one of the most commonly used mucoactive drugs to treat cough in children due to its pronounced mucolytic, expectorant, anti-inflammatory, antioxidant and immunomodulatory activity, as well as stimulation of surfactant synthesis. Ambroxol has been shown to have efficacy and favourable safety profile in numerous international and Russian studies. A wide choice of dosage forms, which provide different routes of medication administration, allows to use Ambroxol in children with acute and chronic bronchopulmonary diseases from an early age.

Keywords: cough, diagnosis, mucoactive therapy, ambroxol, children

For citation: Lokshina E.E., Zaytseva O.V. Peculiarities of mucoactive therapy in pediatric practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(1):97–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-97-104>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кашель является одним из наиболее частых симптомов в ежедневной практике педиатра, может существенно влиять на самочувствие пациента, изменяя при этом качество жизни как самого ребенка, так и ближайшего окружения, особенно при затяжном характере [1–3]. Кашель является мультидисциплинарной проблемой из-за широкого разнообразия его причин, поэтому существуют определенные трудности при верификации диагноза и подборе адекватной терапии.

Кашель может сопутствовать очень большому количеству заболеваний, однако основные причины возникновения кашля у детей и взрослых могут значительно различаться. Кашель является одним из ведущих симптомов болезней органов дыхания, но он может встречаться и при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и некоторых других. Поэтому только своевременный и правильно установленный диагноз является основным залогом успешной терапии кашля.

Причин возникновения кашля у детей довольно много, но чаще всего кашель является симптомом острых инфекционных заболеваний дыхательных путей и возникает в течение первых 48 ч от начала болезни. Так, было установлено, что до 50% детей школьного возраста продолжают кашлять в течение 10 дней после начала острой респираторной инфекции (ОРИ), а у 10% детей дошкольного возраста кашель может продолжаться до 25 дней [4].

Но всегда ли кашель является серьезной проблемой и требует назначения мукоактивных средств? Ведь изначально кашель – это защитный механизм, способствующий выведению из дыхательных путей чужеродных частиц, микроорганизмов или патологического бронхиального секрета, что приводит к очищению бронхов [5, 6].

Клинически кашель у детей может проявляться от небольшого покашливания, почти не оказывающего влияния на самочувствие и поведение, до сильного, мучительного, сопровождающегося рвотой, беспокойством и болевым синдромом, нарушающим сон и общее состояние.

У здорового ребенка в течение дня может быть до 10–15 кашлевых толчков, и это не требует какой-либо коррекции [7]. Таким образом, если кашель кратковременный и неповторяющийся, то это может быть проявлением нормальной защитной реакции.

Однако кашель может приобретать и патологический характер и рассматриваться уже как проявление недостаточности механизмов санации трахеобронхиального дерева, в этой ситуации кашель может привести к существенному нарушению самочувствия ребенка. При оценке кашля необходимо обращать внимание на возраст ребенка, время появления и продолжительность, наличие связи с респираторной инфекцией, сезонный фактор, связь с приемом пищи и травмой, со стрессовыми ситуациями, наличие выделений из носа, качество и количество мокроты. Эти сведения помогут нам разобраться в причинах кашля, поставить правильный диагноз и назначить своевременное лечение [8, 9].

Характеристики кашля меняются в зависимости от возраста ребенка. У новорожденных и детей первых месяцев жизни мы крайне редко слышим кашель в привычном для нас виде, т. к. формирование кашлевого рефлекса происходит только к концу 3-го мес. Появление кашля в данной возрастной группе может свидетельствовать о серьезной патологии, в т. ч. и о возможном пороке развития бронхолегочной системы. У детей грудного и раннего возраста кашель может быть очень разнообразным, однако отмечается тенденция к гиперпродукции вязкой мокроты, что приводит к ухудшению эффективности мукоцилиарного транспорта, и кашель не способен выполнять в должном объеме дренажную функцию. С увеличением возраста ребенка кашель как симптом встречается намного чаще, и причины, его вызывающие, очень разные.

Одной из важных характеристик кашля является его продуктивность. В зависимости от количества и качества образующейся в дыхательных путях мокроты различают сухой (непродуктивный) и влажный (продуктивный) кашель. Обращают также на время появления кашля (утренний, вечерний, ночной). По продолжительности кашля у детей выделяют острый и хронический.

ПРИЧИНЫ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО КАШЛЯ У ДЕТЕЙ

Наиболее часто причинами острого кашля у детей являются острые респираторные заболевания вирусной или бактериальной этиологии (острый назофарингит, острый бронхит, острый бронхиолит, пневмония), среди других причин – аспирация инородным телом, аллергический ринит и др. Затяжной характер кашля (2–4 нед.) может быть проявлением постинфекционного кашля, заболеваний лор-органов (риносинусит, аденоидит, тонзиллофарингит), различных инфекций (микоплазменная, хламидийная, коклюш, паракклюш, туберкулез и др.).

У детей острым называют кашель, сохраняющийся менее 4 нед., кашель длительностью более 4 нед. называют хроническим, в отличие от взрослых, где хроническим считают кашель продолжительностью более 8 нед. [10, 11]. Хронический кашель у детей отличается от хронического кашля у взрослых из-за различий в морфологии дыхательных путей, более высокой чувствительности к внешнему воздействию, снижения кашлевого рефлекса и различий в созревании нервной и иммунной системы в различные возрастные периоды [11–14]. Хронический кашель у детей лучше всего рассматривать как симптом определенного заболевания. При наличии хронического кашля у детей необходим тщательный сбор анамнеза и обследование для выявления возможных причин кашля. Среди частых причин хронического кашля у детей выделяют затяжной бактериальный бронхит (ЗББ), бронхиальную астму, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), синдром постназального затекания (postnasal drip syndrome)/кашлевой синдром верхних дыхательных путей (UACS).

Рабочей группой Европейского респираторного общества было предложено определение ЗББ для повседневной клинической практики, когда выполняются все три

из следующих критериев: 1) наличие непрерывного хронического (более 4 нед.) влажного или продуктивного кашля; 2) отсутствие симптомов или признаков, указывающих на другие причины влажного или продуктивного кашля, и 3) кашель, который разрешается после 2–4-недельного курса соответствующего перорального антибактериального препарата. ЗББ у детей может быть предшественником бронхоэктазов [15, 16]. Затяжной бактериальный бронхит может встречаться в любой возрастной категории, включая подростков и взрослых, однако в основном отмечается у детей до 6 лет, чаще страдают мальчики [17]. Однако в нашей стране термин «ЗББ» в настоящее время отсутствует в рабочей классификации заболеваний бронхолегочной системы, само понятие затяжного бактериального бронхита близко к понятиям рецидивирующего и хронического бронхита [18].

Бронхиальную астму необходимо исключать при наличии длительного сухого или малопродуктивного, навязчивого кашля, при котором отделяется скудная вязкая мокрота. В план обследования таких детей необходимо включать тщательную оценку анамнеза, данные физического осмотра, результаты спирометрии и аллергологического обследования.

Синдром постназального затекания может быть причиной хронического кашля в 20–34% случаев [19], для которого характерно стекание слизи или экссудата по задней стенке глотки, при этом возникает сухой кашель, который наблюдается в основном ночью и утром и носит затяжной характер [20].

Хронический кашель как внепищеводное проявление ГЭРБ требует проведения фиброгастродуоденоскопии (ФЭГДС), назначения диеты, постуральной и медикаментозной антирефлюксной терапии. При ГЭРБ кашель усиливается в положении лежа или при наклонах, особенно после еды, отчетливо прослеживается связь с переизбытком, может сопровождаться изжогой, при этом кашель может уменьшаться на фоне приема антирефлюксной терапии.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ КАШЛЯ У ДЕТЕЙ

Однако чаще всего в клинической практике педиатр сталкивается с кашлем как проявлением острого респираторного заболевания, в основном вирусной этиологии. Так, при остром назофарингите рекомендован туалет носа как наиболее эффективный метод купирования кашля, т. к. он чаще всего обусловлен раздражением гортани стекающим секретом, а также проведение элиминационной терапии, теплое питье и использование леденцов или пастилок у детей старше 6 лет, содержащих антисептики, для устранения кашля при фарингите, который чаще связан с «першением в горле» из-за воспаления слизистой оболочки глотки или ее пересыхания при дыхании ртом [21]. Кроме того, необходимо обеспечить достаточную влажность воздуха в помещении, особенно в высокий отопительный сезон.

Лечение кашля показано в тех случаях, когда он существенно нарушает самочувствие и состояние больного.

Выбор противокашлевой терапии в педиатрической практике определяется причиной возникновения кашля, особенностями формирования кашлевого рефлекса в детском возрасте и механизмом действия используемых лекарственных препаратов.

Однако необходимость лечения собственно кашля, т. е. назначения т. н. противокашлевой терапии, возникает только тогда, когда он нарушает самочувствие и состояние больного (например, при непродуктивном, сухом, навязчивом кашле). Особенностью этого кашля является отсутствие эвакуации скопившегося в дыхательных путях секрета, при этом не происходит освобождения рецепторов слизистой респираторного тракта от раздражающего воздействия, например, при ирритативном, инфекционном или аллергическом воспалении.

Очевидно, что у детей необходимость в подавлении кашля с использованием истинных противокашлевых препаратов возникает крайне редко, применение их, как правило, с патофизиологических позиций неоправданно. К противокашлевым препаратам относят лекарственные средства как центрального действия (наркотические – кодеин, морфин и ненаркотические – бутамират, глауцин), так и периферического действия (преноксидазин, леводропропизин). Применение наркотических противокашлевых препаратов в педиатрической практике ограничено из-за возможности угнетения дыхательного центра, ненаркотические средства могут быть применены при сухом мучительном кашле, нарушающем сон и дневную активность ребенка, кратким курсом с целью улучшения качества жизни ребенка [22].

Мукоактивные лекарственные препараты назначают при влажном (продуктивном) кашле, являющемся результатом поражения нижних дыхательных путей. Причины влажного кашля крайне многообразны и включают как острые, так и хронические респираторные заболевания. Существует несколько вариантов классификации мукоактивных препаратов, они все несовершенны, и разделение на группы весьма условно, т. к. один и тот же препарат может обладать несколькими активными действиями: мукорегуляторным, муколитическим, мукокинетическим и экспекторирующим [23, 24]. Наиболее часто к мукоактивным средствам в зависимости от точек приложения и механизма действия относят муколитики (N-ацетилцистеин, эрдостеин), мукорегуляторы (карбоцистеин), мукокинетики (амброксол, бромгексин) и экспекторанты (отхаркивающие), а также комбинированные препараты. Главная задача мукоактивных препаратов – восстановление мукоцилиарного клиренса и эффективное выведение секрета из дыхательных путей [25, 26, с. 162–167].

Лекарственные препараты, улучшающие откашливание мокроты, могут быть как природного происхождения, так и полученными синтетическим путем. Отхаркивающие препараты увеличивают бронхиальную секрецию, разжижают мокроту и облегчают отхаркивание. Мукорегуляторы изменяют состав продуцированного секрета, при этом восстанавливается эластичность слизи, улучшается ее отхождение. Муколитические препараты эффек-

тивно разжижают мокроту, не увеличивая существенно ее количество. Мукокинетики стимулируют активность мерцательного эпителия респираторного тракта, что приводит к улучшению мукоцилиарного клиренса [22–27]. Опосредованным мукоактивным действием обладают и другие лекарственные средства: антигистаминные препараты, бронхолитики, глюкокортикостероиды, сурфактант, макролиды.

Мукоактивные препараты могут быть широко использованы в педиатрической практике при лечении заболеваний нижних дыхательных путей, как острых (трахеит, бронхит, пневмония), так и хронических (хронический бронхит, бронхиальная астма, врожденные и наследственные бронхолегочные заболевания). Назначение мукоактивных средств показано и при заболеваниях лор-органов, сопровождающихся выделением слизистого и слизисто-гнойного секрета (синуситы, отиты).

Одним из наиболее широко применяемых в педиатрической практике мукоактивных препаратов является амброксол гидрохлорид (амброксол). Амброксол является активным N-деметилированным метаболитом бромгексина (синтетического производного алкалоида вазицина), вещества, получаемого путем экстракции из травы *Adhatoda vasica* (адатода сосудистая). Амброксол обладает комплексным воздействием: мукокинетическим, секретолитическим (муколитическим) и отхаркивающим. Действие амброксола начинается через 30 мин после перорального приема. Максимальную концентрацию в плазме крови можно достичь через 1–3 ч, а период полувыведения амброксола из плазмы составляет от 7 до 12 ч. Важно, что амброксол практически полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность амброксола составляет 70–80% (в отличие от бромгексина – 20%) [27, 28].

Амброксол является сильным секретолитическим (муколитическим) средством, уменьшающим вязкость слизи за счет деполимеризации кислых полисахаридов секрета бронхов и стимуляции синтеза нейтральных полисахаридов железистыми клетками. При этом также происходят синтез и высвобождение эндогенного сурфактанта пневмоцитами II типа [29]. Сурфактант усиливает активность ресничек мерцательного эпителия, что в сочетании с улучшением реологических свойств бронхиального секрета приводит к эффективному очищению дыхательных путей, помогая ребенку хорошо откашливаться. На фоне применения амброксола снижается гиперреактивность бронхов, отмечается улучшение показателей функции внешнего дыхания и уменьшение гипоксемии у пациентов с синдромом бронхообструкции [30, 31]. Амброксол также является сильным мукокинетическим средством, которое улучшает реологические свойства секрета дыхательных путей и увеличивает клиренс слизи. При этом амброксол способен непосредственно воздействовать на реснитчатые эпителиальные клетки и увеличивать частоту биения ресничек. Кроме того, амброксол оказывает антиоксидантное (благодаря прямой очистке и защите клеточных структур от активных форм кислорода), противовоспалительное (посред-

ством ингибирования генерации провоспалительных медиаторов лейкоцитами) и местное анестезирующее (путем ингибирования нейронных натриевых каналов) действие, что было продемонстрировано в исследованиях *in vitro* и в экспериментах с животными [29, 32–37]. Было показано, что амброксол *in vitro* также значительно сокращает высвобождение цитокинов из крови [38]. Для амброксола был описан протективный эффект против ряда возбудителей (вирусы, бактерии), связанный со способностью увеличивать концентрацию SP-A и иммуноглобулинов А и G, активно подавляющих вирусную колонизацию и нарушающих структуру бактериальных биопленок. Амброксол уменьшает репликацию вирусов гриппа и парагриппа в респираторном тракте за счет стимуляции синтеза сурфактанта и ингибитора лейкопротеаз [29, 39–41]. Кроме того, был доказан противовирусный эффект амброксола в отношении риновируса – самой частой причины острых респираторных вирусных инфекций [42]. При одновременном применении с антибактериальными препаратами повышает их терапевтический эффект из-за повышения концентрации амоксициллина, цефуроксима и эритромицина в бронхиальном секрете, увеличения проникновения амоксициллина в легочную ткань [26].

Амброксол в качестве мукоактивного средства успешно назначается при лечении болезней органов дыхания у детей разного возраста и взрослых уже более 40 лет. Амброксол широко используется в реальной педиатрической практике не только из-за разнообразия лекарственных форм (растворы для ингаляций и приема внутрь, таблетки, капсулы пролонгированного действия, растворы для внутривенного введения, шипучие таблетки и сироп), расширенных показаний, связанных с комплексным механизмом действия, но и потому, что действие препарата хорошо изучено.

Эффективность и безопасность амброксола в клинической практике была продемонстрирована во многочисленных международных и российских исследованиях [29, 43–50]. Амброксол в виде пастилок уменьшает боль в горле по сравнению с плацебо, эффект развивается через 5–10 мин и длится около 3 ч, что сопровождается уменьшением гиперемии и воспаления в горле [51]. Аналогичный эффект был отмечен при использовании амброксола в сиропе [46, 52]. Результаты ряда рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РКИ) продемонстрировали клиническую эффективность мукоактивных препаратов в предотвращении обострений хронического бронхита и ХОБЛ у взрослых пациентов [53]. Так, в РКИ, посвященном оценке профилактического использования амброксола при обострении хронического бронхита, критерием эффективности служило суммарное количество дней нетрудоспособности в связи с обострениями основного бронхолегочного заболевания в течение двух лет. Статистически значимо меньше дней нетрудоспособности было в группе пациентов, получавших амброксол (1 216 дней), по сравнению с группой плацебо (1 789 дней). Кроме того, в группе амброксола улучшалась вентиляционная функция легких,

отмечался существенный регресс одышки и кашля, в целом повышалось качество жизни, и пациентам, получавших амброксол, реже, чем пациентам из группы плацебо, требовалась антибактериальная терапия [54]. Амброксол значительно снижал количество обострений хронического бронхита. Так, на фоне использования амброксола отмечалось статистически значимое symptomatic улучшение в отношении качества и количества мокроты. По сравнению с плацебо при использовании амброксола значительно сокращались длительность периода обострения и продолжительность антибиотикотерапии, наблюдалось статистически значимое уменьшение кашля и отсутствие одышки [55].

В метаанализе Н. Zhang были проанализированы различные терапевтические стратегии у недоношенных детей, которые могут оказать влияние на предотвращение и частоту респираторного дистресс-синдрома (РДС), бронхолегочной дисплазии (БЛД) и неонатальной смертности. В метаанализ были включены 48 клинических исследований, в которых проводили оценку эффективности амброксола, бетаметазона и дексаметазона. По сравнению с плацебо все группы продемонстрировали лучшую эффективность с точки зрения предотвращения РДС и неонатальной смерти. Не было обнаружено существенных различий между разными видами лечения в оценке заболеваемости БЛД. Один из выводов данного метаанализа – амброксол был оптимальным методом профилактики РДС и неонатальной смертности [56].

Клиническая эффективность амброксола у детей была оценена в ряде зарубежных исследований, в большинстве случаев с открытым дизайном: у детей с острыми респираторными вирусными заболеваниями (ОРВИ), бронхитом и трахеобронхитом, муковисцидозом, острым средним отитом, синуситом [44, 57–62].

Ряд исследований по оценке эффективности и безопасности амброксола был проведен в российских клиниках. Так, под руководством профессора О.В. Зайцевой было проведено многоцентровое открытое российское сравнительное исследование амброксола с бромгексинам и мукалтином у 259 детей в возрасте с первых дней жизни до 15 лет с острыми и хроническими респираторными заболеваниями нижних дыхательных путей (острый и обструктивный бронхит, пневмония, бронхиальная астма, пневмония новорожденных), которое также подтвердило эффективность и безопасность амброксола в педиатрической практике [63]. По данным исследования, проведенного под руководством профессора Н.А. Геппе, у детей первых пяти лет жизни использование комбинации фенотерола, ипратропия бромидом и амброксола совместно в одной ингаляции при обструктивных бронхитах и обострении бронхиальной астмы на фоне ОРВИ позволяет быстрее купировать симптомы бронхиальной обструкции, уменьшать кратность ингаляций, повышать приверженность пациентов терапии [64]. В недавнем российском исследовании приняли участие 48 детей (средний возраст $8,6 \pm 4,1$ года) с респираторными заболеваниями. Они получали общепринятую терапию и были распределены на две группы: основная при-

нимала амброксол; группа сравнения – комплексную микстуру от кашля с алтеем. Динамический контроль клинических симптомов путем статистического анализа и по специальным шкалам, клиническую симптоматику оценивали на 1, 3, 5, 7 и 10-й дни от начала мукоактивной терапии. Прием амброксола сопровождался выраженным мукоурегирующим эффектом. Клиническая эффективность амброксола подтверждена статистически значимым более быстрым купированием сухого и влажного кашля, интенсивности продукции мокроты [65].

В недавнем междисциплинарном обзоре эффективности и безопасности амброксола при лечении острых и хронических заболеваний у детей также было продемонстрировано, что амброксол широко и успешно применяется в качестве мукоактивного средства в педиатрической популяции [66]. Данные для этого обзора были получены как из опубликованных, так и неопубликованных клинических исследований и данных повседневной клинической практики, охватывают выборку почти 1 300 детей и сообщают о сильных клинических результатах на фоне применения амброксола. Кроме того, результаты полученной эффективности были постоянными, независимо от возраста, в т. ч. для пациентов в возрасте от 1 мес. жизни. В большинстве исследований было установлено, что амброксол хорошо переносится детьми. Поэтому полученные клинические данные о применении амброксола позволили продемонстрировать заявленные терапевтические эффекты, которые обеспечивают значительные преимущества для детей в качестве мукоактивного средства при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях, связанных с аномальной секрецией слизи и нарушением мукоцилиарного транспорта. Результаты этого обзора показывают, что амброксол эффективен и хорошо переносится детьми, обладает благоприятным профилем безопасности, может быть использован с раннего возраста у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями [66].

Представителем данной группы является оригинальный препарат амброксола гидрохлорид – Лазолван® («Санофи Россия»), который выпускается в различных лекарственных формах (раствор для приема внутрь и ингаляций, рег. №П N016159/01 от 28.12.2009; сироп, рег. №П N014992/02 от 07.08.2008, и таблетки, рег. №П N014992/01 от 16.05.2008), применяется для лечения болезней органов дыхания различной этиологии уже более 40 лет.

В педиатрической практике амброксол имеет ряд особенностей применения. Очень важно отметить, что его можно назначать детям с рождения, включая недоношенных новорожденных детей (в виде раствора для ингаляций и приема внутрь или сиропа 15 мг/5 мл). При назначении амброксола в домашних условиях необходимо информировать родителей о необходимости дополнительной гидратации ребенка и проведении дыхательных упражнений для достижения адекватного эффекта мукоактивной терапии. В подавляющем большинстве случаев препарат переносится хорошо. Побочные реакции при использовании амброксола отмечались редко (менее 3%), что согласо-

ется с данными зарубежной литературы [67]. Не следует использовать амброксол, как и любое другое мукоактивное средство, в вечернее время, т. к. муколитическая и дренажная активность наступят у ребенка во время сна, что может усилить кашель и нарушить сон пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оригинальный амброксол (Лазолван®) – препарат с большой доказательной базой – появился на рынке в 1978 г. Накопленный опыт и данные многочисленных международных и российских исследований продемонстрировали, что амброксол является одним из самых эффективных и безопасных мукоактивных средств для пациентов любого возраста. Широкий выбор лекарствен-

ных форм, который обеспечивает разные способы доставки лекарственного вещества, позволяет широко применять амброксол в комплексной терапии болезней органов дыхания у детей.

Таким образом, амброксол может применяться в комплексной терапии заболеваний респираторного тракта, сопровождающихся нарушением секреции слизи и мукоцилиарного клиренса за счет своих свойств: высокой муколитической эффективности с выраженным экспекторантным действием, противовоспалительного, антиоксидантного и иммуномодулирующего действия, а также стимуляции синтеза сурфактанта.



Поступила / Received 05.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 20.01.2022

Принята в печать / Accepted 26.01.2022

Список литературы / References

1. Finley C.R., Chan D.S., Garrison S., Korownyk C., Kolber M.R., Campbell S. et al. What are the most common conditions in primary care? Systematic review. *Can Fam Phys*. 2018;64:832–840. Available at: <https://www.cfp.ca/content/64/11/832>.
2. Morice A.H. Epidemiology of cough. *Pulm Pharmacol Ther*. 2002;15(3):253–259. <https://doi.org/10.1006/pupt.2002.0352>.
3. Marchant J.M., Newcombe P.A., Juniper E.F., Sheffield J.K., Stathis S.L., Chang A.B. What is the burden of chronic cough for families? *Chest*. 2008;134:303–309. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2236>.
4. Hay A.D., Wilson A., Fahey T., Peters T.J. The duration of acute cough in pre-school children presenting to primary care: a prospective cohort study. *Fam Pract*. 2003;20(6):696–705. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14701895>.
5. Зайцева О.В. Кашель у детей: рациональный выбор терапии. *Медицинский совет*. 2016;(16):68–72. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-68-72>.
6. Зайцева О.В. Cough in children: rational choice of therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(16):68–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-68-72>.
7. Самсыгина Г.А. Кашель у детей. *Клиническое руководство*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 192 с. Режим доступа: https://library.sammi.uz/Library/Rus%20tilidagi%20adabiyotlar/Педиатрия/Кашель_у_детей_Клиническое_руководство_Самсыгина_Г_А_2021.pdf.
8. Samyagina G.A. *Cough in children: clinical guidelines*. 2nd ed., Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 192 p. (In Russ.) Available at: https://library.sammi.uz/Library/Rus%20tilidagi%20adabiyotlar/Педиатрия/Кашель_у_детей_Клиническое_руководство_Самсыгина_Г_А_2021.pdf.
9. Таточенко В.К. Дифференциальная диагностика кашля у детей и его лечение. *Лечащий врач*. 2008;(3):60–65. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2008/03/4910226>.
10. Tatochenko V.K. Differential diagnosis and treatment of cough in children. *Lechaschi Vrach*. 2008;(3):60–65. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2008/03/4910226>.
11. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Кашель. *Consilium Medicum*. 2004;6(10):720–727. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/91823>.
12. Sinopal'nikov A.I., Klyachkina I.L. *Kashel'. Consilium Medicum*. 2004;6(10):720–727. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/91823>.
13. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Эхо; 2012. 128 с.
14. Chuchalin A.G., Abrosimov V.N. *Cough*. 2nd ed., Moscow: Echo; 2012. 128 p. (In Russ.)
15. Shields M.D., Bush A., Everard M.L., McKenzie S., Primhak R. British Thoracic Society Cough Guideline Group. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax*. 2008;63(3):iii1–iii15. <http://doi.org/10.1136/thx.2007.077370>.
16. Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K., Birring S.S., Dicpinigaitis P., Domingo Ribas C. et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1901136. Available at: <https://erj.ersjournals.com/content/55/1/1901136>.
17. Chang A.B. Pediatric cough: children are not miniature adults. *Lung*. 2010;188(1):33–40. <https://doi.org/10.1007/s00408-009-9166-2>.
18. Chang A.B., Glomb W.B. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1):260–283. https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.260S.
19. Morice A.H., Fontana G.A., Sovijarvi A.R., Pistolesi M., Chung K.F., Widdicombe J. et al. ERS Task Force. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J*. 2004;24(3):481–492. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00027804>.
20. Kantar A., Chang A.B., Shields M.D., Marchant J.M., Grimwood K., Grigg J. et al. ERS statement on protracted bacterial bronchitis in children. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1602139. <https://doi.org/10.1183/13993003.02139-2016>.
21. Wurzel D.F., Marchant J.M., Yerkovich S.T., Upham J.W., Petsky H.L., Smith-Vaughan H. et al. Protracted Bacterial Bronchitis in Children: Natural History and Risk Factors for Bronchiectasis. *Chest*. 2016;150(5):1101–1108. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.06.030>.
22. Баранов А.А., Козлов Р.С., Намазова-Баранова Л.С., Андреева И.В., Бакрадзе М.Д., Булгакова В.А. и др. *Бронхит: клинические рекомендации*. М.; 2021. 56 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/381_2.
23. Baranov A.A., Kozlov R.S., Namazova-Baranova L.S., Andreeva I.V., Bakradze M.D., Bulgakova V.A. et al. *Bronchitis: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 56 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/381_2.
24. Furman E.G., Mazunina E.S., Boytsova E.V., Ovsyannikov D.Y. Protracted bacterial bronchitis in children – the new old disease. *Pediatrics*. 2017;96(2):136–144. (In Russ.) Available at: https://pediatricsjournal.ru/files/upload/mags/357/2017_2_4883.pdf.
25. Овчинников А.Ю., Солдатский Ю.Л., Митюк А.М. Новый взгляд на лечение кашля у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2013;10(5):18–22. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/novyy-vzglyad-na-lechenie-kashlya-u-detey-obzor-literatury/viewer>.
26. Ovchinnikov A.Y., Soldatskiy Y.L., Mityuk A.M. New View on Cough Treatment in Children. *Pediatric Pharmacology*. 2013;10(5):18–22. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/novyy-vzglyad-na-lechenie-kashlya-u-detey-obzor-literatury/viewer>.
27. Дербенева М.Л., Гусева А.Л. Некоторые аспекты диагностики и лечения кашля. *Медицинский совет*. 2016;(4):64–67. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-4-64-67>.
28. Derbeneva M.L., Guseva A.L. Some aspects of diagnosis and treatment of cough. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(4):64–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-4-64-67>.
29. Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Усков А.Н., Куличенко Т.В. и др. *Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей: клинические рекомендации*. М.: МЗ РФ, Союз педиатров России; 2018. 33 с. Режим доступа: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%9E%D0%A0%D0%92%D0%98%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v1%20+20T%20+20K%20_2018.pdf.
30. Baranov A.A., Lobzin Yu.V., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., Uskov A.N., Kulichenko T.V. et al. *Acute respiratory viral infection (ARVI) in children: clinical guidelines*. Moscow: Ministry of Health of RF, Union of Pediatricians of Russia; 2018. 33 p. (In Russ.) Available at: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%9E%D0%A0%D0%92%D0%98%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v1%20+20T%20+20K%20_2018.pdf.
31. Зайцев А.А. Мукоактивная фармакотерапия: основы рационального выбора. *Практическая пульмонология*. 2019;(3):77–82. Режим доступа: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_3_2019_77.pdf.

- Zaitsev A.A. Mucoactive Pharmacotherapy: the Basics of Rational Choice. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2019;(3):77–82. (In Russ.) Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_3_2019_77.pdf.
23. Новикова Л., Баранова О., Илькович Ю. Применение ацетилцистеина в клинической пульмонологии. *Врач*. 2014;(2):13–16. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21238471>.
 24. Novikova L., Baranova O., Ilkovich Yu. Use of acetylcysteine in clinical pulmonology. *Vrach*. 2014;(2):13–16. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21238471>.
 24. Tenne N.A., Malakhov A.B., Zaytseva O.V., Degtyareva M.B., Ilyenkova N.A., Kaluzhin O.B. и др. Спорные и нерешенные вопросы в терапии кашля у детей в амбулаторной практике. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2017;(4):40–45. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/spornye-i-nereshennyye-voprosy-v-terapii-kashlya-u-detei-v-ambulatornoy-praktike>.
 24. 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. Consilium Medicum*. 2017;(4):40–45. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/spornye-i-nereshennyye-voprosy-v-terapii-kashlya-u-detei-v-ambulatornoy-praktike>.
 25. Овсянников Д.Ю., Духанин А.С. Мукоактивная терапия у детей: взгляд педиатра и фармаколога. *Вопросы практической педиатрии*. 2016;11(4):24–32. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2016-4-24-32>. Ovsyannikov D.Yu., Dukhanin A.S. Mucoactive therapy in children: a view of a paediatrician and a pharmacologist. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2016;11(4):24–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2016-4-24-32>.
 26. Tenne N.A., Gorelov A.B., Kozlova L.V. и др. *Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство*. 2-е изд. М.: МедКом-Про; 2020. Geppe N.A., Gorelov A.V., Kozlova L.V. et al. *Acute respiratory infections in children. Diagnosis, treatment, prevention: clinical guidelines*. 2nd ed. Moscow: Medcom-pro; 2020. (In Russ.)
 27. Зайцева О.В. Рациональный выбор муколитической терапии в лечении болезней органов дыхания у детей. *РМЖ*. 2009;(19):1217–1222. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Racionalnyy_vybor_mukoliticheskoy_terapii_v_lechenii_bolezney_organov_dyhaniya_u_detei. Zaitseva O.V. Rational choice of mucolytic therapy in the treatment of respiratory diseases in children. *RMJ*. 2009;(19):1217–1222. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Racionalnyy_vybor_mukoliticheskoy_terapii_v_lechenii_bolezney_organov_dyhaniya_u_detei.
 28. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Дифференцированный подход к терапии кашля у детей. *РМЖ*. 2013;(24):1153–1160. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Differencirovannyi_podhod_k_terapii_kashlya_u_detei. Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A. Differentiated approach to the therapy of cough in children. *RMJ*. 2013;(24):1153–1160. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Differencirovannyi_podhod_k_terapii_kashlya_u_detei.
 29. Бабак С.Л., Горбунова М.В., Малавин А.Г. Безопасность амброксола в терапии респираторных заболеваний взрослых. *Практическая пульмонология*. 2019;(1):84–90. Режим доступа: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_1_2019_84.pdf. Babak S.L., Gorbunova M.V., Malyavin A.G. Ambroxol safety for the treatment of respiratory diseases in adults. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2019;(1):84–90. (In Russ.) Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_1_2019_84.pdf.
 30. Wiessmann K.J., Niemeyer K. Clinical results in the treatment of chronic obstructive bronchitis with ambroxol in comparison with bromhexine. *Arzneimittelforschung*. 1978;28(5A):918–921. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/373777>.
 31. Андреева И.В. Амброксол в лечении и профилактике заболеваний дыхательной системы. *Врач*. 2008;(5):65–66. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12952405>. Andreeva I.V. Ambroxol in the treatment and prevention of respiratory diseases. *Vrach*. 2008;(5):65–66. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12952405>.
 32. Kupczyk M., Kuna P. Mucolytics in acute and chronic respiratory tract disorders. II. Uses for treatment and antioxidant properties. *Pol Merkur Lekarski*. 2002;12(69):248–252. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12053601>.
 33. Zhang S.J., Jiang J.X., Ren Q.Q., Jia Y.L., Shen J., Shen H.J. et al. Ambroxol inhalation ameliorates LPS-induced airway inflammation and mucus secretion through the extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling pathway. *Eur J Pharmacol*. 2016;775:138–148. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.02.030>.
 34. Stetinova V., Herout V., Kvetina J. In vitro and in vivo antioxidant activity of ambroxol. *Clin Exp Med*. 2004;4(3):152–158. <https://doi.org/10.1007/s10238-004-0050-3>.
 35. Beeh K.M., Beier J., Esperester A., Paul L.D. Antiinflammatory properties of ambroxol. *Eur J Med Res*. 2008;(13):557–562. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19073395>.
 36. Gaida W., Klinder K., Arndt K., Weiser T. Ambroxol, a Nav1.8-preferring Na⁺ channel blocker, effectively suppresses pain symptoms in animal models of chronic, neuropathic and inflammatory pain. *Neuropharmacology*. 2005;49(8):1220–1227. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2005.08.004>.
 37. Leffler A., Reckzeh J., Nau C. Block of sensory neuronal Na⁺ channels by the secretolytic ambroxol is associated with an interaction with local anesthetic binding sites. *Eur J Pharmacol*. 2010;630(1–3):19–28. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.12.027>.
 38. Gibbs B.F., Schmutzler W., Vollrath I.B., Brosthardt P., Braam U., Wolff H.H. et al. Ambroxol inhibits the release of histamine, leukotrienes and cytokines from human leukocytes and mast cells. *Inflamm Res*. 1999;48(2):86–93. <https://doi.org/10.1007/s000110050421>.
 39. Yang B., Yao D.F., Ohuchi M., Ide M., Yano M., Okumura Y. et al. Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels. *Eur Respir J*. 2002;19(5):952–958. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00253302>.
 40. Kido H., Okumura Y., Yamada H., Mizuno D., Higashi Y., Yano M. Secretory leukoprotease inhibitor and pulmonary surfactant serve as principal defenses against influenza a virus infection in the airway and chemical agents up-regulating their levels may have therapeutic potential. *Biol Chem*. 2004;385(11):1029–1034. <https://doi.org/10.1515/BC.2004.133>.
 41. Cataldi M., Sblendorio V., Leo A., Piazza O. Biofilm-dependent airway infections: a role for ambroxol? *Pulm Pharmacol Ther*. 2014;28(2):98–108. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2013.11.002>.
 42. Yamaya M., Nishimura H., Nadine L.K., Ota C., Kubo H., Nagatomi R. Ambroxol inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells. *Arch Pharm Res*. 2014;37(4):520–529. <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0210-7>.
 43. Fan Y.Z., Wen Z.L. Efficacy of different dosages of ambroxol hydrochloride in the prevention of neonatal respiratory distress syndrome. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2009;11(9):771–772. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19755033>.
 44. Baldini G., Gucci M., Tarò D., Memmini C. a controlled study on the action of a new formulation of ambroxol in asthmatic bronchitis in children. *Minerva Pediatr*. 1989;41(2):91–95. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2661989>.
 45. Malerba M., Ponticelli A., Radaeli A., Bensi G., Grassi V. Effect of twelve-months therapy with oral ambroxol in preventing exacerbations in patients with COPD. Double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled study (the AMETHIST Trial). *Pulm Pharmacol Ther*. 2004;17(1):27–34. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2003.08.004>.
 46. Malerba M., Ragnoli B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4(8):1119–1129. <https://doi.org/10.1517/17425255.4.8.1119>.
 47. Княжеская Н.П., Бобков Е.В. Современная муколитическая терапия заболеваний дыхательных путей. *РМЖ*. 2018;3(1):30–35. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Sovremennaya_mukoliticheskaya_terapiya_zabolevaniy_dyhatelnykh_putey. Kniazheskaya N.P., Bobkov E.V. Current mucolytic therapy of respiratory tract diseases. *RMJ*. 2018;3(1):30–35. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Sovremennaya_mukoliticheskaya_terapiya_zabolevaniy_dyhatelnykh_putey.
 48. Клячкина И.Л., Синопальников А.И. Амброксол в программе лечения хронических бронхолегочных заболеваний. *Практическая пульмонология*. 2018;(2):83–92. Режим доступа: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_2_2018_83.pdf. Klyachkina I.L., Sinopalnikov A.I. Roxol for the treatment of chronic bronchopulmonary diseases. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2018;(2):83–92. (In Russ.) Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_2_2018_83.pdf.
 49. Fashner J., Ericson K., Werner S. Treatment of the common cold in children and adults. *American Family Physician*. 2012;86(2):153–159. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22962927>.
 50. Wunderer H., Morgenroth K., Weis G. The cleaning system of the airways: physiology, pathophysiology and effects of ambroxol. *Med Monatsschr Pharm*. 2009;32(2):42–47. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19263911>.
 51. de Mey C., Peil H., Kölsch S., Bubeck J., Vix J.M. Efficacy and safety of ambroxol lozenges in the treatment of acute uncomplicated sore throat. EBM-based clinical documentation. *Arzneimittelforschung*. 2008;58(11):557–568. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296557>.
 52. Chenot J.F., Weber P., Friede T. Efficacy of Ambroxol lozenges for pharyngitis: a meta-analysis. *BMC Fam Pract*. 2014;15:45. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-15-45>.
 53. Poole P., Chong J., Cates C.J. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD001287. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001287.pub5>.

54. Кашель как междисциплинарная проблема в практике врача первичного звена. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(10):98–105. Режим доступа: https://umedp.ru/upload/iblock/b38/effektivnaya_farmakoterapiya_2018_pulmonologiya_i_otorinolaringologiya_1.pdf.
55. Olivieri D., Zavattini G., Tomasini G., Daniotti S., Bonsignore G., Ferrara G. et al. Ambroxol for the prevention of chronic bronchitis exacerbations: long-term multicenter trial. Protective effect of ambroxol against winter semester exacerbations: a double-blind study versus placebo. *Respiration*. 1987;51(1):42–51. <https://doi.org/10.1159/000195274>.
56. Zhang H., Liu J., Liu T., Wang Y., Dai W. Antenatal maternal medication administration in preventing respiratory distress syndrome of premature infants: a network meta-analysis. *Clin Respir J*. 2018;12(10):2480–2490. <https://doi.org/10.1111/crj.12923>.
57. Disse B.G. The pharmacology of ambroxol-review and new results. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1987;153:255–262. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3322865>.
58. Principi N., Zavattini G., Daniotti S. Possibility of interaction among antibiotics and mucolytics in children. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1986;6(5):369–372. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3781700>.
59. Paleari D., Rossi G.A., Nicolini G., Olivieri D. Ambroxol: a multifaceted molecule with additional therapeutic potentials in respiratory disorders of childhood. *Expert Opin Drug Discov*. 2011;6(11):1203–1214. <https://doi.org/10.1517/17460441.2011.629646>.
60. Ratjen F., Wönné R., Posselt H.G., Stöver B., Hofmann D., Bender S.W. a double-blind placebo controlled trial with oral ambroxol and N-acetylcysteine for mucolytic treatment in cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. 1985;144(4):374–378. <https://doi.org/10.1007/BF00441781>.
61. Passali D., Zavattini G. Multicenter study on the treatment of secretory otitis media with ambroxol. Importance of a surface-tension-lowering substance. *Respiration*. 1987;51(1):52–59. <https://doi.org/10.1159/000195275>.
62. Golusiński W., Szmaja Z., Szyfter W., Kruk-Zagajewska A., Mielcarek-Kuchta D., Laczowska-Przybylska J. The use of mucolytic preparations (Mucosolvan) in nasal and paranasal sinuses in children. *Otolaryngol Pol*. 1996;50(6): 599–606. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9173390>.
63. Зайцева О.В., Чечкова О.Б., Пронина С.В., Егоров Л.М., Лихарева Л.В., Клендар Г.А. и др. Результаты изучения эффективности Амбробене в комплексном лечении болезней органов дыхания у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2003;82(1):80–85. Режим доступа: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/312/2003_1_2988.pdf.
64. Геппе Н.А., Батырева О.В., Малышев В.С., Утешева М.Г., Старостина Л.С. Волнообразное течение бронхиальной астмы. Терапия обострений. *Трудный пациент*. 2007;2(5):43–46. Режим доступа: <https://t-patient.ru/archive/7441>.
65. Рашитова Э.Л., Закирова А.М., Кадриев А.Г., Кадриев А.А. Муколитики в терапии респираторных заболеваний в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2020;(10):48–54. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-48-54>.
66. Kantar A., Klimek L., Cazan D., Sperl A., Sent U., Mesquita M. An overview of efficacy and safety of ambroxol for the treatment of acute and chronic respiratory diseases with a special regard to children. *Multidiscip Respir Med*. 2020;15(1):511. <https://doi.org/10.4081/mrm.2020.511>.
67. Симонова О.И. Клинические эффекты амброксола гидрохлорида (Лазолвана®): от чего зависит эффективность препарата? *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2011;90(5):128–133. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-effekty-ambroksola-gidrohlorida-lazolvana-ot-chego-zavisit-effektivnost-preparata>.

Информация об авторах:

Локишина Эвелина Эдуардовна, к.м.н., профессор кафедры педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; elokshina@yandex.ru

Зайцева Ольга Витальевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; olga6505963@yandex.ru

Information about the authors:

Evelina E. Lokshina, Cand. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; elokshina@yandex.ru

Olga V. Zaytseva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; olga6505963@yandex.ru

Функциональные запоры у детей

Н.Л. Пахомовская[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2258-8859>, chexonte76@mail.ru

О.Ф. Татьяна, olgatatyana@gmail.com

Т.Ю. Лазарева, lazareva-87@mail.ru

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

Резюме

Запоры – одна из наиболее частых нозологий, встречающихся на амбулаторном приеме детского гастроэнтеролога. Подавляющее большинство запоров в педиатрии – функциональной природы. Согласно данным исследований, опубликованным в Российской Федерации, частота запоров у детей составляет около 25–30%. В 2014 г. были опубликованы совместные клинические рекомендации Европейского и Североамериканского обществ детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по ведению детей с функциональным запором, на которых основываются отечественные рекомендации по диагностике и лечению функциональных запоров. Согласно клиническим рекомендациям, для постановки диагноза функционального запора у детей рекомендуется использовать Римские критерии III пересмотра, 2006 г. В мае 2016 г. были приняты Римские критерии IV пересмотра, в которых даются отдельные диагностические критерии для младенцев и детей до 4 лет и детей старше 4 лет и подростков. Среди младенцев и детей до 4 лет выделена группа детей с симптомами запора, уже имеющих туалетные навыки на момент постановки диагноза. Показанием к дополнительным методам обследования, в т. ч. инструментальным, является наличие симптомов тревоги или рефрактерный запор (запор, не разрешающийся в течение 3 мес. на фоне адекватной терапии). Манифестация запоров часто связана с изменением характера питания – период введения прикорма у младенцев или начало посещения детского учреждения, недостаточное поступление жидкости. Дебют запоров часто приходится на период формирования гигиенических навыков (приучение к горшку). Основной механизм развития запоров – добровольное удержание кала ребенком, который пытается избежать болезненной дефекации. Цель лечения функционального запора – размягчение кала, что поможет сделать акт дефекации безболезненным и обеспечит наличие позыва на дефекацию. Приведены клинические примеры лечения пациентов с функциональным запором и хроническим толстокишечным стазом, функциональными запорами и энкопрезом. Итогом лечения функциональных запоров является обеспечение безболезненной дефекации и формирование устойчивого рефлекса на дефекацию. Медикаментозная терапия функциональных запоров основана на применении слабительных препаратов. Также немаловажную роль играют диетические рекомендации и поведенческая терапия.

Ключевые слова: функциональные запоры, хронические запоры, дети, слабительные препараты, пикосульфат натрия

Для цитирования: Пахомовская Н.Л., Татьяна О.Ф., Лазарева Т.Ю. Функциональные запоры у детей. *Медицинский совет*. 2022;16(1):106–113. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-106-113>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Functional constipation in children

Nadezhda L. Pakhomovskaia[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2258-8859>, chexonte76@mail.ru

Olga F. Tatyana, olgatatyana@gmail.com

Tatiana Yu. Lazareva, lazareva-87@mail.ru

National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119296, Russia

Abstract

Constipation is one of the most common nosologies that a pediatric gastroenterologist deals with during outpatient visits. In the vast majority of children with constipation the problem is functional in nature. According to studies published in the Russian Federation, the frequency of constipation in children accounts for about 25–30%. The joint clinical guidelines of the European and North American Societies of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists for the management of children with functional constipation were published in 2014. The national guidelines for the diagnosis and treatment of functional constipation are based on these guidelines. According to the clinical guidelines, the 2006 Rome III criteria should be used to establish the diagnosis of functional constipation in children. In May 2016, the Rome IV criteria that provide separate diagnostic criteria for infants and children under 4 years of age and children over 4 years and teenagers were adopted. A group of children with symptoms of constipation, who have already had toilet skills at the time of diagnosis, was identified among infants and children under 4 years of age. The presence of anxiety symptoms or refractory constipation (constipation that does not resolve within 3 months while taking adequate therapy) is considered an indication for use of additional examination methods, including instrumental ones. The manifestation of constipation is often associated with a change in eating habits - the period of introduction of complementary feeding in infants or the beginning of going to a day-care centre, inadequate fluid intake. The onset of constipation often coincides with the period of the development of hygiene skills (potty training). The voluntary stool retention by a child who is trying to avoid painful defecation experiences is the main mechanism for the development of constipation. The aim of

functional constipation treatment is to soften the stools, which facilitates painless defecation and ensure that there is an urge to defecate. Clinical examples of the treatment of patients with functional constipation and chronic colonic stasis, functional constipation and encopresis are provided. The outcome of the treatment of functional constipation is to ensure painless defecation and the development of a stable defecation reflex. The drug therapy for functional constipation is based on the use of laxatives. Dietary advice and behavioral therapy also play an important role.

Keywords: functional constipation, chronic constipation, children, laxatives, sodium picosulfate

For citation: Pakhomovskaia N.L., Tatianina O.F., Lazareva T.Yu. Functional constipation in children. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(1):106–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-106-113>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее частых жалоб на амбулаторном приеме педиатра и гастроэнтеролога является жалоба на запоры, которая особенно характерна для детей раннего возраста. Запор часто вызывает дискомфорт у ребенка и беспокойство у родителей. Несмотря на наличие современных рекомендаций по диагностике и ведению данной патологии, среди специалистов и родителей до настоящего времени нет единого мнения на лечение и профилактику запоров у детей. Лечение часто носит сугубо симптоматический характер без учета патогенеза заболевания, что не позволяет достигнуть стойкого положительного клинического эффекта и решить проблему. Если запор не был своевременно диагностирован или не было назначено адекватное лечение, возникает риск появления болей в животе, снижения аппетита, развития недержания кала, анальных трещин и развития психологических проблем как у ребенка, так и у прочих членов семьи.

По этиологии все запоры делятся на функциональные и органические. Функциональные запоры составляют подавляющее большинство – 95% и более, на долю органических запоров приходится 5% и менее. Причинами органических запоров могут быть генетические факторы и пороки развития, обменные заболевания, химические вещества и токсины, эндокринные заболевания, воспаление и иммунные факторы [1]. В основе функциональных нарушений лежит нарушение взаимодействий между головным мозгом и желудочно-кишечным трактом. Пищеварительный тракт имеет сложную систему регуляции, к которой относятся собственная иннервация ЖКТ, гуморальные факторы, действие ЦНС. Нарушение этих взаимодействий приводит к развитию функциональных нарушений, которые проявляются определенными симптомами.

Распространенность запоров у детей первого года жизни составляет 2,9% и увеличивается до 10,1% на втором году жизни, без разницы между мальчиками и девочками [2]. По данным исследования, проведенного в Бразилии, распространенность функциональных запоров у детей 24 мес. достигает 27% [3]. Частота функциональных запоров среди детей старшего возраста составляет 12–14%. Различные данные могут быть обусловлены разными диагностическими критериями функциональных запоров и культурными особенностями различных этнических групп [4]. Максимальная частота запоров приходится на период приучения ребенка к горшку, при этом половые

различия отсутствуют. Частота встречаемости функциональных запоров у детей не зависит от принадлежности к тому или иному социальному классу, от размера и состава семьи, наличия или отсутствия сибсов, а также возраста родителей. У мальчиков чаще встречается недержание кала, чем у девочек [5]. Согласно данным исследований, опубликованным в Российской Федерации, частота запоров у детей составляет около 25–30% [6].

Под запором чаще всего подразумевают редкое, затрудненное, болезненное или неполное опорожнение кишечника каловыми массами различной степени плотности и диаметра. Существует большой диапазон нормальной частоты стула: от одной до трех дефекаций в день или стул один раз в два дня считается нормой, если ребенок не испытывает болезненности или дискомфорта при акте дефекации. Когда дефекация происходит ежедневно, но сопровождается болезненными ощущениями из-за плотного кала, ситуацию следует трактовать как запор.

При установлении факта запоров следует ориентироваться не только на частоту стула, но и на его характер. Для более объективной оценки используется Бристольская шкала форм кала, поскольку именно форма и плотность кала, а не частота стула вызывают болезненность при акте дефекации, что в дальнейшем является пусковым моментом задержки стула в большинстве случаев. В соответствии с этой шкалой, 3-я и 4-я форма кала расцениваются как норма, а 1-я и 2-я («овечий» стул и сильно фрагментированный столбик) свидетельствуют о замедленном транзите. Довольно часто на практике бывают ситуации, когда у ребенка частота дефекаций укладывается в пределы нормальных значений, но стул плотный, фрагментированный, в скудном количестве. Эти признаки указывают на неполное опорожнение кишечника и должны расцениваться как проявления хронических запоров. Использование Бристольской шкалы форм кала удобно и для оценки эффективности терапии, т. к. на фоне приема адекватно подобранной дозы препаратов консистенция кала должна быть не менее 5-й или 6-й формы (неоформленный, кашицеобразный стул) [7].

Множественный жидкий стул малым объемом в течение дня у маленьких детей может быть одним из проявлений запора при отсутствии других признаков заболевания [8]. Недержание кала (непроизвольное отхождение кала) возникает у детей, которые накапливают большие каловые массы в прямой и сигмовидной кишке, что приводит к расширению кишки. Жидкий стул, который накапливает-

ся вокруг каловых масс, может произвольно выдавливаться, поскольку малыш бессознательно выделяет газы. В этом случае при физикальном обследовании при пальпации живота часто можно найти заполненную каловыми массами сигмовидную кишку. Пальпация при этом, как правило, не приносит ребенку неприятных ощущений.

В 2014 г. были опубликованы совместные клинические рекомендации Европейского и Североамериканского обществ детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по ведению детей с функциональным запором, на которых основываются отечественные рекомендации [1, 9]. Согласно клиническим рекомендациям, для постановки диагноза функционального запора у детей рекомендуется использовать Римские критерии III пересмотра, 2006 г. [10].

Однако в мае 2016 г. были приняты Римские критерии IV пересмотра, в которых описаны отдельные диагностические критерии для младенцев и детей до 4 лет и детей старше 4 лет и подростков. Среди младенцев и детей до 4 лет выделена группа детей с симптомами запора, уже имеющих туалетные навыки на момент постановки диагноза. В группе детей старше 4 лет и подростков единственное отличие Римских критериев IV от более ранней редакции – уменьшение продолжительности времени наличия симптомов, необходимых для постановки диагноза с 2 мес. до 1 мес. Предлагаемый интервал 2 мес., указанный в Римских критериях III для детей старшего возраста, мог необоснованно отсрочить постановку верного диагноза и назначение лечения. Более короткий период наблюдения симптомов для постановки диагноза теперь аналогичен времени наблюдения симптомов у новорожденных детей и детей до 4 лет.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ЗАПОРА

Дети до 4 лет

Должны отмечаться в течение 1 мес. как минимум два из следующих симптомов:

1. Две или меньше дефекаций в неделю.
2. В анамнезе эпизод вынужденной задержки стула.
3. Болезненность при акте дефекации или плотный кал в анамнезе.
4. В анамнезе стул большого диаметра.
5. Наличие большого количества кала в прямой кишке (копростаз).

У детей, имеющих туалетные навыки на момент постановки диагноза, могут быть использованы следующие дополнительные критерии:

1. Как минимум 1 эпизод недержания кала в неделю после приобретения гигиенических навыков.
2. В анамнезе стул большого диаметра, который может засорять унитаз [7].

Диагностические критерии у детей старше 4 лет и подростков в целом аналогичны критериям диагностики запоров для детей младшего возраста.

Дети старше 4 лет и подростки

Должны включать два или более из следующих событий, происходящих минимум 1 раз в неделю в течение

минимум 1 мес. при недостаточности критериев для диагностики синдрома раздраженного кишечника:

1. Две или меньше дефекаций в туалете в неделю у ребенка в возрасте более 4 лет (после приобретения туалетных навыков).
2. Не менее 1 эпизода недержания кала в неделю.
3. В анамнезе особая поза или поведение при акте дефекации (ребенок приседает стоя, прячется и т. д.) или удерживание кала ребенком.
4. Болезненность при акте дефекации, плотный кал в анамнезе.
5. Наличие большого количества кала в прямой кишке (копростаз).
6. В анамнезе стул большого диаметра, который может создавать засор в унитазе.

При этом после соответствующей оценки симптомы не могут быть полностью объяснены другим заболеванием или состоянием [11].

Таким образом, диагноз функционального запора может быть установлен на основании тщательно собранного анамнеза и данных объективного обследования. В этом случае, помимо оценки показателей физического развития и физикального обследования живота, осмотр должен включать оценку перианальной и пояснично-крестцовой областей. Учитывая то, что большинство методов обследования, направленных на исключение органической патологии, являются инвазивными и стрессовыми для ребенка (например, клизмы с контрастным веществом при ирригографии), в рекомендациях обсуждается возможность назначения терапии уже на данном этапе диагностики при отсутствии симптомов тревоги. В этом случае положительный ответ на лечение будет еще одним подтверждением правильности диагноза «функциональный запор».

При выявлении симптомов тревоги («красных флагов») необходимо дальнейшее обследование с целью исключения заболеваний, проявлением которых может быть запор [12]. Согласно международным рекомендациям, к симптомам тревоги относят: дебют запоров в возрасте до 1 мес., отхождение мекония более чем через 48 ч, наличие болезни Гиршпрунга у ближайших родственников, лентовидный стул, кровь в стуле (может быть при анальных трещинах), отставание физического развития, лихорадка, рвота с желчью, вздутие живота, болезни щитовидной железы, изменения перианальной области (свищ, аномальное положение ануса, рубцы), отсутствие анального или кремашерного рефлекса, уменьшение рефлексов с нижних конечностей, любые изменения в области крестца (пучки волос, ямки), сильный страх во время осмотра [7].

При дифференциальном диагнозе в первую очередь должна быть исключена болезнь Гиршпрунга, в т. ч. ректальная форма, т. к. данная патология требует оперативного лечения. Это наиболее актуально для детей младшего возраста.

Наличие симптомов тревоги у детей раннего возраста и рефрактерного запора (запор, не отвечающий на адекватную консервативную терапию в течение не менее 3 мес.) требует исключения таких заболеваний, как гипотиреоз, целиакия, аллергия к белкам коровьего молока,

гиперкальциемия, болезнь Гиршпрунга, муковисцидоз, аномалии ануса (ахалазия, атрезия, стеноз), аномалии спинного мозга, синдром псевдообструкции.

На практике, если запор является симптомом какого-либо заболевания, как правило, присутствуют и другие симптомы, и маловероятно, что задержка стула будет единственным проявлением болезни.

Короткий эпизод запоров у детей встречается часто и разрешается в течение нескольких дней самостоятельно или при помощи медикаментозных средств. В случае возникновения болезненности при акте дефекации острый запор может трансформироваться в хронический.

В большинстве случаев более чем у 90% детей в качестве триггера запоров выступают те или иные стрессовые события [13]. Манифестация запоров часто связана с изменением характера питания – период введения прикорма у младенцев или начало посещения детского учреждения (школа, детский сад) детьми более старшего возраста. Недостаточное содержание в продуктах питания пищевых волокон, клетчатки, которая стимулирует перистальтику кишечника, и/или недостаточное поступление жидкости. Дебют запоров часто приходится на период формирования гигиенических навыков (приучение к горшку). Раннее высаживание на горшок или, наоборот, задержка с обучением гигиеническим навыкам, конфликтное приучения к горшку, при котором применяются давление и наказание, часто приводят к формированию запоров. Появление жалоб на запоры может совпадать со сменой места пребывания (поездки, госпитализация), также в ряде случаев причиной запоров может быть жестокое обращение с детьми.

Функциональный запор наиболее часто является результатом неоднократных попыток добровольного удержания кала ребенком, который пытается избежать неприятной дефекации из-за страха возникновения болезненных ощущений, связанных с дефекацией [9]. Сознательное удержание стула – ребенок чувствует позыв к дефекации, но сопротивляется. Чаще всего родители в этом случае описывают характерные позы или ритуалы: скрещивание ног, сидение на пятках, желание ребенка спрятаться, когда он испытывает позыв к дефекации. Основными причинами, из-за которых ребенок удерживает стул, могут быть боль или дискомфорт при предыдущем акте дефекации (перианальная трещина, геморрой), дискомфортная или незнакомая обстановка (например, школьный туалет), эмоциональные проблемы или депрессия.

Удерживание кала способствует задержке стула и накоплению каловых масс в толстой кишке, что приводит к поглощению воды кишкой и формированию еще более плотных каловых масс большого диаметра, которые растягивают кишку, вызывая истончение стенки кишки. В стенке кишки локализуется множество нервных окончаний, которые при растяжении кишечника сдавливаются и «выключаются», кишечник перестает реагировать на растяжение сокращением и рефлекс на акт дефекации утрачивается. Плотный кал травмирует слизистую в момент акта дефекации, что приводит к возникновению анальных трещин и болезненным ощущениям, формируя порочный замкнутый круг – «боль – удержание кала –

плотный кал – боль – удержание кала». Формирование трещин заднего прохода и удерживание кала из-за боязни боли во время акта дефекации чаще встречается у детей в первые два года жизни.

В настоящее время существуют противоречивые данные о роли аллергии на белок коровьего молока в развитии функциональных запоров. В исследовании Iacono et al. было показано, что симптомы функциональных запоров уменьшаются после исключения из рациона белка коровьего молока [14]. Напротив, другие исследования не смогли подтвердить это [15]. Международные рекомендации по функциональным запорам предлагают рассмотреть возможность исключения белка коровьего молока на 4 нед. у грудных детей и детей ясельного возраста, если слабительные препараты не помогают [16].

Цели лечения функционального запора – размягчение кала, чтобы сделать акт дефекации безболезненным и облегчить формирование рефлекса на акт дефекации и позыва на дефекацию.

Важная составляющая лечения запоров – обучение родителей и ребенка, направленное на приучение ребенка к горшку, или восстановление утраченных туалетных навыков. Необходимо разъяснить родителям, что лечение запоров представляет собой длительный процесс. Нарушения акта дефекации – это в т. ч. и психологическая проблема. Врач должен развеять мифы и страхи родителей, предоставляя информацию, что очень важно для достижения успеха при лечении запоров. Нужно стремиться к налаживанию устойчивого ритма дефекаций. Дефекация – это сознательный акт, поэтому желательно, чтобы опорожнение кишки происходило примерно в одно и то же время, удобное для ребенка и родителей, в спокойной обстановке. Таким образом, будет налаживаться нормальный ритм дефекаций.

Функциональные запоры – одна из самых частых проблем в педиатрии, но функциональный запор не опасен и разрешается, когда ребенок приобретает уверенность и верит, что дефекация не вызовет боль. Для малышей, которые удерживают кал, приучение к туалету занимает длительное время и не проходит гладко, пока не исчезнет страх ребенка перед болезненной дефекацией.

Кроме того, раннее формирование туалетных навыков, как и задержка этого процесса, могут привести к развитию функциональных запоров. Согласно данным литературы, здоровый ребенок достигает необходимой физиологической зрелости для приучения к горшку в возрасте от 18 до 24 мес. Важным методом профилактики запоров у детей раннего возраста является туалетный тренинг, который рекомендует высаживание ребенка на горшок 2–3 раза в день в течение 5 мин с 1,5 лет после приема пищи. Наиболее физиологичной считается утренняя дефекация после завтрака, которой способствует развитие гастроколитического рефлекса, усиливающего перистальтику кишечника за счет растяжения желудка пищей. Попытки раннего приучения к горшку (в течение 1 года жизни) не учитывают степень зрелости мышц и нервной системы. Конфликтное приучение к горшку, при котором применяются давление и наказание, могут привести к рас-

стройству дефекации и мочеиспускания, запорам, энкопрезу и отказу от пользования горшком [17]. Лица, осуществляющие уход, должны понимать, что принудительная тактика приучения к горшку без нормализации консистенции стула может только отсрочить решение проблемы.

ДИЕТОТЕРАПИЯ

В некоторой степени размягчению стула и ускорению продвижения каловых масс по кишечнику способствуют диета, обогащенная клетчаткой, и питьевой режим. Употребление продуктов с большим содержанием клетчатки, особенно свежих овощей и фруктов, и большого количества воды способствует увеличению объема стула. При этом стул становится мягким и кишка легко опорожняется. Физические упражнения, особенно с участием мышц брюшного пресса, также способствуют более легкому опорожнению кишечника.

Однако необходимо отметить, что диетические рекомендации могут помочь разрешению только кратковременных задержек стула, при хронических запорах без лекарственных препаратов не обойтись.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Медикаментозная терапия направлена на размягчение каловых масс и ускорение освобождения кишечника от каловых завалов. Поэтому лекарства, смягчающие стул и обеспечивающие безболезненную дефекацию, – важная часть лечения [9].

Первый этап лечения – освобождение прямой кишки от каловых масс и восстановление пассажа содержимого по кишечнику. Это можно сделать достаточно быстро только адекватной дозой сильного слабительного препарата. На этом этапе назначаются осмотические слабительные в стартовых высоких дозах на 3–6-й день. Цель лечения – размягчить кал до кашицеобразной консистенции, чтобы ребенок не удерживал дефекацию. При недостаточном эффекте назначаются ректальные средства (свечи, клизмы) или стимулирующие слабительные. Стимулирующие слабительные также могут быть применены в случае, когда использование ректальных средств затруднено из-за поведенческих особенностей ребенка. С целью ускорения освобождения прямой кишки от каловых масс у детей раннего возраста рекомендуется применение свечей с глицерином [18]. Копростаз, т. е. скопление плотного кала большого объема в толстой кишке, выявляется у большинства детей с функциональным запором [19, 20].

На втором этапе лечения используются осмотические слабительные длительно, не менее 2 мес. с целью выработки и закрепления рефлекса на акт дефекации. При длительном приеме слабительных и недостаточном эффекте осмотических слабительных также могут быть использованы стимулирующие слабительные и ректальные средства коротким курсом. Максимальная длительность поддерживающей терапии не установлена, препараты, смягчающие кал, продолжают принимать от нескольких месяцев до двух лет. Особенно важно это для детей

раннего возраста, еще не приученных к горшку, в возрасте, когда акт дефекации не является осознанным, отмена лечения может повлечь за собой возобновление запоров, в этом случае лечение возобновляют.

Когда прием слабительных препаратов осуществляется ежедневно, ребенок чаще ходит в туалет и имеет регулярный стул. Так как транзит каловых масс по кишке восстанавливается, акт дефекации происходит чаще, то стул становится мягче и меньше по объему. Дефекация становится безболезненной и у ребенка исчезает страх ходить в туалет большим плотным комком. Перерастяжение ампулы прямой кишки уменьшается, ее размеры и функции восстанавливаются должным образом.

В случае преждевременной отмены слабительных препаратов каловый завал может повториться в перерастянутой ампуле прямой кишки, не успевшей сократиться. В этом случае как можно быстрее должен быть возобновлен прием слабительных препаратов. Если лечение запоров начато на ранней стадии, то эффект от терапии будет более быстрым по сравнению с ответом на лечение при длительно существующих хронических запорах.

Целью лечения функциональных запоров является обеспечение безболезненной дефекации до исчезновения запоров. Ключ к успешному лечению – обеспечение безболезненной дефекации до момента, пока ребенку не станет комфортно и туалетные навыки не восстановятся, только тогда проблему можно считать решенной, а результат достигнутым.

Стимулирующие слабительные применяются у детей при недостаточном эффекте от осмотических слабительных при хронических функциональных запорах, а также могут быть использованы при кратковременных задержках стула, в качестве средства очищения кишечника [21]. Преимущество стимулирующих слабительных – в быстро наступающем эффекте, а также они успешно могут заменить средства ректальной стимуляции – свечи и клизмы, использование которых сопряжено с негативной реакцией у большинства детей. Стимулирующие слабительные не используются длительно, а могут применяться эпизодически или коротким курсом [22]. Также существуют ограничения по возрасту, некоторые средства разрешены с 4 лет, а препараты сенны не рекомендованы в детской практике. Механизм действия стимулирующих слабительных основан на раздражении барорецепторов, расположенных в стенке кишки, тем самым стимулируются сокращения и ускоряется перистальтика кишечника. Следовательно, ускоряется продвижение каловых масс по пищеварительному тракту. Побочным эффектом назначения стимулирующих слабительных могут быть боли в животе из-за спазмов кишки и привыкание к препарату вследствие физиологического истощения рецепторов [23].

РОЛЬ НАТРИЯ ПИКОСУЛЬФАТА

Одним из стимулирующих слабительных, применяемых в педиатрии, является натрия пикосульфат (Регулакс® Пикосульфат) – контактное стимулирующее слабительное, вызывающее ритмические сокращения мышц кишечника.

Может быть рекомендовано пациентам, которым следует избегать натуживания при дефекации. Натрия пикосульфат метаболизируется с помощью сульфатаз, вырабатываемых микрофлорой толстой кишки. Он представляет собой неактивный предшественник, превращающийся в кишке в активный метаболит, обладающий способностью подавлять абсорбцию, усиливать секрецию жидкости и стимулировать перистальтику кишечника.

Натрия пикосульфат можно применять как при краткосрочных, так и при хронических задержках стула. При приеме внутрь препарат под действием ферментов микробиоты кишечника метаболизируется, конечным продуктом превращения являясь активный метаболит бифенол. Бифенол воздействует на кальциевые каналы гладкомышечных клеток кишечника и усиливает естественные высокоамплитудные сокращения толстой кишки, распространяющиеся на десятки сантиметров по ходу кишечника. В норме подобные пропульсивные сокращения возникают у здорового человека 6–7 раз в сутки, главным образом утром после пробуждения и приема пищи. Поэтому прием пикосульфата рекомендуется координировать с утренней активацией перистальтики – принимать на ночь. После приема внутрь пикосульфата натрия эффект наступает через 6–10 ч.

Режим дозирования пикосульфата натрия у детей: дети старше 4 лет – начальная доза 5–8 капель. Курс лечения – 7 дней.

Натрия пикосульфат противопоказан при кишечной непроходимости, ущемленной грыже, острых воспалительных заболеваниях органов брюшной полости, абдоминальных болях неясного генеза, тяжелой дегидратации, спастическом запоре, повышенной чувствительности к препарату. Натрия пикосульфат противопоказан в детском возрасте до 4 лет.

Стимулирующие слабительные не рекомендуется использовать часто. Также не рекомендуется длительный ежедневный прием натрия пикосульфата [24].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент К. 12 лет обратился с жалобами на задержку стула более 3 дней, непостоянные боли в нижней части живота и метеоризм, неэффективность диеты для нормализации стула. При попытке самостоятельного стимулирования кишки ректальными методами (клизма) была получена небольшая порция плотного кала, тип 1 по Бристольской шкале.

Из анамнеза известно, что эпизодически задержки стула до 3–4 дней отмечаются с раннего возраста, на фоне коррекции диеты обычно наблюдалась нормализация характера и частоты стула. Эпизодически использовались средства ректальной стимуляции – глицериновые свечи или микроклизмы. Также периодически у пациента отмечался плотный кал большим объемом, болезненность при дефекации, на фоне диетических рекомендаций удавалось нормализовать характер стула. Необходимости в длительном приеме слабительных препаратов не возникало.

Объективный статус: физическое и психоэмоциональное развитие соответствует возрасту. Рост 152 см. Вес

55 кг. ИМТ 23,8. Кожные покровы чистые. Сердечно-легочная деятельность удовлетворительная. Живот умеренно вздут, мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный во всех отделах. Пальпируется сигмовидная кишка в виде плотного тяжа с каловыми массами. Печень и селезенка пальпаторно не увеличены. Стул отмечался 3 дня назад, кал плотный. Диурез в норме.

Результаты клинико-лабораторного и инструментального обследования: клинические анализы крови и мочи без патологии. В биохимическом анализе крови синдрома цитолиза и холестаза нет, билирубиновый обмен не нарушен, белково-синтетическая функция печени не изменена. По данным УЗИ органов брюшной полости выявлена деформация желчного пузыря. Ирригография – без патологии.

На основании Римских критериев IV диагностирован функциональный запор – в течение 1 мес. отмечалось урежение дефекаций до двух раз в неделю, болезненность при акте дефекации, плотный кал большим объемом. При дополнительном обследовании исключена органическая патология.

Пациенту было рекомендовано:

Диета, обогащенная растительной клетчаткой. Питьевой режим.

Регулярная физическая активность, укрепление мышц брюшного пресса.

Регулакс® Пикосульфат, 10 капель 1 раз в день перед сном. Режим приема – по требованию, при наличии задержек стула более 24 ч. Курс приема – не более 7 дней.

При повторном приеме через 7 дней пациент жалобы на запоры не предъявлял. Самостоятельный стул отмечался через 8 ч после приема препарата. В дальнейшем наблюдалась нормализация характера и частоты стула. Далее прием натрия пикосульфата рекомендован пациенту в режиме «по требованию» при задержках стула более 36 ч.

Таким образом, натрия пикосульфат может использоваться в качестве лекарственного препарата для разрешения эпизода острого запора и при кратковременных запорах.

Натрия пикосульфат также может применяться при хронических запорах при недостаточной эффективности осмотических слабительных.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка М., 15 лет, жалобы на задержки стула до 4–5 дней, частота дефекаций 1–2 в неделю. Стул самостоятельный или после стимуляции (клизма, свечи). Кал плотный, большим объемом. Эпизодически болезненный акт дефекации, следы крови на туалетной бумаге после дефекации. В течение последней недели отмечается каломазание.

Жалобы на запоры с 7-летнего возраста. Манифестация запоров совпала с началом посещения школы ребенком. Из анамнеза известно, что девочка нерегулярно получала слабительные препараты короткими курсами с временной положительной динамикой. До момента обращения девочка получала сироп лактулозы в течение 7 дней без положительного клинического эффекта.

Наследственность отягощена по хроническим функциональным запорам. Ведет малоподвижный образ в жизни. Аппетит избирательный, в рационе дефицит клетчатки. Употребляет мало жидкости.

Объективный статус: состояние удовлетворительное. Вес 68 кг. Рост 158 см. ИМТ 27.2. Кожные покровы чистые. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена равномерно. Сердечно-сосудистая и дыхательная система без особенностей. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный. Печень и селезенка пальпаторно не увеличены. Стула не было в течение 4 дней. Энкопрез. Дизурии нет.

При обследовании лабораторные показатели в пределах норма. По данным УЗИ органов брюшной полости – реактивные изменения поджелудочной железы, деформация желчного пузыря. Ирриграфия: долихосигма.

На основании клинических данных и результатов обследования ребенку установлен диагноз «Хронический толстокишечный стаз. Функциональные запоры. Энкопрез».

Рекомендовано лечение:

1. Диета, обогащенная растительной клетчаткой. Питьевой режим.
2. Регулярная физическая активность, укрепление мышц брюшного пресса.

3. Регулакс® Пикосульфат 10–15 капель 1 раз в день перед сном. Курс приема – 7 дней.

При повторной консультации через 7 дней на фоне приема препарата отмечалась положительная клиническая динамика в виде нормализации частоты и характера стула. На фоне лечения симптомов энкопреза нет. Стул ежедневный, 1 раз в день. В дальнейшем ребенку был рекомендован прием осмотических слабительных, при задержки стула более 36 ч – прием пикосульфата натрия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пикосульфат натрия может применяться при хронических функциональных запорах при недостаточном эффекте осмотических слабительных. Быстрое освобождение толстой кишки от каловых масс и восстановление пассажа по кишечнику на фоне лечения приводит к устранению энкопреза.

Пикосульфат натрия применяется в терапии как краткосрочных, так и хронических запоров. Применение препарата позволяет нормализовать частоту стула и восстановить позывы на дефекацию.



Поступила / Received 03.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 17.01.2022

Принята в печать / Accepted 17.01.2022

Список литературы / References

1. Хавкин А.И., Файзуллина Р.А., Бельмер С.В., Горелов А.В., Захарова И.Н., Звягин А.А. и др. Диагностика и тактика ведения детей с функциональными запорами. *Вопросы практической педиатрии*. 2014;(5):62–76. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7981>.
2. Khavkin A.I., Fayzullina R.A., Belmer S.V., Gorelov A.V., Zakharova I.N., Zvyagin A.A. et al. Diagnostics and management tactics of children with functional constipation. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2014;(5):62–76. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7981>.
3. Mugie S.M., Benninga M.A., Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25(1):3–18. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.12.010>.
4. Mota D.M., Barros A.J., Santos I., Matijasevich A. Characteristics of intestinal habits in children younger than 4 years: detecting constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(4):451–456. <https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e318251482b>.
5. Loening-Baucke V. Prevalence, symptoms and outcome of constipation in infants and toddlers. *J Pediatr*. 2005;146(3):359–363. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.10.046>.
6. Burgers R., Levin A.D., Di Lorenzo C., Dijkgraaf M.G., Benninga M.A. Functional defecation disorders in children: comparing the Rome II with the Rome III criteria. *J Pediatr*. 2012;161(4):615–620.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.03.060>.
7. Хавкин А.И., Бельмер С.В., Горелов А.В., Звягин А.А., Корниенко Е.А., Нижевич А.А. и др. Диагностика и лечение функционального запора у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2013;(6):51–58. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoy-dietologii/2013/tom-11-nomer-6/8036>.
8. Khavkin A.I., Belmer S.V., Gorelov A.V., Zvyagin A.A., Kornienko E.A., Nizhevich A.A. et al. Diagnosis and treatment of functional constipation in children. *Pediatric Nutrition*. 2013;(6):51–58. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoy-dietologii/2013/tom-11-nomer-6/8036>.
9. Benninga M.A., Nurko S., Faure C., St James Roberts I., Schechter N.L., Nurko S. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00182-7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.016>.
10. NICE. *Constipation in children and young people: diagnosis and management. Clinical guideline*. 2010. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg99/resources/constipation-in-children-and-young-people-diagnosis-and-management-pdf-97575753285>.
11. Tabbers M.M., Di Lorenzo C., Berger M.Y., Faure C., Langendam M.W., Nurko S. et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(2):258–274. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000266>.
12. Rasquin A., Di Lorenzo C., Forbes D., Guiraldes E., Hyams J.S., Staiano A., Walker L.S. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1527–1537. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.08.063>.
13. Hyams J.S., Lorenzo C.D., Saps M., Shulman R.J., Staiano A., van Tilburg M. Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00181-5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.015>.
14. Камалова А.А., Шакирова А.Р. Функциональные запоры у детей раннего возраста: диагностика и терапия на практике. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;(4):108–113. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-4-108-113>.
15. Kamalova A.A., Shakirova A.R. Functional constipation in young children: diagnosis and therapy in practice. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;(4):108–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-4-108-113>.
16. Антропов Ю.Ф., Бельмер С.В. Запоры у детей: значение особенностей психоэмоционального статуса. *ПМЖ*. 2012;(2):48–50. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Zapory_u_detey_znachenie_osobennostey_psihoemotsionalnogo_statusa/.
17. Antropov Yu.F., Belmer S.V. Constipation in children: the significance of features of psychoemotional status. *RMJ*. 2012;(2):48–50. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Zapory_u_detey_znachenie_osobennostey_psihoemotsionalnogo_statusa/.
18. Iacono G., Cavataio F., Montalto G., Florena A., Tumminello M., Soresi M. et al. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med*. 1998;339(16):1100–1104. <https://doi.org/10.1056/nejm199810153391602>.
19. Irastorza I., Ibanez B., Delgado-Sanzonetti L., Maruri N., Vitoria J.C. Cow's-milk-free diet as a therapeutic option in childhood chronic constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(2):171–176. <https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e3181cd2653>.
20. Kieft-de Jong J.C., Escher J.C., Arends L.R., Jaddoe V.W., Hofman A., Raat H., Moll H.A. Infant nutritional factors and functional constipation in childhood: the Generation R study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(4):940–945. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.96>.
21. Шарков С., Студеникин В., Акоев Ю., Яцык С. Рекомендации по приучению к горшку: данные американской академии педиатрии. *Педиатрическая фармакология*. 2010;(2):151–156. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1188>.
22. Sharkov S., Studenikin V., Akoev Yu., Yatsyk S. Recommendations for potty training: data from the American Academy of Pediatrics. *Pediatric*

- Pharmacology*. 2010;(2):151–156. (In Russ.) Available at: <https://www.ped-pharma.ru/jour/article/view/1188>.
18. Rowan-Legg A. Managing functional constipation in children. *Paediatr Child Health*. 2011;16(10):661–665. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23204909/>.
 19. Benninga M.A., Voskuijl W.P., Taminiau J.A.J.M. Childhood constipation: is there new light in the tunnel? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39(5):448–464. <https://doi.org/10.1097/00005176-200411000-00002>.
 20. Tabbers M.M., Boluyt N., Berger M.Y., Benninga M.A. Constipation in children. *BMJ Clin Evid*. 2010;2010:0303. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21718570/>.
 21. Harding M., Gronow H. Constipation in Children. *Patient*. 2019. Available at: <https://patient.info/digestive-health/constipation/constipation-in-children>.
 22. Liu L.W. Chronic constipation: Current treatment options. *Can J Gastroenterol*. 2011;Suppl. B(Suppl. B):22B–28B. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22114754/>.
 23. Шульпекова Ю.О. Алгоритм лечения запора различного происхождения. *РМЖ*. 2007;(15):1165. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Algoritm_lecheniya_zapora_razlichnogo_proishozhdeniya/.
 24. Ивашкин В.Т., Абдулхаков С.Р., Баранская Е.К., Лапина Т.Л., Маев И.В., Осипенко М.Ф. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;(5):69–75. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7748>. Ivashkin V.T., Abdulkhakov S.R., Baranskaya O.K., Lapina T.L., Mayev I.C., Osipenko M.F. et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of adult patients with chronic constipation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;(5):69–75. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7748>.

Информация об авторах:

Пахомовская Надежда Леонидовна, к.м.н., врач-гастроэнтеролог 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 консультативно-диагностического центра, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; olgatatyana@gmail.com
Лазарева Татьяна Юрьевна, врач-педиатр консультативно-диагностического центра, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; lazareva-87@mail.ru

Information about the authors:

Nadezhda L. Pakhomovskaya, Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist of the Consultative and Diagnostic Center, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119296, Russia; chexonte76@mail.ru
Olga F. Tatyanina, Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist of the Consultative and Diagnostic Center, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119296, Russia; olgatatyana@gmail.com
Tatiana Yu. Lazareva, Pediatrician of the Consultative and Diagnostic Center, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119296, Russia; lazareva-87@mail.ru

Младенческие колики: от теории к практике

Е.В. Каннер^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3204-1846>, ekanner@mail.ru

М.Л. Максимов^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-8979-8084>, maksim_maksimov@mail.ru

И.Д. Каннер⁴, <https://orcid.org/0000-0003-4632-0547>, dwilya4@mail.ru

Н.М. Лапкин⁵, <https://orcid.org/0000-0001-6078-9240>

А.В. Горелов^{1,6}, <https://orcid.org/0000-0001-9257-0171>, crie@pcr.ru

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

² Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁴ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

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

⁶ Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Младенческие колики относятся к числу наиболее частых, но при этом наименее изученных функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. До сегодняшнего дня нет определенности как в понимании сущности данного состояния, так и в подходах к его коррекции. В то же время младенческий плач вызывает тревогу у родителей, заставляя их обращаться за профессиональной помощью и нести значительные расходы на медицинское обслуживание, а врача, порой необоснованно, прибегать к диетической и медикаментозной коррекции. В статье на основе анализа современной литературы представлена информация об этиологии, патогенезе и коррекции младенческих колик с точки зрения доказательной медицины. Детально анализируются различные предпосылки возникновения и развития младенческих колик, ни одна из которых не может затронуть все случаи возникновения. Приведены данные о доказанной эффективности включения *Lactobacillus reuteri* в терапию кишечных колик у младенцев. Воздействие на микробиом желудочно-кишечного тракта могут принести несомненную пользу. *Lactobacillus reuteri* являются одними из наиболее изученных и научно задокументированных пробиотиков. 203 завершённых клинических испытания с участием 17 200 человек, в том числе 67 исследований в возрасте от 0 до 3 лет с участием 8 200 человек. Многочисленные плацебо-контролируемые исследования показали, что прием *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 может значительно сократить время плача у младенцев с коликами, и в таких исследованиях показатели снижения времени плача на 50% и более были в 2,3 раза выше по сравнению с контролем.

Ключевые слова: младенческая колика, кишечник, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, микробиом, пробиотики

Для цитирования: Каннер Е.В., Максимов М.Л., Каннер И.Д., Лапкин Н.М., Горелов А.В. Младенческие колики: от теории к практике. *Медицинский совет.* 2022;16(1):115–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-115-120>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Infant colic: from theory to practice

Ekaterina V. Kanner^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3204-1846>, ekanner@mail.ru

Maksim L. Maksimov^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-8979-8084>, maksim_maksimov@mail.ru

Ilia D. Kanner⁴, <https://orcid.org/0000-0003-4632-0547>, dwilya4@mail.ru

Nikita M. Lapkin⁵, <https://orcid.org/0000-0001-6078-9240>

Aleksandr V. Gorelov^{1,6}, <https://orcid.org/0000-0001-9257-0171>, crie@pcr.ru

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

² Kasan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁴ Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

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

⁶ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bld. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Infant colic is one of the most common, yet least studied, functional disorders of the gastrointestinal tract. Until now, there is no certainty both in the understanding of the nature of this condition and in the approaches to its correction. At the same time, infant crying is of concern to parents, forcing them to seek professional help and incur considerable medical expenses and to resort,

sometimes unreasonably, to dietary and medical corrections. This article provides information on the etiology, pathogenesis and management of infantile colic from an evidence-based perspective, based on a review of the current literature. Various preconditions for the occurrence and development of infantile colic are analysed in detail, none of which can affect all occurrences. Evidence for the proven efficacy of including *Lactobacillus reuteri* in the treatment of intestinal colic in infants is presented. Effects on the gastrointestinal tract microbiome can be of undeniable benefit. *Lactobacillus reuteri* is one of the most studied and scientifically documented probiotics. 203 completed clinical trials involving 17,200 participants, including 67 trials involving 8,200 participants between 0 and 3 years of age. Numerous placebo-controlled studies have shown that taking *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 can significantly reduce crying time in infants with colic, and in these studies, rates of 50% or more reduction in crying time were 2.3 times higher compared to controls.

Keywords: infant colic, gut, functional gastrointestinal disorders, microbiome, probiotics

For citation: Kanner E.V., Maksimov M.L., Kanner I.D., Lapkin N.M., Gorelov A.V. Infant colic: from theory to practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(1):115–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-115-120>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Беспричинный плач начал привлекать внимание медицинской общественности в 1890-х гг., а младенческая колика (МК) была впервые описана М. Wessell et al. [1, 2]. В 60-х гг. прошлого века педиатр М. Wessell обратил внимание на закономерности при возникновении колик у младенцев. Современная клиническая практика подтверждает актуальность его постулата в характеристике МК, и он по-прежнему носит название «критерии Wessell», или «правило трех» [1]. Согласно этому определению МК определяется как периодический плач, который начинается в первые недели жизни и длится минимум 3 нед. без видимой причины, продолжается 3 ч в день и возникает 3 или более дней в неделю, преимущественно в дневные или вечерние часы. Другие признаки МК, описанные Wessell et al., включают определенные движения, такие как сжимание кулаков, покраснение, подтягивание и расслабление ног, напряженный живот, плотное закрытие и открывание глаз и морщинистый лоб [1, 2]. Поскольку было установлено, что ретроспективная оценка родителями периодов плача и беспокойства связана с определенными трудностями и диагностическими ошибками, критерии Wessell были признаны нецелесообразными для практического использования. Поэтому модифицированные критерии Wessell (плач и/или беспокойство ≥ 3 ч/д в течение ≥ 3 д/нед в течение 1 нед.) начали использоваться с учетом их практичности и выполнимости в клинических исследованиях [2–4]. В связи с этим для определения МК были введены Римские критерии, разработанные для функциональных желудочно-кишечных расстройств (ФЖКР) [5, 6]. Согласно Римским критериям почасовая периодичность эпизодов плача не играет никакой роли в определении МК. Если Римские критерии III требовали отсутствия задержки роста у детей до 4 мес., а также наличия паттернов плача, сходных с описанными Wessell, то в Римских критериях IV были отменены модифицированные критерии Wessell, использовавшиеся в Римских критериях III. По мнению комитета по пересмотру, эти критерии были произвольными, не зависящими от культуры, непрактичными

и не отражали влияние симптомов ребенка на семью. Поэтому новые клинические критерии основаны на симптомах, которые, как было показано, вызывают больший дискомфорт у родителей. Кроме того, в Римских критериях IV возраст диагностики МК был расширен до 5 мес. [7]. Таким образом, для клинических целей они должны включать все нижеперечисленное: младенец в возрасте до 5 мес. на момент начала и окончания симптомов; повторяющиеся и продолжительные периоды плача, беспокойства или раздражительности, о которой сообщают лица, осуществляющие уход, возникающие без очевидной причины и которые не могут быть предотвращены или устранены лицами, осуществляющими уход; отсутствие признаков задержки развития, лихорадки или болезни с клиническими признаками [8].

МК определяется как одно из наиболее распространенных проявлений, с которыми обращаются к врачам первичного звена здравоохранения в раннем возрасте. Известно также, что усилия по облегчению симптомов МК связаны со значительными экономическими последствиями [9]. Исследования МК, использующие различные критерии МК, показали, что распространенность МК в мире колеблется от 3 до 40% [10]. В метааналитическом исследовании Wolke et al. колики значительно чаще встречались в первые 6 нед. (17–25%) по сравнению с 11% к возрасту 8–9 нед. и 0,6% к возрасту 10–12 нед. согласно модифицированным критериям Wessell [11].

Детские колики, как правило, не приводят к долговременным проблемам, хотя далее говорится, что «плач может вызвать разочарование у родителей, депрессию после родов, чрезмерные визиты к врачу и жестокое обращение с детьми» [12]. Колики определенно вызывают стресс в семье и ухудшают качество жизни семьи и ребенка. Есть некоторые признаки того, что младенцы с коликами становятся детьми с повышенным риском рецидивирующих болей в животе или становятся взрослыми, у которых более частые ФЖКР или расстройства настроения, чем у контрольной здоровой популяции младенцев без колик [13]. Было высказано предположение, что младенцы с МК подвержены повышенному риску развития мигрени [14].

ЭТИОЛОГИЯ

На сегодняшний день этиология МК до конца не выяснена, не описаны ассоциации между весом при рождении, родовыми путями и типом вскармливания. Потенциальные факторы риска включают курение матери, пожилой возраст матери и рождение первого ребенка, а в последнее время все большее число исследований указывает на то, что дисбиоз, т. е. дисбаланс кишечной флоры, также может играть этиологическую роль.

Важная роль в генезе колик принадлежит анатомическим особенностям строения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у младенцев, который начинает быстро развиваться с 16-го дня после зачатия и продолжает созревать в течение послеродового периода [15]. Пищеварительной системе требуется время, чтобы стать полностью функциональной. Например, у доношенных новорожденных низкая продукция липазы и желчных солей, а продукция ферментов для переваривания крахмала и сложных углеводов достигает оптимального уровня только через полгода [15]. Таким образом, у младенцев относительно незрелая функция ЖКТ, особенно в первые несколько месяцев жизни, что делает их склонными к различным ФЖКР [16–18].

Диагноз «МК» требует исключения других возможных причин [19]. Тревожные симптомы включают лихорадку, низкую физическую активность или вздутие живота. Менее 5% младенцев с чрезмерным плачем имеют основное органическое заболевание [19]. Одна из основных диагностических проблем заключается в том, что плач является частью спектра симптомов многих заболеваний, которые относительно часто встречаются у младенцев: гастроэзофагеальный рефлюкс, аллергия на белок коровьего молока и др. Однако плач как «единственное» или «одионое» проявление одного из этих состояний встречается редко. Другими словами, многие младенцы с проблемным гастроэзофагеальным рефлюксом действительно много плачут, но плач как единичное проявление – это редкое проявление гастроэзофагеального рефлюкса.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Патофизиология МК плохо изучена. Заглатывание воздуха было предложено в качестве фактора, способствующего этому. Вопрос о том, следует ли рассматривать аэрофагию как причину или следствие, является предметом дискуссии. Чрезмерная и недостаточная стимуляция также признаны причинами раздражительности младенцев. Некоторые эксперты считают, что МК связаны с желудочно-кишечным дискомфортом или кишечными спазмами [20].

В последние годы исследователи добились больших успехов в области молекулярно-генетических тестов, и сегодня развиваются методы анализа кишечного микробиома. У младенцев с коликами наблюдается дисбиоз микробиоты кишечника, изменение барьеров и легкое хроническое воспаление ЖКТ [19, 21, 22]. Образцы

фекалий, взятые у младенцев, страдающих от колик, приводили к висцеральной гипералгезии у мышей-реципиентов, возможно, в результате дисбиоза микробиоты [23]. Висцеральная гиперчувствительность может быть важным этиологическим фактором, вовлеченным в прототипическое плаксивое поведение при коликах. Аналогичные нарушения отмечаются при синдроме раздраженного кишечника. Колонизация ЖКТ у младенцев с коликами может развиваться медленнее, с меньшим разнообразием и стабильностью [24]. Микробиом младенцев с коликами имеет низкий уровень бифидобактерий и лактобактерий, включая виды с противовоспалительным действием. Снижено количество бутират-продуцирующих видов [25, 26]. Сообщалось, что в фекалиях младенцев с коликами больше кишечной палочки, чем в фекалиях здоровых младенцев. Повышено количество протеобактерий, включая виды, вызывающие газообразование и воспаление [24]. Виды *Klebsiella* обнаруживаются в большем количестве у пациентов с коликами, чем в контроле, в то время как виды *Enterobacter* и *Pantoea* присутствуют только в контроле [13]. О наличии хронического воспаления свидетельствует тот факт, что уровень фекального кальпротектина был в два раза выше у младенцев с коликами, чем у контрольных младенцев, хотя более ранние отчеты противоречат этому выводу и сообщают о сходных уровнях кальпротектина у младенцев с и без МК [13]. У всех детей в течение первых нескольких месяцев жизни незрелость слизистой оболочки кишечника подразумевает неполную целостность кишечника, что позволяет проникать крупным молекулам в кровь [27]. У младенцев на грудном и грудном вскармливании с МК наблюдается повышенная передача макромолекулы человеческого α -лактальбумина через кишечник по сравнению со здоровыми, соответствующими по возрасту младенцами [27]. Хотя развитие барьерной функции происходит внутриутробно, послеродовое созревание продолжается и многочисленные факторы могут вызывать послеродовое созревание кишечного барьера, включая факторы роста, гормоны, питательные вещества и микробы [28].

МК также патогенетически связаны с нарушениями взаимодействия кишечника с мозгом.

Существуют различные способы связи между микробиотой кишечника и мозгом, такие как вегетативная нервная система, блуждающий нерв, энтеральная нервная система, нейротрансмиттеры и иммунная система (рис.) [29].

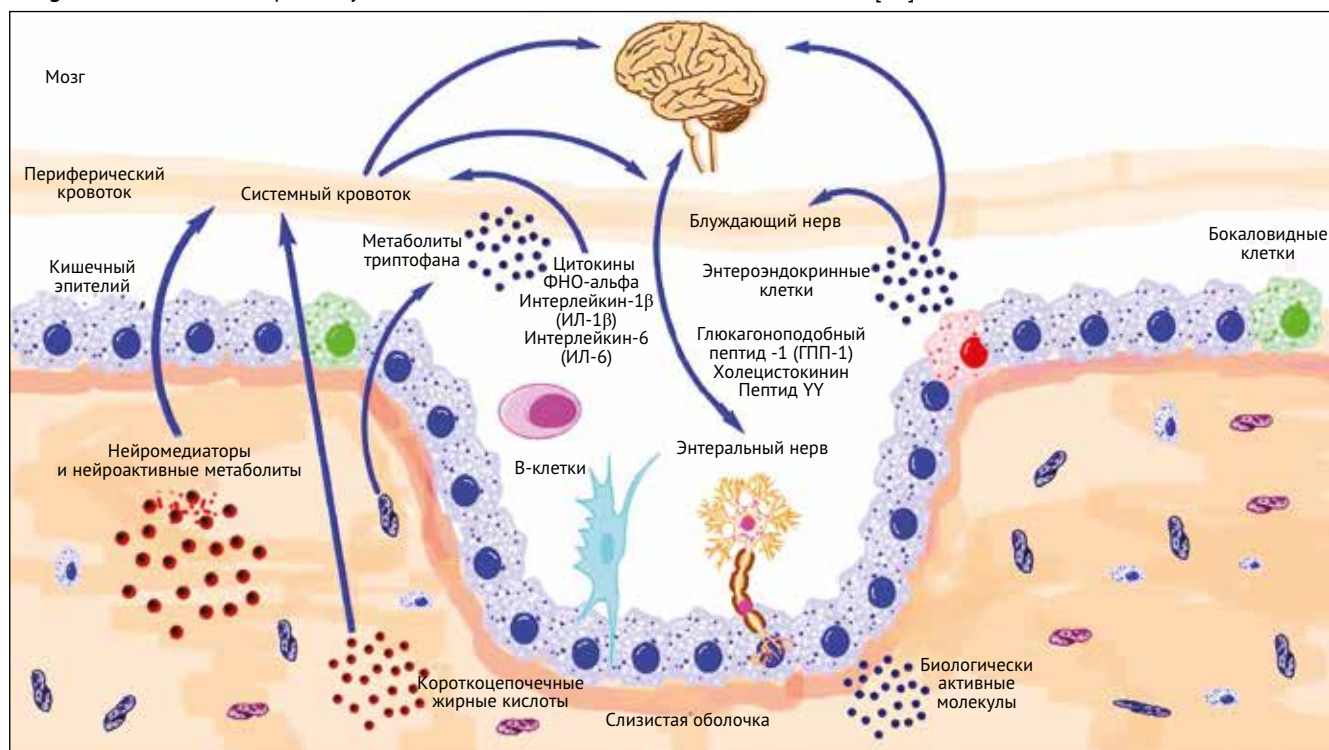
ЛЕЧЕНИЕ

Как и при других многофакторных заболеваниях с неясным этиопатогенезом, в настоящее время не существует золотого стандарта терапевтического подхода к лечению МК [30].

Профилактическое использование пробиотиков для предотвращения МК становится все более изученным. В последние годы многочисленные подтверждения свидетельствуют о благотворном влиянии различных про-

● **Рисунок.** Пути связи между кишечной микробиотой и мозгом [29]

● **Figure.** Communication pathways between the intestinal microbiota and the brain [29]



ССК, холецистокинин; GLP-1, глюкагоноподобный пептид-1; ИЛ, интерлейкин; PYY, пептид YY; TNF, фактор некроза опухоли; SCFA, короткоцепочечные жирные кислоты.

биотиков при нарушениях микробиоты кишечника [31]. Изменение микрофлоры кишечника наблюдается после приема определенных видов и штаммов пробиотиков, когда они вводятся в адекватной дозировке [32]. Более того, данные показали, что применение пробиотиков в раннем возрасте может стимулировать незрелую иммунную систему и усилить врожденные и адаптивные реакции хозяина, тем самым создавая баланс между про- и провоспалительными маркерами. Исследования также показали, что у младенцев с МК высокий уровень маркеров воспаления, таких как интерлейкин-6, интерлейкин-10, фактор некроза опухоли-α и интерферон-γ, что изменяет микробиоту кишечника [19, 30]. Исследования последних лет показали, что пробиотическая активность и эффекты зависят от штамма и дозы [33, 34]. *L. reuteri* была идентифицирована как часть нормальной популяции кишечника человека, и ее введение в качестве пробиотика было рекомендовано при кишечных расстройствах, связанных с инфекциями, с достижением положительных результатов [35–37]. *L. reuteri* является наиболее широко изучаемым пробиотиком у детей с концентрациями от 10^6 КОЕ/сут до 10^{8-10} КОЕ/сут [36, 38, 39]. *L. reuteri* имеет различные механизмы действия, которые до конца не изучены; хорошо стимулирует барьерную функцию слизистой оболочки кишечника, продуцирует антимикробные вещества (такие как реутерин и рейтероциклин) и влияет на местный приобретенный и врожденный иммунный ответ [40–43]. Способствует уменьшению гастроинтестинальных симптомов при приеме антибиотиков и при инфекционной диарее, подавляя рост рота-

вируса у младенцев и рост *E. coli*, *Salmonella*, *Clostridium difficile* и *Campylobacter jejuni* в исследованиях in vitro и in vivo [43]. Более того, *L. reuteri* выживает в желудочном и желчном соке и восстанавливает морфологию эпителиальных клеток кишечника после повреждений, вызванных патогенами [36, 44]. Способствует снижению симптомов (диспепсия, тошнота, рвота) при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, действуя против кишечных патогенов [43]. Улучшает перистальтику кишечника, облегчает запоры и вздутие живота за счет снижения выработки метана (CH₄) с помощью видов *Methanobrevibacter smithii*, повышает возбудимость миелинизированных нейронов (в моделях крыс) и модулирует действие сывороточных уровней 5-HT и BDNF в кишечнике. Имеет безопасный и благоприятный для человека профиль и может быть успешно использован для профилактического и терапевтического воздействия на кишечник человека [45].

L. reuteri являются одними из наиболее изученных и научно задокументированных пробиотиков: 203 завершённых клинических испытания с участием 17 200 человек, в том числе 67 исследований в возрасте от 0 до 3 лет с участием 8 200 человек. Многочисленные плацебо-контролируемые исследования показали, что прием *L. reuteri* DSM 17938 может значительно сократить время плача у младенцев с коликами, и в таких исследованиях показатели снижения времени плача на 50% и более были в 2,3 раза выше по сравнению с контролем [46–49]. Недавний метаанализ Sung et al. [50], опубликованный в 2018 г., показал, что прием *L. reuteri* DSM 17938 может значительно сократить время плача и привести к тому, что

дети, получавшие добавку, почти в два раза чаще, чем дети в группе плацебо, демонстрировали положительную динамику лечения во всех временных точках. Изучение *L. reuteri* DSM 17938 показали эффективность в исследованиях, проведенных в Турине, Италии, Варшаве, Польше, Торонто, Канаде, Гонконге, Китае [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Младенцы с коликами имеют отличный прогноз, поскольку колики часто рассматриваются как временное расстройство независимо от этиологии. Подавляющее большинство этих детей перестают плакать к 4–5 мес. жизни. Тем не менее всегда существовало опасение, что «маленькие боли в животе» могут вырасти и стать «большими болями в животе». Исследования показали, что у детей, перенесших колики, достоверно чаще развивались рецидивирующие боли в животе, аллергические

заболевания (экзема, ринит, астма, пищевая аллергия), нарушения сна. Роль врача состоит в том, чтобы убедиться, что плач не является результатом других причин, предложить взвешенные рекомендации по лечению и оказать поддержку семье. Прежде всего, родителям необходима уверенность в том, что их ребенок здоров, а колики пройдут сами по себе и не вызовут долгосрочных побочных эффектов. Возможности лечения младенческих колик ограничены. Сегодня имеются убедительные данные о том, что манипуляции с микробиомом желудочно-кишечного тракта могут принести несомненную пользу, а *L. reuteri* DSM 17938 (БиоГая) является наиболее изученным пробиотиком для лечения колик, особенно у младенцев на грудном вскармливании, и отвечает всем требованиям безопасности.



Поступила / Received 01.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 16.02.2022

Принята в печать / Accepted 18.02.2022

Список литературы / References

- Wessel M.A., Cobb J.C., Jackson E.B., Harris G.S.Jr., Detwiller A.C. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called colic. *Pediatrics*. 1954;14(5):421–435. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13214956>.
- Hizli S., Can D., Kiliç I., Örün E., Tunç T., Özkan H. Diagnosis and Treatment Approaches in Infantile Colic (IC): Results of a Survey Among Paediatricians in Turkey. *Front Pediatr*. 2021;9:779997. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.779997>.
- Steutel N.F., Benninga M.A., Langendam M.W., de Kruif I., Tabbers M.M. Reporting outcome measures in trials of infant colic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(3):341–346. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000412>.
- van Tilburg M.A.L., Hyman P.E., Walker L., Rouster A., Palsson O.S., Kim S.M., Whitehead W. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *J Pediatr*. 2015;166(3):684–689. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.11.039>.
- Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1377–1390. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.03.008>.
- van Tilburg M.A.L., Rouster A., Silver D., Pellegrini G., Gao J., Hyman P.E. Development and validation of a Rome III functional gastrointestinal disorders questionnaire for infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(3):384–386. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000962>.
- Baaleman D.F., Di Lorenzo C., Benninga M.A., Saps M. The effects of the Rome IV criteria on pediatric gastrointestinal practice. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22:21. <https://doi.org/10.1007/s11894-020-00760-8>.
- Palsson O.S., Whitehead W.E., van Tilburg M.A.L., Chang L., Chey W., Crowell M.D. et al. Rome IV Diagnostic Questionnaires and Tables for Investigators and Clinicians. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1481–1491. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.014>.
- Morris S., James-Roberts I.S., Sleep J., Gillham P. Economic evaluation of strategies for managing infant crying and sleep problems. *Arch Dis Child*. 2001;84(1):15–19. <https://doi.org/10.1136/adc.84.1.15>.
- Lucassen P.L., Assendelft W.J. Systematic review of treatments for infant colic. *Pediatrics*. 2001;108(4):1047–1048. <https://doi.org/10.1542/peds.108.4.1047>.
- Wolke D., Bilgin A., Samara M. Systematic review and meta-analysis: fussing and crying durations and prevalence of colic in infants. *J Pediatr*. 2017;185:55–61.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.02.020>.
- Johnson J.D., Cocker K., Chang E. Infantile Colic: Recognition and Treatment. *Am Fam Physician*. 2015;92(7):577–582. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26447441>.
- Daelemans S., Peeters L., Hauser B., Vandenplas Y. Recent advances in understanding and managing infantile colic. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1426. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14940.1>.
- Gelfand A.A. Episodic syndromes of childhood associated with migraine. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(3):281–285. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000558>.
- Tanaka M., Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int*. 2017;66(4):515–522. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.07.010>.
- Vandenplas Y., Abkari A., Bellaiche M., Benninga M., Chouraqui J.P., Çokura F. et al. Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from birth to 12 months of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(5):531–537. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000949>.
- Steutel N.F., Zeevenhooven J., Scarpato E., Vandenplas Y., Tabbers M.M., Staiano A. et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in European infants and toddlers. *J Pediatr*. 2020;221:107–114. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.02.076>.
- Muhardi L., Aw M.M., Hasosah M., Ng R.T., Chong S.Y., Hegar B. et al. A Narrative Review on the Update in the Prevalence of Infantile Colic, Regurgitation, and Constipation in Young Children: Implications of the ROME IV Criteria. *Front Pediatr*. 2022;9:778747. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.778747>.
- Johnson J.D., Cocker K., Chang E. Infantile Colic: Recognition and Treatment. *Am Fam Physician*. 2015;92(7):577–582. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26447441>.
- Shamir R., St James-Roberts I., Di Lorenzo C., Burns A.J., Thapar N., Indrio F. et al. Infant crying, colic, and gastrointestinal discomfort in early childhood: a review of the evidence and most plausible mechanisms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(1 Suppl):S1–S45. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182a154ff>.
- Nation M.L., Dunne E.M., Joseph S.J., Mensah F.K., Sung V., Satzke C., Tang M.L.K. Impact of *Lactobacillus reuteri* colonization on gut microbiota, inflammation, and crying time in infant colic. *Sci Rep*. 2017;7(1):15047. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15404-7>.
- Pärty 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>.
- Eutamène H., Garcia-Rodenas C.L., Yvon S., d'Aldebert E., Foata F., Berger B. et al. Luminal contents from the gut of colicky infants induce visceral hypersensitivity in mice. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(4):e12994. <https://doi.org/10.1111/nmo.12994>.
- de Weerth C., Fuentes S., de Vos W.M. Crying in infants: on the possible role of intestinal microbiota in the development of colic. *Gut Microbes*. 2013;4(5):416–421. <https://doi.org/10.4161/gmic.26041>.
- Pärty 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>.
- Savino F., Cordisco L., Tarasco V., Calabrese R., Palumeri E., Matteuzzi D. Molecular identification of coliform bacteria from colicky breastfed infants. *Acta Paediatr*. 2009;98(10):1582–1588. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01419.x>.
- Halpern M.D., Denning P.W. The role of intestinal epithelial barrier function in the development of NEC. *Tissue Barriers*. 2015;3(1–2):e1000707. <https://doi.org/10.1080/21688370.2014.1000707>.
- 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. Erratum in: *Acta Paediatr*. 2016;105(8):984. <https://doi.org/10.1111/apa.13270>.
- Karakan T., Ozkul C., Küpeli Akkol E., Bilici S., Sobarzo-Sánchez E., Capasso R. Gut-Brain-Microbiota Axis: Antibiotics and Functional Gastrointestinal Disorders. *Nutrients*. 2021;13(2):389. <https://doi.org/10.3390/nu13020389>.
- Zeevenhooven J., Browne P.D., L'Hoir M.P., de Weerth C., Benninga M.A. Infant colic: mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15:479–496. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0008-7>.

31. McFarland L.V. Use of probiotics to correct dysbiosis of normal microbiota following disease or disruptive events: A systematic review. *BMJ Open*. 2014;4:005047. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005047>.
32. Mu Q., Tavella V.J., Luo X.M. Role of *Lactobacillus reuteri* in Human Health and Diseases. *Front. Microbiol.* 2018;9:757. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00757>.
33. Binda S., Hill C., Johansen E., Obis D., Pot B., Sanders M.E., Tremblay A., Ouwehand A.C. Criteria to Qualify Microorganisms as "Probiotic" in Foods and Dietary Supplements. *Front. Microbiol.* 2020;11:1662. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01662>.
34. Sanders M.E., Guarner F., Guerrant R., Holt P.R., Quigley E.M.M., Sartor R.B. et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut*. 2013;62:787–796. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302504>.
35. Kubota M., Ito K., Tomimoto K., Kanazaki M., Tsukiyama K., Kubota A. et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and Magnesium Oxide in Children with Functional Chronic Constipation: A Double-Blind and Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2020;12:225. <https://doi.org/10.3390/nu12010225>.
36. Trivić I., Niseteo T., Jadrešin O., Hojsak I. Use of probiotics in the treatment of functional abdominal pain in children – systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;180:339–351. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03809-y>.
37. Li L., Fang Z., Liu X., Hu W., Lu W., Lee Y.-K. et al. *Lactobacillus reuteri* attenuated allergic inflammation induced by HDM in the mouse and modulated gut microbes. *PLoS ONE*. 2020;15:e0231865. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231865>.
38. Szajewska H., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Kolacek S., Orel R. et al. Use of Probiotics for the Management of Acute Gastroenteritis in Children: An Update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(2):261–269. <https://doi.org/10.1097/MPG.00000000000002751>.
39. 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;46:88–96. <https://doi.org/10.1097/NMC.0000000000000691>.
40. Veiga P., Suez J., Derrien M., Elinav E. Moving from probiotics to precision probiotics. *Nat Microbiol.* 2020;5:878–880. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0721-1>.
41. Tolnai E., Fauszt P., Fidler G., Pesti-Asboth G., Szilagy E., Stigel A. et al. Nutraceuticals Induced Changes in the Broiler Gastrointestinal Tract Microbiota. *mSystems*. 2021;6(2):e01124–20. <https://doi.org/10.1128/mSystems.01124-20>.
42. Marco M.L., Sanders M.E., Gänzle M., Arrieta M.C., Cotter P.D., De Vuyst E. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on fermented foods. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18:196–208. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00390-5>.
43. Saviano A., Brigida M., Migneco A., Gunawardena G., Zanza C., Candelli M. et al. *Lactobacillus Reuteri* DSM 17938 (*Limosilactobacillus reuteri*) in Diarrhea and Constipation: Two Sides of the Same Coin? *Medicina*. 2021;57(7):643. <https://doi.org/10.3390/medicina57070643>.
44. West C.L., Stanisz A.M., Mao Y.-K., Champagne-Jorgensen K., Bienenstock J., Kunze W.A. Microvesicles from *Lactobacillus reuteri* (DSM-17938) completely reproduce modulation of gut motility by bacteria in mice. *PLoS ONE*. 2020;15:e0225481. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225481>.
45. Sanders M.E., Merenstein D.J., Reid G., Gibson G.R., Rastall R.A. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: From biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16:605–616. doi: <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0173-3>.
46. Wadhwa A., Kesavelu D., Kumar K., Chatterjee P., Jog P., Gopalan S. et al. Role of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 on Crying Time Reduction in Infantile Colic and Its Impact on Maternal Depression: A Real-Life Clinic-Based Study. *Clin Pract.* 2022;12:37–45. <https://doi.org/10.3390/clinpract12010005>.
47. Savino F., Pelle E., Palumeri E., Oggero R., Miniero R. *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: A prospective randomized study. *Pediatrics*. 2007;119:e124–e130. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1222>.
48. Szajewska H., Dyl R. Probiotics for the Management of Infantile Colic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(1 Suppl):S22–S24. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27380594>.
49. Savino F., Cordisco L., Tarasco V., Palumeri E., Calabrese R., Oggero R., Roos S., Matteuzzi D. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2010;126:e526–e533. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0433>.
50. Sung V., D'Amico F., Cabana M.D., Chau K., Koren G., Savino F. et al. *Lactobacillus reuteri* to treat infant colic: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;141:e20171811. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1811>.
51. 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>.

Информация об авторах:

Каннер Екатерина Валерьевна, д.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ekanner@mail.ru

Максимов Максим Леонидович, д.м.н., главный внештатный специалист – клинический фармаколог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; профессор кафедры фармакологии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; maksim_maksimov@mail.ru

Каннер Илья Дмитриевич, студент 4-го курса, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; dwilya4@mail.ru

Лапкин Никита Михайлович, студент 6-го курса, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; nikita.n98@yandex.ru

Горелов Александр Васильевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; профессор кафедры детских болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; crie@pcr.ru

Information about the authors:

Ekaterina V. Kanner, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology; 3A, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; ekanner@mail.ru

Maksim L. Maksimov, Dr. Sci. (Med.), Chief Freelance Specialist – Clinical Pharmacologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kasan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Professor of the Department of Pharmacology of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; maksim_maksimov@mail.ru

Ilia D. Kanner, 4th Year Student, Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia; dwilya4@mail.ru

Nikita M. Lapkin, 6th Year Student, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; nikita.n98@yandex.ru

Aleksandr V. Gorelov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific Work, Central Research Institute of Epidemiology; 3A, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; Professor of the Department of Children's Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bld. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; crie@pcr.ru

Продукты прикорма и здоровье младенца

Н.Г. Сугян, narine6969@mail.ru

И.Н. Захарова[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

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

Резюме

Оптимальным питанием для удовлетворения всех потребностей организма новорожденного является грудное молоко. В определенные периоды жизни для нутритивной поддержки и развития ребенка нужно ввести в рацион прикорм, что является важным промежуточным звеном между молочным питанием и общим столом. Кроме того, продукты прикорма способствуют формированию вкусовых привычек, знакомят ребенка с разнообразием продуктов и вкусов, с более сложной консистенцией пищи, способствуют развитию таких важных физиологических навыков, как жевание и глотание. Питание в младенчестве может влиять на пищевое поведение и предпочтения в еде в более старшем возрасте. Знакомство младенца с ароматами начинается в утробе матери через амниотическую жидкость, а затем в период грудного вскармливания, когда ощущаются ароматы и вкусы из рациона питания матери.

В статье приведены данные по рекомендуемому возрасту введения прикорма, основные факторы, влияющие на пищевое поведение детей: воздействие сладкого, соленого, кислого, горького или специфических вкусов. Большое значение имеет влияние сладкого на состояние здоровья детей в будущем, например, повышенным риском развития избыточного веса / ожирения по сравнению с теми, у кого его потребление было самым низким. Уделено внимание важнейшему фактору риска формирования ранней сенсibilизации, а именно характеру вскармливания ребенка в ранний период, и оценке первых продуктов прикорма на иммуногенность. Предложен богатый выбор продуктов первого прикорма промышленного производства, способствующих правильному формированию пищевых привычек у детей с раннего возраста.

Ключевые слова: дети, продукты прикорма, вкус, формирование пищевых привычек, грудное молоко, физиологические потребности, профилактика пищевой аллергии

Для цитирования: Сугян Н.Г., Захарова И.Н. Продукты прикорма и здоровье младенца. *Медицинский совет.* 2022;16(1):122–127. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-122-127>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Complementary foods and baby health

Narine G. Sugyan, narine6969@mail.ru

Irina N. Zakharova[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

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

Abstract

Breast milk is the optimal feeding, which meets all the newborn's body needs. For nutritional support and development of the baby, at certain periods of life it is required to introduce complementary foods into the diet, which is an important intermediate link between the milk nutrition and the general diet. In addition, complementary foods contribute to the development of taste habits, introduce a baby to a variety of foods and tastes, to a more complex food texture, and contribute to the development of such important physiological skills as chewing and swallowing. Nutrition in infancy may influence eating behaviour and eating habits at a later age. The babies become familiar with scents in the mother's womb via amniotic fluid and then during breastfeeding when scents and flavours from the mother's diet are tasted.

The article provides evidence in support of the recommended age when complementary foods should be introduced, the main factors affecting the eating behaviour of babies: exposure to sweet, salty, sour, bitter, or specific tastes. The impact of sweet foods on the health of babies in the future is of great importance, for example, it may increase a risk of developing overweight/obesity as compared to those who had the lowest intake of sweet foods. Attention is paid to the most important risk factor for developing early sensitization, namely the nature of feeding babies in the early period, and the immunogenicity evaluation of the first complementary foods. The article provides a rich selection of commercial first complementary foods that contribute to the correct development of eating habits in babies from an early age.

Keywords: babies, complementary foods, taste, development of eating habits, breast milk, physiological needs, food allergy prevention

For citation: Sugyan N.G., Zakharova I.N. Complementary foods and baby health. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(1):122–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-122-127>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ключевым фактором для гармоничного роста и развития ребенка является рациональное питание, обеспечивающее его физиологические потребности в пищевых веществах. Оптимальным питанием для удовлетворения всех потребностей растущего организма ребенка является грудное молоко. Однако в определенные периоды жизни для нутритивной поддержки и развития нужно ввести в рацион прикорм, что является важным промежуточным звеном между молочным питанием и общим столом. Под прикормом подразумеваются все продукты, кроме женского молока и детских молочных смесей, дополняющие рацион пищевыми веществами, необходимыми для обеспечения дальнейшего роста и развития ребенка. Кроме того, продукты прикорма являются важным и наиболее мощным фактором формирования вкусовых привычек, они призваны познакомить ребенка с разнообразными вкусовыми ощущениями, с более сложной консистенцией пищи и способствовать развитию таких важных физиологических навыков, как жевание и глотание.

ВОЗРАСТНЫЕ КРИТЕРИИ ВВЕДЕНИЯ ПРИКОРМА

Комитет по питанию Европейской ассоциации детских гастроэнтерологов, нутрициологов и гепатологов (ESPGHAN) в обновленных рекомендациях 2017 г. подтвердил, что независимо от характера вскармливания прикорм должен быть введен в интервале от 17 до 26 нед. [1]. В соответствии с Национальной программой оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации 2009 и 2019 гг. введение прикорма детям как на грудном, так и на искусственном вскармливании рекомендовано начинать в возрасте 4–6 мес. [2]. Последнее исследование оценки сроков введения прикорма у 846 австралийских пар «мать – младенец» показал, что средний возраст введения твердых веществ составил 22 нед. В общей сложности 13,6% ($n = 127$) младенцев получали твердые вещества до 17-недельного и 76,9% ($n = 719$) – до 26-недельного возраста. Интересно, что матери-одиночки более чем в два раза чаще вводили продукты прикорма в возрасте до 17 нед. по сравнению с замужними женщинами (ОР (относительный риск) 2,35; 95% ДИ (доверительный интервал): 1,33–4,16) [3]. Установленные сроки введения продуктов прикорма соответствуют не только физиологическим потребностям растущего организма, но и психомоторному развитию младенца. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что функции как почек, так и желудочно-кишечного тракта являются достаточно зрелыми, чтобы усваивать питательные вещества из продуктов прикорма в возрасте 4 мес. Что касается развития нервной системы, то, вероятно, существует диапазон, в котором младенцы приобретают необходимые двигательные навыки для приема твердой пищи. Навыки, необходимые для приема пюреобразного прикорма, у младенца появляются в период с 4 до 6 мес., а куско-

вых (полутвердый) пищевых продуктов – позже, уже в 12 мес.¹ С 9 мес. большинство младенцев способны к самостоятельному приему пищи, пьют из чашки, держа ее обеими руками. Есть некоторые данные, свидетельствующие о том, что может существовать критическое окно для введения кусковых твердых продуктов питания, и что отказ от введения таких продуктов в возрасте примерно 9–10 мес. связан с повышенным риском трудностей с кормлением и снижением потребления важных групп продуктов питания, таких как фрукты и овощи, в дальнейшем [4, 5].

В исследовании, проведенном в Польше для оценки сроков введения прикорма в зависимости от возраста матери, уровня образования и уровня знания в области питания, было выявлено, что прикорм вводился в среднем в возрасте 17 нед. Овощи, в основном морковное пюре, были первыми твердыми продуктами, которые были введены в рацион младенцев (83,0%), за ними последовали яблочное пюре, пудинг без глютена, сок и суп. Исключительно искусственное вскармливание достоверно коррелировало с несвоевременным введением твердой пищи (ОР 2,01; 95% ДИ: 1,54–2,24; $p < 0,0001$). Низкий уровень образования матерей значительно коррелировал с ранним введением твердой пищи по сравнению с университетским образованием у матерей (ОР 1,79; 95% ДИ: 1,23–1,97, $p < 0,0001$). Также было выявлено, что возраст матери повлиял на возраст ребенка, в котором были введены продукты, содержащие глютен. Матери старше 35 лет вводили глютен в возрасте от 4 до 6 мес. ($p = 0,0002$). Пищевая аллергия в семье значительно задерживала введение глютена до 8-месячного возраста ($p = 0,0001$). Наличие в семье детей старшего возраста также значительно задерживало введение глютена ($p = 0,002$) [6].

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ

Питание в младенчестве может влиять на пищевое поведение и предпочтения в еде в более старшем возрасте. Знакомство ребенка с ароматами и вкусами пищи начинается еще в утробе матери через амниотическую жидкость, а затем во время грудного вскармливания, когда ощущаются запахи и вкусы из пищевого рациона матери. Младенцы, вскармливаемые смесями, подвергаются постоянному воздействию преимущественно сладкого вкуса. Грудное молоко также имеет сладкий вкус, но дополнительно появляются различные вкусы и ароматы в зависимости от питания матери. Известно, что младенцы, находившиеся на грудном вскармливании, в возрасте от 2 до 8 мес. в большей степени принимали новые продукты прикорма по сравнению с младенцами, получавшими искусственное вскармливание [7, 8]. Первое крупное проспективное исследование, посвященное связи между питанием младенцев (продолжительностью исключительно грудного вскармливания и возраста при введении твердой пищи), пищевым пове-

¹ WHO. *Infant and young child nutrition. Fifty-fifth World Health Assembly*. Available at: https://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA55/ewha5525.pdf.

дением детей и потреблением фруктов и овощей в возрасте 5 лет, было проведено в 2013 г. Дети, находившиеся исключительно на грудном вскармливании до 6-месячного возраста, в 5 лет потребляли больше овощей, чем дети, не находившиеся на грудном вскармливании ($P = 0,004$). Кроме этого, установлено, что своевременное введение продуктов прикорма влияет на контроль сытости и голода в старшем возрасте и таким образом играет немаловажную роль в профилактике ожирения. Дети, которых познакомили с твердой пищей в возрасте до 4 мес., хуже распознавали сигналы сытости в возрасте 5 лет, в то время как позднее знакомство с твердой пищей (старше 6 мес.) было связано с меньшим удовольствием от еды [9].

Существует гипотеза насыщения, указывающая на то, что дети, находящиеся на грудном вскармливании, в будущем эффективно регулируют потребление энергии и распознают сигналы насыщения. По этой гипотезе младенцы, находящиеся на грудном вскармливании, могут контролировать количество потребляемого молока, в то время как при кормлении из бутылочки объем контролируется со стороны матери, что нередко приводит к перекаранию и в будущем к снижению реакции на сытость [10].

Установлена связь с поведением ребенка при кормлении в раннем возрасте, сроком введения продуктов прикорма и риском развития ожирения. Медленный прием пищи обратно коррелировал с частотой употребления сладкой пищи / напитков в старшем возрасте [11]. Наряду с предпочтением сладкого вкуса человек отдает предпочтение продуктам, насыщенным энергией, поэтому здоровые продукты, такие как сложные углеводы и овощи, которые не являются сладкими, изначально отвергаются детьми. Особенно у маленьких детей сладкий вкус сам по себе, вероятно, не является основным регулятором приема пищи. У них наблюдается так называемая компенсация калорийности – корректировка потребления пищи, основанная в первую очередь не на сладости, а на энергетическом содержании предыдущего приема пищи, полученной за 1 ч до этого. Этот механизм, по-видимому, отсутствует у детей старшего возраста (9–10 лет) и взрослых [12].

В систематическом обзоре [13] была исследована гипотеза о том, что плод и младенцы, подверженные воздействию сладкого, соленого, кислого, горького или специфических вкусов, демонстрируют принятие того же вкуса в более старшем возрасте.

Кроме вкусовых предпочтений, большое значение имеет влияние сладкого на состояние здоровья детей в будущем, например, на повышенный риск развития избыточного веса / ожирения по сравнению с теми, у кого потребление было самым низким.

В продольном исследовании изучалась связь между потреблением подслащенных напитков до 12 мес. и риском развития ожирения у 1189 детей в возрасте 6 лет в США. Вероятность ожирения была на 71% выше при приеме сладких напитков в любом возрасте и на 92% выше при их введении в возрасте до 6 мес.

по сравнению с детьми, которые не принимали подслащенные напитки в младенчестве. Вероятность ожирения в 6 лет среди детей, которые потребляли подслащенные напитки 3 и более раз в неделю (1 прием = 230 мл; 106 ккал) в период с 10 по 12 мес., была в два раза выше, чем у детей, которые не получали сладкие напитки [14].

РОЛЬ УГЛЕВОДОВ В ДЕТСКОМ ПИТАНИИ

В 2017 г. опубликован позиционный документ ESPGHAN, где рассматриваются вопросы терминологии, классификации и определения сахаров, рекомендации по норме потребления у детей и подростков. Также рассматриваются вопросы формирования предпочтения сладкого вкуса и его влияния на здоровье детей. Сахара естественным образом содержатся во фруктах, овощах, некоторых злаках, в молочных продуктах, в грудном молоке. Кроме этого, сахара добавляются в продукты питания во время обработки, приготовления, что подслащивает вкус продуктов и напитков, влияет на функциональные свойства, такие как вязкость, текстура и цвет.

Сладкий вкус – это вкусовая реакция, вызываемая сахарами и подсластителями. Инициация вкусовой реакции включает взаимодействие молекулы стимулятора с рецептором, расположенным на плазматической мембране вкусовой клетки. Сладость определяется по отношению к сахарозе, которая имеет значение сладости 1,00 (или 100%). Относительная сладость сахаров различается. Фруктоза является самой сладкой (относительная сладость 1,17), за ней следуют сахароза (1,00), глюкоза (0,74), мальтоза (0,33), галактоза (0,32) и лактоза (0,16) [15].

В научных сообществах существует несколько определений термина «свободный сахар». По определению Всемирной организации здравоохранения, свободные сахара – это моно- и дисахариды, добавляемые в пищевые продукты и напитки производителем, поваром или потребителем (т. е. добавленные сахара), плюс сахара, естественно присутствующие в меде, сиропах, фруктовых соках и концентратах фруктовых соков (т. е. немолочные внешние сахара) [16].

Европейское управление по безопасности пищевых продуктов (EFSA) определяет сахара как общие сахара, включая как сахара, естественно присутствующие в продуктах питания (т. е. природные сахара), такие как фрукты, овощи, злаки и лактозу в молочных продуктах, так и добавленные сахара. Термин «добавленные сахара» относится к сахарозе, фруктозе, глюкозе, гидролизатам крахмала (сироп глюкозы, сироп с высоким содержанием фруктозы, изоглюкоза), используемым во время приготовления и производства пищевых продуктов². Диетические рекомендации в США определяют добавленные сахара как сахара и сиропы, которые добавля-

² Всемирная организация здравоохранения. Руководство по потреблению сахаров взрослыми и детьми: резюме. 2015. Режим доступа: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/155735/WHO-NMH-NHD-15_2_rus.pdf.

ются в продукты во время обработки и приготовления. Добавленные сахара не включают природные сахара, такие как лактоза в молоке и фруктоза во фруктах [17].

В молочных смесях основным углеводом является лактоза, в то время как добавления сахарозы, глюкозы и фруктозы не допускается [18, 19]. Однако глюкозу и сахарозу можно добавлять в смеси, молочные смеси на основе гидролиза белка, чтобы замаскировать горький вкус. Для последующих формул добавление сахарозы и фруктозы считается приемлемым, поскольку большинство младенцев в этом возрасте получают разные углеводы, содержащиеся в продуктах прикорма.

Следует отметить, что существующие рекомендации сосредоточены на свободных или добавленных сахарах, а не на общих сахарах, поскольку имеются убедительные доказательства того, что свободные и добавленные сахара являются основным фактором увеличения веса, ожирения, кариеса зубов и других неблагоприятных последствий для здоровья. Природные сахара как неотъемлемые компоненты цельных продуктов питания (т. е. в составе цельных фруктов, овощей, некоторых злаков и молочных продуктов), которые также способствуют общему потреблению сахара, вызывают меньше беспокойства, поскольку они с меньшей вероятностью будут чрезмерно потребляться и содержат широкий спектр биологически активных полезных для здоровья питательных веществ, клетчатки, антиоксидантов и фитохимических веществ, которые уменьшают воспаление и улучшают функцию эндотелия.

Также необходимо обращать внимание родителей на то, что рекомендуемой жидкостью для утоления жажды у младенцев после введения твердой пищи является вода. Младенцам не следует давать напитки, содержащие сахар, в бутылках или стаканчиках, особенно не рекомендуется спать с бутылкой [1]. Рекомендуемыми напитками для детей и подростков являются вода, минеральная вода и (или) фруктовый или травяной чай без добавления сахара [20].

ВЫБОР ПРОДУКТОВ В ПОЛЬЗУ ГИПОАЛЛЕРГЕННОГО ПИТАНИЯ

Парадоксально, но во многих странах с более высоким уровнем дохода наблюдается рост аллергических заболеваний, несмотря на рекомендации ограничить и отсрочить прием потенциально аллергенных продуктов, включая коровье молоко, яйца, рыбу, глютен, арахис и семена. На сегодняшний день имеются данные, свидетельствующие о повышенном риске развития аллергии при введении прикорма до 3–4 мес. С другой стороны, нет никаких доказательств, что отсрочка введения потенциально аллергенных продуктов после 4–6 мес. снижает риск возникновения аллергии в общей популяции или при неблагоприятном семейном анамнезе [21].

Одним из важнейших факторов риска формирования ранней сенсibilизации является характер вскармливания ребенка в ранний период. Поэтому при выборе первых продуктов прикорма нужно оценить их сенсibilизи-

рующий потенциал. Продукты прикорма должны иметь низкую иммуногенную активность. Стоит обратить внимание на гипоаллергенные продукты для первого знакомства ребенка с каждой категорией прикорма – овощные пюре, безмолочные каши, мясные пюре, фруктовые пюре и соки «ФрутоНяня» компании АО «ПРОГРЕСС».

Продукты прикорма «ФрутоНяня» на овощной основе представлены в виде пюре из разнообразных овощей (брокколи, цветная капуста, кабачки, тыква), а для детей с 6-месячного возраста в виде овощных крем-супов (тыква – картофель – морковь, брокколи – цветная капуста – морковь и др.). Овощной прикорм – это источник пищевых волокон, органических кислот, минеральных веществ и витаминов. Важно отметить, что овощные прикормы изготавливают без добавления поваренной соли с учетом важности вырабатывать привычку к несоленой пище именно в раннем возрасте. Кроме того, питание «ФрутоНяня» имеет широкий ассортимент, что способствует формированию правильных пищевых привычек у детей с раннего возраста.

Для обогащения рациона детей углеводами, растительными белками, жирами, пищевыми волокнами, витаминами и минеральными веществами в линейке питания «ФрутоНяня» выпускается зерновой прикорм: сухие каши в мягкой упаковке, как молочные, так и безмолочные, для детей с пищевой аллергией (безмолочные рисовая, гречневая, кукурузная каши). Надо отметить, что в любом случае зерновой прикорм нужно начинать с безмолочных каш из одного вида крупы, разводя их грудным молоком или детской молочной/лечебной смесью, которую получает ребенок.

В возрасте 6 мес. в рацион ребенка вводят мясное пюре. Мясо содержит хорошо усвояемое гемовое железо, магний, цинк, а также витамины B₁, B₂, B₆ и B₁₂, является исключительным источником полноценного животного белка. Важно, что для детей с пищевой аллергией «ФрутоНяня» изготавливает пюре из мяса кролика и индейки, характеризующееся низкой иммуногенностью и доказавшее хорошую переносимость у детей с высоким риском сенсibilизации [22].

Следует отметить такие кондитерские изделия, как «Фруктовые кусочки ФрутоНяня», разработанные на основе натуральных фруктовых и ягодных компонентов без добавления сахара. Кроме этого, в продукты добавлены цитрусовое волокно и цитрусовый пектин, оказывающие влияние на объем и частоту стула, выполняющие пребиотическую функцию. Современные технологии позволяют сохранить состав микронутриентов, типичный вкус и цвет фруктов и ягод. В Федеральном исследовательском центре питания, биотехнологии и безопасности пищи изучили переносимость данного вида продукта. В исследование были включены 50 здоровых детей в возрасте от 1,5 до 3 лет. Родители отметили хорошие органолептические свойства фруктовых кусочков, а также их переносимость. Как утверждают авторы, ни один ребенок не был выведен из исследования из-за непереносимости продукта (в виде кожных или гастроинтестинальных проявлений) [23].

Также оценена клиническая эффективность кисломолочных напитков «ФрутоНяня» Immuno Baby при антибактериальной терапии детей с острой респираторной инфекцией. Введение в рацион кисломолочного напитка способствовало нормализации стула, предупреждало, в отличие от детей группы сравнения, возникновение синдрома повышенного газообразования, сопровождающегося выраженным метеоризмом и флатуленцией с отхождением газов с неприятным запахом. Кроме того, ежедневное употребление кисломолочных напитков «ФрутоНяня» Immuno Baby значительно стимулировало синтез секреторного иммуноглобулина А и лизоцима.

Родителям необходимо знать, что для питья и приготовления смесей и блюд прикорма следует использовать специальную бутилированную воду для детского питания. В линейке продуктов «ФрутоНяня» также имеется специальная детская вода, идеально подходящая как для питья, так и для приготовления детского питания. Воду можно использовать без кипячения, так как на производстве она проходит многоступенчатую технологическую и бактерицидную очистку. Сбалан-

сированная минерализация позволяет сохранить оптимальный состав молочных смесей и каш при их разведении, а также обеспечить организм ребенка необходимыми минералами, исключая осмотическую нагрузку на почки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, программирование предпочтений в отношении определенных вкусов и приемлемой пищи – сложный процесс, включающий системы, которые регулируют аппетит и предпочтения в еде на уровне центральной нервной системы. Своевременное введение в рацион ребенка разнообразных продуктов прикорма с низкой иммуногенной активностью не только обеспечивает физиологические потребности растущего организма и способствует формированию правильного пищевого поведения, но и профилактирует развитие пищевой аллергии.

Поступила / Received 17.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 01.02.2022
Принята в печать / Accepted 03.02.2022

Список литературы / References

1. Fewtrell M., Bronsky J., Campoy C., Domellöf M., Embleton N., Fidler Mis N. et al. Complementary Feeding: a Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):119–132. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001454>.
2. Баранов А.А., Тутельян В.А., Чумакова О.В., Фисенко А.П., Никитюк Д.Б., Намазова-Баранова Л.С. и др. *Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации*. М.; 2019. 112 с. Режим доступа: <https://minzdrav.midural.ru/uploads/document/4908/optimizatsii-vskarmivaniya-detej-pervogo-goda-zhizni.pdf>.
3. Baranov A.A., Tutelyan V.A., Chumakova O.V., Fisenko A.P., Nikityuk D.B., Namazova-Baranova L.S. et al. *Program for optimizing the feeding of children in the first year of life in the Russian Federation: guidelines*. Moscow; 2019. 112 p. (In Russ.) Available at: <https://minzdrav.midural.ru/uploads/document/4908/optimizatsii-vskarmivaniya-detej-pervogo-goda-zhizni.pdf>.
4. Arora A., Manohar N., Hector D., Bhole S., Hayen A., Eastwood J., Scott J.A. Determinants for early introduction of complementary foods in Australian infants: findings from the HSHK birth cohort study. *Nutr J.* 2020;19(1):16. <https://doi.org/10.1186/s12937-020-0528-1>.
5. Northstone K., Emmett P., Nethersole F. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. The effect of age of introduction to lumpy solids on foods eaten and reported feeding difficulties at 6 and 15 months. *J Hum Nutr Diet.* 2001;14(1):43–54. <https://doi.org/10.1046/j.1365-277x.2001.00264.x>.
6. Coulthard H., Harris G., Emmett P. Delayed introduction of lumpy foods to children during the complementary feeding period affects child's food acceptance and feeding at 7 years of age. *Matern Child Nutr.* 2009;5(1):75–85. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8709.2008.00153.x>.
7. Kostecka M., Jackowska I., Kostecka J. Factors Affecting Complementary Feeding of Infants: a Pilot Study Conducted after the Introduction of New Infant Feeding Guidelines in Poland. *Nutrients.* 2020;13(1):61. <https://doi.org/10.3390/nu13010061>.
8. Alves J.G., Russo P.C., Alves G.V. Facial responses to basic tastes in breast-feeding and formula-feeding infants. *Breastfeed Med.* 2013;8:235–236. <https://doi.org/10.1089/bfm.2012.0092>.
9. Grieger J.A., Scott J., Cobiac L. Dietary patterns and breast-feeding in Australian children. *Public Health Nutr.* 2011;14(11):1939–1947. <https://doi.org/10.1017/S1368980011001030>.
10. Möller L.M., de Hoog M.L., van Eijdsden M., Gemke R.J., Vrijkotte T.G. Infant nutrition in relation to eating behaviour and fruit and vegetable intake at age 5 years. *Br J Nutr.* 2013;109(3):564–571. <https://doi.org/10.1017/S0007114512001237>.
11. De Lauzon-Guillain B., Jones L., Oliveira A., Moschonis G., Betoko A., Lopes C. et al. The influence of early feeding practices on fruit and vegetable intake among preschool children in 4 European birth cohorts. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(3):804–812. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.057026>.
12. Sanjeevi N., Lipsky L.M., Siega-Riz A.M., Nansel T.R. Associations of infant appetitive traits during milk feeding stage with age at introduction to solids and sweet food/beverage intake. *Appetite.* 2022;168:105669. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2021.105669>.
13. Birch L.L. Development of food preferences. *Annu Rev Nutr.* 1999;19:41–62. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.19.1.41>.
14. Birch L.L., Fisher J.O. Food intake regulation in children. Fat and sugar substitutes and intake. *Ann N Y Acad Sci.* 1997;819:194–220. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1997.tb51809.x>.
15. Nehring I., Kostka T., von Kries R., Rehfues E.A. Impacts of in utero and early infant taste experiences on later taste acceptance: a systematic review. *J Nutr.* 2015;145(6):1271–1279. <https://doi.org/10.3945/jn.114.203976>.
16. Pan L., Li R., Park S., Galuska D.A., Sherry B., Freedman D.S. A longitudinal analysis of sugar-sweetened beverage intake in infancy and obesity at 6 years. *Pediatrics.* 2014;134(1 Suppl.):S29–S35. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0646F>.
17. Joesten M.D., Hogg J.L., Castellion M.E. Oxidation-reduction reactions. In: Joesten M.D., Wood J.L., Castellion M.E. *World of Chemistry: Essentials*. 4th ed. Belmont, CA: Thomson Brooks/Cole; 2007. pp. 203–220.
18. EFSA. Review of labelling reference intake values. Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, nutrition and allergies on a request from the Commission related to the review of labelling reference intake values for selected nutritional elements. *EFSA J.* 2009;7(5):1–14. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.1008>.
19. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids*. Washington, DC: The National Academies Press; 2005. <https://doi.org/10.17226/10490>.
20. Koletzko B., Baker S., Cleghorn G., Neto U.F., Gopalan S., Hernell O. et al. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(5):584–599. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000018717.38836.42>.
21. EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies NDA. Scientific opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA J.* 2014;12(7):3760. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3760>.
22. Muraro A., Halken S., Arshad S.H., Beyer K., Dubois A.E., Du Toit G. et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy.* 2014;69(5):590–601. <https://doi.org/10.1111/all.12398>.
23. Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Сновская М.А., Лукоянова О.Л., Зимица Е.П., Бакович Е.А. и др. Оценка переносимости и безопасности

монокомпонентных продуктов прикорма в питании детей раннего возраста с риском развития аллергических болезней. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(2):154–160. <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i2.1533>.
 Namazova-Baranova L.S., Turti T.V., Snovskaya M.A., Lukoyanova O.L., Zimina Y.P., Bakovich Y.A. et al. Assessment of Tolerability and Safety of Monocomponent Complementary Food Products in the Diet of Infants With Risk for Allergic Diseases. *Current Pediatrics*. 2016;15(2):154–160. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i2.1533>.

23. Пырьева Е.А., Сафронова А.И., Гмошинская М.В. Новые продукты в питании детей раннего возраста и их роль в формировании пищевого поведения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(1):130–135. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-130-135>.
 Pyryeva E.A., Safronova A.I., Gmshinskaya M.V. New foods in the nutrition of young children and their role in eating behavior. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(1):130–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-130-135>.

Информация об авторах:

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

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

Information about the authors:

Narine G. Sugyan, 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

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

Смеси на основе козьего молока. Кому, зачем, как

М.М. Гурова^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-2666-4759>, itely@mail.ru

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

² Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85

³ Клинико-диагностический центр для детей; 192289, Россия, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, д. 36, корп. 2

Резюме

С эволюционной точки зрения оптимальным питанием для детей раннего возраста является грудное молоко, содержащее помимо макро- и микронутриентов функциональные компоненты, необходимые для морфофункционального созревания и совершенствования регуляторных взаимодействий органов и систем, прежде всего пищеварительной. Выбор смеси для искусственного вскармливания ребенка определяется прежде всего на основе ее функциональных возможностей. Интерес к козьему молоку в качестве источника питания известен давно, а рекомендации, подчеркивающие его диетические и целебные свойства, встречаются как в древних трактатах, так и современных руководствах. В связи с этим особого внимания заслуживают смеси на основе козьего молока. На основании результатов исследований были выявлены особенности состава козьего молока, определяющие уникальные метаболические и физиологические свойства для детей раннего возраста. В статье представлены данные об особенностях химического состава козьего, коровьего и грудного молока, а также функциональных характеристиках адаптированной смеси на основе козьего молока. Преимущества козьего молока позволяют рассматривать смеси на его основе в качестве физиологических (обеспечивающих нормальные массо-ростовые показатели и метаболические процессы), функциональных (за счет ростовых, регуляторных и защитных факторов) и профилактических – предупреждающих возникновение функциональных расстройств (срыгиваний, запоров) вследствие соответствия функциональным возможностям желудочно-кишечного тракта ребенка. Такие смеси показаны здоровым детям раннего возраста, могут применяться у детей с факторами риска развития функциональных гастроинтестинальных расстройств. К таким факторам риска относят: роды кесаревым сечением, назначение антибиотиков в первые дни жизни, перинатальную патологию центральной нервной системы.

Ключевые слова: искусственное вскармливание, козье молоко, дети первого года жизни, β -казеин, α -лактальбумин

Для цитирования: Гурова М.М. Смеси на основе козьего молока. Кому, зачем, как. *Медицинский совет*. 2022;16(1):128–133. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-128-133>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Goat Milk Formula. To whom, why, how

Margarita M. Gurova^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-2666-4759>, itely@mail.ru

¹ Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

² Belgorod State University; 85, Pobedy St., Belgorod, the Belgorod region, 308015, Russia

³ Clinical Diagnostic Center for Children; 36, Bldg. 2, Oleko Dundich St., St Petersburg, 192289, Russia

Abstract

From an evolutionary standpoint, breast milk is the optimal food for nutrition of infants, which contains, in addition to macro- and micronutrients, functional components required for the morphofunctional maturation and development of regulatory interactions between organs and systems mostly of the digestive system. The choice of formula for artificial feeding of infants is determined, first of all, on the basis of its functionality. Interest in goat milk as a source of nutrition has been known for a long time, and recommendations highlighting its dietary and healing properties are found in both ancient treatises and modern guidelines. In this regard, goat milk formulas deserve special attention. Based on the results of the research, were identified the features of goat milk composition, which determine the unique metabolic and physiological properties for young children. The article presents comparative data on the features of the chemical composition of goat, cow and breast milk, as well as the functional characteristics of the adapted goat milk based formula. The advantages of goat's milk allow us to consider goat milk based formula as physiological (providing normal physical development and metabolic processes), as functional (due to growth, regulatory and protective factors) and prophylactic – to prevent the occurrence of functional disorders (regurgitation, constipation) due to compliance with the functional capabilities of the gastrointestinal tract of the child. Such formulas are indicated for healthy infants and can be used in infants with risk factors for the development of functional gastrointestinal disorders. Such risk factors include caesarean-section delivery, exposure to antibiotics in the first days of life, perinatal pathology of the central nervous system.

Keywords: artificial feeding, goat milk, infants, β -casein, α -lactalbumin

For citation: Gurova M.M. Goat Milk Formula. To whom, why, how. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(1):128–133. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-128-133>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Питание детей первого года жизни влияет на процессы метаболического программирования, формирование кишечного микробиома, иммунной системы, регуляторной функции моторики и ферментативных систем желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), является основой фундамента формирования здоровья ребенка, оказывая воздействие на состояние здоровья во все последующие периоды жизни [1]. С эволюционной точки зрения оптимальным питанием для детей раннего возраста является грудное молоко, содержащее помимо макро- и микронутриентов функциональные компоненты, необходимые для морфофункционального созревания и совершенствования регуляторных взаимодействий органов и систем, прежде всего пищеварительной системы (рис. 1) [1].

В то же время, несмотря на проводимую работу, направленную на повышение приверженности к грудному вскармливанию, действующие рекомендации Союза педиатров России по оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации, процент детей, находящихся на грудном вскармливании в возрасте 3–6 мес., по данным МЗ РФ, не превышает 44% [2]. Соответственно, более половины детей в этом возрасте получают молочные смеси для искусственного вскармливания. Основным источником молока для их производства согласно «Техническому регламенту на молоко и молочную продукцию» является коровье или козье молоко [1]. Преимущественное использование молока того или иного вида животных имеет исторические и национальные традиции [3].

Интерес к козьему молоку в качестве источника питания известен давно, а рекомендации, подчеркивающие его диетические и целебные свойства, встречаются как в древних трактатах, так и современных руководствах. Рекомендации по применению козьего молока при различных заболеваниях можно найти в трудах Гипократа, Галена, Авиценны. В 1816 г. вышла книга Конрада А. Цвейрлайна под названием «Коза как самая лучшая и самая приятная кормилица», в которой козье молоко рассматривается как адекватная замена молока кормилицы [2, 4]. Несмотря на давние традиции применения козьего молока в питании детей и взрослых, для производства смесей козье молоко стало использоваться относительно недавно, около 20 лет. Этому способствовало активное изучение особенностей состава козьего молока в сравнении с молоком других видов животных, в первую очередь с коровьим молоком, и грудным молоком [5].

Отличительной особенностью козьего молока по сравнению с молоком других видов животных, включая коровье молоко, является большее количество функциональных биологически активных соединений, участвующих в регуляции метаболизма, факторов роста, защитных факторов, определяющих его метаболические и физиологические свойства.

Особенности белкового состава. Общим для коровьего и козьего белка является преобладание казеина над сывороточными белками (рис. 2). В остальном козье отличается от белков коровьего молока по фракционному

составу, структурным, физико-химическим и иммунологическим характеристикам [4, 5].

Фракционный состав белков в зависимости от вида молока представлен в табл. 1 [2–4].

Основное различие в белковых фракциях козьего и коровьего молока заключается в преобладании в козьем молоке β -казеина казеиновой фракции и α -лактальбумина в сывороточных белках, тогда как в коровьем молоке преобладает α s1-казеин и β -лактоглобулин. Структурные различия состава белков определяют их физико-химические особенности – сгусток, образующийся в желудке из козьего молока, менее плотный и имеет меньшие размеры, легче подвергается воздействию протеаз, быстрее усваивается по сравнению с белком коровьего молока [6, 7]. Этими различиями объясняют результаты исследования переваривания смесей на основе козьего, коровьего и грудного молока в *in vitro* модели, имитирующей состояние пищеварительного тракта младенца [4]. Для оценки качества белка использовались

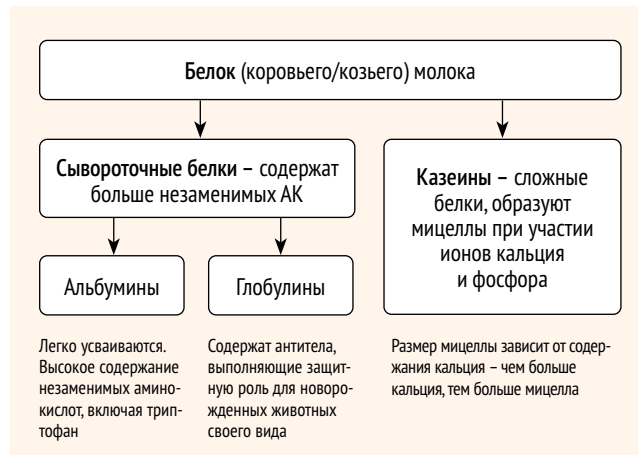
● **Рисунок 1.** Особенности состава грудного молока, влияющие на рост и развитие ребенка

● **Figure 1.** Features of the breast milk composition affecting the growth and development of infants



● **Рисунок 2.** Особенности белкового состава молока

● **Figure 2.** Features of the milk protein composition



● **Таблица 1.** Содержание общего белка и фракционный состав белков козьего, коровьего и женского молока

● **Table 1.** Total protein and fractional composition of goat, cow and human milk proteins

Белок, фракции (г/100 мл)	Коровье молоко	Козье молоко	Женское молоко
Общий белок	2,8–3,2	2,9–3,8	0,9–1,3
Казеин	2,36–2,72	2,2–2,73	0,25
α 1-казеин	Основная казеиновая фракция (54% от общего количества казеина) – 1,37	0,1–0,7	-
β -казеин	0,62	Основная казеиновая фракция козьего молока (70% от общего количества казеина) – 1,26–2,28	0,25
γ -казеин	0,12	-	-
Сывороточные белки	0,64–0,67	0,78–0,86	0,7
α -лактальбумин	0,07 (11% от общего количества сывороточных белков)	Основной сывороточный белок (33% от всех сывороточных белков) – 0,09–0,43	Основной сывороточный белок – 0,03
β -лактоглобулин	Основной сывороточный белок – 0,3–0,33	0,26–0,48	-

два основных критерия – биодоступность и аминокислотный профиль, при этом степень усвоения незаменимых аминокислот является важным показателем, определяющим возможность использовать белок у детей раннего возраста.

Было показано, что биодоступность азота козьего молока была сопоставима с биодоступностью азота грудного молока и выше, чем биодоступность азота коровьего молока: через 1 ч от начала имитации процесса пищеварения биодоступность азота составляла $19,9 \pm 3,5$ и $23,3 \pm 1,3\%$ для смеси на основе козьего и грудного молока (ГМ) соответственно и $11,2 \pm 0,6\%$ для смеси на основе коровьего молока ($p < 0,05$ по сравнению с грудным молоком) [4]. Подобно грудному молоку биодоступный азот из козьего молока определялся уже через 15 мин после приема смеси на его основе [6; 8, pp. 34–58]. Степень усвоения незаменимых аминокислот составила 82% из грудного молока, 79% из козьего молока и 72% из коровьего молока ($p < 0,05$ по сравнению с грудным молоком). Образование мелкодисперсных сгустков казеина при употреблении грудного молока и смеси на основе козьего молока приводит к более быстрой их эвакуации из желудка, поскольку сгустки казеина размером более нескольких миллиметров не могут легко пройти через пилорический сфинктер как *in vivo*, так и динамических *in vitro* моделях [7, 8].

В козьем молоке выше содержание небелкового азота – пептидов, свободных аминокислот (в три раза по сравнению с коровьим молоком) и других веществ, значение которых еще предстоит установить [4, 9].

Особенности жирового состава. Жиры козьего молока имеют следующие характеристики:

- жировые глобулы имеют меньшие размеры (2 мкм против 21–31 мкм в коровьем молоке), защищены от слипания (отсутствует агглютинин) – лучшая доступность для ферментов пищеварительного тракта [5],
- выше содержание эссенциальных жирных кислот – линолевой и арахидоновой, являются структурными компонентами биологических мембран, участвуют в созревании ЦНС, зрительного анализатора [4, 8],
- выше концентрация среднецепочечных триглицеридов (в два раза по сравнению с коровьим молоком) – ус-

ваиваются без участия желчных кислот и липазы поджелудочной железы, обеспечивая организм энергией (имеет значение при плохом наборе массы тела, при функциональных нарушениях ЖКТ) [3, 9].

Особенности углеводного состава. Основным углеводом козьего молока является молочный сахар – лактоза. Лактоза, не подвергаясь гидролизу, является питательным субстратом для бифидобактерий и других представителей нормофлоры толстой кишки, влияя на формирование кишечного микробиома. Кроме того, лактоза способствует всасыванию кальция в тонкой кишке. Количество лактозы в козьем молоке меньше, чем в коровьем (на 13%) и грудном молоке (на 41%). Важным компонентом углеводного состава являются олигосахариды (ОГС). ОГС действуют как пребиотики, иммуномодуляторы и ингибиторы патогенов, способствуют формированию барьерной функции кишечника [10]. В грудном молоке ОГС являются третьим по распространенности компонентом. Результаты количественного исследования олигосахаридов козьего молока показали, что их уровень колеблется от 60 до 350 мг/л в зрелом молоке и от 200 до 650 мг/л в молозиве. Эти показатели ниже, чем в грудном молоке (5–20 г/л), но выше, чем в молоке других домашних молочных животных, например крупного рогатого скота (30–60 мг/л) и овец (20–40 мг/л) [4, 10]. В настоящее время среди млекопитающих козье молоко содержит наибольшее количество ОГС (в шесть раз больше по сравнению с коровьим молоком). Вместе с тем разнообразие ОГС выше в козьем молоке. Более того, пять ОГС козьего молока полностью идентичны ОГС грудного молока, включая 2-фукозиллактозу (2FL) – преобладающий ОГС грудного молока, что расширяет функциональные характеристики козьего молока [11].

Витаминный и минеральный состав. Качественные характеристики козьего молока близки к таковым коровьего молока. Отличия касаются количественных характеристик. Содержание ряда витаминов (витамина А, D, РР) выше в козьем молоке по сравнению с коровьим. Также козье молоко характеризуется большим содержанием железа по сравнению с коровьим и лучшим его усвоением (30%).

Для сравнения: процент усвоения железа коровьего молока – 10%, грудного молока – 50% [4, 5]. Среди других микроэлементов можно отметить более высокое содержание в козьем молоке кобальта, меди, марганца и молибдена – микроэлементов, участвующих в регуляции метаболических процессов. Однако для нативного козьего молока характер-

но низкое содержание фолиевой кислоты и витамина B₁₂ и, напротив, высокие уровни натрия и хлоридов [5, 9].

Все вышеперечисленные характеристики компонентов козьего молока позволяют рассматривать его в качестве основы для создания адаптированных смесей – заменителей грудного молока (табл. 2) [12].

● **Таблица 2.** Функциональные компоненты козьего молока, отражающие преимущества козьего молока и положительно влияющие на рост и развитие ребенка

● **Table 2.** Functional components of goat milk showing the benefits of goat milk and positively affecting the growth and development of infants

Функциональные компоненты	Характеристика	Физиологическое значение
Казеиновая фракция белка – преобладание β-казеина, меньшее содержание αS1-казеина и отсутствие γ-казеина	Образование мягких и меньших по размерам хлопьев казеина в желудке – лучший доступ к протеазам, более быстрое опорожнение желудка	Профилактика срыгиваний. Улучшение процессов переваривания белка (лучшая биодоступность азота)
Сывороточная фракция белка – преобладание α-лактальбумина, меньше содержание β-лактоглобулина	Меньшее количество антигенных детерминант, большая биологическая ценность	Лучшее усвоение белка
Жировые глобулы имеют меньшие размеры	Естественная гомогенизация. Лучшая доступность для ферментов пищеварительного тракта	Профилактика дисфункций ЖКТ – колики, запоры
Жировой компонент – большее количество среднецепочечных триглицеридов	Возможность всасывания без участия желчных кислот и панкреатических ферментов	Уменьшается нагрузка на печень, билиарную систему, поджелудочную железу, меньше риск развития дисфункций ЖКТ (запоров)
Выше содержание эссенциальных жирных кислот – линолевой и арахидоновой	Являются структурными компонентами биологических мембран	Участвуют в созревании ЦНС, зрительного анализатора
Олигосахариды – 5 ОГС идентичны ОГС грудного молока, включая 2FL	Являются пребиотиками, иммуномодуляторами и ингибиторами патогенов	Обеспечивают защитную, иммуномодулирующую функцию, способствуют формированию кишечного барьера

● **Таблица 3.** Особенности компонентного состава смесей Kabrita®

● **Table 3.** Features of the component composition of Kabrita® formulas

Основные компоненты смеси	Характеристики, содержание г/100 г сухого и 100 мл готового продукта	Физиологическое значение
Особенности жирового состава	1. Содержит жировой комплекс DIGESTX – приближен по жировому профилю к жирам грудного молока, содержит 42% пальмитиновой кислоты в β-положении. 2. Увеличено содержание (в два раза) докозагексаеновой кислоты (DHA). Соотношение DHA и арахидоновой кислоты (ARA): • Kabrita® 1 – 101(13,3)/111(14,6). • Kabrita® 2 – 99(13,9)/109(15,2). • Kabrita® 3 – 73(10,6)/73(10,6). 3. Замена пальмового масла на кокосовое	Лучшее усвоение жиров. Дефекация более мягким стулом, нормализация консистенции стула. Меньше эпизодов беспокойства – сокращение времени плача. Лучшее усвоение кальция. Положительный эффект на состояние кишечной микробиоты
Пребиотики	Галактоолигосахариды (цикорий). Фруктоолигосахариды (источник лактозы)	Положительный эффект на состояние кишечной микробиоты, иммунной системы, защитный эффект
Пробиотики	<i>Bifidobacterium BB12</i>	Положительный эффект на состояние кишечной микробиоты, иммунной системы
Белки	1. Уменьшение содержания белка г/100 г сухого и 100 мл готового продукта: • Kabrita® 1 – 10,2/1,3. • Kabrita® 2 – 10,3/1,4. • Kabrita® 3 – 13,8/2. 2. Улучшение белкового профиля – изменение соотношения «сывороточный белок/казеин» с увеличением содержания сывороточного белка: • Kabrita® 1 – 63 : 37. • Kabrita® 2 – 59 : 41. • Kabrita® 3 – 45 : 55	Меньше нагрузка на незрелый ЖКТ, почки. Профилактика запоров. Предотвращение избыточной стимуляции инсулина
Углеводы	Увеличение содержания лактозы с целью приближения углеводного профиля продукта к грудному молоку: • Kabrita® 1 – 52,8/7,0. • Kabrita® 2 – 54,4/7,6. • Kabrita® 3 – 49,7/7,2	Достижение пребиотического эффекта смеси

● **Рисунок 3.** Требования к оптимальному составу смеси для искусственного вскармливания

● **Figure 3.** Requirements for the optimal composition of the formula



Примером смеси на основе козьего молока является смесь Kabrita®. Ассортимент смесей соответствует потребностям детей раннего возраста и включает Kabrita® 1 GOLD для детей от 0 до 6 мес., Kabrita® 2 GOLD для детей от 6 до 12 мес. и Kabrita® 3 GOLD для детей старше 12 мес.

Особенности состава смеси, наряду со всеми положительными свойствами, характерными для козьего молока, представлены в *табл. 3*.

Кроме того, в составе формулы произошло увеличение содержания витамина Д, С, кальция, железа, холина.

Процесс адаптации белкового компонента характеризуется изменением соотношения казеина к белкам сыворотки за счет добавления сывороточных белков [1]. Исследование кинетики переваривания смеси Kabrita® показало, что она ближе к кинетике переваривания груд-

ного молока, чем смесей на основе коровьего молока [13]. Около 50% белков грудного молока и смеси на основе козьего молока Kabrita перевариваются в течение двух часов, в то время как смесь на основе коровьего молока за это время переваривается на 35% [14].

Особенностью жирового компонента смеси является высокое содержание триацилглицеридов – 42% с расположением пальмитата в срединном (sn-2-позиция или β) положении. В процессе переваривания, благодаря стереоспецифичности желудочной липазы детей раннего возраста, образуется β-пальмитат, который хорошо всасывается. При нахождении его в sn-1- и sn-3-позиции образуются кальциевые мыла, стул становится более плотным, затрудняя дефекацию. В грудном молоке 60–86% пальмитата находится в sn-2-позиции, в большинстве смесей количество пальмитата в sn-2-позиции составляет 20% [3].

Таким образом, можно заключить, что основные характеристики смеси Кабрита® соответствуют всем требованиям к оптимальному составу смеси для искусственного вскармливания (*рис. 3*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, отвечая на вопрос, кому показаны эти смеси, можно сказать – смеси показаны здоровым детям раннего возраста, могут применяться у детей с факторами риска развития функциональных гастроинтестинальных расстройств. К таким факторам риска относят: роды кесаревым сечением, назначение антибиотиков в первые дни жизни, перинатальную патологию центральной нервной системы. Как могут применяться смеси Kabrita®? Могут применяться при отсутствии грудного вскармливания как основной продукт питания (100% рациона), в сочетании с грудным молоком при смешанном вскармливании: с рождения до 6 мес. – Kabrita® 1, с 6 до 12 мес. – Kabrita® 2. Зачем? Смесей Kabrita® на основе козьего молока обеспечивают нутритивные и функциональные потребности детей раннего возраста, необходимые для нормального роста и развития.

Поступила / Received 15.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 02.02.2022
Принята в печать / Accepted 03.02.2022

Список литературы / References

- Баранов Е.А., Тутельян В.А., Чумакова О.В., Фисенко А.П., Никитюк Д.Б., Намазова-Баранова Л.С. и др. *Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации*. М.: Союз педиатров России; 2019. 112 с. Режим доступа: <https://minzdrav.midural.ru/uploads/document/4908/optimizatsii-vskarmivaniya-detey-pervogo-goda-zhizni.pdf>.
- Baranov E.A., Tutel'yan V.A., Chumakova O.V., Fisenko A.P., Nikityuk D.B., Namazova-Baranova L.S. et al. *National program for optimizing the feeding of children in the first year of life in the Russian Federation*. Moscow: The Union of Pediatricians of Russia; 2019. 112 p. (In Russ.) Available at: <https://minzdrav.midural.ru/uploads/document/4908/optimizatsii-vskarmivaniya-detey-pervogo-goda-zhizni.pdf>.
- Geppe N.A., Meleshkina A.V., Yablokova E.A., Chebysheva S.N. Достоинства адаптированных смесей на основе козьего молока при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста на искусственном вскармливании. *Лечащий врач*. 2020;(3):43–49. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.72.94.007>.
- Geppe N.A., Meleshkina A.V., Yablokova E.A., Chebysheva S.N. Advantages of adapted goat milk-based formulas for functional disorders of the gastrointestinal tract in young children with artificial feeding. *Lechaschi Vrach*. 2020;(3):43–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.26295/OS.2020.72.94.007>.
- 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. *JPGN*. 2017;65(6):661–666. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001740>.
- Войтова Е.В., Микульчик Н.В. Использование козьего молока и новых формул на его основе в питании детей раннего возраста. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2015;(3):18–37. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-koziego-moloka-i-novyh-formul-na-ego-osnove-v-pitanii-detey-rannego-vozrasta>.
- Voitava E.V., Mikulchik N.V. Use of goat milk and new formulas based on it in nutrition of infants. *International Reviews: Clinical Practice and Health. Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e*. 2015;(3):18–37. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-koziego-moloka-i-novyh-formul-na-ego-osnove-v-pitanii-detey-rannego-vozrasta>.

- koziego-moloka-i-novyh-formul-na-ego-osnove-v-pitanii-detey-rannego-vozrasta.
5. Getaneh G., Mebrat A., Wubie A., Kendie H. Review on Goat Milk Composition and Its Nutritive Value. *J Nutr Health Sci.* 2016;3(4):401. Available at: <http://www.annepublishers.co/full-text/JNH/3401/Review-on-Goat-Milk-Composition-and-its-Nutritive-Value.php>.
 6. Inglingstad R.A., Devold T.G., Eriksen E.K., Holm H., Jacobsen M., Liland K. et al. Comparison of the digestion of caseins and whey proteins in equine, bovine, caprine and human milks by human gastrointestinal enzymes. *Dairy Sci Technol.* 2010;90:549–563. <https://doi.org/10.1051/dst/2010018>.
 7. Locatelli I., Kovacic N., Mrhar A., Bogataj M. Gastric emptying of non-disintegrating solid drug delivery systems in fasted state: relevance to drug dissolution. *Rev Exp Opin Drug Deliv.* 2010;7(8):967–976. <https://doi.org/10.1517/17425247.2010.495982>.
 8. Park W. Goat milk-chemistry and nutrition. In: Park Y.W., Haenlein G.F.W. (eds.). *Handbook of Milk of Non-bovine Mammals*. Oxford, UK: Blackwell Publishing; 2006. <http://doi.org/10.1002/9780470999738.ch3>.
 9. Park Y.W., Juárez M., Ramos M., Haenlein G.F.W. Physico-chemical characteristics of goat and sheep milk. *Small Ruminant Res.* 2007;68(1–2):88–113. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2006.09.013>.
 10. van Leeuwen S.S., te Poele E.M., Chatziioannou A.C., Benjamins E., Haandrikman A., Dijkhuizen L. Goat Milk Oligosaccharides: Their Diversity, Quantity, and Functional Properties in Comparison to Human Milk Oligosaccharides. *J Agric Food Chem.* 2020;68(47):13469–13485. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c03766>.
 11. Chatziioannou A.C., Benjamins E., Pellis L., Haandrikman A., Dijkhuizen L., van Leeuwen S.S. Extraction and Quantitative Analysis of Goat Milk Oligosaccharides: Composition, Variation, Associations, and 2'-FL Variability. *J Agric Food Chem.* 2021;69(28):7851–7862. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c00499>.
 12. Zhou S.J., Sullivan T., Gibson R.A., Lönnerdal B., Prosser C.G., Lowry D., Makrides M. Nutritional adequacy of goat milk infant formulas for term infants: a double blind randomized controlled trial. *Br J Nutr.* 2014;111(9):1641–1651. <https://doi.org/10.1017/S0007114513004212>.
 13. He T., Rombouts W., Einerhand A.W.K., Hortum N., van de Velde F. Gastric protein digestion of goat and cow milk infant formula and human milk under simulated infant conditions. *Int J Food Sci Nutr.* 2022;73(1):1–11. <https://doi.org/10.1080/09637486.2021.1921705>.
 14. Бельмер С.В., Волынец Г.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Корниенко Е.А., Новикова В.П. и др. Проект клинических рекомендаций Российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению функциональных расстройств органов пищеварения у детей. *Вопросы детской диетологии.* 2019;17(6):27–48. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-6-27-48>.
Belmer S.V., Volynets G.V., Gurova M.M., Zvyagin A.A., Kornienko E.A., Novikova V.P. et al. Draft clinical guidelines of the Russian Society of Paediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists on diagnosis and treatment of functional gastrointestinal disorders in children. *Pediatric Nutrition.* 2019;17(6):27–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-6-27-48>.

Информация об авторе:

Гурова Маргарита Михайловна, д.м.н., профессор, кафедра пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми; ведущий научный сотрудник лаборатории «Медико-социальные проблемы в педиатрии», Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; профессор, кафедра педиатрии с курсом детской хирургии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; заведующая отделением абдоминальной патологии с эндоскопией и функциональной диагностикой, Клинико-диагностический центр для детей; 192289, Россия, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, д. 36, корп. 2; itely@mail.ru

Information about the author:

Margarita M. Gurova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a Course of General Child Care; Leading Researcher of the Laboratory of "Medical and Social Problems in Pediatrics", Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; Professor, Department of Pediatrics with the Course of Children's Surgical Diseases, Belgorod State University; 85, Pobedy St., Belgorod, the Belgorod region, 308015, Russia; Head of the Department of Abdominal Pathology with Endoscopy and Functional Diagnostics, Clinical Diagnostic Center for Children; 36, Bldg. 2, Oleko Dundich St., St Petersburg, 192289, Russia; itely@mail.ru

Пандемия COVID-19 и поражение почек у детей: обзор литературы и собственные региональные наблюдения

О.В. Борисова^{1✉}, kaf_di@samsmu.ru, Г.А. Маковецкая¹, Л.И. Мазур¹, Н.М. Бочкарева¹, В.Н. Баринов², О.Н. Яшкина¹, С.А. Колесников¹, С.Н. Решетова¹

¹ Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

² Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина; 443095, Россия, Самара, ул. Ташкентская, д. 159

Резюме

Введение. В настоящее время во всем мире продолжается пандемия коронавирусной инфекции, вызванная вирусом SARS-CoV-2. Данные исследований отечественных и зарубежных авторов свидетельствуют, что почки являются целевым органом для новой инфекции, поражения которых варьируются от протеинурии и гематурии до острого повреждения почек.

Цель исследования – определить частоту и характер поражения почек у детей с подтвержденной коронавирусной инфекцией. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный и проспективный анализ случаев подтвержденной инфекции COVID-19 у детей (n = 441), госпитализированных в Самарскую областную детскую инфекционную больницу с марта 2020 г. по июль 2021 г. У всех пациентов обнаружена РНК SARS-CoV-2 методом одностадийной реакции обратной транскрипции, совмещенной с полимеразной цепной реакцией. Изучены изменения со стороны почек, возникшие у 57 детей. Результаты исследования обработаны с применением программы Statistica 7.0 (StatSoft, США).

Результаты. Вовлечение почек в инфекционный процесс выявлено у каждого 8-го ребенка с COVID-19 (12,9%) чаще в виде изолированного мочевого синдрома, частота выявления которого коррелировала с тяжестью течения коронавирусной инфекции: при тяжелом течении протеинурия определена у 31,6% пациентов, гематурия – у 21%, острое повреждение почек – у 10,5%, диабетическая нефропатия – у 5,3%. Повреждение почек сочеталось с поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов, характеризовалось быстрым восстановлением диуреза и показателей азотемии без проведения специальной почечной терапии. Описан клинический случай дебюта нефротического синдрома, развившегося через 2 нед. после перенесенной коронавирусной инфекции.

Выводы. Дети с COVID-19 требуют проведения мониторинга функции почек для раннего выявления нарушений и их коррекции при необходимости. Пациенты с изолированным мочевым синдромом в острый период нуждаются в длительном наблюдении с целью выявления скрытой почечной патологии.

Ключевые слова: дети, коронавирусная инфекция, поражение почек, нефротический синдром

Для цитирования: Борисова О.В., Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Бочкарева Н.М., Баринов В.Н., Яшкина О.Н., Колесников С.А., Решетова С.Н. Пандемия COVID-19 и поражение почек у детей: обзор литературы и собственные региональные наблюдения. *Медицинский совет.* 2022;16(1):134–141. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-134-141>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

COVID-19 pandemic and kidney disease in children: literature review and own regional observations

Olga V. Borisova^{1✉}, kaf_di@samsmu.ru, Galina A. Makovetskaya¹, Liliya I. Mazur¹, Natalia M. Bochkareva¹, Victor N. Barinov², Olga N. Yashkina¹, Sergey A. Kolesnikov¹, Svetlana N. Reshetova¹

¹ Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

² Seredavin Samara Regional Clinical Hospital; 159, Tashkentskaya St., Samara, 443095, Russia

Abstract

Introduction. Currently, the coronavirus infection pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus continues around the world. Research data from domestic and foreign authors indicate that the kidneys are a target organ for a new infection, lesions vary from proteinuria and hematuria to acute kidney injury.

Aim of the study – to determine the frequency and nature of kidney damage in children with confirmed coronavirus infection.

Materials and methods. A retrospective and prospective analysis of cases of confirmed COVID-19 infection in children (n = 441) admitted to the Samara Regional Children's Infectious Diseases Hospital from March 2020 to July 2021 was carried out. SARS-CoV-2 RNA was detected in all patients by a one-step reverse transcription reaction combined with a polymerase chain reaction. The changes in the kidneys that occurred in 57 children were studied. The research results were processed using the Statistica 7.0 software (StatSoft, USA).

Results. The involvement of the kidneys in the infectious process was detected in every 8 children with COVID-19 (12.9%), more often in the form of isolated urinary syndrome, the detection rate of which correlated with the severity of the course of corona-

virus infection: in severe cases, proteinuria was detected in 31.6% of patients, hematuria – in 21%, acute kidney injury – in 10.5%, diabetic nephropathy – in 5.3%. Kidney damage was combined with damage to the respiratory and gastrointestinal tract, characterized by rapid recovery of urine output and azotemia parameters without special renal therapy. A clinical case of the onset of nephrotic syndrome that developed 2 weeks after suffering a coronavirus infection is described.

Conclusions. Children with COVID-19 require kidney function monitoring for early detection and correction in case of impairment. Patients with isolated urinary syndrome in the acute period require long-term observation in order to detect latent renal pathology.

Keywords: children, coronavirus infection, kidney damage, nephrotic syndrome

For citation: Borisova O.V., Makovetskaya G.A., Mazur L.I., Bochkareva N.M., Barinov V.N., Yashkina O.N., Kolesnikov S.A., Reshetova S.N. Covid-19 pandemic and kidney disease in children: literature review and own regional observations. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(1):134–141. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-134-141>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции, начавшаяся в декабре 2019 г., определяется сегодня как одна из самых тяжелых пандемических болезней, которая коснулась всех поколений взрослых и детей [1–3]. Z.N. Hatmi на основании систематического обзора, проведенного в 2021 г., считает, что вирус SARS-CoV-2 способствует поражению многих органов у взрослых и детей: кровеносных сосудов, легких, сердца, почек, печени, глаз [1].

Обзор литературы

Поражения почек при COVID-19 нередко встречаются у взрослых пациентов и варьируются от протеинурии и гематурии до острого повреждения почек (ОПП). Первые исследования в этом направлении, проведенные в Китае, показали частоту выявления ОПП у взрослых пациентов до 29% [4–7]. По данным I. Cheruiyot et al., полученным в результате проведения исследования в 2020 г., ОПП связано с худшим прогнозом [8]. Е.С. Столяревич и др. в 2020 г. провели клинические и морфологические сопоставления проявления почечной патологии у 220 взрослых пациентов, умерших от COVID-19 [9]. Морфологическим субстратом ОПП в большинстве случаев было острое повреждение канальцевого эпителия, венозное полнокровие органа (более чем у половины больных), а также наличие тромботических микроангиопатий. Многими авторами подчеркивается, что инфекция COVID-19 может усложнить лечение, уход и повысить смертность у людей с основным заболеванием почек [6, 7].

Мало что известно о распространенности и патогенезе ОПП у детей, заболевших коронавирусной инфекцией [10]. Свой взгляд на особенности ОПП и на проведение заместительной почечной терапии (ЗПТ) у детей с COVID-19 высказали специалисты секции нефрологии и интенсивной терапии Европейского общества педиатрической и неонатальной интенсивной терапии [11]. Обезвоживание, вероятно, является первым пусковым механизмом, и поэтому следует уделять внимание жидкостному режиму. ЗПТ становится основным методом, в т. ч. у детей, у которых применяется и перитонеальный диализ с жестким контролем жидкостных и метаболических нарушений. A. Basaalely et al. в работе, проведенной в 2021 г., сообщают о результатах проспективного исследова-

ния проживающих в эпицентре вспышки COVID-19 детей, которые поступали на лечение в 4 Нью-Йоркских госпиталя в течение 5 месяцев 2020 г. (март–август) [12]. Контингент детей был разнообразен по расе, этнической принадлежности и социально-экономическим условиям. В исследование были включены 152 пациента с острым COVID-19 и 55 детей с ассоциированным с коронавирусной инфекцией системным мультивоспалительным синдромом. ОПП в когорте развилась у 11,8%, в т. ч. у 8 детей (8,2%) с острым COVID-19 и у 10 детей (18,2%) из 2-й группы. В полученной математической модели повреждение почек было ассоциировано с низким альбумином в сыворотке крови, лейкоцитозом, а также низким уровнем кальция, приводящем к вторичному снижению проницаемости клеток. Более низкий уровень альбумина в сыворотке может сыграть роль в пуске воспалительного каскада [12].

У пациентов с мультивоспалительным синдромом и ОПП отмечен высокий уровень систолической дисфункции. Снижение внутрисосудистого объема и последующий кардиогенный шок тоже могут способствовать развитию ОПП. Дети с ОПП имели более длительную госпитализацию (в среднем на 8,4 дня) [12].

J.A. Kari et al. провели многоцентровое ретроспективное исследование, осуществленное в 2021 г., в которое были включены дети с подтвержденной инфекцией COVID-19. Диагноз ОПП был выставлен пациентам в соответствии с критериями KDIGO. Из 89 включенных детей у 19 (21%) развилось ОПП, при этом 1-я стадия – у 52,6%. Мультивоспалительный синдром был отмечен чаще у детей с ОПП, по сравнению с детьми с нормальной функцией почек (15% против 1,5%). ОПП не потребовало ЗПТ, однако остаточная почечная недостаточность наблюдалась при выписке у 9% пациентов. На это повлияли сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия, гипоксия, сердечная недостаточность [13].

По данным ретроспективного обсервационного исследования 238 детей с коронавирусной инфекцией, частота ОПП составила 1,8% [14]. Исследование проводилось в детской больнице Ухани на ранних стадиях пандемии с 24 января по 20 марта 2020 г. Из всех случаев COVID-19 только трое детей были с ОПП и нуждались в лечении в условиях отделения интенсивной терапии. У двух пациентов была продroma в виде желудочно-

кишечных симптомов. У всех больных с ОПП отмечено увеличение ИЛ-16 и активация комплемента. Все трое прошли курс плазмафереза и непрерывную ЗПТ. Исходы заболевания были следующими: один ребенок полностью выздоровел, у одного пациента отмечены остаточные нарушения функции почек и одного ребенка спасти не удалось из-за критического состояния [14].

Частота ОПП у детей при коронавирусной инфекции различна в разных странах. Согласно данным исследователей в Великобритании, ОПП у детей с COVID-19 развилось в 21% случаев, в Саудовской Аравии – в 29% случаев [13, 15]. В предварительном отчете многоцентрового исследования по оценке ОПП у 106 детей с коронавирусной инфекцией, пролеченных в 32 американских центрах, частота ОПП составила 44% [16]. Таким образом, в педиатрических исследованиях новой коронавирусной инфекции частоту ОПП оценивают от 1,3% до 44,0%.

Патогенез заболеваний почек у детей представлен A.C.S. Silva et al. в исследовании, проведенном в 2020 г., как взаимодействие SARS-CoV-2 с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС). В обзоре характеризуется роль РААС при заболеваниях почек, включая артериальную гипертензию, гломерулярные болезни, САКУТ-синдром, хроническую болезнь почек (ХБП) и др. [17]. Уже доказано, что почки являются органами с высокой уязвимостью при коронавирусной инфекции: вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки организма-хозяина, используя ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) [18]. Вирус заражает хозяина, связываясь с рецепторами ACE2 из-за наличия данных рецепторов в почках и пищеварительном тракте. В результате могут произойти одновременно острые состояния в почках и проблемы пищеварения. Происходит нарушение водно-электролитного баланса, особенно у детей, что надо учитывать в контроле терапии пациента [19]. Вирус SARS-CoV-2 может оказывать прямое цитопатическое действие на почки [20]. Это доказано обнаружением фрагментов коронавируса методом ПЦР в моче пациентов с COVID-19 [21].

По данным J.B. Cohen et al., представленным в работе, опубликованной в 2021 г., в первые месяцы пандемии COVID-19 возникла гипотеза о том, что фармакологические ингибиторы РААС могут увеличить тяжесть инфекции [22]. Однако контраргументы указали на доказательство потенциально защитных эффектов блокады ACE2 в отношении острого повреждения легких, а также на значительные риски от прекращения приема этих широко используемых лекарств при данном заболевании. Согласно результатам работы D.L. Edmonston et al., проведенной в 2020 г., гипертензия является фактором риска для людей, больных COVID-19 [23]. Рассматривая внереспираторные проявления коронавирусной инфекции, C.C. Lai et al. в исследовании, осуществленном в 2020 г., представили диапазон клинических симптомов для проведения дифференциальной диагностики и прогноза. Такие осложнения, как ОПП, а также поражение сердца, нарушение свертывания крови и тромботические осложнения связаны с плохим прогнозом [24].

Современное лечение COVID-19 при наличии ОПП включает общее и поддерживающее лечение, а также проведение ЗПТ. В настоящее время не существует эффективной противовирусной терапии. Пациенты с подтвержденной инфекцией COVID-19 должны соблюдать постельный режим, им необходимо обеспечить нутритивную поддержку, сохранение адекватного водного статуса, артериального давления и оксигенации. Другие меры включают профилактику и лечение осложнений путем обеспечения органной поддержки, сохранения гемодинамической стабильности и предотвращения вторичной инфекции.

Инфекция COVID-19 влечет за собой особые проблемы для диализных пациентов. Пациенты с уремией особенно уязвимы. Китайское и Тайваньское общества нефрологов, Международная ассоциация нефрологов (ISN) разработали рекомендации для диализных отделений во время вспышки COVID-19 [25]. Консенсусные рекомендации по уходу за детьми, получающими хронический диализ в связи с пандемией коронавирусной инфекции, представили Q. Shen et al. в проведенном в 2020 г. исследовании [26]. Авторы отмечают, что дети с ХБП 5-й стадии особо подвержены опасности заражения COVID-19. Был предложен набор рекомендаций по профилактике и контролю тяжелого респираторного синдрома при коронавирусной инфекции в центрах педиатрического гемодиализа и в условиях домашнего гемодиализа, которые основаны на эпидемиологических особенностях вируса, факторах восприимчивости, а также стратегиях профилактики и контроля [27].

В литературе имеются единичные публикации о связи между новой инфекцией и нефротическим синдромом (НС) у детей. Так, описан рецидив НС у мальчика 3-х лет с COVID-19 [28]. Лечение преднизолоном в дозировке 2 мг/кг вызвало полную клинико-лабораторную ремиссию, однако при снижении дозы препарата развился тяжелый респираторный синдром, снова появились периорбитальные отеки, протеинурия. Доза преднизолона была увеличена до 2 мг/кг в сутки, что способствовало ремиссии НС. Другими авторами описан дебют НС у 15-летнего мальчика, у которого был позитивный тест на COVID-19 [29]. И.М. Каганцов и др. в научной работе, опубликованной в 2021 г., представили описание клинического наблюдения инфаркта почки у девочки 17 лет с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции [30].

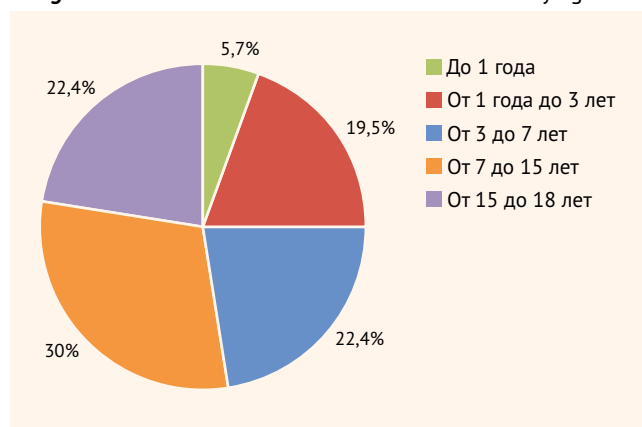
Опираясь на данные вышеупомянутых исследователей, мы оценили частоту и характер поражения почек у детей Самарского региона с подтвержденной инфекцией COVID-19 (U 07.1).

Цель исследования – определить частоту и характер поражения почек у детей с подтвержденной коронавирусной инфекцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проводилось ретроспективное и проспективное исследование с марта 2020 г. по июль 2021 г. (17 мес.). С начала пандемии в ГБУЗ «Самарская областная детская инфекционная больница» был госпитализирован

● **Рисунок 1.** Распределение детей с COVID-19 по возрасту
● **Figure 1.** Distribution of children with COVID-19 by age



441 ребенок в возрасте от 3 нед. до 18 лет включительно, средний возраст детей составил 8,2 [5,7; 13,5] лет. Среди обследованных пациентов было 218 мальчиков (49,4%) и 223 девочки (50,6%).

Всем детям проводили общеклинические анализы крови и мочи (автоанализатор Mindray BC-3600), биохимический анализ крови (автоанализатор Olympus AU680). По показаниям исследовали коагулограмму, измеряли суточную протеинурию, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по методу Schwartz с учетом возраста:

■ у детей до 2 лет: СКФ = $40 \times \text{длина тела (см)} / \text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}$;

■ у пациентов старше 2 лет: СКФ = $k \times \text{длина тела (см)} \times 80 / \text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}$, где $k = 0,55$ (у детей от 2 до 12 лет), $k = 0,55$ (для девушек от 13 до 18 лет), $k = 0,77$ (для юношей от 13 до 18 лет).

У всех детей в мазках из рото- и носоглотки определяли РНК SARS-CoV-2 методом одностадийной реакции обратной транскриптации, совмещенной с полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в режиме реального времени, с помощью набора реагентов «ПЦР-PB-2019-nCoV».

Из инструментальных методов по показаниям применяли ультразвуковое исследование грудной и брюшной полостей (аппарат «SonoScape»), компьютерную томографию (КТ) легких (аппарат «Siemens Definition AS 128»).

Статистическую обработку числового материала проводили с использованием статистического пакета Statistica 7.0 (StatSoft, США). Для оценки различий показателей применяли критерий χ^2 Пирсона. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение пациентов по возрасту за все время наблюдения представлено на *рис. 1*.

В 2020 г. в стационаре было пролечено 276 детей с коронавирусной инфекцией, в 2021 г. (до 31.07.2021 г.) – 165 пациентов. Возрастное распределение по годам (2020 г., 2021 г.) указано на *рис. 2*.

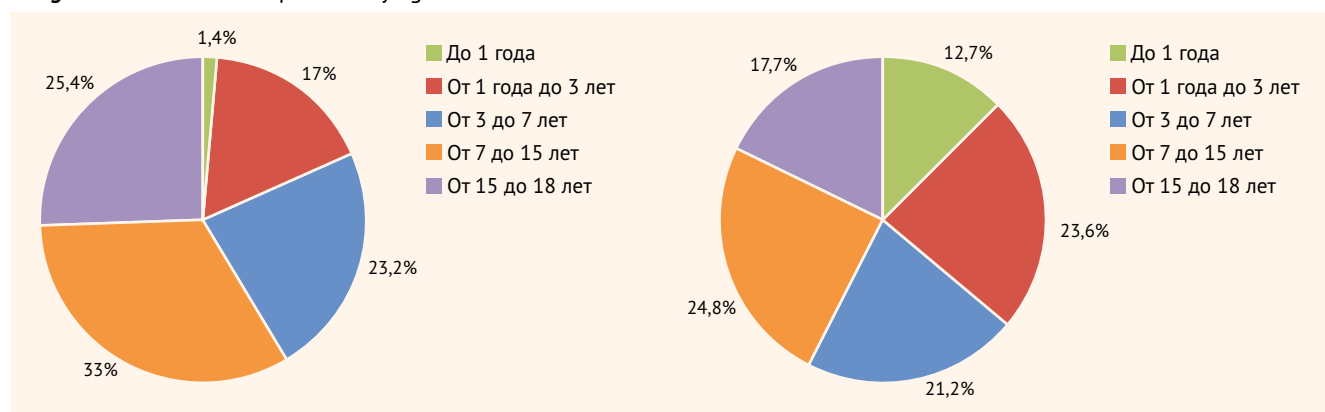
Согласно полученным данным, в 2021 г. чаще были госпитализированы дети до года – 12,7% (в 9 раз чаще, по сравнению с предыдущим годом) и пациенты от 1 года до 3 лет – 23,6% (в 1,4 раза чаще).

Спектр клинических проявлений COVID-19 варьировался от случаев с легким течением до тяжелых вариантов. У большинства детей (278 человек, 63,0%) заболевание протекало в легкой форме, в 144 случаях (32,7%) – в среднетяжелой. У 19 детей (4,3%) по данным КТ отмечено тяжелое течение инфекции со значительным объемом поражения легких (50–75%). Крайне тяжелых форм и летальных исходов не было. Мы также сравнили тяжесть течения COVID-19 у госпитализированных пациентов в 2020 г. и в 2021 г. В 2020 г. в детском инфекционном стационаре дети с тяжелой формой коронавирусной инфекции составляли 2,5%, тогда как за 7 мес. 2021 г. – 7,3%.

Наиболее частыми симптомами заболевания у детей было повышение температуры (100%), непродуктивный кашель (63,9%), боль в горле (60%), заложенность носа (24%), признаки интоксикации (слабость, тошнота, миалгии) (27,9%), симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (5,9%).

Среди сопутствующих заболеваний у госпитализированных пациентов почечная патология не выявлена (*рис. 3*). У 7 детей (1,6%) был сахарный диабет, у 3 пациентов периодически выявлялась микроальбуминурия (стадия начинающейся диабетической нефропатии) без нарушения функционального состояния почек.

● **Рисунок 2.** Распределение пациентов по возрасту в 2020 и в 2021 гг.
● **Figure 2.** Distribution of patients by age in 2020 and 2021



● **Рисунок 3.** Сопутствующие заболевания у детей с коронавирусной инфекцией (в абс.)

● **Figure 3.** Concomitant diseases in children with coronavirus infection (in abs.)



Изменения со стороны почек у детей, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, определены в 57 случаях (12,9%). Выявлены следующие поражения: недифференцированный мочевого синдром ($n = 55$) – 96,5%, ОПП ($n = 2$) – 3,5%.

Наиболее частым вариантом поражения почек при COVID-19 у детей был недифференцированный мочевого синдром. Под мочевым синдромом мы понимали изменения в анализах мочи, проявляющиеся протеинурией, гематурией, лейкоцитурией, цилиндрурией, изменениями солевого состава мочевого осадка, учитывали нарушения в мочеотделении (изменения количества мочи, частоты и ритма мочеиспускания) [31]. При этом чаще отмечен транзиторный тип нарушений: 1–2-х кратные изменения в анализах мочи с последующей нормализацией, реже – персистирующие изменения, которые появлялись вновь. При этом клиника ренальных и экстраренальных нарушений не была выявлена.

Ведущее место занимала протеинурия, которую мы оценили как преренальную, заболевание диагностировано у 36 детей (8,2%). Протеинурия расценивалась как минимальная (до 1 г/л/сут) и носила у большинства пациентов транзиторный характер на фоне лихорадки выше 38°C (вследствие усиления катаболических процессов). Средний уровень протеинурии составил 0,325 [0,130; 0,550] г/л/сут.

У 2 детей старше 15 лет с сопутствующим сахарным диабетом выявлена умеренная протеинурия (до 3 г/л/сут) как проявление диабетической нефропатии. У одного ребенка с сахарным диабетом коронавирусная инфекция была тяжелой формы, диабетическая нефропатия сопровождалась артериальной гипертензией и снижением СКФ до 62 мл/мин/1,73 м².

По данным ряда авторов, протеинурия может возникнуть вследствие прямого повреждения подоцитов в результате экспрессии ACE2 [20, 32]. Протеинурия, по нашим данным, коррелировала с тяжестью коронавирусной инфекции, при среднетяжелом течении встречалась в 7,5 раза чаще, а при тяжелом – в 14 раз чаще, по сравнению с легким вариантом ($p < 0,01$).

Реже была отмечена гематурия – у 16 детей (3,6%), которая чаще сочеталась с протеинурией – 11 пациентов (2,5%). Согласно исследованиям, проведенным на взрослых пациентах М.А. Martinez-Rojas et al. в 2020 г., наличие гематурии выявлено у 20% больных, инфицированных COVID-19. Авторы расценивают данный симптом как следствие эндотелиита, приводящего к коагулопатии, и связывают гематурию с тяжелым течением коронавирусной инфекции [20, 33]. В нашем исследовании мы также отметили связь возникновения гематурии с тяжестью заболевания. При тяжелом варианте COVID-19 гематурия возникала у 21% пациентов ($p < 0,01$).

У 12 детей (2,7%) выявлена лейкоцитурия. У 10 пациентов абактериальная лейкоцитурия сочеталась с низкой гематурией, минимальной протеинурией и кристаллурией, что было определено как дисметаболические нарушения. Чаще это были пациенты с легким течением болезни.

У всех 55 детей изменения в анализах мочи были кратковременными, быстро нормализовались и отсутствовали при выписке из стационара.

ОПП 1-й стадии выявлено у 2 детей с тяжелым течением COVID-19 (0,45% среди всех пациентов, 10,5% среди тяжелых больных). Критерии ОПП определялись в соответствии с рекомендациями KDIGO, 2012 г.: 1 стадия – увеличение уровня сывороточного креатинина $\geq 0,3$ мл/дл (26,4 мкмоль/л) в течение 48 часов, снижение объема мочи $< 0,5$ мл/кг/час в течение более 6 ч. У обоих пациентов отмечена азотемия, умеренное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – до 72 и 57 мл/мин/1,73 м². Однако быстро восстановились диурез и показатели азотемии без проведения специальной почечной терапии. Ряд авторов считают, что появление клиники ОПП при COVID-19 коррелирует с плохим прогнозом выживаемости взрослых пациентов [34]. Другие исследователи считают временное нарушение функции почек вторичной травмой, возникающей на фоне гипоксии при коронавирусной инфекции [35].

Клинический случай 1

Мальчик, 2 года, был доставлен в инфекционный стационар с жалобами на повышение температуры до 39 °C, кашель, насморк, двукратную рвоту, головную боль. Ребенок был госпитализирован из очага COVID-19 в семье. Мальчик от 4-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, кольпита, от первых преждевременных родов, массой 2350 г и ростом 48 см. Со слов матери часто болел ОРВИ. При поступлении его состояние было расценено как тяжелое, была отмечена бледность кожных покровов, небольшая пастозность век, гиперемия слизистых ротоглотки, ЧД – 36–44 в мин, ЧСС – 128–132 в мин, АД – 100 и 70 мм рт. ст. КТ грудной клетки выявила многочисленные участки понижения пневматизации легочной

● **Таблица.** Частота повреждения почек у детей с COVID-19 в зависимости от тяжести течения заболевания

● **Table.** Frequency of kidney damage in children with COVID-19, depending on the severity of the disease

Вид повреждения почек	Тяжесть течения COVID-19			с2, р
	Легкая (n = 278)	Среднетяжелая (n = 144)	Тяжелая (n = 19)	
недифференцированный почечный синдром (n = 55)	15 (5,4%)	34 (23,6%)	6 (31,6%)	4,55 <0,05*
протеинурия (n = 36)	6 (2,2%)	24 (16,7%)	6 (31,6%)	5,82 <0,01*
гематурия (n = 16)	1 (0,4%)	11 (7,6%)	4 (21,0%)	7,33 <0,01*
лейкоцитурия (n = 12)	10 (3,6%)	2 (1,4%)	0	0,04 >0,5
диабетическая нефропатия (n = 2)	0	1 (0,7%)	1 (5,3%)	4,21 <0,05*
ОПП (n = 2)	0	0	2 (10,5%)	

* достоверность при $p < 0,05$

ткани по типу «матового стекла», объем поражения составил 60–65%. Мазок из носо- и ротоглотки на РНК вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР был положительным.

На вторые сутки госпитализации появился частый жидкий стул, многократная рвота. За сутки получено 250 мл мочи. На 3-й день в общем анализе мочи определена значительная протеинурия – 5,5 г/л, большое количество лейкоцитов, эритроцитов, гиалиновые и зернистые цилиндры. В общем анализе крови выявлен лейкоцитоз $18,6 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг лейкоформулы влево, анемия ($\text{Эр } 2,4 \times 10^{12}/\text{л}$, $\text{Hb } 75 \text{ г/л}$), умеренная тромбоцитопения ($125 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ – 45 мм/ч. Гемолитико-уремический синдром при этом был исключен. В биохимическом анализе крови определена азотемия (мочевина 12,8 ммоль/л, креатинин 232 мкмоль/л), умеренное повышение АЛТ (52 Ед/л), С-реактивный белок (20,5 мг/л). Диурез составил $<0,3 \text{ мл/кг/час}$.

В связи с развитием ОПП пациент был переведен в отделение интенсивной терапии инфекционного стационара, где получал этиотропную терапию (противовирусную и антибактериальную), диуретики, контролируемую инфузионную терапию, коррекцию нарушений гомеостаза. На 5-е сутки диурез составил 0,7 мл/кг/час, функции почек полностью восстановились к концу первой недели болезни. ЗПТ не потребовалось. Ребенок был выписан на 16-е сутки.

Таким образом, у мальчика на фоне тяжелого течения коронавирусной инфекции с поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов постепенно развилась анурия. Быстрый положительный ответ на проводимую терапию является достоверным положительным прогностическим показателем.

ОПП у детей встречается значительно реже, по сравнению со взрослыми пациентами (20–40% реанимационных больных), по данным разных авторов [5, 7]. ОПП у взрослых пациентов рассматривается как маркер полиорганной недостаточности и тяжести заболевания. В наших наблюдениях ОПП развилась у 10,5% детей

с тяжелым течением COVID-19. Частота повреждения почек в остром периоде коронавирусной инфекции представлена в *табл.*

Таким образом, вовлечение почек в инфекционный процесс выявлено у каждого 8-го ребенка с COVID-19 чаще в виде недифференцированного почечного синдрома, частота выявления которого коррелировала с тяжестью течения коронавирусной инфекции: при тяжелом течении протеинурия определена у 31,6% пациентов, гематурия – у 21%, ОПП – у 10,5%, диабетическая нефропатия – у 5,3%.

Уже после выписки из стационара мы наблюдали ребенка с НС, развившемся после перенесенной коронавирусной инфекции. Известно, что респираторно-вирусные инфекции, в т.ч. грипп, аденовирус и др., а также персистенция респираторного вируса, могут способствовать как развитию НС, так и его обострению. Этому способствует и генетическая предрасположенность, которая нередко обнаруживается у детей с НС [36].

Клинический случай 2

Девочка в возрасте 1,5 лет из семейного очага COVID-19, отец и мать ребенка перенесли вирусную пневмонию. Ребенок от 2-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания и артериальной гипертензией у матери. Вес при рождении – 2750 г, рост – 52 см. У отца девочки хроническая болезнь почек, 3-я стадия, хронический пиелонефрит. Ребенок находился на грудном вскармливании, до 1,5 лет не болела респираторными заболеваниями.

Поступила в ГБУЗ «Самарская областная детская инфекционная больница» на 4-е сутки болезни с жалобами на затруднение дыхания, кашель, жидкий стул, однократную рвоту, повышение температуры до 39°C . При исследовании мазков из ротоглотки выделена РНК SARS-CoV-2. По данным КТ определена двусторонняя пневмония с поражением легких в объеме 30–35%. На 5-й день госпитализации выявлена значительная протеинурия – 4,5 г/л/сут, кратковременная азотемия – повышение уровня мочевины до 10,6 ммоль/л. Изменения в моче были однократными, азотемия быстро купировалась. Девочка была выписана через 14 дней, анализы мочи были без изменений. Через 2 нед. после выписки у ребенка ухудшается самочувствие, появляется вялость, слабость, отеки на голенях и стопах, на лице. Ребенок был госпитализирован в отделение нефрологии. У девочки развивается полная картина НС: выраженные отеки, протеинурия (до 8 г/л/сут), гипоальбуминемия (25 г/л), диспротеинемия, гиперлипидемия.

Ультразвуковая картина органов брюшной полости включала признаки полисерозита, увеличение почек в размерах, повышение эхогенности коркового слоя, обеднение васкуляризации в подкапсульной области почек.

Курс терапии преднизолоном в дозе 2 мг/кг в течение 6 нед. дал эффект. Диагноз – вторичный нефротический синдром, стероидчувствительный вариант, стадия клинико-лабораторной ремиссии. Ограничение концентрационной функции почек. В настоящее время девочка наблюдается в Самарском нефрологическом центре.

Таким образом, по данным отечественных и зарубежных авторов и согласно нашим собственным наблюдениям, инфекция COVID-19 вызывает повреждения почек у детей. Согласно проведенному анализу, у 12,5% детей встречается изолированный мочево-й синдром, который нередко представляет значительные трудности при обследовании пациента с COVID-19. Это могут быть большие со скрытой почечной патологией, требующие длительного наблюдения. Частота развития ОПП, по данным разных авторов, колеблется от 1,3% до 44%. ОПП развивается уже при поступлении в госпиталь и нередко разрешается перед выпиской. Как и у взрослых пациентов, у детей с ОПП отмечены более высокие маркеры воспаления (лейкоцитоз и высокий уровень С-реактивного белка, низкий уровень сывороточного альбумина). ОПП ассоциируется с повышенной заболеваемостью и смертностью, а также с остаточной почечной недостаточностью при выписке. Ключ к успешному лечению ОПП у детей – гибкое использование ресурсов, понимание методов диализа и командная работа. По данным наших исследований, ОПП развилось у 10,5% детей с тяжелым течением коронавирусной инфекции, функциональное состояние почек восстановилось без проведения ЗПТ. В различных публикациях подчеркиваются пробелы в знаниях и необходимость дальнейших исследований с включением детской когорты с инфекцией COVID-19.

ВЫВОДЫ

Поражение почек при коронавирусной инфекции, согласно нашим наблюдениям, отмечено в 12,9% в остром периоде заболевания (у каждого 8-го ребенка). При этом преобладал изолированный мочево-й синдром (транзиторная протеинурия, гематурия), частота возникновения которого зависела от тяжести COVID-19: при тяжелом течении протеинурия отмечена у 31,6% пациентов, гематурия – у 21,0%. Частота развития ОПП среди детей с тяжелым течением заболевания составляла 10,5%, повреждение почек характеризовалось достаточно быстрым восстановлением диуреза и показателей азотемии без проведения специальной почечной терапии.

Дети с респираторными симптомами COVID-19 требуют проведения мониторинга функции почек с целью раннего выявления и коррекции в случае ее нарушения. Пациенты с изолированным мочево-м синдромом в острый период нуждаются в длительном наблюдении с целью выявления скрытой почечной патологии. Также требует дальнейшего изучения анализ клинических проявлений и возможных осложнений COVID-19 у пациентов детского возраста.



Поступила / Received 11.08.2021

Поступила после рецензирования / Revised 08.11.2021

Принята в печать / Accepted 10.11.2021

Список литературы / References

- Hatmi Z.N. A Systematic Review of Systematic Reviews on the COVID-19 Pandemic. *SN Compr Clin Med*. 2021;3:419–436. <https://doi.org/10.1007/s42399-021-00749-y>.
- Golden T.N., Simmons R.A. Maternal and neonatal response to COVID-19. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;319(2):e315–e319. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00287.2020>.
- Горелов А.В., Николаева С.В., Акимкин В.Г. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: особенности течения у детей в Российской Федерации. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2020;99(6):57–62. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-57-62>.
- Gorelov A.V., Nikolaeva S.V., Akimkin V.G. New coronavirus infection COVID-19: features of the course in children in the Russian Federation. *Pediatrics*. 2020;99(6):57–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-57-62>.
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M., Wang Z., Dong L. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97(5):829–838. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>.
- Han X., Ye Q. Kidney involvement in COVID-19 and its treatments. *J Med Virol*. 2021;93(3):1387–1395. <https://doi.org/10.1002/jmv.26653>.
- Nadim M.K., Forni L.G., Mehta R.L., Connor M.Jr., Liu K.D., Ostermann M. et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(12):747–764. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00356-5>.
- Cheruiyot I., Henry B., Lippi G., Kipkorir V., Ngure B., Munguti J., Misiani M. Acute Kidney Injury is Associated with Worse Prognosis In COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Biomed*. 2020;91(3):e2020029. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i3.10222>.
- Столяревич Е.С., Фролова Н.Ф., Артюхина Л.Ю., Варьясин В.В. Поражение почек при Covid-19: клинические и морфологические проявления почечной патологии у 220 пациентов, умерших от Covid-19. *Нефрология и диализ*. 2021;23(3):255–436. <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2021-3-379-389>.
- Stolyarevich E.S., Frolova N.F., Artyuhina L.Yu., Varyasin V.V. Kidney damage in Covid-19: clinical and morphological manifestations of renal pathology in 220 patients who died from Covid-19. *Nephrology and Dialysis*. 2021;23(3):255–436. (In Russ.) <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2021-3-379-389>.
- Deep A., Bansal M., Ricci Z. Acute Kidney Injury and Special Considerations during Renal Replacement Therapy in Children with Coronavirus Disease-19: Perspective from the Critical Care Nephrology Section of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care. *Blood Purif*. 2021;50(2):150–160. <https://doi.org/10.1159/000509677>.
- Ort M., Dingemans J., van den Anker J., Kaufmann P. Treatment of Rare Inflammatory Kidney Diseases: Drugs Targeting the Terminal Complement Pathway. *Front Immunol*. 2020;11:599417. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.599417>.
- Basaalely A., Gurusinge S., Schneider J., Shah S.S., Siegel L.B., Pollack G. et al. Acute Kidney injury in pediatric patients hospitalized with acute COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Kidney Int*. 2021;100(1):138–145. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.02.026>.
- Kari J.A., Shalaby M.A., Albanna A.S., Alahmadi T.S., Alherbish T.S., Alhasan K.A. Acute kidney injury in children with COVID-19: a retrospective study. *BMS Nephrology*. 2021;22(1):202. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02389-9>.
- Wang X., Chen X., Tang F., Luo W., Fang J., Qi C., Sun H. et al. Be aware of acute kidney injury in critically ill children with COVID-19. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(1):163–169. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04715-z>.
- Stewart D.J., Hartley J.C., Johnson M., Marks S.D., Pré P., Stojanovic J. Renal dysfunction in hospitalised children with COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(8):e28–e29. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30178-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30178-4).
- Baradaran A., Malek A., Moazzen N., Shaye Z.A. COVID-19 Associated Multisystem Inflammatory Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2020;19(6):570–588. <https://doi.org/10.18502/ijai.v19i6.4927>.
- Silva A.C.S., Lanza K., Palmeira V.A., Costa L.B., Flynn J.T. 2020 update on the renin-angiotensin-aldosterone system in pediatric kidney disease and its interactions with coronavirus. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(6):1407–1426. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04759-1>.
- Sparks M.A., South A.M., Badley A.D., Baker-Smith C.M., Battie D., Bozkurt B. et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, COVID-19, and the Renin-Angiotensin System. Pressing Needs and Best Research Practices. *Hypertension*. 2020;76(5):1350–1367. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15948>.
- Pourfidoni M., Abbasnia S.M., Shafaei F., Razaviyan J., Heidari-Soureshjani R. Fluid and Electrolyte Disturbances in COVID-19 and Their Complications. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6667047. <https://doi.org/10.1155/2021/6667047>.
- Кульченко Н.Г. Эпидемиология болезней почек у пациентов с COVID-19. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2020;7(3):74–82. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-3-7>.

- Kulchenko N.G. Epidemiology of kidney disease in COVID-19 patients. *Research and Practical Medicine Journal*. 2020;7(3):74–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-3-7>.
21. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
 22. Cohen J.B., South A.M., Shaltout H.A., Sinclair M.R., Sparks M.A. Renin-angiotensin system blockade in the COVID-19 pandemic. *Clin Kidney J*. 2021;14(Suppl 1):i48–i59. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab026>.
 23. Edmonston D.L., South A.M., Sparks M.A., Cohen J.B. Coronavirus Disease 2019 and Hypertension: The Role of Angiotensin-Converting Enzyme 2 and the Renin-Angiotensin System. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020;27(5):404–411. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2020.07.002>.
 24. Lai C.C., Ko W.C., Lee P.I., Jean S.S., Hsueh P.R. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(2):106024. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106024>.
 25. Palevsky P.M., Radhakrishnan J., Townsend R.R. COVID-19: Issues related to acute kidney injury, glomerular disease, and hypertension. UpToDate, Inc.; 2021. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-issues-related-to-acute-kidney-injury-glomerular-disease-and-hypertension/print>.
 26. Shen Q., Wang M., Che R., Li Q., Zhou J., Wang F. et al. Consensus recommendations for the care of children receiving chronic dialysis in association with the COVID-19 epidemic. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(7):1351–1357. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04555-x>.
 27. Lew S.Q., Wallace E.L., Srivatsana V., Warady B.A., Watnick S., Hood J. et al. Telehealth for Home Dialysis in COVID-19 and Beyond: A Perspective From the American Society of Nephrology COVID-19 Home Dialysis Subcommittee. *Am J Kidney Dis*. 2021;77(1):142–148. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.09.005>.
 28. Enia T., Morimoto Y., Oshima R., Myazaki K., Miyazawa T., Okada M., Sugimoto K. Nephrotic syndrome relapse in a boy with COVID-19. *CEN Case Rep*. 2021;10(3):431–434. <https://doi.org/10.1007/s13730-021-00587-w>.
 29. Alvarado A., Franceschi G., Resplandor E., Sumba J., Orta N. COVID-19 associated with onset nephrotic Syndrome in a pediatric patient: consider or related conditions? *Pediatr Nephrol*. 2021;36(1):205–207. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04724-y>.
 30. Коганцов И.М., Сизонов В.В., Шелегин Р.В., Сварич В.Г. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), ассоциированная с инфарктом почки у 17-летнего ребенка. *Урология*. 2021;(1):84–88. <https://doi.org/10.18565/urology.2021.1.84-88>.
 31. Коганцов И.М., Сизонов В.В., Шелегин Р.В., Сварич В.Г. New coronavirus infection (COVID-19) associated with kidney infarction in a seven-year-old child. *Urologiya*. 2021;(1):84–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2021.1.84-88>.
 32. Гасилина Е.С., Борисова О.В., Санталова Г.В. Роль инфекций в формировании хронической болезни почек у детей. *Практическая медицина*. 2012;1(56):7–12. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17335412>.
 33. Gasilina E.S., Borisova O.V., Santalova G.V. The role of infections in the formation of chronic kidney disease in children. *Practical Medicine*. 2012;1(56):7–12. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17335412>.
 34. Pan X.-W., Xu D., Zhang H., Zhou W., Wang L.-H., Cui X.-G. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1114–1116. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06026-1>.
 35. Martinez-Rojas M.A., Vega-Vega O., Bobadilla N.A. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020;318(6):F1454–F1462. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00160.2020>.
 36. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
 37. Wang L., Li X., Chen H., Yan S., Li D., Li Y., Gong Z. Coronavirus Disease 19 Infection Does Not Result in Acute Kidney Injury: An Analysis of 116 Hospitalized Patients from Wuhan, China. *Am J Nephrol*. 2020;51(5):343–348. <https://doi.org/10.1159/000507471>.
 38. Zhang X., Wang Z., Dong I., Guo Y., Wu J., Zhai S. New insight into the pathogenesis of minimal change nephrotic syndrome: Role of the persistence of respiratory tract virus in immune disorders. *Autoimmun Rev*. 2016;15(7):632–637. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.02.007>.

Информация об авторах:

Борисова Ольга Вячеславовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекций, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0003-1430-6708>; kaf_di@samsmu.ru

Маковецкая Галина Андреевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0003-3934-8699>; kaf_gped@samsmu.ru

Мазур Лилия Ильинична, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-4373-0703>

Бочкарева Наталия Михайловна, к.м.н., доцент кафедры детских инфекций, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-4603-3209>

Барин Виктор Николаевич, к.м.н., заведующий нефрологическим отделением, Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина; 443095, Россия, Самара, ул. Ташкентская, д. 159; <https://orcid.org/0000-0003-4994-2608>

Яшкина Ольга Николаевна, аспирант кафедры детских инфекций, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Колесников Сергей Александрович, старший лаборант кафедры детских инфекций, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Решетова Светлана Николаевна, старший лаборант кафедры госпитальной педиатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

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; <https://orcid.org/0000-0003-1430-6708>; kaf_di@samsmu.ru

Galina A. Makovetskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of Russia, Professor at the Department of Hospital Pediatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3934-8699>; kaf_gped@samsmu.ru

Liliya I. Mazur, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4373-0703>

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; <https://orcid.org/0000-0002-4603-3209>

Victor N. Barinov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Nephrology Department, Seredavin Samara Regional Clinical Hospital; 159, Tashkentskaya St., Samara, 443095, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4994-2608>

Olga N. Yashkina, Postgraduate Student of the Department of Children's Infections, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Sergey A. Kolesnikov, Senior Laboratory Assistant of the Department of Children's Infections, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Svetlana N. Reshetova, Senior Laboratory Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Особенности наружной терапии аллергических заболеваний кожи 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

Доказано, что развитие воспалительного процесса в коже связано прежде всего с дефектами иммунной системы, в частности с Т-лимфоцитами. В острой фазе заболевания преобладает Th2-ответ, когда происходит стимуляция Th2-клеток с последующей гиперпродукцией IgE, в хронической – происходит переключение с Th2- на Th1-иммунный ответ, при этом в процесс подключается значительное количество провоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-31 и ИФН-γ. Кроме того, известно, что кожные реакции могут вызывать не только пищевые аллергены, но и аллергены к клещам домашней пыли, энтеротоксинам золотистого стафилококка, плесневым грибам. Распространенность атопического дерматита среди детского населения составляет до 20%, при этом у половины детей поражение кожи характеризуется тяжелым длительным течением, что нарушает качество их жизни. Основной целью наружной терапии дерматозов является достижение контроля над субъективными симптомами (особенно зуд кожи), а также регресс воспалительных проявлений с последующей стойкой ремиссией аллергического процесса. Местная терапия проявлений атопического дерматита основана на адекватном применении различных наружных форм, а также средств в соответствии с воспалительными проявлениями и локализацией воспалительного процесса. В статье описаны клинические случаи лечения атопического дерматита с различными вариантами его течения с использованием крема метилпреднизолона ацепоната с керамидами, эмолиентных средств. Показано, что сочетанное применение топических кортикостероидов и эмолиентов способствует быстрому уменьшению воспаления, сухости кожи и зуда. Подчеркнуто отсутствие токсических и побочных эффектов на данный вид терапии у детей при высокой эффективности лечения.

Ключевые слова: атопический дерматит, наружная терапия, метилпреднизолона ацепонат, керамиды, эмолиенты

Для цитирования: Холодова И.Н. Особенности наружной терапии аллергических заболеваний кожи у детей. *Медицинский совет.* 2022;16(1):143–148. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-143-148>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Features of external therapy of allergic skin diseases 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

The development of inflammatory process in the skin has proven to be primarily associated with the immune system defects, in particular T-lymphocytes: the Th2 response predominates during the acute phase of the disease, when Th2 cells are stimulated with the subsequent hyperproduction of IgE; during the chronic phase, the Th2- shifts to Th1-immune response. At the same time, a significant amount of pro-inflammatory cytokines IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 and IFN-γ move into this process. In addition, it is known that skin reactions can be induced not only by food allergens, but also by other allergens (house dust mites, Staphylococcus aureus enterotoxins, mold fungi). The prevalence of atopic dermatitis among the children's population is up to 20%, while half of the children have skin lesions characterized by a severe long-term course, which violates their quality of life. The main goal of external therapy of dermatoses is to achieve control over subjective symptoms (especially skin itching), as well as regression of inflammatory manifestations with subsequent persistent remission of the allergic process. Local therapy of manifestations of atopic dermatitis is based on the adequate use of various external forms, as well as means in accordance with the inflammatory manifestations and localization of the inflammatory process. The article describes clinical cases of treatment of atopic dermatitis with various variants of its course using methylprednisolone aceponate cream with ceramides, emollient agents. It has been shown that the combined use of topical corticosteroids and emollients contributes to a rapid reduction of inflammation, dry skin and itching. The absence of toxic and side effects on this type of therapy in children with high treatment efficiency is emphasized.

Keywords: atopic dermatitis, children, external therapy, methylprednisolone aceponate, ceramides emollients

For citation: Kholodova I.N. Features of external therapy of allergic skin diseases in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(1):143–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-143-148>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит относят к аллергическим заболеваниям кожи у детей. Это мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1]. Распространенность атопического дерматита среди детского населения составляет до 20%, среди взрослого населения – 2–8% [1].

В последние годы в работах зарубежных и отечественных авторов уделялось огромное значение генетической теории развития данного заболевания: так, была доказана роль мутации гена филаггрина в нарушении функции эпидермального барьера, а также подтверждена значимость семейного анамнеза по наличию аллергических заболеваний [2]. Сегодня абсолютно доказано, что развитие воспалительного процесса в коже связано прежде всего с дефектами иммунной системы, в частности с Т-лимфоцитами. В острой фазе заболевания преобладает Th2-ответ, когда происходит стимуляция Th2-клеток с последующей гиперпродукцией IgE, в хронической – происходит переключение с Th2- на Th1-иммунный ответ [3], при этом в процесс подключается значительное количество провоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-31 и ИФН- γ [4]. Кроме того, известно, что кожные реакции могут вызывать не только пищевые аллергены, но и аллергены к клещам домашней пыли, энтеротоксинам золотистого стафилококка, плесневым грибам [5]. Согласно теории «атопического марша», у 20% детей со среднетяжелым течением и у 60% с тяжелым течением могут присоединяться симптомы бронхиальной астмы и аллергического ринита [6].

Доказанные этиопатогенетические факторы позволяют нам глубже понять суть проблемы и разработать мероприятия, направленные на предупреждение заболевания и назначение адекватной как системной, так и местной терапии.

Клинические проявления атопического дерматита у детей отличаются в разные возрастные периоды. Основные различия заключаются в локализации очагов поражения и соотношении экссудативных и лихеноидных компонентов высыпаний.

В младенческом периоде атопический дерматит чаще всего выражен экссудативной формой заболевания, при которой воспаление носит острый или подострый характер. Отмечаются симметричные эритематозные, папуло-везикулезные высыпания на коже лица и волосистой части головы, экссудация с образованием чешуйко-корок. В дальнейшем высыпания распространяются по всему телу, на руки и ноги.

В детском периоде высыпания носят менее экссудативный характер, чем в младенческом возрасте, представлены воспалительными милиарными и/или лентикулярными папулами, папуло-везикулами и эритематозно-сквамозными элементами. Характерно наличие зудящих узелков, эрозий и эксфолиаций, а также незначительная

эритема и инфильтрация в области высыпаний на коже туловища, верхних и нижних конечностей, реже – на коже лица. Впоследствии может появиться пигментация век, дисхромии, нередко – ангулярный хейлит.

В подростковом периоде высыпания преимущественно сосредоточены на сгибательной поверхности конечностей (в области локтевых и коленных сгибов, сгибательных поверхностей голеностопных и лучезапястных суставов), на задней поверхности шеи, в заушных областях: эритема, папулы, шелушения, инфильтрация, лихенификация, множественные эксфолиации и трещины. На местах разрешения высыпаний в очагах поражения остаются участки гипо- или гиперпигментации. Отмечается повышенная сухость кожи. Зуд выраженный, постоянный, реже – приступообразный [1].

Объединяет все эти формы воспалительный процесс на коже, связанный с мутацией гена филаггрина, и неадекватный ответ иммунной системы с вовлечением в процесс провоспалительных цитокинов на фоне высокого уровня IgE. Филаггрин играет ключевую роль в формировании эпидермального барьера, защищающего организм от воздействия токсических веществ, препятствует потере воды. Утрата функции филаггрина связана с дезорганизацией нитей кератина, нарушением синтеза ламеллярных телец и архитектоники пластинчатого бислоя [7]. Выраженность воспалительной реакции во многом определяет лечебную тактику и неэффективность местного лечения обычными средствами.

При проведении консервативного лечения, согласно клиническим рекомендациям [1], всем пациентам с атопическим дерматитом, независимо от степени тяжести, назначать увлажняющие и смягчающие средства (эмоленты) наружно (уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 2). Эмоленты могут использоваться в форме лосьонов, кремов, мазей, моющих средств и средств для ванны. Выбор препарата и его формы осуществляется индивидуально с учетом предпочтений пациента, индивидуальных особенностей кожи, сезона, климатических условий. Наиболее выраженный эффект наблюдается при их постоянном использовании. Средства на масляной основе (более жирные) можно использовать в холодное время года, а летом следует применять кремы и гели с высоким содержанием воды. Для быстрого улучшения процесса на коже (уменьшение воспаления и кожного зуда), согласно современным представлениям об этиопатогенезе заболевания, рекомендуется наружная терапия глюкокортикоидами (уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 4).

Топические кортикостероиды обладают иммуносупрессивным влиянием, выраженным противовоспалительным действием, оказывают локальное действие на активированные иммунные клетки в очагах поражения кожи [8].

Препаратом выбора для наружной терапии является метилпреднизолон ацепонат 0,1% крем, мазь, эмульсия

для наружного применения, которая наносится 1 раз в сутки тонким слоем на пораженные участки кожи в течение 2–4 нед. [9]. Противопоказанием к назначению крема, мази, эмульсии для наружного применения является детский возраст до 4 мес. Пациентам со средней тяжестью течения и тяжелой формой atopического дерматита, кроме глюкокортикоидов, возможно назначение такролимуса [10, 11] (уровень убедительности рекомендаций – А, уровень достоверности доказательств – 1). Такролимус применяется для лечения в случае резистентности к иным средствам наружной терапии или наличия противопоказаний к таковым. Применение 0,1%-ной мази такролимус противопоказано детям до 16 лет; 0,03%-ной мази – детям до 2 лет. Из других средств назначают пимекролимус, мази, содержащие цинк, мази и кремы на основе нафталанской нефти. Для уменьшения зуда показан клемастин в форме таблеток (противопоказан до 6 лет), хлоропирамин и цетиризин детям с 6 мес. [1].

Комплексный подход с применением адекватной местной терапии позволяет быстро ликвидировать воспаление, уменьшить сухость и зуд кожи, тем самым улучшая качество жизни больных детей.

В данной статье мы представляем собственные клинические наблюдения по лечению дерматозов у детей противовоспалительным препаратом крем Комфодерм К (метилпреднизолона ацепонат с керамидами в основе), эмолянтными средствами линии «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 [12], что особенно актуально с учетом мутации гена филаггрина.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Девушка А., 15 лет. При обращении предъявляла жалобы на жжение, зуд, чувство стянутости кожи, высыпания на коже лица в виде гиперемии и мелких папул (*рис. 1*).

Anamnesis morbi. Аллергиком себя не считает, раньше высыпаний на коже никогда не было. Впервые высыпания появились 3 дня назад, связывает с переездом в Москву из Донецка и употреблением в пищу манго (ела впервые).

Anamnesis vitae. Аллергоанамнез и наследственность не отягощены. Ранний анамнез без особенностей. Из перенесенных заболеваний – ветряная оспа, корь, ОРИ – редко. У специалистов не наблюдается.

Status localis. Патологический кожный процесс, распространенный, симметричный, воспалительного характера. Локализуется на коже щек, около глаз. Представлен эритематозными очагами с четкими границами, единичными светло-розовыми папулезными элементами на поверхности. Характерны жжение и ночной зуд. На других участках кожи аллергических элементов нет (*рис. 1*).

Диагноз – «атопический дерматит, локализованный, стадия обострения».

● **Рисунок 1.** Девушка А., 15 лет. Атопический дерматит, до начала лечения

● **Figure 1.** Girl A., 15 years old. Atopic dermatitis, before treatment



● **Рисунок 2.** Девушка А., 15 лет. Атопический дерматит, 4-й день от начала лечения

● **Figure 2.** Girl A., 15 years old. Atopic dermatitis, 4 days from the start of treatment



Назначено лечение: крем Комфодерм К (МПА + керамиды в основе) один раз в сутки на основные очаги поражения, для увлажнения кожи – специальный крем Сенсадерм. Утром на пораженные участки кожи наносила крем Комфодерм К, затем накладывала влажную хлопчатобумажную салфетку, а затем сухую наружную повязку на 20–30 мин. Вечером применяла специальный крем Сенсадерм. Кремы наносила очень аккуратно на область глаз, избегая попадания в глаза.

На 4-е сут. после назначения наружной терапии состояние улучшилось: больная отметила уменьшение чувства жара, стянутости кожи, снижение интенсивности зуда, значительно уменьшилась эритема (*рис. 2*). На 10-й день терапии: регресс аллергических элементов практически полностью, незначительное сохранение гиперемии (*рис. 3*). Зуда, жжения нет. На 15-й день от начала лечения кожа полностью очистилась. Жалоб нет. Лечение было закончено. Необходимо отметить, что на протяжении всего периода лечения отмечался устойчивый регресс высыпаний, обострений кожного процесса не было, после окончания лечения девушка за помощью не обращалась.

- **Рисунок 3.** Девушка А., 15 лет. Атопический дерматит, 10-й день от начала лечения
- **Figure 3.** Girl A., 15 years old. Atopic dermatitis, 10 days from the start of treatment



КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Девушка О., 12 лет. Жалобы: сильный зуд и высыпания, сухость на коже пальцев обеих рук и в области тенора.

Anamnesis vitae, morbi. Ребенок от первой беременности, роды срочные, физиологические. На грудном вскармливании до 8 мес. Атопический дерматит с 2 мес., выявлена аллергия к белкам коровьего молока. После безмолочной диеты у матери проявления значительно уменьшились, к 2 годам полностью прошли. В последующем возникали необильные периодические высыпания различной локализации при нарушении диеты, которые проходили самостоятельно. Наследственность по аллергическим заболеваниям не отягощена.

Настоящее обострение в течение последнего года. Вначале появилась резкая потливость рук: вода стекала каплями. Выставлен диагноз: «ВСД пубертата, дисгидроз ладоней». Лечение не получала. Состояние ухудшалось: обильная потливость уменьшилась, но появился зуд и жжение в пальцах и ладонях. Получала антигистамин-

ные препараты первого поколения, гипосенсибилизирующую терапию, наружно – крем с цинком. На какое-то время зуд, жжение уменьшились, но постепенно нарастала сухость при сохранении периодической потливости кистей. Последние 2 нед. зуд усилился, появилась зона гиперемии на большом пальце левой руки, на всех пальцах рук – ощущение стянутости кожи, жжения и зуда.

Status localis. Патологический кожный процесс, распространенный, симметричный, воспалительного характера. Локализуется на коже внутренней поверхности обеих рук, хуже слева. Кожа сухая, местами видны расчесы, единичные трещины. На большом пальце левой руки гиперемия с небольшим отеком подлежащих тканей (рис. 4). Другие участки кожи не поражены.

Диагноз – «атопический дерматит, локализованный, стадия обострения».

Назначено лечение: Комфодерм К (МПА + керамиды в основе) один раз в сутки на основные очаги в виде компрессов. С целью увлажнения кожи применяла Сенсадерм 2–3 раза в день и по мере необходимости.

На 7-е сут. от начала терапии состояние с улучшением: зуда, жжения, трещин нет, гиперемия уменьшилась (рис. 5). Лечение препаратом Комфодерм К было закончено. Сенсадерм продолжала использовать до двух раз в сутки, чередовала с вечерними ванночками с овсянкой (готовую овсянку разводят в теплой воде и помещают туда руки). Овсянка обладает увлажняющим и антибактериальными эффектами. Через 1,5 мес. отмечалась положительная динамика, полный регресс высыпаний, обострений кожного процесса не наблюдалось, однако сохранялась сухость кожных покровов (рис. 6). За весь период лечения аллергических реакций, нежелательных явлений не было. Наружное лечение было продолжено: ванночки с овсянкой 1 раз в день + Сенсадерм эмульсия 2 раза в день.

Через 3 мес.: жалоб нет, лечение закончено. Рекомендовано продолжительное ежедневное использование эмульсии Сенсадерм с омега 3–6–9 в режиме 1 раз в день.

- **Рисунок 4.** Девушка О., 12 лет. Атопический дерматит, до начала лечения

- **Figure 4.** Girl O., 12 years old. Atopic dermatitis, before treatment



- **Рисунок 5.** Девушка О., 12 лет. Атопический дерматит, через 7 дней терапии

- **Figure 5.** Girl O., 12 years old. Atopic dermatitis, after 7 days of therapy



- **Рисунок 6.** Девушка О., 12 лет. Атопический дерматит, через 3 мес. от начала терапии

- **Figure 6.** Girl O., 12 years old. Atopic dermatitis, 3 months after the start of therapy



КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3

Девочка А., 2 года. Жалобы: сильный зуд и высыпания на коже лица, верхних и нижних конечностей, на локтях и в подколенных сгибах.

Anamnesis morbi. Ребенок от второй беременности, роды срочные, физиологические. С рождения на искусственном вскармливании. Со слов матери, у ребенка непереносимость белка коровьего молока. Болея atopическим дерматитом с 1 мес. В возрасте 1,5 мес. переведена на лечебную смесь полным гидролизатом. Впервые высыпания появились на волосистой части головы, на лице, тело оставалось чистым. Отмечались эритематозные, папуло-везикулезные высыпания на коже лица и волосистой части головы, экссудация с образованием чешуйко-корок в виде чепчика. На щеках также отмечалась экссудация. После перевода на полный гидролизат в питании сыпь постепенно угасла. В последующем периодически стала появляться после 6 мес., когда вводили прикорм. Затем процесс распространился на кожу конечностей, очаги поражения локализовались в области лок-

тевых сгибов, наружной поверхности локтей, в подколенных ямках. Пациентка находится на жесткой диете, продолжает получать лечебную смесь, в диете гречка, кукурузная каша на воде, индейка, ягненок, кабачок, картофель, зеленое яблоко. На остальные продукты – обострение atopического дерматита.

Ребенок наблюдается у дерматолога по месту жительства, получал антигистаминные препараты, местно – циндол, радевит, Д-пантенол, эмоленты.

Наследственность отягощена: отец ребенка страдает аллергическим ринитом, у бабушки по линии отца – псориаз, мама – atopический дерматит в детстве, старший брат – тяжелая форма atopического дерматита.

Настоящее обострение началось 27 дней назад после приезда на дачу, когда девочка съела несколько ягод клубники с грядки. Принимала антигистаминные препараты, кожу обрабатывали антигистаминовой мазью и оливковым маслом. Однако, несмотря на это, сухость кожи сохранялась, появилась аллергическая сыпь на лице, локтях, под коленками и в области паха. Сыпь усиливалась от воды. Появился ночной и дневной зуд.

● **Рисунок 7.** Девочка А., 2 года. Atopический дерматит, до начала лечения

● **Figure 7.** Girl A., 2 years old. Atopic dermatitis, before treatment



● **Рисунок 8.** Девочка А., 2 года. Atopический дерматит, через 15 дней от начала лечения

● **Figure 8.** Girl A., 2 years old. Atopic dermatitis, 14 days after the start of treatment



● **Рисунок 9.** Девочка А., 2 года. Atopический дерматит, через 3 мес. после окончания лечения

● **Figure 9.** Girl A., 2 years old. Atopic dermatitis, 3 months after the end of treatment



Status localis. Патологический кожный процесс, распространенный, воспалительного характера на локтях, лице, в подколенных впадинах, в паху. Имеются расчесы, корочки, эрозии. Кожа – сухая.

Диагноз – «атопический дерматит, младенческая форма, стадия обострения» (рис. 7).

Назначено лечение: Комфодерм К (МПА + керамиды в основе) один раз в сутки на основные очаги. С целью увлажнения кожи применяли Сенсадерм крем, при купании использовали гель с пантенолом.

На фоне лечения отмечалась положительная динамика, улучшились субъективные показатели, интенсивность зуда уменьшилась. К 15-му дню практически исчезли элементы высыпания на локтях, паху, сгибах, лице (рис. 8). Оставалась общая сухость кожи. Комфодерм К был отменен. Рекомендовано продолжать лечение эмолентами с физиологическими липидами. Через 3 мес. от начала терапии состояние кожи было удовлетворительным (рис. 9).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные клинические наблюдения продемонстрировали высокую клиническую эффективность крема МПА + керамиды в основе в комбинации с эмолентами. Сочетанная терапия приводила к быстрому уменьшению сухости кожи, жжения, зуда, а также интенсивности воспаления, что повышало качество жизни детей и их родителей. Необходимо подчеркнуть, что ни в одном случае не было зарегистрировано ни одного побочного или токсического эффекта. Крем МПА + керамиды назначался всего 1 раз в сутки, длительность его применения определялась индивидуально с учетом исчезновения зуда, жжения и аллергической сыпи.



Поступила / Received 25.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 10.02.2022

Принята в печать / Accepted 12.02.2022

Список литературы / References

1. Кубанов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Амбарцян Э.Т., Аршинский М.И. и др. *Атопический дерматит: клинические рекомендации*. М.; 2020. 69 с. Режим доступа: https://www.nrcii.ru/specialistam/klinrecommend/atopic_dermatitis_2020.pdf.
2. Kubanov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaibov R.M., Il'ina N.I., Ambarchyan E.T., Arshinskiy M.I. et al. *Atopic dermatitis: clinical recommendations*. Moscow; 2020. 69 p. (In Russ.) Available at: https://www.nrcii.ru/specialistam/klinrecommend/atopic_dermatitis_2020.pdf.
3. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., Zhao Y., Liao H., Lee S.P. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006;38:441–446. <https://doi.org/10.1038/ng1767>.
4. McGirt L.Y., Beck L.A. Innate immune defects in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(1):202–208. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.04.033>.
5. Bao L., Zhang H., Chan L.S. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis. *JAK-STAT.* 2013;2(3):e24137. <https://doi.org/10.4161/jkst.24137>.
6. Werfel T., Allam J.P., Biedermann T., Eyerich K., Gilles S., Guttman-Yassky E. et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):336–349. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.010>.
7. Hill D.A., Spergel J.M. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(2):131–137. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.10.037>.
8. Brown S.J., McLean W.H. One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3):751–762. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.393>.
9. Матушевская Е.В., Свиричевская Е.В. Технологии микронизации лекарственных препаратов: новые возможности топических глюкокортикостероидов в дерматологии. *Клиническая дерматология и венерология.* 2017;1(1):43–48. <https://doi.org/10.17116/klinderma201716143-48>.
10. Matushevskaya E.V., Svirshchevskaya E.V. Drug micronization technique: new possibilities of topical corticosteroids in dermatology. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2017;1(1):43–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201716143-48>.
11. Dabade T.S., Davis D.M., Wetter D.A., Hand J.L., McEvoy M.T., Pittelkow M.R. et al. Wet dressing therapy in conjunction with topical corticosteroids is effective for rapid control of severe pediatric atopic dermatitis: experience with 218 patients over 30 years at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(1):100–106. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.06.025>.
12. Healy E., Bentley A., Fidler C., Chambers C. Cost-effectiveness of tacrolimus ointment in adults and children with moderate and severe atopic dermatitis: twice-weekly maintenance treatment vs. standard twicedaily reactive treatment of exacerbations from a third party payer (U.K. National Health Service) perspective. *Br J Dermatol.* 2011;164(2):387–395. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10141.x>.
13. Самцов А.В., Сухарев А.В., Патрушев А.В. Лечение атопического дерматита: преимущества такролимуса перед топическими кортикостероидами. *Эффективная фармакотерапия.* 2014;2(4):4–10. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/lechenie_atopicheskogo_dermatita_preimushchestva_takrolimusa_pere_topicheskimi_glyukokortikosteroid.html.
14. Samtsov A.V., Sukharev A.V., Patrushev A.V. Treatment of atopic dermatitis: advantages of tacrolimus over topical corticosteroids. *Effective Pharmacotherapy.* 2014;2(4):4–10. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/lechenie_atopicheskogo_dermatita_preimushchestva_takrolimusa_pere_topicheskimi_glyukokortikosteroid.html.
15. Афанасьева И.Г. Применение комфодерма К и такропики для лечения атопического дерматита у детей. *Дерматология в России.* 2017;1(1):7–8. Режим доступа: <https://www.ismu.baikal.ru/src/portfolio/14689.pdf>.
16. Afanasyeva I.G. The use of comfoderm K and tacropic for the treatment of atopic dermatitis in children. *Dermatology in Russia.* 2017;1 Suppl.:7–8. (In Russ.) Available at: <https://www.ismu.baikal.ru/src/portfolio/14689.pdf>.

Информация об авторе:

Холодова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии имени 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 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; chin5@yandex.ru

Эффективность наружной терапии атопического дерматита у детей, осложненного вторичной инфекцией

Т.Г. Маланичева, <https://orcid.org/0000-0002-7027-0319>, tgmal@mail.ru

Н.В. Зиятдинова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4296-1198>, ziatdin@mail.ru

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

Резюме

Введение. В современных условиях атопический дерматит характеризуется ранним началом, упорным рецидивирующим течением, развитием осложнений и имеет определенные трудности в лечении. В настоящее время в условиях экологического неблагополучия, нерационального применения антибиотиков одним из факторов, приводящих к утяжелению атопического дерматита, является бактериальная и грибковая инфекция, которая играет важную роль в поддержании хронического воспалительного процесса в коже.

Цель. Усовершенствовать методы лечения атопического дерматита у детей, осложненного грибковой и бактериальной инфекцией, с использованием нестероидного препарата активированного пиритиона цинка (в форме крема 0,2% или аэрозоля 0,2%), оказывающего противомикробное и противогрибковое, а также противовоспалительное действие.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 46 детей в возрасте от 1 до 3 лет с осложненными формами атопического дерматита. Наружно применялся препарат активированного пиритиона цинка в составе комплексной противоаллергической терапии.

Результаты и обсуждение. На фоне проводимой терапии отмечался положительный клинический эффект в 69,5% случаев и достижение стойкой ремиссии заболевания в среднем на 16-й день от начала терапии. Результаты культурального бактериологического и микологического обследования были отрицательными в 78,1% случаев. Динамическое наблюдение за детьми в течение 1 года показало, что у 53,1% наблюдалась стойкая ремиссия заболевания, а у 28,1% детей обострения, отмечаемые после проводимого лечения, характеризовались более низкой интенсивностью клинических проявлений.

Выводы. Включение в состав комплексного лечения атопического дерматита, осложненного вторичной грибковой и бактериальной инфекцией, нестероидного препарата активированного пиритиона цинка (в форме крема 0,2% или аэрозоля 0,2%) в варианте топической монотерапии показало высокую клиническую эффективность.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, вторичная грибковая и бактериальная инфекция, наружная терапия, активированный пиритион цинк

Для цитирования: Маланичева Т.Г., Зиятдинова Н.В. Эффективность наружной терапии атопического дерматита у детей, осложненного вторичной инфекцией. *Медицинский совет.* 2022;16(1):150–152. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-150-152>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effectiveness of topical therapy of secondarily infected atopic dermatitis in children

Tatyana G. Malanicheva, <https://orcid.org/0000-0002-7027-0319>, tgmal@mail.ru

Nelli V. Ziatdinova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4296-1198>, ziatdin@mail.ru

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

Abstract

Introduction. In present day conditions, atopic dermatitis is characterized by an early onset, persistent relapsing course, development of complications and has certain difficulties in treatment. Nowadays, in unfavourable environmental context and irrational use of antibiotics, bacterial and fungal infection is one of the factors leading to the aggravation of atopic dermatitis, which plays an important role in maintaining a chronic inflammatory process in the skin.

Aim. To improve methods for treating atopic dermatitis complicated by fungal and bacterial infection in children by using non-steroidal activated zinc pyrithione drug (in the form of 0.2% cream or 0.2% aerosol), which has antimicrobial and antifungal, as well as anti-inflammatory effects.

Materials and methods. 46 children aged 1 to 3 years with complicated forms of atopic dermatitis were observed. They used activated zinc pyrithione drug applied topically as part of the complex antiallergic therapy.

Results and discussion. The on-going therapy resulted in a positive clinical effect in 69.5% of cases and the achievement of a stable remission of the disease on average on the 16th day from the start of therapy. The results of cultural bacteriological and mycological examination were negative in 78.1% of cases. The one-year dynamic follow-up of children showed that 53.1% had

a stable remission of the disease, and 28.1% of children had exacerbations observed after treatment, which were characterized by a lower intensity of clinical manifestations.

Conclusions. The introduction of a nonsteroidal activated zinc pyrithione drug (0.2% cream or 0.2% aerosol) as topical monotherapy in the complex treatment of atopic dermatitis complicated by secondary fungal and bacterial infection showed high clinical efficacy.

Keywords: atopic dermatitis, children, secondary fungal and bacterial infection, topical therapy, activated pyrithione zinc

For citation: Malanicheva T.G., Ziatdinova N.V. Effectiveness of topical therapy of secondarily infected atopic dermatitis in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(1):150–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-150-152>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АД) занимает первое место в структуре аллергических заболеваний у детей, а его частота непрерывно увеличивается и составляет от 13 до 25% [1–3]. В современных условиях атопический дерматит характеризуется ранним началом, упорным рецидивирующим течением, развитием осложнений и имеет определенные трудности в лечении [4, 5]. В настоящее время в условиях экологического неблагополучия, нерационального применения антибиотиков одними из факторов, приводящих к утяжелению АД, является бактериальная и грибковая инфекция, которая играет важную роль в поддержании хронического воспалительного процесса в коже. В последние годы особое внимание исследователей обращено на патогенетическое значение грибковой и микробной флоры кожи у пациентов с АД [6–10]. Исходя из вышеизложенного, **целью** исследований явилось совершенствование методов лечения АД у детей, осложненного грибковой и бактериальной инфекцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 46 детей с АД, имеющих осложненное течение бактериальной и грибковой инфекций, в возрасте от 1 года до 3 лет. У всех пациентов отмечалось среднетяжелое течение заболевания. Проводились клиническое, специфическое аллергологическое (сбор аллергологического анамнеза, кожное тестирование, определение специфических IgE), бактериологическое и микологическое обследования пораженных участков кожных покровов с выделением чистой культуры гриба. Уровень циркулирующего кандидозного антигена в сыворотке крови, представляющего собой маннопротеиновый антиген клеточной стенки *Candida albicans*, определяли методом амперометрического иммуноферментного сенсора с использованием поликлональной кроличьей сыворотки [11].

Анализ результатов культурального бактериологического обследования у 46 детей в возрасте от 1 до 3 лет с осложненными формами АД показал, что у 86,9% больных с грибковой колонизацией кожи отмечалась ассоциация с бактериальной флорой – *Staphylococcus aureus*. Итак, наложение грибковой инфекции при АД у детей,

часто в ассоциации с бактериальной флорой, поддерживает хроническое воспаление в коже и способствует устойчивости к противоаллергической терапии. Исходя из этого, в состав комплексного лечения АД показано включение средств, оказывающих противогрибковое и противомикробное действие. К таким средствам для наружного применения относится нестероидный препарат Скин-кап, содержащий в качестве действующего вещества активированный пиритион цинк, который снижает внутриклеточный уровень АТФ, способствует деполаризации мембран клеток, вызывая гибель грибов, бактерий, а также вовлеченных в патологический процесс клеток, особенно находящихся в стадии пролиферации. Аэрозоль и крем Скин-кап оказывают противомикробное, противогрибковое, противовоспалительное действие. То есть имеются все показания для назначения данного препарата при осложненном течении АД грибковой и бактериальной инфекцией.

Препарат Скин-кап назначался в составе комплексной терапии АД (гипоаллергенная диета, антигистаминные препараты, сорбенты, лечебно-косметический уход за кожей). При осложненном инвазивной кандидозной инфекцией течении заболевания, подтвержденной наличием в сыворотке крови циркулирующего кандидозного антигена, – в комплексе с системными антимикотиками.

У детей раннего возраста назначался крем Скин-кап при лихеноидных и эритематозно-сквамозных формах, аэрозоль Скин-кап – при экссудативных формах АД. Препарат применяли на пораженные участки кожи два раза в день в течение 14–21 дня.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка эффективности применяемой терапии проводилась на основе общего терапевтического эффекта, снижения индекса SCORAD более чем в три раза, достижения периода ремиссии, снижения уровня сенсибилизации.

На фоне проводимой терапии отмечается положительный клинический эффект в 69,5% случаев. С 4-го дня от начала лечения отмечалась выраженная положительная динамика со стороны кожного процесса – уменьшение площади поражения в 1,5–2 раза, уменьшение объективных симптомов на коже, а также снижение интенсивности зуда и улучшение сна. У 59,4% больных к 14-му дню достиг-

нута полная ремиссия заболевания, что характеризовалось исчезновением воспалительных элементов на коже: гиперемии, расчесов, высыпаний, шелушения и мокнутия. У части детей сохранялась только сухость кожи и лихенификация. У 40,6% наблюдаемых детей отмечалось значительное улучшение со стороны кожного процесса. Средняя продолжительность обострения составила 16 дней, индекс SCORAD снизился в 3,2 раза – с 45 до 13 баллов.

Результаты культурального бактериологического и микологического обследования были отрицательными в 78,1% случаев.

Динамическое наблюдение за детьми в течение 1 года показало, что у 53,1% наблюдалась стойкая ремиссия заболевания и после отмены препарата не наблюдалось обострения дерматита, а у 28,1% детей обострения, отмечаемые после проводимого лечения, характеризовались более низкой интенсивностью клинических проявлений со стороны кожного процесса, уменьшением зуда и площади высыпаний, интенсивности воспалительных

проявлений. У 28,1% детей при обострении АД по требованию назначались повторные курсы Скин-капа, что привело к ремиссии заболевания.

Переносимость препарата Скин-кап у детей раннего возраста с АД на протяжении всего курса лечения оценивалась как хорошая. Побочных эффектов зарегистрировано не было.

ВЫВОДЫ

Таким образом, включение в состав комплексного лечения АД, осложненного вторичной грибковой и бактериальной инфекцией, нестероидного препарата Скин-кап в варианте топической монотерапии показало высокую клиническую эффективность и может быть рекомендовано к практическому использованию.



Поступила / Received 28.12.2021

Поступила после рецензирования / Revised 13.01.2022

Принята в печать / Accepted 20.01.2022

Список литературы / 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).
- van de Veen W., Akdis M. Mechanisms of immune regulation in allergy. In: Akdis C.A., Agache I. *EACI Global Atlas of Allergy*. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2014. 388 p. Available at: <https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/140934/1/GlobalAtlasAllergy.pdf>.
- Смирнова Г.И. Атопический дерматит у детей: новое в патогенезе, диагностике и лечении. *Лечащий врач*. 2017;(4):12–19. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/04/15436702>.
- Смирнова Г.И. Atopic dermatitis in children: the new in pathogenesis, diagnostics and treatment. *Lechaschi Vrach*. 2017;(4):12–19. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/04/15436702>.
- Балаболкин И.И. (ред.). *Лечение аллергических заболеваний у детей*. М.: МИА; 2008. 352 с.
- Balabolkin I.I. (ed.). *Treatment of allergic diseases in children*. Moscow: MIA; 2008. 352 p. (In Russ.)
- Кубанов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Алексеева Е.А., Амбарцян Э.Т. и др. *Атопический дерматит: клинические рекомендации*. М.: Оригинал-Макет; 2020. 69 с. Режим доступа: https://raaci.ru/dat/pdf/KR/atopic_dermatitis_2020.pdf.
- Kubanov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaikov R.M., Il'ina N.I., Alekseeva E.A., Ambarchyan E.T. et al. *Atopic dermatitis: clinical guidelines*. Moscow: Original-Maket; 2020. 69 p. (In Russ.) Available at: https://raaci.ru/dat/pdf/KR/atopic_dermatitis_2020.pdf.
- 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>.
- 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>.
- Ревакина В.А., Смирнова Г.И. Научно-практическая программа «Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика лечения и профилактика. *Вопросы современной педиатрии*. 2004;3(1):30–32. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17921573>.
- Revyakina V.A., Smimova G.I. Scientific and practical program "Atopic dermatitis and skin infections in children: diagnosis, treatment and prevention". *Current Pediatrics*. 2004;3(1):30–32. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17921573>.
- Маланicheva T.G., Haertdinova L.A. Энтеросорбция в лечении детей, больных атопическим дерматитом, осложненным грибковой инфекцией. *Лечащий врач*. 2013;(6):66. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2013/06/15435738>.
- Malanicheva T.G., Haertdinova L.A. Entero-absorption in treatment of children suffering from atopic dermatitis, complicated by fungus infection. *Lechaschi Vrach*. 2013;(6):66. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2013/06/15435738>.
- Смирнова Г.И. Современные подходы к диагностике и лечению осложненных форм атопического дерматита у детей. *Клиническая дерматология и венерология*. 2008;(5):101–106.
- Smirnova G.I. Advanced approaches to diagnosis and treatment of complicated forms of atopic dermatitis in children. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2008;(5):101–106. (In Russ.)
- Кутырева М.Н., Медянцева Э.П., Халдеева Е.В., Глушко Н.И., Будников Г.К. Определение антигена Candida albicans с помощью амперометрического иммуноферментного сенсора. *Вопросы медицинской химии*. 1998;44(2):172–178. Режим доступа: <http://pbmc.ibmc.msk.ru/en/article-en/PBMC-1998-44-2-172>.
- Kutyreva M.P., Medyantseva E.P., Khaldeeva E.V., Glushko N.I., Budnikov G.K. Determination of antigen Candida albicans with amperometric enzyme immunosensor. *Voprosy Meditsinskoi Khimii*. 1998;44(2):172–178. (In Russ.) Available at: <http://pbmc.ibmc.msk.ru/en/article-en/PBMC-1998-44-2-172>.

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. Бултерова, 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. Бултерова, д. 49; ziatdin@mail.ru

Information about the authors:

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

Nelli V. Ziatdinova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; ziatdin@mail.ru

Иммуностимулирующая терапия и профилактика острых респираторных вирусных инфекций у детей

Л.С. Старостина, <https://orcid.org/0000-0002-4320-0454>, starostina_l_s@staff.sechenov.ru

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

Резюме

Острые респираторные инфекции (ОРИ) не первый год занимают лидирующие позиции по распространенности во всех возрастных группах, на их долю приходится более 70%. Эксперты Всемирной организации здравоохранения отмечают, что ОРИ – самая распространенная в человеческой популяции группа заболеваний. Еще в 1995 г. D.J. Rowlands в своей публикации отметил, что в течение жизни среднестатистический человек болеет ОРИ суммарно около двух лет. В опубликованном докладе «О состоянии санитарно-эпидемического благополучия населения Российской Федерации в 2017 году» отмечается, что уровень заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) и гриппом возрос на 9,3% за последние 6 лет, более 20% населения ежегодно переносят ОРВИ, а среди них дети младших возрастных групп составляют 70–80%. Подсчитано, что ежегодный экономический ущерб от заболеваемости гриппом и ОРВИ составляет более 500 млрд руб. Применение препаратов, которые могут предотвратить распространение ОРИ, предупредить присоединение вторичной бактериальной инфекции, уменьшить необходимость назначения системных антибактериальных препаратов, позволит уменьшить лекарственную устойчивость микроорганизмов. Однако существующие фармакологические препараты представлены в основном вакцинами и противовирусными препаратами против гриппа при практически полном отсутствии средств в отношении других возбудителей ОРИ. В 2013 г. Всемирная организация здравоохранения запустила инициативу BRaVE по расширению вариантов лечения ОРВИ с разработкой эффективных противовирусных препаратов для наиболее значимых патогенов и (или) безопасных и эффективных модификаторов биологических реакций.

Статья посвящена проблеме лечения и профилактики ОРИ у детей, возможности применения препарата растительного происхождения, содержащего экстракт алоэ. Приведенные в обзоре данные о клинических результатах применения данного препарата доказывают целесообразность и безопасность его включения в схемы лечения и профилактики ОРИ у детей.

Ключевые слова: острая респираторная инфекция, дети, терапия, профилактика, алоэ древовидный, аскорбиновая кислота, рябина черноплодная, арония

Для цитирования: Старостина Л.С. Иммуностимулирующая терапия и профилактика острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Медицинский совет*. 2022;16(1):155–164. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-155-164>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Immunostimulating therapy and prevention of acute respiratory viral infections in children

Lada S. Starostina, <https://orcid.org/0000-0002-4320-0454>, starostina_l_s@staff.sechenov.ru

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

Abstract

Acute respiratory infections (ARIs) have been holding leading positions in terms of prevalence rates in all age groups for much longer than one year, accounting for more than 70%. World Health Organization experts note that ARI is the most common group of diseases in the human population. Back in 1995, D.J. Rowlands stated in his publication that the average person has ARI for a total of about two years during his life. The published report “On the state of the sanitary and epidemic well-being of the population in the Russian Federation, 2017” showed that the acute respiratory viral infection (ARVI) and influenza rate has increased by 9.3% over the past 6 years, more than 20% of the population have ARVI annually and children of younger age groups account for 70–80% among them. The annual economic damage from the burden of influenza and SARS is estimated at more than 500 billion roubles. The use of drugs that can prevent the spread of ARI, prevent attachment of secondary bacterial infections, reduce the need for prescribing systemic antibacterial drugs will allow to reduce the antibiotic resistance in microbes. However, the existing medicinal products are mainly represented by vaccines and antiviral drugs against influenza in almost complete absence of drugs against other ARI pathogens. In 2013, the World Health Organization launched the BRaVE initiative to expand treatment options for ARVI with the development of effective antivirals against the most significant pathogens and/or safe and effective biological response modifiers.

The article is devoted to the challenge of treatment and prevention of ARI in children, the therapeutic potential of a plant preparation containing aloe extract. The data presented in the clinical results review of the use of this drug prove the feasibility and safety of its introduction in the ARI treatment and prevention regimens in children.

Keywords: acute respiratory infection, children, therapy, prevention, aloe vera, ascorbic acid, chokeberry, aronia

For citation: Starostina L.S. Immunostimulating therapy and prevention of acute respiratory viral infections in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(1):155–164. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-155-164>.

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

ВВЕДЕНИЕ

До сих пор в лечении острых респираторных инфекций (ОРИ) у детей существуют такие проблемы, как эффективность и безопасность терапии, удобство в применении лекарственных средств. С наступлением осенне-зимнего периода дети начинают чаще болеть ОРВИ. И как правило, это связано с увеличением числа новых контактов в детских дошкольных и образовательных учреждениях, изменением погодных условий. Однако известно, что в разные возрастные периоды частота инфекционной заболеваемости отличается, и в первую очередь это связано с функциональными особенностями и определенными механизмами развития детского организма. Как правило, в первые три года жизни дети могут перенести до 6–8 эпизодов ОРВИ, а в мегаполисах и до 7–10 эпизодов в год [1–3]. Подсчитано, что ежегодный экономический ущерб от заболеваемости гриппом и острыми респираторными вирусными заболеваниями (ОРВИ) составляет более 500 млрд руб.¹ И если на посещение дошкольных и образовательных учреждений, а тем более на ухудшение погоды мы повлиять не можем, то при необходимости поддержать иммунитет ребенка нам под силу. Также нужно помнить, что необходимо избегать полипрагмазии, чтобы исключить лишнюю фармакологическую нагрузку на организм ребенка и формирование резистентности к некоторым лекарственным препаратам. В 2013 г. Всемирной организацией здравоохранения была запущена инициатива BRAVe по расширению вариантов лечения ОРВИ с разработкой эффективных противовирусных препаратов для наиболее значимых патогенов и (или) безопасных и эффективных модификаторов биологических реакций².

Министерством здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) в 2017 г. была представлена «Стратегия предупреждения и преодоления устойчивости микроорганизмов и вредных организмов растений к лекарственным препаратам, химическим и биологическим средствам на период до 2030 года и дальнейшую перспективу»³, согласно которой одной из причин высокой частоты заболеваемости ОРВИ является фактически бесконтрольное применение антимикробных (антибактериальных) препаратов в течение длительного периода,

что привело к развитию и распространению форм возбудителей инфекционных болезней, которые резистентны ко многим антибиотикам и противовирусным препаратам. Также в данном документе указано, что резистентность микроорганизмов приводит к обострению хронических заболеваний, увеличению смертности во всех возрастных группах, снижает результаты лечения, требует привлечения значительных ресурсов (в т. ч. и экономических) и в итоге снижает эффективность программ здравоохранения. Распространение лекарственной устойчивости микроорганизмов к настоящему времени является серьезной глобальной проблемой, о чем сказано в резолюциях Генеральной ассамблеи ООН и Всемирной ассамблеи здравоохранения [4].

Но все ли дети нуждаются в помощи? Известно, что состоятельность иммунной системы определяется прежде всего генами, на ее изменение оказывают влияние экзогенные и эндогенные факторы (течение беременности, родов, вид вскармливания, применение антибиотиков и многое другое). Негативных факторов множество, однако серьезно вызвать иммуносупрессию у здорового ребенка сложно, поэтому не всегда корректно говорить о необходимости стимуляции иммунитета у детей, которые часто болеют респираторными инфекциями. Повторяемость ОРВИ связана с очень большим разнообразием возбудителей (вирусов и бактерий), при которых не формируется достаточная иммунологическая память. Тем не менее дети выздоравливают, и это значит, что организм адекватно реагирует на воспалительный процесс. Исследования М.Н. Ярцева и др. показали, что у часто болеющих детей может выявляться преходящая функциональная нестабильность иммунитета, что и объясняет их большую восприимчивость к инфекции [5]. Таким детям возможно проведение иммуномодулирующей терапии по клиническим показаниям [1].

Было выявлено, что у детей с частотой ОРВИ больше средних показателей заболеваемости каждый последующий эпизод болезни протекает тяжелее с возрастающей тенденцией к затяжному течению, у таких детей чаще развиваются осложнения. Стоит отметить, что такое течение не связано с особенностями возбудителей, оно отражает изменения в защитных системах организма, которые, в отличие от классических иммунодефицитов, являются транзиторными и поддаются коррекции [6].

Рациональной терапии ОРВИ уделяется очень большое внимание, даны клинические рекомендации по ведению пациентов с инфекциями верхних дыхательных путей (ВДП). И тем не менее достаточно часто в последнее время проблема терапии ОРВИ ассоциируется с полипрагмазией, особенно если речь идет о нетяжелом или

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2017 году: государственный доклад. М.: Государственная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2018. 268 с. Режим доступа: https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/d9d/gd_2017_seb.pdf.

² WHO. Battle against Respiratory Viruses (BRAVe) initiative. Available at: https://www.who.int/influenza/patient_care/clinical/BRAVe_Concept_Paper.pdf.

³ Проект Распоряжения Правительства Российской Федерации «Об утверждении Стратегии предупреждения и преодоления устойчивости микроорганизмов и вредных организмов растений к лекарственным препаратам, химическим и биологическим средствам на период до 2030 года и дальнейшую перспективу» (подготовлен Минздравом России 08.06.2017). Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/56615311/>.

неосложненном течении заболевания. Также вопросы терапии ОРИ в первую очередь связаны с профилактикой этих заболеваний. Основные задачи профилактических мероприятий ОРИ сводятся к снижению их частоты, при заболевании – к предупреждению тяжелого/затяжного течения эпизода ОРИ и (или) осложнений и профилактике хронизации процесса.

В последние десятилетия иммунология стала стремительно развиваться. Ее активное изучение стимулировало целенаправленное и активное создание лекарственных препаратов, влияющих на иммунную систему. В настоящее время арсенал иммунотерапевтических лекарственных средств (ИТЛС), присутствующих на фармацевтическом рынке России, достаточно велик. Однако проведенный анализ рынка ИТЛС продемонстрировал недостаточность ассортимента по группе иммуномодуляторов, особенно в сегменте недорогих, но эффективных препаратов [7].

Сегодня возрос интерес к фитотерапии, имеющей многовековые традиции применения, в т. ч. и в педиатрии. Лекарственные растения, наряду с другими природными средствами, явились основой для развития фармакотерапии как одного из главенствующих разделов клинической медицины. Среди средств современной фармакотерапии лекарственные препараты из растений по-прежнему занимают значительное место и представлены как отдельными растениями, их частями, так и комбинациями (сборами) растительных и растительно-синтетических препаратов. В составе отечественной и иностранных фармакопей насчитываются сотни лекарственных препаратов из растений [8]. Привлекательность фитопрепаратов заключается в следующих преимуществах:

- возможность длительного и безопасного применения;
- биологическое сродство между активными веществами растений и физиологически активными веществами организма;
- многонаправленность действия;
- совместимость с синтетическими лекарственными препаратами и активное развитие комбинированных препаратов синтетического и растительного происхождения;
- эффективность при легком течении заболевания в качестве монотерапии, в повышении лечебного эффекта специфической терапии и при использовании в качестве поддерживающего лечения [9].

В последнее время все чаще особый интерес вызывают не просто иммуномодулирующие препараты синтетического происхождения, а фитопрепараты, которые не только эффективно повышают адаптационные возможности организма, но и восстанавливают его функциональные возможности, нарушенные в процессе частых ОРИ. Растительные иммуностимуляторы действуют физиологично, не аккумулируются в организме, имеют значительную разницу между терапевтической и токсической дозами [10, 11]. В настоящее время после издания методических рекомендаций МЗ РФ формируется стройная концепция фитотерапии, основанная на использовании опыта медицины разных народов, существующих медико-философских платформ (аллопатическая, гомеопатическая и др.), современных научных достижений фитотера-

пии, фитотерапии. Внедряются дифференцированные способы применения фитопрепаратов (внутрь, наружно, парентерально, ингаляционно), ландшафтотерапии, фитомузикальной терапии, фитопаротерапии, фармакологических средств в комплексе с нефармакологическими средствами и способами оздоровления. Происходит основательное внедрение клинической фитотерапии в различных областях медицины. Расширены возможности фитотерапии в практике лечения инфекционных (дисбактериоз, вирусный гепатит и др.), онкологических (дополнительный фактор в комплексе химио- и лучевой терапии), нервных расстройств (рассеянный склероз, миопатии, радикулит и пр.), болезнях эндокринных желез (сахарный диабет, тиреотоксикоз), кожных (экзема, псориаз, красная волчанка и пр.) и других заболеваний [8].

Фитопрепарат Иммунофитол⁴, используемый как в комплексной терапии, так и в профилактике ОРИ, представляет собой сироп, в состав которого входят водный экстракт листьев алоэ древовидного, аскорбиновая кислота, сок черноплодной рябины. Основное действующее вещество Иммунофитола – экстракт сока алоэ древовидного.

Почему выбор пал на алоэ древовидное? Оно известно уже на протяжении более 3000 лет и традиционно используется в народной медицине многих стран. Растения рода алоэ обладают выраженными бактерицидными свойствами, проявляют бактериостатические свойства в отношении бактерий стрептококка, стафилококка, дифтерийной, дизентерийной и брюшнотифозной палочек. Благодаря этому алоэ древовидное и алоэ вера способны выводить продукты радиации, оказывать ранозаживляющий и противовоспалительный эффект. Препараты из этих растений незаменимы для повышения защитных сил организма в борьбе с различными инфекциями, они применяются в качестве биостимуляторов, которые способствуют укреплению организма и выведению токсинов [12]. Для алоэ также характерны выраженные обезболивающий эффект и усиление секреции пищеварительных желез. Помимо бактерицидного эффекта, алоэ обладает также противовирусным [13, 14] и противогрибковым свойствами. Под действием алоэ интенсивнее происходит процесс обновления и восстановления клеток организма, отмечено, что на поврежденных участках тканей обновление клеток происходит в 6–8 раз быстрее. Полисахарид каризин, присутствующий в алоэ, стимулирует макрофаги на запасание большего количества простагландина. Благодаря этому повышается устойчивость организма к воспалительным процессам, инфекционным заболеваниям, вирусам, в частности к вирусу герпеса. Очень важное свойство алоэ выводить токсины связано с тем, что оно проникает в клетки в 3–4 раза быстрее воды, очищает кровь и лимфу, за что получило название «транспортного средства» [15, 16]. Эти терапевтические эффекты сока алоэ осуществляются за счет наличия гли-

⁴ Бывшее название – Биоарон С. Здесь и далее в тексте при цитировании исследований приводится современное наименование препарата – Иммунофитол, в списке литературы указывается наименование в соответствии с опубликованной работой – Биоарон С.

копротеинов, лектинов Р2 и S1, алоэина, полисахаридов, фермента группы карбоксипептидазы с активностью брадикининазы. Также алоэ содержит натуральные антиоксиданты в форме комплекса витаминов группы В, витаминов С и Е, аллантиина, β-каротина. Из 22 аминокислот, имеющихся в организме человека, в алоэ содержатся 20, в т. ч. 8 незаменимых. Препараты алоэ способны повышать иммуноактивные возможности и защитные функции организма, усиливать его адаптогенные способности, ускорять восстановительные процессы в поврежденных тканях [17, 18].

Алоэ древовидное, которое используется для производства Иммунофитола, является видом с низким содержанием антрасоединений, оказывающих слабительное действие, и не содержит алоэ эмодин, обладающий противоопухолевым действием, а также выраженным слабительным эффектом [15, 16, 19]. Ацеманнан (полисахарид алоэ) нормализует функцию макрофагов, улучшает фагоцитоз, увеличивает образование интерферона. При приеме внутрь водной вытяжки усиливается гранулоцитопоз и увеличивается количество В-лимфоцитов, возрастает способность к абсорбции, деградации и распознаванию антигенов, усиливается гуморальное звено иммунного ответа и несколько менее выражено – стимулирующее влияние на клеточный иммунитет.

Кроме алоэ древовидного, в состав Иммунофитола входит черноплодная рябина, или арония, поэтому препарат часто используют как богатый источник витаминов (С, В₂, В₉, Е, РР, особенно витамина Р, каротина и др.), органических кислот и флавоноидов, она содержит большой набор микроэлементов, которые в комплексе обладают антиоксидантными противовоспалительными свойствами.

Также в препарате Иммунофитол содержится витамин С, который усиливает антиоксидантные и антистрессорные свойства растительных составляющих и повышает устойчивость организма к вирусным инфекциям. Аскорбиновая кислота регулирует синтез антител, С3 компонента комплемента, интерферона, повышает сопротивляемость организма инфекциям, угнетает образование простагландинов и других медиаторов воспаления, снижает потребность в витаминах В₁, В₂, А, Е, фолиевой, пантотеновой кислоте [15].

Используемые сорта лекарственных растений, входящих в состав препарата Иммунофитол, тщательно отбираются и выращиваются в оптимальных условиях, что позволяет производителям достичь максимального содержания биологически активных субстанций фитокомпонентов. В то же время уникальные технологии переработки позволяют сохранить в неизменном виде все лекарственные свойства используемых растений и донести их до конечного потребителя.

Таким образом, составляющие Иммунофитола обусловили его основные эффекты: общеукрепляющее действие, иммуностимулирующее, адаптогенные и антиоксидантные свойства, что нашло отражение в показаниях к его применению: рекуррентные респираторные заболевания, в комплексной терапии при острых и хронических воспалительных заболеваниях ВДП (хронические

фарингиты и тонзиллиты, рецидивирующий ринит, ларингит, ларинготрахеит, синусит и ангина). Иммунофитол рекомендован для применения и в педиатрической практике – детям с трех лет. Однако как у каждого лекарственного препарата имеются и противопоказания: не рекомендуется применять Иммунофитол при острых воспалительных заболеваниях органов пищеварительной системы, при повышенной чувствительности к компонентам препарата, пациентам с синдромом мальабсорбции глюкозы или галактозы, непереносимостью фруктозы или с дефицитом сахаразы-изомальтазы.

Заявленное иммуностимулирующее влияние Иммунофитола на основные звенья иммунитета было выявлено в проведенных клинических исследованиях. В предварительных исследованиях противовоспалительных свойств препарат Иммунофитол продемонстрировал способность ингибировать высвобождение маркеров воспаления интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли-α (TNF-α) и IL-1β, вызванных стимуляцией бактериальным липополисахаридом моноцитов человека [15, 20].

Проведен ряд исследований по изучению эффективности применения Иммунофитола у детей при ОРВИ. Так, в польском постмаркетинговом исследовании приняло участие 313 детей от 3 до 10 лет с частыми заболеваниями ВДП. Все участники получали сироп Иммунофитола в монотерапии или в сочетании с отхаркивающими, муколитическими, жаропонижающими, противовоспалительными препаратами, антибиотиком или комбинацией перечисленных препаратов (подбор сопутствующей терапии соответствовал рекомендации педиатра). Оценивалась эффективность терапии в соответствии с принятой шкалой симптомов. Наилучшие результаты были достигнуты при лечении симптомов ринита и бронхита. Монотерапия Иммунофитолом показала наилучший результат при лечении симптомов ринита и бронхита, особенно таких компонентов, как заложенность и насморк, кашель и охриплость. Родителями было отмечено улучшение аппетита, что расценено как положительное влияние на течение ОРВИ. Терапия Иммунофитолом в значительной степени снизила частоту повторных случаев заболеваний. Не было отмечено ни одного побочного эффекта [21].

В 2009 г. на протяжении трех месяцев представителями компании «Европлант» было проведено анкетирование 605 педиатров, ведущих амбулаторный прием, с целью оценки безопасности и эффективности препарата Иммунофитол для профилактики и лечения ОРВИ [22]. Были проанализированы результаты наблюдений 3039 детей, принимавших препарат. Результаты исследования показали, что в своей клинической практике педиатры чаще всего назначали препарат Иммунофитол детям в возрасте от 3 до 5 лет. Как для лечения, так и для профилактики ОРВИ у детей препарат Иммунофитол назначался одинаково часто. Распределение назначения препарата: при ОРВИ – 50%, реже – при хронических тонзиллитах (11%), рецидивирующих ринитах (9%), хронических фарингитах (8%), рецидивирующих ларинготрахеитах (7%), рецидивирующих синуситах (6%) и ангинах (6%). Было отмечено, что средняя продолжительность ОРВИ

у детей до приема препарата Иммунофитол составляла: у 40% больных – 7–10 дней, у 38% – 10–14 дней, у 14% – 3–7 дней и у 8% – 14–21 день. На фоне приема препарата Иммунофитол средняя продолжительность ОРИ изменилась по сравнению с течением предыдущих заболеваний: в большинстве изучаемых случаев (77%) сократилась на 2–3 дня и более, в 10% – на 1 день и лишь в 13% случаев длительность заболевания не изменилась. Большинство пациентов при приеме Иммунофитола отметили на 3–7-е сутки улучшение/восстановление аппетита, 98% больных отметили его приятные вкусовые качества. Побочные эффекты в виде аллергических реакций на фоне использования препарата были зарегистрированы у 2% пациентов.

Также положительный терапевтический и профилактический эффект Иммунофитола при лечении рецидивирующих респираторных заболеваний у детей был отмечен и в результатах открытого сравнительного исследования 60 детей в возрасте 3–16 лет с рецидивирующими респираторными заболеваниями в течение 12 нед. [23]. Группа наблюдения была представлена 40 детьми, которым, кроме стандартной фармакотерапии, назначали Иммунофитол в виде сиропа в рекомендуемой возрастной дозировке. Курс лечения составил две недели. 20 больных контрольной группы получали стандартную терапию без добавления Иммунофитола. Под наблюдением находились дети, госпитализированные в стационар с клиникой ОРИ, страдающие рецидивирующими респираторными заболеваниями (рецидивирующий ринит, ларингит, ларинготрахеит, синусит, ангина, бронхит, отит, хронический фарингит, хронический тонзиллит). Критериями исключения из исследования были: наличие гиперчувствительности; аллергические реакции на компоненты препарата; наличие таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет, туберкулез, хронические заболевания печени и почек, онкологические заболевания в любой стадии, ВИЧ; несоблюдение пациентом назначений врача; острые воспалительные заболевания ЖКТ; применение других иммуномодуляторов за четыре недели до начала исследования и в период исследования; отказ родителей от участия в программе. На фоне включения Иммунофитола в комплексную терапию была выявлена более быстрая положительная динамика: в основной группе температура нормализовалась на второй день, сократилась длительность кашля. Включение в комплексную терапию Иммунофитола способствовало более редкому, чем в группе контроля, назначению антибиотиков. Кроме этого, прием Иммунофитола способствовал повышению аппетита. Профилактическое действие препарата характеризовалось достоверным снижением на протяжении трех месяцев от начала наблюдения заболеваемости ОРИ в группе детей, получавших Иммунофитол, по сравнению с детьми, не получавших иммуностимулирующую терапию. При этом ни у одного ребенка, принимавшего Иммунофитол, не отмечено нарастания частоты и тяжести заболевания.

В аллергологическом отделении МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий проведено откры-

тое несравнительное исследование клинической эффективности и безопасности курсового применения препарата Иммунофитол у часто болеющих детей с учетом их исходного иммунологического статуса, в которое был включен 71 больной (из них 62 пациента страдали аллергическими заболеваниями: аллергический ринит, atopический дерматит, аллергический бронхит, бронхиальная астма) в возрасте от 3 до 12 лет с частыми ОРВИ (более 6 раз в год) или с частотой обострений более 4 раз за 6 мес. [19]. Длительность наблюдения составила 6 мес. Оценка состояния детей проводилась на 0, 1, 15-е сутки от начала приема Иммунофитола и через 6 мес. Всем больным перед лечением и после него проводились лабораторные исследования (общеклинические исследования, определение иммуноглобулинов классов А, М, G, Е, субпопуляционного состава Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8; CD16+), количества В-клеток, фагоцитарной активности нейтрофилов). Было отмечено изменение структуры субпопуляции Т-клеток в зависимости от исходного состояния. Так, при количестве клеток ближе к нижней границе нормы отмечалось увеличение количества клеток в процессе терапии. Однако если исходное количество Т-клеток было избыточным или близким к верхнему пределу, то, как правило, наблюдалось снижение этих значений. Та же тенденция наблюдалась и в отношении В-клеток. При изучении фагоцитарной активности также было обнаружено модулирующее действие препарата на фагоцитарную активность нейтрофилов. Прием Иммунофитола ускоряет реконвалесценцию организма после болезни и антибиотикотерапии, повышает аппетит, восполняет дефицит витаминов и микроэлементов. Побочные реакции составили 8,8% и проявлялись умеренными и легкими аллергическими реакциями у четырех детей с аллергическими заболеваниями, появлением диареи у одного больного с целиакией, тошноты и рвоты после приема препарата у одного ребенка. Учитывая тот факт, что 62 пациента из 71 имели аллергическую патологию, авторы исследования делают предположение, что в общей популяции следует ожидать значительно меньшую долю аллергических реакций. Результаты исследования подтвердили мягкое иммунокорректирующее действие Иммунофитола, что позволило исследователям сделать вывод о возможности назначения препарата без предварительного определения иммунологического статуса пациента врачами поликлинического звена.

Профилактический эффект Иммунофитола был продемонстрирован и в моноцентровом открытом клиническом исследовании [24], целью которого явилось изучение безопасности и эффективности применения препарата в амбулаторном лечении и профилактике рецидивирующих инфекций органов дыхания у 61 ребенка в возрасте 3–6 лет. Дети наблюдались с различными клиническими вариантами рецидивирующих инфекций органов дыхания: ринит, ринофарингит, острый бронхит. В исследование не включались дети с врожденной и наследственной патологией органов дыхания, клинически значимыми пороками внутренних органов, острой пневмонией, аллергией на компоненты препарата. Основную

группу составил 31 ребенок, контрольную – 30 детей. Проводилась комплексная терапия детей обеих групп в соответствии с конкретной нозологической формой заболевания. Растительный препарат Иммунофитол (сироп) был включен в комплексную терапию детей основной группы в течение 14 дней, у которых на фоне назначения Иммунофитола отмечено достоверное повышение показателей гемоглобина, эритроцитов, иммуноглобулина G. В отличие от данных, полученных Э.Э. Локшиной и О.В. Зайцевой, по результатам данного исследования существенных различий в отношении лечения ОРВИ и данных клинических проявлений (длительности лихорадки, сроков купирования ринореи, нарушения носового дыхания, хрипов в легких) у детей основной и контрольной групп не было получено. Однако катamnестические данные свидетельствуют, что профилактический эффект при применении Иммунофитола у детей с рецидивирующими инфекциями (ринит, ринофарингит, острый бронхит) способствует уменьшению частоты рецидивов и увеличению длительности ремиссий. Результаты исследования свидетельствуют о хорошей переносимости препарата и его безопасности. Аллергическая реакция в виде транзиторной кожной сыпи отмечалась у 1 (1,6%) ребенка, преходящие тошнота и диарея – у 2 (3,2%) детей.

Очень подробно эффективность Иммунофитола исследовалась Е.В. Прохоровым и др. в терапии наиболее распространенных инфекционно-воспалительных заболеваний бронхолегочной системы у 48 детей 5–15 лет на основании изучения особенностей иммунологического статуса и использования коррекции выявленных нарушений. Основную группу составили 25 пациентов (19 – с острым бронхитом (ОБ) и 6 – с острым рецидивирующим бронхитом (ОРБ)). В группу сравнения вошли 23 больных (17 – с ОБ и 6 – с ОРБ). Все дети получали стандартную терапию в соответствии с клиническими проявлениями заболевания. Дети основной группы также получали препарат Иммунофитол. Катamnез изучен у 43 больных через 18 мес. Всем больным проводились общепринятые клинические и лабораторные исследования (клинический анализ крови, острофазовые показате-

ли, общий анализ мочи и др.), рентгенография органов грудной клетки. Учитывая цель исследования, оценивали состояние клеточного звена иммунитета путем определения субпопуляций лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ и нулевые клетки (соответствующие тест-системы моноклональных антител в реакции прямой люминесценции). Цитокиновый статус оценивали по показателям активности провоспалительных интерлейкинов IL-1, -6, -8 и TNF-α с помощью твердофазного иммуноферментного метода. Иммунологическое исследование проводилось дважды: при поступлении и через 8–10 дней от начала терапии. Первое иммунологическое обследование показало, что среди больных основной группы и группы сравнения начальные значения изучаемых показателей оказались во многом сходными, что, наряду с повышенными значениями лейкоцитоза, нейтрофилии и скорости оседания эритроцитов (СОЭ), в целом отражало активность и направленность иммунновоспалительного процесса при ОБ и ОРБ. В частности, по сравнению с контролем ($64,1 \pm 5,62\%$) у больных имело место снижение показателя среднего относительного содержания CD3+ (общего количества Т-лимфоцитов) в основной группе ($55,2 \pm 4,75\%$) и в группе сравнения ($55,6 \pm 4,63\%$). Параллельно с показателями контрольной группы ($38,3 \pm 2,14\%$) у пациентов наблюдалось снижение уровня CD4+ (хелперно-индукторная субпопуляция): $34,5 \pm 2,15$ и $33,9 \pm 2,46\%$ соответственно. Среднее значение показателя CD8+ составило соответственно $18,6 \pm 1,53$ и $18,9 \pm 1,48\%$, в контроле – $18,3 \pm 12\%$. Подобное соотношение количества субпопуляций CD4+ и CD8+ привело к существенному снижению иммунорегуляторного индекса (ИРИ): до 1,8 в основной группе и 1,79 в группе сравнения.

В «Клинической иммунологии и аллергологии» (2000) под редакцией Г. Лолора и Т. Фишера выявленное угнетение Т-клеточного звена (уменьшение количества CD3+, CD4+ клеток, снижение ИРИ) объяснено, прежде всего, миграцией субпопуляции лимфоцитов CD4+ в очаг воспаления для реализации своего эффекторного и регуляторного потенциала. Исследование содержания провоспалительных цитокинов свидетельствовало об их статистиче-

● **Таблица 1.** Показатели иммунологического влияния Иммунофитола по группам

● **Table 1.** Immunophytol immunological effect indicators by groups

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	Группа контроля
Общий анализ крови	Лейкоцитоз/нейтрофилез, повышение СОЭ	Лейкоцитоз/нейтрофилез, повышение СОЭ	Норма
CD3+	Снижение $55,2 \pm 4,75\% \rightarrow$ до $63,5 \pm 3,46\%$	Снижение $55,6 \pm 4,63\%$	Норма
CD4+	Снижение $34,5 \pm 2,15\% \rightarrow$ до $37,8 \pm 2,24\%$	Снижение $33,9 \pm 2,46\%$	$38,3 \pm 2,14\%$
CD8+	$18,6 \pm 1,53\%$	$18,9 \pm 1,48\%$	$18,3 \pm 12\%$
ИРИ	1,8 $\rightarrow$ нормализация	1,79	
IL-1	$46,19 \pm 5,43$ пг/мл $\rightarrow$ $7,3 \pm 1,65$ пг/мл	$42,78 \pm 5,43$ пг/мл	
IL-6	$34,81 \pm 3,16$ пг/мл $\rightarrow$ $5,4 \pm 0,66$ пг/мл	$40,81 \pm 3,46$ пг/мл	
IL-8	$58,12 \pm 3,29$ пг/мл $\rightarrow$ $6,8 \pm 1,18$ пг/мл	$62,37 \pm 4,25$ пг/мл	
TNF-α	$26,14 \pm 2,32 \pm 0,63 \rightarrow$ $2,6 \pm 0,16$ пг/мл	$24,89 \pm 1,63$ пг/мл	

ски достоверном повышении по сравнению с показателем группы контроля как у пациентов основной группы (IL-1 – $46,19 \pm 5,43$ пг/мл, IL-6 – $34,81 \pm 3,16 \pm 1,16$ пг/мл, IL-8 – $58,12 \pm 3,29$ пг/мл; TNF- α 1 – $26,14 \pm 2,32 \pm 0,63$ пг/мл), так и группы сравнения (IL-1 – $42,78 \pm 5,43$ пг/мл, IL-6 – $40,81 \pm 3,46 \pm 2,83$ пг/мл, IL-8 – $62,37 \pm 4,25$ пг/мл; TNF- α 1 – $24,89 \pm 1,63$ пг/мл). Характер полученных результатов исследования Т-клеточного звена иммунитета, наряду с установленной высокой активностью провоспалительных цитокинов, явился основанием для проведения иммуномодулирующей терапии в виде дополнительного назначения пациентам основной группы препарата Иммунофитол по 5 мл 3 раза в день на протяжении 14 дней. Результаты второго исследования, проведенного к моменту клинического выздоровления, свидетельствовали о разных средних значениях изучаемых параметров. Так, в основной группе больных, которые дополнительно получали Иммунофитол, наблюдалось отчетливое восстановление показателей Т-клеточного звена иммунитета (повышение содержания CD3+ до $63,5 \pm 3,46\%$, CD4+ клеток до $37,8 \pm 2,24\%$, нормализация ИРИ) и нормализация уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 – $7,3 \pm 1,65$ пг/мл, IL-6 – $5,4 \pm 0,66$ пг/мл и IL-8 – $6,8 \pm 1,18$ пг/мл, TNF- α – $2,6 \pm 0,16$ пг/мл) (табл. 1). В то же время примерно у трети детей в группе сравнения (у 7 из 23, что составило 30,4%) отсутствовало полное восстановление иммунологических показателей. Особенно примечательны данные катамнеза, полученные через 1,5 года у 45 обследованных больных (3 пациента выбыли из-под наблюдения). Выяснилось, что среди детей, которые дополнительно получали препарат Иммунофитол, зарегистрирована существенно меньшая частота рецидивов бронхита (у 4 из 23, что составило 17,4%). В то же время в группе детей, получавших общепринятое лечение, рецидивы бронхита наблюдались в 45,5% случаев (у 10 из 22), т. е. в 2,6 раза чаще. Полученные результаты позволяют связать положительное действие Иммунофитола с очевидным потенцирующим эффектом препарата на Т-клеточное звено иммунитета и с установленным противовоспалительным действием [25].

Еще одно открытое несравнительное исследование оценки клинической эффективности и безопасности Иммунофитола в комплексной терапии часто рецидивирующих бактериальных и вирусных инфекций ВДП [5], в которое были включены 67 детей в возрасте от 3 до 12 лет с хроническими фарингитом/тонзиллитом, рецидивирующими ринитом/ларингитом/ларинготрахеитом, рецидивирующими синуситом и ангиной, показало хороший клинический эффект от препарата Иммунофитол. Длительность исследования составила 6 мес., оценка состояния детей проводилась на 0-й и 15–17-й день после включения в исследование. В исследование были включены пациенты, у которых давность заболевания была больше года, а частота эпизодов заболевания ОРИ – более 6 раз в год. Для оценки состояния пациентов в этом исследовании в программу было введено понятие «индекс заболеваемости» – просчитанные данные

по заболеваемости за 6 мес. до лечения препаратом Иммунофитолом и за аналогичный период после терапии, которые рассчитывали по формуле: число дней болезни (при стационарном лечении – с коэффициентом 2) + число дней антибактериальной терапии. Средний индекс заболеваемости в обследуемой группе до начала лечения Иммунофитолом равен $57,10 \pm 14,12$, а после курса терапии – $38,15 \pm 13,92$. Хорошая эффективность лечения была отмечена у 74,2% больных, частота обострений ОРВИ при назначении Иммунофитола снизилась в 2,5 раза в течение последующих 6 мес. Из них у 12 (20,7%) частота рецидивов бактериальных и вирусных инфекций ВДП снизилась в три раза. У 31 (53,5%) больного частота рецидивов бактериальных и вирусных инфекций ВДП снизилась в 2,5 раза. У остальных 25,8% пациентов частота заболеваний осталась прежней либо уменьшилась менее чем на 25%. Ни у одного ребенка, принимавшего Иммунофитол, не было отмечено нарастания частоты и тяжести заболеваний. В ключевых показателях иммунного статуса (иммуноглобулины А, М, G и основные субпопуляции лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD19+) исходно отклонений от нормы не было, т. е. клинически эффективная терапия Иммунофитолом не повлияла на исходные нормальные показатели иммунного статуса. Применение Иммунофитола не сопровождалось развитием побочных эффектов.

В сравнительном исследовании, проведенном в Польше с сентября 2011 по ноябрь 2012 г., приняли участие 323 ребенка в возрасте 3–15 лет. Одним из критериев включения в исследование было раннее, в течение 24 ч от начала заболевания, начало терапии. Как и во многих сравнительных исследованиях, пациенты были разделены на две группы: основную, которая, помимо стандартной терапии ОРИ, получала сироп Иммунофитол (в Польше его регистрационное название «Биоарон С»), и сравнения, которая получала только стандартную симптоматическую терапию. Отмечено, что в контрольной группе антибиотики назначались 49% пациентов по сравнению с 11% пациентов в исследуемой группе ($p = 0,001$). Кроме того, осложнение инфекции наблюдалось у 4% детей в исследуемой группе против 11% в контрольной ($p = 0,0076$). По мнению 54% врачей, включение в лечение препарата Иммунофитол оправдало их ожидания в значительной степени, и 21% ответили, что оправдало полностью. Родители пациентов исследуемой группы отметили улучшение аппетита при приеме Иммунофитола. Однако в проведенных анализах статистически значимых различий между исследуемой и контрольной группами выявлено не было. Исследование подтвердило сокращение продолжительности ОРИ и ее более мягкое течение у пациентов, принимающих Иммунофитол (отмечено 84% врачей). Из оцененных симптомов инфекции насморк прошел быстрее всего в исследуемой группе (43 против 21%; $P = 0,0267$). Кроме того, также была более высокая доля детей из исследуемой группы, у которых лихорадка исчезла в течение первых 3 дней. Более низкое число детей, получавших лечение антибиотиком в исследуемой группе, указывает на разли-

● **Таблица 2.** Сводная данные проведенных исследований препарата Иммунофитол

● **Table 2.** Summary results of the studies of Immunophytol

Авторы	Год	Что оценивали	Количество детей	Возраст детей, лет	Длительность наблюдения	Результат	Реакции
M. Horoszkiewicz-Hassan et al. [21]	2005	Эффективность и безопасность применения препарата	313	3–10	14 недель	Снижение длительности заболевания и частоты рецидивов, купирование ринита, бронхита, меньше прием антибактериальных препаратов	нет
М.Н. Снегоцкая, О.Ю. Конопелько [22]	2009	Эффективность и безопасность препарата, проведено анкетирование 605 педиатров	3039	3–5	3 месяца	Уменьшение длительности заболевания ОРВИ в среднем на 2–3 дня; улучшение аппетита, приятный вкус	Аллергические реакции 2%
Э.Э. Локшина, О.В. Зайцева [23]	2009	Эффективность терапии и профилактики	40	3–16	12 недель	Уменьшение температуры и кашля, реже назначение антибиотиков, улучшение аппетита; снижение заболеваемости	Нет данных
A.M. Fał, A. Michalak [26]	2013	Эффективность и безопасность применения препарата	323	3–15	14 месяцев	Улучшение аппетита, снижение длительности заболевания, лихорадки, меньше прием антибактериальных препаратов	1 пациент
Н.П. Гяделова (компания «Лектравы») [15]	2016	Эффективность и безопасность применения препарата	3502 анкеты (400 врачей)	Дети		Уменьшение продолжительности клинических проявлений ОРВИ, более быстрое купирование лихорадки и астенических проявлений, улучшение аппетита	Нет

чия в скорости развития вторичной инфекции при приеме препарата Иммунофитол (антибиотик использовался при бактериальном осложнении заболевания) [26].

В октябре – ноябре 2015 г. представителями компании «Лектравы» на фоне подъема заболеваемости ОРВИ был проведен опрос путем анкетирования 400 педиатров, занимающихся амбулаторной практикой [15]. Целью данного исследования было изучение эффективности и безопасности применения препарата Иммунофитол для лечения ОРВИ в составе комплексной терапии и их профилактики у детей. Анализ 3502 анкет с данными по применению Иммунофитола у детей различных возрастных групп в условиях амбулаторной практики выявил, что наиболее часто (81,44%) препарат назначался детям от 3 до 5 лет, что связано с большей частотой ОРВИ в этом возрасте. Чаще всего Иммунофитол назначался с целью лечения (90,5%) в составе комплексной терапии ОРВИ (ОРВИ, острый тонзиллит/фаринготонзиллит, обострение хронического тонзиллита, острые ларингиты, трахеиты, синуситы) и профилактики повторных эпизодов острой респираторной патологии. Отмечено, что применение Иммунофитола в составе комплексной терапии способствовало уменьшению продолжительности клинических проявлений ОРВИ, более быстрому купированию лихорадки и астенических проявлений, улучшению аппетита. Причем наибольшую эффективность препарат проявлял при раннем назначении – в первые три дня от начала заболевания. Иммунофитол продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность использования в комплексной терапии острых заболеваний респираторного тракта у детей с трехлетнего возраста. Обращает внимание, что данные анкетирования коррелируют с данными подобного исследования М.Н. Снегоцкой

и О.Ю. Конопелько (2009) [22]. Исследования по препарату Иммунофитол приведены в *табл. 2*.

Учитывая выявленные и подтвержденные свойства, в настоящее время алоэ активно используется многими фармкомпаниями и входит в состав фитопрепаратов для профилактики и лечения ОРВИ, разрешенных в педиатрической практике при затяжных и осложненных формах респираторных инфекций [27, 28].

Также в современной педиатрической практике активно используется комбинация в форме спрея на основе алоэ вера и римской ромашки для лечения острого тонзиллофарингита – для купирования воспалительных явлений, боли, гиперемии слизистых оболочек, в т. ч. и у детей с 6 мес. [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, растительный сироп на основе экстракта алоэ древовидного в сочетании с витамином С и соком черноплодной рябины (аронии) зарекомендовал себя в качестве эффективного, но мягкого иммуностимулирующего средства с выраженным профилактическим эффектом, что очень важно для детей с нестабильной иммунной системой, рекуррентными респираторными инфекциями. Поэтому этот фитопрепарат может быть рекомендован для клинической практики лечения и профилактики ОРВИ у детей с трех лет. Анализ приведенных данных свидетельствует, что фитопрепарат на основе алоэ древовидного, обладающий иммуностимулирующими, адаптогенными и антиоксидантными свойствами, может быть рекомендован как безопасное средство для лечения (оптимально максимально раннее назначение препарата для лучшего эффекта) и, что имеет огромное

значение, для профилактики ОРИ ВДП у детей старше трех лет, в т. ч. у часто и длительно болеющих.

На российском рынке зарегистрированный препарат Иммунофитол (Польша) выпускается в форме сиропа, имеет приятный вкус, в 100 мл содержится 38,4 г водного экстракта свежих листьев алоэ древовидного (1 : 4), 1,02 г аскорбиновой кислоты, сахара, концентрированный сок акации черноплодной, натрия бензоат и вода очищенная.

В каких случаях нужно принимать Иммунофитол? В соответствии с инструкцией к препарату⁵, в комплексной терапии вирусных и бактериальных инфекций ВДП (острые и хронические фарингиты, хронические тонзиллиты, ангина, острые или рецидивирующие рини-

ты, ларингиты, ларинготрахеиты, синуситы) у детей с 3 лет и взрослых. Необходимо помнить, что лечение должно быть начато как можно раньше, чтобы предупредить развитие бактериальных осложнений и исключить необходимость приема антибактериальных препаратов. А также Иммунофитол хорошо зарекомендовал себя в качестве профилактического средства ОРИ, для уменьшения рецидивов вирусных и бактериальных инфекций ВДП и увеличения длительности ремиссии также у детей с 3 лет и взрослых. Рекомендованная длительность приема – 14 дней, однако она может быть изменена индивидуально по рекомендации лечащего врача.



Поступила / Received 10.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 24.01.2022

Принята в печать / Accepted 26.01.2022

⁵ Иммунофитол® (Immunophytol), РУ ЛСР-001053/08. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/immunophytol>.

Список литературы / References

1. Гляделова Н.П., Марушко Т.В., Романкевич И.В. Опыт применения препарата «Биоарон С» для профилактики и лечения острых респираторных заболеваний у детей (обзор литературы). *Современная педиатрия*. 2017;(6):106–112. <https://doi.org/10.15574/SP.2017.86.106>.
2. Gliadelova N.P., Marushko T.V., Romankevich I.V. Experience of Bioaron C usage for prevention and treatment of acute respiratory diseases in children (literature review). *Sovremennaya Pediatriya*. 2017;(6):106–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.15574/SP.2017.86.106>.
3. Охотникова Е.Н., Руденко С.Н., Коломиец Е.Н. Рекуррентные инфекции респираторного тракта у детей и их иммунопрофилактика в свете современных представлений об иммуномодулирующей активности иммуноотропных препаратов. *Современная педиатрия*. 2013;(1):42–50. Режим доступа: https://med-expert.com.ua/journals/wp-content/uploads/2017/06/sp_01_2013.pdf.
4. Okhotnikova E.N., Rudenko S.N., Kolomiets E.N. Recurrent respiratory tract infections in children and their immunoprophylaxis in the terms of the modern ideas about the immunomodulatory activity of immunotropic preparations. *Sovremennaya Pediatriya*. 2013;(1):42–50. (In Russ.) Available at: https://med-expert.com.ua/journals/wp-content/uploads/2017/06/sp_01_2013.pdf.
5. AlKhater S.A. Approach to the child with recurrent infections. *J Family Community Med*. 2009;16(3):77–82. Available at: <https://www.jfcmonline.com/article.asp?issn=2230-8229;year=2009;volume=16;issue=3;page=77;epage=82;aulast=AlKhater>.
6. Дронов И.А., Шаталова С.И. Роль симптоматической терапии респираторных инфекций дыхательных путей у детей в предупреждении и преодолении лекарственной устойчивости микроорганизмов. *Фарматека*. 2017;(11):46–51. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/35241>.
7. Dronov I.A., Shatalina S.I. The role of symptomatic therapy of respiratory infections in children in preventing and overcoming drug resistance of microorganisms. *Farmateka*. 2017;(11):46–51. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/35241>.
8. Ярцев М.Н., Чувилов Д.Г. Клиническая эффективность препарата Биоарон С у детей, страдающих часто рецидивирующими и бактериальными инфекциями верхних дыхательных путей. *Новости медицины и фармации*. 2012;(435). Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34460>.
9. Yartsev M.N., Chuvirov D.G. Clinical efficacy of Bioaron C in children suffering from frequently recurrent and bacterial infections of the upper respiratory tract. *News of Medicine and Pharmacy*. 2012;435. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34460>.
10. Квашина Л.В., Матвиенко И.Н. Рекуррентные респираторные инфекции у детей: возможна ли профилактика? *Педиатрия. Восточная Европа*. 2016;4(4):591–603. Режим доступа: https://resistol.com.ua/wp-content/uploads/2019/01/Статья-№3_Резистол_Матвиенко_2016.pdf.
11. Kvashina L.V., Matvienko I.N. Recurrent respiratory infections in children: is prevention possible? *Pediatrics Eastern Europe*. 2016;4(4):591–603. (In Russ.) Available at: https://resistol.com.ua/wp-content/uploads/2019/01/Статья-№3_Резистол_Матвиенко_2016.pdf.
12. Авдеева Е.В., Куркин В.А. Иммуномодулирующие препараты: спрос и предложение. *Ремедиум*. 2007;(3):26–28. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9956257>.
13. Avdeeva E.V., Kurkin V.A. Immunomodulating drugs: supply and demand. *Remedium*. 2007;(3):26–28. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9956257>.
14. Корсун В.Ф., Корсун Е.В., Захаров П.А. *Организация фитотерапии в центрах социальной защиты*. М.: Институт фитотерапии; 2011. 42 с.
15. Korsun V.F., Korsun E.V., Zakharov P.A. *Organization of phytotherapy in social protection centers*. Moscow: Institute of Phytotherapy; 2011. 42 p. (In Russ.)
16. Абауров А.Е. Фитотерапия в лечении и профилактике острых респираторных заболеваний у детей. *Medical Nature*. 2011;(7):56–59. Режим доступа: https://health-ua.com/pics/pdf/Mn_7-11/56-59.pdf.
17. Abatur A.E. Phytotherapy in the treatment and prevention of acute respiratory diseases in children. *Medical Nature*. 2011;(7):56–59. (In Russ.) Available at: https://health-ua.com/pics/pdf/Mn_7-11/56-59.pdf.
18. Барнаулов О.Д. *Фитотерапия больных бронхолегочными заболеваниями*. СПб.: Н-Л; 2008. 304 с.
19. Barnaulov O.D. *Phytotherapy of patients with bronchopulmonary diseases*. St Petersburg: N-L; 2008. 304 p. (In Russ.)
20. T'Hart L.A., van den Berg A.J., Kuis L., Labadie R.P. An anti-complementary polysaccharide with immunological adjuvant activity from the leaf parenchyma gel of Aloe vera. *Planta Med*. 1989;55(6):509–512. <https://doi.org/10.1055/s-2006-962082>.
21. Глушенко С.Н., Шмыгарева А.А. Разработка методик стандартизации лекарственных растительных препаратов на основе алоэ древовидного и алоэ вера. В: Куркин В.А. (ред.). *Современные проблемы фармакогнозии: сборник материалов IV Межвузовской научно-практической конференции с международным участием*. Самара: Самарский государственный медицинский университет; 2019. С. 119–125. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42939276&pff=1>.
22. Glushchenko S.N., Shmygareva A.A. Development of methods of standardization of phytopreparation based on aloe arborescens and aloe vera. In: Kurkin V.A. (ed.). *Modern problems of pharmacognosy: a collection of materials of the IV Interuniversity scientific and practical conference with international participation*. Samara: Samara State Medical University; 2019. pp. 119–125. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42939276&pff=1>.
23. Glatthaar-Saalmüller B., Michalak A., Bastian P., Fal A.M. *In vitro* evaluation of antiviral activity of biostymina and bioaron c against human pathogenic virus: rhinovirus type 14 (HRV14). *Postępy Fitoterapii*. 2012;(3):156–161. (In Polish) Available at: <http://www.czytelniamedyczna.pl/4191,ocena-aktywnosci-przeciw-wirusowej-in-vitro-preparatlw-biostymina-i-bioaron-c-wzgl.html>.
24. Demkow U., Skopińska-Różewska E.E. *Wpływ preparatu Bioaron C na odporność*. Warszawa: Medyk; 2003. s. 51–56.
25. Гляделова Н.П. Оценка клинической эффективности и безопасности использования препарата Биоарон С в амбулаторном лечении острых респираторных инфекций у детей. *Современная педиатрия*. 2016;(1):82–86. <https://doi.org/10.15574/SP.2016.73.82>.
26. Gliadelova N.P. Evaluation of clinical efficacy and safety of using the drug "Bioaron C" with outpatient treatment of acute respiratory infections in children. *Sovremennaya Pediatriya*. 2016;(1):82–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.15574/SP.2016.73.82>.
27. Гляделова Н.П., Унич Н.К., Орлюк И.Б. Растительный иммуномодулятор Биоарон С: опыт применения для профилактики и лечения инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей у детей. *Современная педиатрия*. 2011;(1):130–134. Режим доступа: https://med-expert.com.ua/journals/wp-content/uploads/2017/06/sp_01_2011_web.pdf.
28. Glyadelova N.P., Unich N.K., Orlyuk I.B. Plant immunomodulator Bioaron S: experience of application for the prevention and treatment of infectious diseases of the upper respiratory tract in children. *Sovremennaya*

- Pediatrics*. 2011;(1):130–134. (In Russ.) Available at: https://med-expert.com.ua/journals/wp-content/uploads/2017/06/sp_01_2011_web.pdf.
17. Plaskett B.A. Aloe against infection. *Biomedical information services LTD*. 1996;(9). Available at: <https://www.yumpu.com/en/document/read/48754340/aloe-vera-the-health-benefits-tiverton-devon-uk-desert-harvest>.
 18. Fal A.M., Schönknecht K., Jambor J. Immunomodulatory role of Biostymina® and Bioaron® C in the prevention and treatment of upper respiratory tract infections. *Wiadomości Lekarskie*. 2016;LXIX(1, cz. II):72–79 (In Polish) Available at: https://www.researchgate.net/publication/311771582_Immunomodulatory_role_of_BiostyminaR_and_BioaronR_C_in_the_prevention_and_treatment_of_upper_respiratory_tract_infections.
 19. Смирнова М.О., Ружицкая Е.А., Виноградова Т.В., Пампура А.Н. Результаты исследования эффективности и безопасности препарата Биоарон С у часто болеющих детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2010;55(1):113–116. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15264798>.
Smirnova M.O., Ruzhitskaya E.A., Vinogradova T.V., Pampura A.N. efficiency and safety of Bioaron C in frequently ill children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2010;55(1):113–116. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15264798>.
 20. Cichocki M., Michalak A., Appel K. Anti-inflammatory properties of Aloe Arborescens and Aronia Melanica preparation Bioaron C. *47th Congress of the Polish Biochemical Society, Polih-German Biochemical Societies Joint Meeting Poznań, Poland, 11–14 September 2012*. Poznań; 2012, p. 196.
 21. Horoszkiewicz-Hassan M., Beuscher N., Lehnfeld R., Theib U., Pfarr E. Tolerability and efficacy of Bioaron C® syrup in the treatment of upper respiratory tract infection in children. Results of a post-marketing surveillance study in Poland. *Herba Polonica*. 2005;51(1–2):45–53. Available at: <https://eurekamag.com/research/004/486/004486492.php>.
 22. Снеговская М.Н., Конопелько О.Ю. Об эффективности использования препарата Биоарон С® для профилактики и лечения ОРВИ. *Практика педиатрии*. 2009;(5):22–26. Режим доступа: <https://medi.ru/info/4522/>.
Snegotskaya M.N., Konopelko O.Yu. On the effectiveness of the use of the drug Bioaron C® for the prevention and treatment of ARI. *Paediatrician Practice*. 2009;(5):22–26. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/4522/>.
 23. Локшина Э.Э., Зайцева О.В. Новые подходы в терапии рецидивирующих респираторных инфекций у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2009;(4):20–24. Режим доступа: <https://medi.ru/info/3068/>.
Lokshina E.E., Zaitseva O.V. New approaches in the treatment of recurrent respiratory infections in children. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2009;(4):20–24. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/3068/>.
 24. Аряев Н.Л., Старикова А.А., Пивак О.Е. Оценка клинической эффективности использования препарата «Биоарон С» в амбулаторном лечении и профилактике рецидивирующих респираторных инфекций у детей. *Современная педиатрия*. 2010;(5):64–67. Режим доступа: https://med-expert.com.ua/journals/wp-content/uploads/2017/06/sp_05_2010_web.pdf.
Aryaev N.L., Starikova A.A., Pivak O.E. Evaluation of the clinical efficacy of the use of the drug "Bioaron C" in outpatient treatment and prevention of recurrent respiratory infections in children. *Sovremennaya Pediatriya*. 2010;(5):64–67. (In Russ.) Available at: https://med-expert.com.ua/journals/wp-content/uploads/2017/06/sp_05_2010_web.pdf.
 25. Прохоров Е.В., Островский И.М., Бельская Е.А., Толстикова Е.А., Ходанич Н.А., Хилинская И.А. Эффективность использования «Биоарона С» в лечении острого и рецидивирующего бронхита у детей. *Современная педиатрия*. 2011;(3):81–85. Режим доступа: https://med-expert.com.ua/journals/wp-content/uploads/2017/06/sp_3_2011_ok.pdf.
Prokhorov E.V., Ostrovskiy I.M., Belskaya E.A., Tolstikova E.A., Khodanich N.A., Khilinskaya I.A. The effectiveness of using Bioaron C in the treatment of acute and recurrent bronchitis in children. *Sovremennaya Pediatriya*. 2011;(3):81–85. (In Russ.) Available at: https://med-expert.com.ua/journals/wp-content/uploads/2017/06/sp_3_2011_ok.pdf.
 26. Fal A.M., Michalak A. Bioaron C w leczeniu zakażeń górnych dróg oddychowych u dzieci: wpływ na przebieg zakażenia. *Wiadomości Lekarskie*. 2013;LXVI(4, cz. II):340–345. Available at: <http://zanotowane.pl/916/7340/>.
 27. Конова О.М., Дмитриенко Е.Г., Давыдова И.В. Часто болеющие дети. Взгляд физиотерапевта. *Педиатрическая фармакология*. 2012;9(6):95–98. <https://doi.org/10.15690/pf.v9i6.525>.
Konova O.M., Dmitrienko E.G., Davydova I.V. Frequently ill children. Physiotherapist's view. *Pediatric Pharmacology*. 2012;9(6):95–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v9i6.525>.
 28. Давыдова И.В. Фитотерапия кашля в раннем детском возрасте. *Педиатрическая фармакология*. 2012;9(2):107–109. <https://doi.org/10.15690/pf.v9i2.257>.
Davydova I.V. Cough phytotherapy in early childhood. *Pediatric Pharmacology*. 2012;9(2):107–109. <https://doi.org/10.15690/pf.v9i2.257>.
 29. Богомильский М.Р., Радциг Е.Ю., Котова Е.Н., Ермилова Н.В. Местная терапия воспалительной патологии гортаноглотки у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2010;(2):63–65. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/scripts/secure/file.php?TYPE=ISSUE&ID=79015&LANG=RU>.
Bogomilsky M.R., Radtsig E.Yu., Kotova E.N., Ermilova N.V. Local therapy for laryngopharyngeal inflammatory diseases in children. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2010;(2):63–65. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/scripts/secure/file.php?TYPE=ISSUE&ID=79015&LANG=RU>.

Информация об авторе:

Старостина Лада Сергеевна, к.м.н., педиатр, пульмонолог, неонатолог Университетской детской клинической больницы, доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья детей имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; starostina_ls@staff.sechenov.ru

Information about the author:

Lada S. Starostina, Cand. Sci. (Med.), Pediatrician, Pulmonologist, Neonatologist at the University Children's Clinical Hospital, Associate Professor of the Department of Childhood Diseases at the N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; starostina_ls@staff.sechenov.ru

Возможности терапии аллергических реакций в педиатрической практике

А.М. Закирова^{1✉}, azakirova@gmail.com, Т.Г. Маланичева¹, Г.Ш. Мансурова², Л.Н. Садриева³, А.Г. Кадриев¹, И.Н. Сердинская¹, Э.Л. Рашитова¹, А.И. Ключкина¹, И.Р. Зарипов¹, Д.А. Кадриев²

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

² Казанский (Приволжский) федеральный университет, Институт фундаментальной медицины и биологии; 420055, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. К. Маркса, д. 74

³ Центральная городская клиническая больница №18; 420101, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Мавлютова, д. 2

Резюме

Введение. Аллергические заболевания являются глобальной медико-социальной проблемой в связи с неблагоприятным влиянием на физическое, психологическое и социальное состояние человека. Основной принцип фармакологической терапии острых аллергических заболеваний – острая крапивница, ангионевротический отек (Квинке) – контроль/элиминация синдромокомплексов.

Цель. Оценить клиническую эффективность антигистаминного средства диметинден в терапии острых аллергических реакций у детей.

Материалы и методы. Было проанализировано 36 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет с диагнозами «острая крапивница» и «острая крапивница с ангионевротическим отеком в состоянии средней тяжести». Пациенты ощущали нарушение общего состояния – недомогание (88,89%), озноб/повышение температуры тела (5,56 и 8,34% соответственно), боли в суставах (2,78%). Всем пациентам было проведено общеклиническое, лабораторно-инструментальное обследование с последующим анализом полученных данных. Для оценки ответа на лечение использованы UAS 7, опросник качества жизни CU-Q2oL.

Результаты и обсуждение. В статье рассмотрены основные аспекты острой крапивницы и ангионевротического отека как наиболее часто встречающихся нозологических форм у пациентов с atopией. Разобраны особенности антигистаминной терапии и влияние ее на этапы процесса воспаления. Уровень эозинофилии в общем анализе крови (медиана и интерквартильный размах) составил 6,5% (1,3%; 19,1%). Повышение общего IgE регистрировалось у 80,56% пациентов. Выявлена отягощенность аллергологического анамнеза у 86,12% пациентов. К концу 1-го дня лечения симптомы отсутствовали у каждого десятого пациента ($\chi^2 = 1,2461$, $p = 0,0865$), сохранялись у каждого пятого ребенка ($\chi^2 = 53,6152$, $p = 0,0057$) и значительно уменьшились у 2/3 исследуемых детей ($\chi^2 = 59,6281$, $p = 0,0062$). К концу 3-го дня терапии диметинденом в комплексе лечения острой крапивницы и ангионевротического отека регистрировалось статистически значимое улучшение клинической динамики ($\chi^2 = 102,1364$, $p = 0,0041$) в совокупной оценке симптомов у 4/5 исследуемых и снижение дискомфорта, связанного со сном, у подавляющего большинства исследуемых ($\chi^2 = 51,4627$, $p = 0,0036$).

Выводы. В результате проведенного собственного исследования по использованию диметиндена у пациентов с острыми аллергическими реакциями показано, что диметинден обладает характеристиками, соответствующими требованиям к экспозиции терапевтического действия, уровню эффективности и профилю безопасности.

Ключевые слова: аллергические заболевания, антигистаминные средства, диметинден, эффективность, безопасность

Для цитирования: Закирова А.М., Маланичева Т.Г., Мансурова Г.Ш., Садриева Л.Н., Кадриев А.Г., Сердинская И.Н., Рашитова Э.Л., Ключкина А.И., Зарипов И.Р., Кадриев Д.А. Возможности терапии аллергических реакций в педиатрической практике. *Медицинский совет.* 2022;16(1):166–176. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-166-176>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of allergic reaction therapy in pediatric practice

Alfiya M. Zakirova^{1✉}, azakirova@gmail.com, Tatyana G. Malanicheva¹, Guzel Sh. Mansurova², Lilia N. Sadrieva³, Albert G. Kadriev², Inna N. Serdinskaya¹, Elina L. Rashitova¹, Anastasia I. Kliushkina¹, Imil R. Zaripov¹, Danil A. Kadriev²

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

² Kazan (Volga Region) Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology; 74, Karl Marx St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420055, Russia

³ City Autonomous Healthcare Institution Central City Clinical Hospital No. 18; 2, Mavlyutov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420101, Russia

Abstract

Introduction. Allergic diseases are a global medical and social problem due to the adverse effect on the physical, psychological and social state of a person. The basic principle of pharmacological therapy of acute allergic diseases is acute urticaria, angioedema (Quincke) – control/elimination of syndromic complexes.

Aim. To evaluate the clinical efficacy of the antihistamine dimetindene in the treatment of acute allergic reactions in children.

Materials and methods. We analyzed 36 patients aged 3 to 17 years with diagnoses of acute urticaria and acute urticaria with angioedema in a state of moderate severity. Patients felt a violation of the general condition – malaise (88.89%), chills/fever (5.56% and 8.34%, respectively), joint pain (2.78%). All patients underwent general clinical, laboratory and instrumental examination with subsequent analysis of the data obtained. To assess the response to treatment, UAS 7, the CU-Q2oL quality of life questionnaire were used.

Results and discussion. The article discusses the main aspects of acute urticaria and angioedema, as the most common nosological forms in patients with atopy. The features of antihistamine therapy and its influence on the stages of the inflammation process are analyzed. The level of eosinophilia in the general blood test (median and interquartile range) was 6.5% (1.3%; 19.1%). An increase in total IgE was recorded in 80.56% of patients. The burden of allergic history was revealed in 86.12% of patients. By the end of the 1st day of treatment, symptoms were absent in every tenth patient ($\chi^2 = 1.2461$, $p = 0.0865$), remained in every fifth child ($\chi^2 = 53.6152$, $p = 0.0057$) and significantly decreased in 2/3 children under study ($\chi^2 = 59.6281$, $p = 0.0062$). By the end of the 3rd day of therapy with dimetindene in the complex of treatment of acute urticaria and angioedema, a statistically significant improvement in clinical dynamics was recorded ($\chi^2 = 102.1364$, $p = 0.0041$) in the combined assessment of symptoms in 4/5 of the subjects and a decrease in discomfort associated with sleep in the overwhelming majority of the subjects ($\chi^2 = 51.4627$, $p = 0.0036$).

Conclusion. As a result of our own research on the use of dimetindene in patients with acute allergic reactions, it was shown that dimethindene has characteristics that meet the requirements for the exposure of the therapeutic effect, the level of effectiveness and the safety profile.

Keywords: allergic diseases, antihistamines, dimetindene, efficacy, safety

For citation: Zakirova A.M., Malanicheva T.G., Mansurova G.Sh., Sadrieva L.N., Kadriev A.G., Serdinskaya I.N., Rashitova E.L., Kliushkina A.I., Zaripov I.R., Kadriev D.A. Possibilities of therapy for allergic reactions in pediatric practice. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(1):166–176. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-166-176>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Аллергические заболевания (АЗ) относятся к наиболее распространенным патологическим состояниям как в развитых, так и в развивающихся странах, особенно в педиатрии, в значительной степени ухудшающим качество жизни пациентов [1–3]. Распространенность АЗ в мире составляет от 10 до 35% среди городского и сельского населения, а в различных регионах России, согласно данным ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, достигает 19–40% среди взрослых и превышает 27% среди детского населения [3–6]. У 15–20% пациентов с атопией заболевание протекает в тяжелой форме [7–9], что имеет серьезные последствия для практического здравоохранения, поскольку именно участковый врач наблюдает за клиническим состоянием и результатами лечения таких пациентов.

Ведущую роль в распространении АЗ занимает атопия («странная болезнь»). Термин был предложен А.Ф. Соса и R.A. Cooke для обозначения индивидуальной или семейной предрасположенности к выработке IgE-антител в ответ на малые дозы аллергенов (обычно протеинов) и к развитию симптомов бронхиальной астмы (БА), аллергического ринита (АР) и атопического дерматита (АД) [4, 10, 11]. В 2001 г. понятие «атопия» утверждено номенклатурным комитетом Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии. Эволюция АЗ привела к «аллергическому маршу», при котором развивается полиорганность поражения, и, если не лечить сопутствующую патологию, эффективность терапии АЗ существенно снижается [12]. В настоящее время опубликованы результаты широкогеномных скрининговых исследований по проблемам атопии [4]. Тем не менее,

помимо генетической предрасположенности, развитию атопических заболеваний способствуют хроническая усталость, стрессы, действие факторов окружающей среды и других экзогенных стимулов, включая интоксикацию. Об этом, в частности, в 1989 г. писал David Strachan.

Аллергический ответ представляет собой сложный процесс [13, 14], включающий дегрануляцию тучных клеток, активацию Т-лимфоцитов, эпителиальных и эндотелиальных клеток, накопление в тканях эозинофилов и базофилов, синтез и высвобождение хемокинов. Основой острых аллергических реакций (ОАР) является гиперчувствительность немедленного типа, которую опосредуют молекулы (гистамин, триптаза и мембранные липидные медиаторы – лейкотриены, простагландины и фактор активации тромбоцитов), высвобождающиеся тучными клетками при взаимодействии аллергена с иммуноглобулином Е (IgE) на поверхности клеток. Образование и секреция медиаторов тучными клетками, эозинофилами и базофилами прямо и/или косвенно способствуют появлению симптомов аллергии [15]. Медиаторы тучных клеток играют ключевую роль в развитии анафилаксии, риноконъюнктивита и острой крапивницы (ОК). А. Windaus и W. Vogt в 1907 г. синтезировали один из важнейших медиаторов аллергии – гистамин, обладающий разнообразным спектром биологической активности, которая реализуется путем активации клеточных поверхностных специфических рецепторов. Он считается главным медиатором аллергического воспаления, что является определяющим фактором применения антигистаминных средств (АГС) в начале терапии [3]. Гистамин в тканях синтезируется тучными клетками, в крови – базофилами, также его обнаруживают в тромбоцитах, слизистой оболочке желудка, эндотелиальных клетках и нейронах головного мозга [2].

В практической деятельности значительно чаще мы имеем дело с псевдоаллергическими (параллергия, псевдоаллергия) реакциями (ПАР). ПАР могут быть обусловлены употреблением пищи и лекарств, содержащих химические добавки (консерванты, стабилизаторы, эмульгаторы, красители – кармин, тартразин), большое количество гистамина или тирамина или обладающих гистаминолиберирующими свойствами [16]. Причиной ПАР может стать нарушение всасывания и дезактивации гистамина при снижении активности ферментов печени или повышенный синтез гистамина в кишечнике, чему способствует патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [13, 14].

Дегрануляция мембраны тучных клеток (лаброцитов) сопровождается выбросом в экстрацеллюлярную среду готовых, преформированных (вазоактивных аминов – гистамина, серотонина; фактора хемотаксиса гранулоцитов, протеогликанов – гепарина из тучных клеток и хондроитинсульфата из базофилов) или образующихся *de novo* (брадикинина, фактора активации тромбоцитов, лейкотриенов, простагландинов) медиаторов воспаления, которые вызывают обратимое повышение проницаемости капилляров и клеточных мембран, периваскулярную клеточную инфильтрацию. В результате у пациента формируется клиническая картина ОАР/ПАР: ОК, ангионевротический отек (АНО) и иные симптомы и синдромы. Итак, клиническая картина ПАР схожа с истинными аллергическими, но при обследовании специфические антитела не обнаруживаются. Кроме того, ПАР могут быть спровоцированы физическими факторами: высокими или низкими температурами (при врожденном дефекте клеток), вибрациями, давлением, физической нагрузкой [16].

Лекарственная аллергия (ЛА) представляет собой реакцию на прием лекарственного средства, причем большинство лекарственных препаратов являются не аллергенами, а лишь гаптенами (низкая молекулярная масса не позволяет им запустить иммунный ответ). В организме они соединяются с высокомолекулярным белком-носителем, превращаются в конъюгированные (полные) аллергены и могут индуцировать иммунный ответ. Симптомы ЛА развиваются на 4–5-й день приема препарата (период сенсибилизации) [13, 17].

Широкий спектр фармакологического действия гистамина определяет многообразие функций физиологических и патологических реакций, а следовательно, клинических проявлений: со стороны кожи – зуд, отек, гиперемия, различные кожные сыпи; со стороны верхних и нижних дыхательных путей – отек слизистой оболочки носа, гиперсекрецию слизи в носу и бронхах, бронхоспазм; со стороны ЖКТ – кишечные колики, усиление продукции пепсина и соляной кислоты в желудке, избыточное образование слизи; со стороны сердечно-сосудистой системы – падение артериального давления, нарушение сердечного ритма [2].

Поскольку гистамин является ведущим медиатором аллергических реакций, то препаратами выбора в терапии АЗ являются блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов [1–2]. В настоящее время исследованиями установлено, что в клетках в норме H_1 -рецепторы представлены в двух

состояниях – активном и неактивном. Гистамин связывается с активными рецепторами и смещает динамическое равновесие в их сторону. АГС, являясь их обратным агонистом, стабилизируют H_1 -рецептор в неактивном состоянии. Итак, АГС предупреждают или нивелируют воспалительные реакции, индуцируемые гистамином [18].

С середины прошлого столетия антигистаминные средства (АГС) применяются в лечении многих АЗ. Известно, что АГС оказывают незначительное влияние на заложенность носовых ходов у пациентов с сезонным аллергическим ринитом, т. к. антигистаминное действие осуществляется за счет активных метаболитов, которые образуются в печени при участии ферментов системы цитохрома P450 [1]. Первое АГС было внедрено в клиническую практику терапии АЗ в 1942 г. С этого времени АГС I поколения широко нашли свое применение в клинической практике [2]. Прежде всего, это связано с большим количеством клинических исследований, проводимых в течение длительного времени, доказавших положительное влияние; наличием определенных эффектов, которые в некоторых ситуациях оказываются желательными, и с экономической эффективностью – доступностью к применению у широкого круга населения в связи с низкой себестоимостью по сравнению с препаратами последующих поколений [15]. Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов в лечении АЗ применяются не только в качестве симптоматического средства, снижающего выраженность клинических проявлений патологического процесса, но и как базовое лечение [19].

К H_1 -АГС I поколения относятся: дифенгидрамин, клемастин, диметинден, хлоропирамин, мебгидролин, хифенадин, гидроксизин и др. АГС I поколения способны проникать через гематоэнцефалический барьер и, следовательно, связываться с H_1 -рецепторами в головном мозге [18]. Фармакологические (антигистаминное, антихолинергическое, местное анестезирующее, аллергические реакции немедленного типа и др.) эффекты АГС I поколения, к которым относится, в частности, диметинден, определяются чрезвычайно высокой липофильностью и способностью блокировать рецепторы разных типов, а центральная холинолитическая активность (седативное воздействие) сопоставима с типичными представителями АГС II поколения [1]. Среди преимуществ АГС I поколения выделяют быстрое купирование аллергических реакций, доказанную в течение длительного времени клиническую эффективность, возможность применения на первом году жизни. Эти препараты показаны для купирования ОАР (ОК, отека Квинке, поллиноза), лечения зудящих дерматитов, пищевой аллергии, а также в ходе премедикации [12]. Препарат выпускается в форме капель, эмульсии и в виде геля. Широкий спектр фармакологической активности расширяет возможности использования диметиндена [1].

В XXI в. АГС нашли широкое применение в фармакотерапии не только аллергических заболеваний. Их применяют в лечении ПАР, комплексном лечении острых респираторных вирусных инфекций у пациентов-атопиков, при введении рентгеноконтрастных препаратов, переливании компонентов крови, в терапии острых состояний аллергии.

В некоторых случаях АГС используют для профилактики нежелательных явлений при введении вакцин [2].

В настоящее время достигнуто понимание причин и механизмов развития аллергического воспаления и в формировании подходов к лечению АЗ, разработаны и приняты международные и национальные согласительные документы по диагностике и лечению отдельных нозологических форм [3]. Предложенная Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (ЕААЦИ, 2003 г.) классификация АГС разделяет препараты на поколения. Необходимо отметить, что все они различны по механизмам действия, преимуществам и недостаткам. Так, антихолинергический эффект АГС 1-го поколения значительно снижает зуд и кожные проявления при АД у детей, уменьшает объем назального секрета, а терапевтический эффект при чихании обусловлен блокадой Н1 и мускариновых рецепторов. Таким образом, врач при выборе наиболее подходящего лекарственного средства для пациента всегда должен руководствоваться конкретной клинической ситуацией, знаниями характеристик препарата и опытом применения. АГС 1-го поколения в настоящее время занимают прочные позиции в аллергологической практике, особенно в педиатрии и гериатрии [2]. Приверженность пациентов и их родителей к определенному виду лечения или к конкретному лекарственному средству зависит, прежде всего, от уровня эффективности, профиля безопасности, удобства использования, экономической доступности препарата [18].

Описанный выше длительный опыт широкого применения АГС 1-го поколения при различных нозологических формах тем более возобновляет интерес к ним в современной медицине, и особенно в педиатрии, поскольку многогранные эффекты этих препаратов важны для купирования разнообразных симптомов, встречающихся в клинической практике.

Цель данной работы – оценить клиническую эффективность антигистаминного средства диметинден в терапии острых аллергических реакций у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценка клинической эффективности и безопасности использования АГП I поколения диметинден была проведена на базе детского стационара ГАУЗ «Центральная городская клиническая больница №18» г. Казани. Было проанализировано 36 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст $10,46 \pm 5,53$ года) с диагнозами «острая крапивница» (31) и «острая крапивница с ангионевротическим отеком с полисенситизацией в состоянии средней тяжести» (5). В гендерном составе статистических различий не выявлено: мальчики составили 47,22%, девочки – 52,78%. В возрастном аспекте 41,67% детей были дошкольного возраста (4–6 лет) и 58,33% – школьного (7–17 лет). Диагностику ОК и АНО осуществляли в соответствии с требованиями отечественных согласительных документов (клинические рекомендации 2019 г., федеральные клинические рекомендации 2018 г.) и международных согласительных документов по аллергическому риниту [13].

Критерии включения в исследование: 1) возраст детей старше 3 лет; 2) диагнозы «острая крапивница» и «острая крапивница с ангионевротическим отеком»; 3) согласие родителей на опрос, обследование и лечение ребенка.

Критерии исключения: 1) возраст пациента младше 3 и старше 18 лет; 2) отсутствие подтвержденного диагноза «ОК» и «ОК с АНО»; 3) отсутствие согласия родителей на опрос, обследование и лечение ребенка.

Был проведен анализ клинико-anamnestических данных, истории развития ребенка (форма 112/у), истории болезни, а также сведений, полученных при устном/письменном опросе родителей (начало заболевания, тактика амбулаторного ведения пациента до поступления в клинику). Всем пациентам было проведено общеклиническое, лабораторно-инструментальное обследование, включая определение уровня общего IgE, с последующим анализом полученных данных. Для оценки ответа на лечение использованы UAS 7, опросник качества жизни CU-Q2oL. Заполнение анкеты проводилось при устном опросе законного представителя (детей до 14 лет) и/или самого пациента (детей старше 14 лет). Интенсивность симптомов ОК и АНО (зуд, сыпь/отек, нарушение сна) оценивали по шкале от 0 до 3 баллов, где 0 баллов – отсутствие симптомов, 1 балл – легкие симптомы, 2 балла – симптомы средней тяжести, 3 балла – тяжелые симптомы. Оценивалась также динамика изменений качества жизни (дневная активность). Определяли клиническую эффективность и безопасность препарата в 6 исследовательских точках: 1 – в начале 1-х сут., 2 – в середине 1-х сут., 3 – в начале 2-х сут., 4 – в середине 2-х сут., 5 – в начале 3-х сут., 6 – в середине 3-х сут. от начала лечения.

В качестве АГС применяли один из ярких представителей Н1-антагонистов 1-го поколения Фенистил (диметинден) – блокатор гистаминовых H_1 -рецепторов, конкурентный антагонист гистамина. Препарат оказывает антиаллергическое, противозудное, антибрадикининовое и слабое М-холиноблокирующее действие, снижает повышенную проницаемость капилляров, связанную с аллергическими реакциями. Антигистаминный эффект диметиндена начинает проявляться через 30 мин после приема внутрь, достигает максимальной выраженности в течение 5 ч. После приема внутрь всасывается быстро и достаточно полно. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается в течение 2 ч, биодоступность составляет около 70%. Связывание с белками плазмы составляет 90%, хорошо проникает в ткани. Метаболизируется в печени путем гидроксилирования и метоксилирования. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 6 ч: выводится с желчью и мочой (90% – в виде метаболита, 10% – в неизменном виде). Эффективен при АЗ, таких как ОК, сенная лихорадка, круглогодичный АР, пищевая и ЛА, АНО; синдроме кожного зуда различного генеза: экземе, других зудящих дерматозах, в т. ч. АД, зуде при кори, краснухе, ветряной оспе, укусах насекомых. Широко используется в качестве профилактики аллергических реакций во время проведения гипосенсибилизирующей терапии. Препарат Фенистил имеет несколько лекарственных форм и обеспечивает возможность гибкого дозирования для всех возрастных

групп детей начиная с первого месяца жизни. Препарат принимают внутрь, режим дозирования зависит от возраста. Детям в возрасте от 1 мес. до 12 лет рекомендованная суточная доза должна быть разделена на три приема и составлять 100 мкг/кг массы тела – эквивалентно двум каплям на килограмм массы тела. Так, в нашем исследовании дети с 3 до 12 лет принимали 15–20 капель. Детям старше 12 лет рекомендованная суточная доза составляла 3–6 мг (60–120 капель), принималась трижды в день, разовая доза – 20–40 капель. Капли Фенистил имеют приятный ванильный вкус, и их не следует подвергать воздействию высокой температуры [12]. Побочные эффекты в нашем исследовании не возникали, что согласуется с данными литературы, указывающими на крайне редкое их возникновение, временный характер и быстрое нивелирование после отмены препарата¹.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета Statistica 10.0 (StatSoft, США). Сравнительная характеристика различий по данным анкетирования пациентов проводилась по критерию χ^2 (с коррекцией Йетса), различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Медико-социальное значение ОК определяется ее высокой распространенностью [20]. Из международных и национальных рекомендаций и проведенных метаанализов известно, что уртикарный васкулит, макуло-папулезный кожный мастоцитоз (пигментная крапивница), аутовоспалительные синдромы (криопирин-ассоциированные периодические синдромы или синдром Шнитцлера и др.), не связанный с активацией тучных клеток (ТК) ангиоотек (отек, обусловленный брадикинином, и т. д.) и другие заболевания и синдромы, которые могут начинаться с развития кожных волдырей, ангиоотеков, не считаются подтипами крапивницы из-за различных патофизиологических механизмов [20–22]. Гистамин и другие медиаторы, такие как фактор активации тромбоцитов и цитокины, высвобождаемые из активированных тучных клеток кожи, приводят к активации сенсорных нервных окончаний, вазодилатации, экстравазации плазмы и к привлечению других клеток в кожу. Эти эффекты и формируют уртикарные высыпания и зуд. Они специфичны как для ОК, так и для других воспалительных кожных заболеваний, сопровождающихся уртикарными высыпаниями. Причиной развития крапивницы могут быть аутоиммунные заболевания, в частности аутоиммунный тиреоидит, вирусные инфекции (гепатит А и В, норовирус и др.), бактериальные инфекции, такие как заболевания ЖКТ, вызванные *Helicobacter pylori*, *Yersinia spp.*, и др., паразитарные инвазии (*Giardia lamblia*, *Blastocystis spp.*, *Entamoeba spp.*, *Anisakis simplex*), неинфекционные хронические воспалительные процессы (рефлюкс-эзофагит, гастрит, холецистит), неаллергическая пищевая гиперчувствительность или атопия (редко) [20]. Общепринятой классификации крапивницы не существует, поэтому ее класси-

фицируют по течению заболевания. ОК развивается вследствие аллергической реакции на пищевые продукты (облигатные аллергены), медикаменты (пенициллин, нестероидные противовоспалительные препараты и др.) или связана с вирусной инфекцией (дети). Симптомы ОК возникают вследствие высвобождения медиаторов тучных клеток и базофилов, в частности гистамина, что приводит к повышенной проницаемости капилляров, расширению сосудов и образованию волдырей, а клиническая эффективность АГС у пациентов с крапивницей доказывает патогенетическую значимость гистамина. Гистамин является основным медиатором, участвующим в патофизиологии крапивницы. Поскольку гистамин действует главным образом через H1-рецепторы в соответствующих тканях, то антагонисты H1-рецепторов имеют важное значение в терапии аллергических расстройств [4].

Даже легкие проявления АЗ при постоянном воздействии аллергенов и полисенсibilизации могут оказывать неблагоприятное влияние на физическое, психологическое состояние и социальную жизнь человека [3, 23, 24]. Заболеваемость ОК и АНО значительно ухудшает качество жизни и сопоставима с такими нозологическими формами, как псориаз и АД [24]. Синдромокомплекс ОК включает тяжелый зуд, усталость, нарушение сна, снижение работоспособности [20, 25, 26].

Велико значение коморбидной патологии. Влияние ее на клинические проявления, прогноз и лечение многих заболеваний индивидуально. Коморбидная патология оказывает негативное влияние на тяжесть основного заболевания, ухудшает качество жизни пациента, ограничивает или затрудняет лечебно-диагностические мероприятия [3].

При лечении ОК необходимо руководствоваться детальным сбором анамнеза, тщательным физикальным обследованием. Не рекомендуется проводить обследование при ОК, кроме ситуаций, когда в анамнезе есть указания на провоцирующий фактор. Пациенты с атопией требуют тщательного наблюдения и интенсивной терапии для достижения контроля над патологическими симптомами [4].

Терапия ОК и АНО включает элиминационные мероприятия и применение лекарственных средств. Задачей элиминационной терапии является устранение аллергенов (пыльцевых, бытовых, пищевых и др.) и контроль за состоянием окружающей среды с целью купирования симптомов воспалительной реакции. Медикаментозная терапия имеет важное значение, и в этой связи АГС считается основой при лечении АЗ [4].

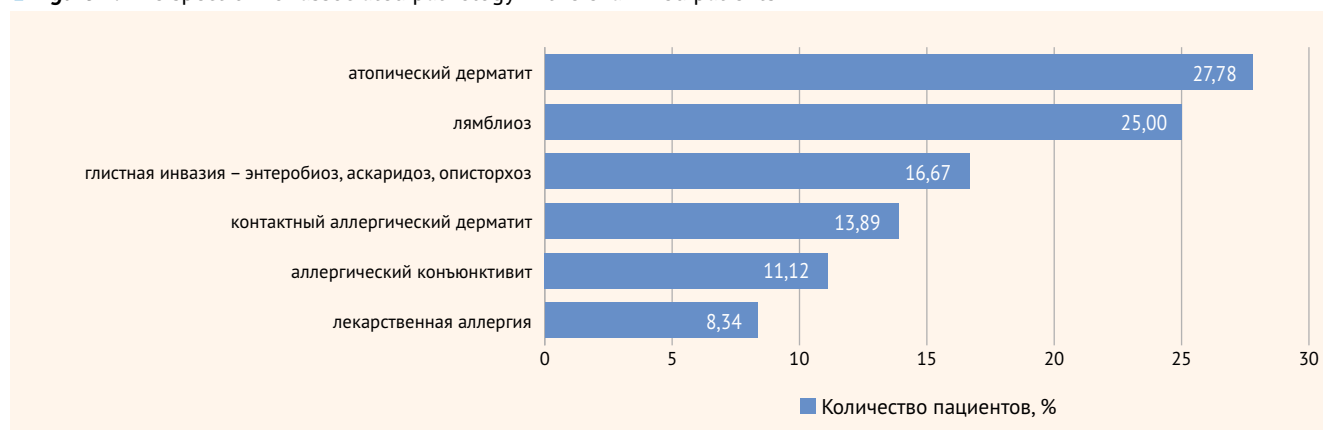
В подавляющем большинстве случаев ОК эффективно лечится АГС и может самостоятельно нивелироваться в течение 10–14 дней, а в тяжелых случаях возможно использование коротких курсов глюкокортикостероидов (ГКС) [21]. При ОК показан непрерывный ежедневный прием H1-АГС. При некоторых формах физической крапивницы (например, холодовой) вместо непрерывного лечения возможно использование H1-АГС по требованию. Так, пациент, зная о возможном воздействии (ожидаемое холодное воздействие при купании летом в озере), с целью предотвращения развития синдромокомплекса может принять H1-АГП за 2 ч до купания [20].

¹ Диметинден. Инструкция к применению. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_7432.htm.

● **Рисунок 1.** Спектр сопутствующей патологии у обследованных пациентов
 ● **Figure 1.** The spectrum of concomitant pathology in the examined patients



● **Рисунок 2.** Спектр ассоциированной патологии обследованных пациентов
 ● **Figure 2.** The spectrum of associated pathology in the examined patients



В нашем исследовании в качестве сопутствующей патологии у обследованных пациентов выделены: дискинезия желчевыводящих путей по гипомоторному и гипермоторному типу, хронический гастродуоденит в стадии ремиссии, метаболический синдром (ожирение 1–2-й степени), рецидивирующий бронхит, дисметаболическая нефропатия, инфекция мочевыводящих путей в анамнезе, вторичный пиелонефрит в стадии ремиссии (рис. 1).

Среди ассоциированной патологии выявлены: контактный аллергический дерматит, АД, АР, аллергический конъюнктивит, ЛА, глистная инвазия – энтеробиоз, аскаридоз, описторхоз, лямблиоз (рис. 2).

Проведенный анализ анкетных данных выявил отягощенность аллергологического анамнеза у 86,12% пациентов, что коррелирует с данными литературы и подчеркивает важность наследственности в этиологии аллергопатологии [1, 27–31]. У 2,36% детей сведений о наличии аллергических заболеваний у родственников собрать не удалось ввиду отсутствия родителей. Отмечено, что 94,45% пациентов с различной периодичностью принимали АГС разных поколений в возрастной дозировке задолго до настоящего исследования.

Появление симптомов пациенты и их родители связывали со стрессом, употреблением пищевых продуктов (прием облигатных аллергенов: орехов, меда, консервантов, морепродуктов, цитрусовых, клубники), контактом

с животными и продуктами их жизнедеятельности, уборкой помещения, сменой нательного и постельного белья, постиранного новым порошком, и другими причинами. Симптомы ОК у пациентов характеризовались острым началом, сопровождалась зудом, наличием уртикарной сыпи (до волдырей) бледно-розового цвета, округлой/удлиненной формы, склонной к слиянию и образованию обширных очагов с неровными полициклическими краями на любом участке тела, включая слизистые оболочки глаз, полости рта, и явлениями инфильтрации, преимущественно в области шеи, плеч, бедер, локтевых и подколенных складок. У подавляющего большинства пациентов элементы сыпи отмечались от нескольких часов до нескольких дней и не оставляли следов. При поступлении (1 исследовательская точка) пациенты ощущали нарушение общего состояния – недомогание (88,89%), озноб/повышение температуры тела (5,56 и 8,34% соответственно), боли в суставах (2,78%).

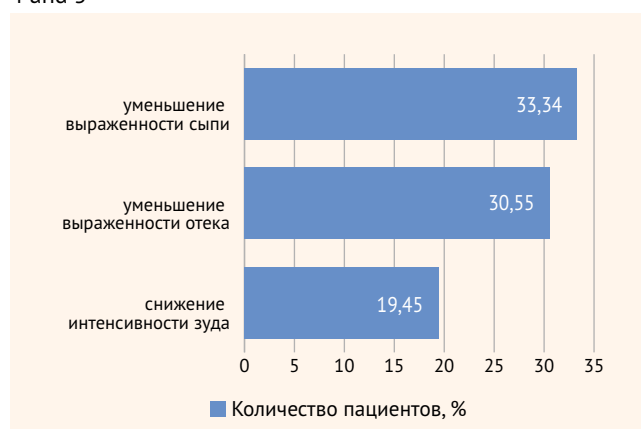
Специфическая алергодиагностика, проведенная до момента настоящего поступления в клинику у 83,34% госпитализированных пациентов, выявила бытовую сенсibilизацию, в основном к аллергенам клеща домашней пыли и пера подушки, а также пыльцевую сенсibilизацию – к аллергенам пыльцы злаковых, сорных трав и деревьев. У подавляющего большинства обследованных пациентов выявлено сочетание нескольких аллергенов: ассоциация бытовых и пыльцевых; бытовых, пыльце-

- **Рисунок 3.** Показатели специфической аллергодиагностики по анамнестическим данным обследованных пациентов
- **Figure 3.** Findings of specific allergy diagnostic testing according to the anamnestic data of the examined patients



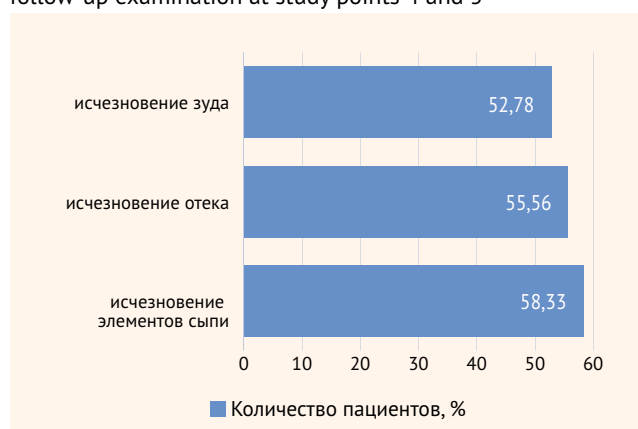
- **Рисунок 4.** Снижение интенсивности и выраженности клинических симптомов при динамическом обследовании на 4-й и 5-й исследовательских точках
- на 4-й и 5-й исследовательских точках

- **Figure 4.** Reduction in intensity and severity of clinical symptoms during the follow-up examination at study points 4 and 5



- **Рисунок 5.** Исчезновение клинических симптомов при динамическом обследовании на 4-й и 5-й исследовательских точках

- **Figure 5.** Disappearance of clinical symptoms during the follow-up examination at study points 4 and 5



вых и пищевых. Анализ аллергенов внутри одной панели (бытовая/пыльцевая/пищевая) выявил более плотную ассоциацию, которую мы посчитали целесообразным разделить на группы: до 10, до 20 и более 20 аллергенов (рис. 3). Причем пациенты и их родители отмечали различную степень выраженности интенсивности реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типа при проведении кожных проб.

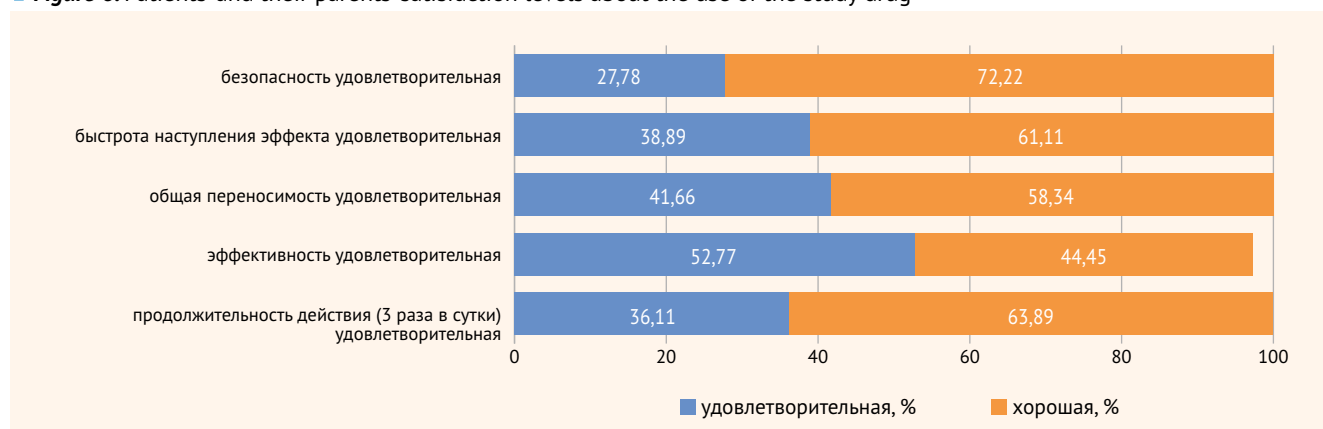
Инфузионная терапия (0,9%-ный изотонический раствор хлорида натрия, ацесоль) проводилась в первые сутки у всех обследованных пациентов, применение ее на 2-е и 3-и сут. потребовалось 27,78% ($p < 0,005$) и 5,56% ($p < 0,0001$) соответственно в связи с самостоятельными погрешностями в диете, несмотря на гипоаллергенный стол.

Клиническая эффективность диметиндена (Фенистил в каплях) у пациентов с ОК и в сочетании с АНО средней тяжести проявилась значимым снижением выраженности элементов уртикарной сыпи, инфильтрации и отека уже с первых суток. Так, к концу 1-го дня лечения симптомы отсутствовали у каждого десятого пациента ($\chi^2 = 1,2461$, $p = 0,0865$), сохранялись у каждого пятого ребенка ($\chi^2 = 53,6152$, $p = 0,0057$) и значительно уменьшились

у 2/3 исследуемых детей ($\chi^2 = 59,6281$, $p = 0,0062$). Таким образом, на фоне терапии диметинденом уже на 2–3 исследовательских точках статистически значимо уменьшились основные симптомы ОК и АНО. Динамика купирования исследуемых симптомов характеризовалась снижением интенсивности кожного зуда, выраженности сыпи (значительно побледневшая сыпь при отсутствии новых элементов) и отека и исчезновением указанных симптомов уже к концу 2-х сут. (4–5-я исследовательские точки) от начала лечения по сравнению с клиникой на момент госпитализации в стационар (рис. 4, 5). Необходимо отметить, что различия в клинической картине заболевания до лечения и к концу 3-го дня (6-я исследовательская точка) оказались статистически значимыми ($\chi^2 = 102,1364$, $p = 0,0041$) – улучшение клинической динамики в совокупной оценке симптомов отмечено у 4/5 исследуемых.

В отношении влияния симптомов заболевания на качество жизни следует подчеркнуть, что все обследованные пациенты испытывали дискомфорт из-за наличия изучаемых симптомов. Нарушение сна (трудности с засыпанием и тревожный сон вследствие зуда) отмечали 91,67% исследуемых при поступлении, в то время как

● **Рисунок 6.** Результаты удовлетворенности пациентов и их родителей применением исследуемого препарата
 ● **Figure 6.** Patients' and their parents' satisfaction levels about the use of the study drug



к концу 1-го дня лечения нарушения сна отсутствовали у каждого третьего ребенка ($\chi^2 = 31,1643$, $p = 0,0168$), а к концу 3-го дня отмечалось статистически значимое снижение дискомфорта, связанного со сном, у подавляющего большинства исследуемых ($\chi^2 = 51,4627$, $p = 0,0036$).

При поступлении в стационар относительный уровень эозинофилии в общем анализе крови исследуемых детей (медиана и интерквартильный размах) составил 6,5% (1,3%; 19,1%). Повышенный уровень общего IgE регистрировался у 80,56% пациентов, причем у большинства детей достоверно более высокое значение уровня общего IgE отмечалось при наличии ассоциированной аллергической патологии.

Пациентам предлагали самостоятельно заполнять опросник в начале исследования: ежедневно в течение первых 3 дней от начала терапии диметинденом. Анализировали данные об эффективности, переносимости, безопасности, характере реакции на терапию и удовлетворенность лечением пациента. В конце периода наблюдения удовлетворение результатом лечения было практически у всех пациентов ($p < 0,0001$), один пациент посчитал, что прием антигистаминного средства позволяет ему употреблять в пищу продукты, содержащие облигатные аллергены (симптомы ОК продлились до 5 дней). Результаты оценки удовлетворенности эффективностью, безопасностью, переносимостью, быстротой наступления эффекта, продолжительностью действия препарата представлены на рис. 6. Отдельно необходимо выделить седативный эффект, который указали 52,78% опрошенных, причем выделяя его как положительный эффект препарата, учитывая выраженность кожного зуда и наличие нарушенного сна, особенно стадии засыпания.

Результаты исследования показали, что крапивница и ангионевротический отек с одинаковой частотой встречались среди детей обоего пола. Была выявлена высокая частота сочетанных форм аллергической патологии, что соответствует литературным данным [32]. Фенистил проявил себя эффективным препаратом в отношении клинических проявлений ОК и АНО, показал хорошим профилем безопасности, улучшал качество жизни пациентов. Указанные положительные эффекты Фенистила позволяют рекомендовать его в составе комплексного лечения ОК и АНО у пациентов со среднетяжелым течением.

ВЫВОДЫ

Таким образом, под диагнозами «острая крапивница» и «ангионевротический отек (Квинке)» могут скрываться как иммунные, так и неиммунные механизмы развития патологического состояния. Родители таких пациентов должны знать об опасности повторного употребления аллергена или контакта с ним. Причинные продукты, облигатные и пыльцевые аллергены, а также контактные аллергенные средства должны быть исключены из быта. Родители, учителя (воспитатели) и сам ребенок должны быть информированы об имеющемся у него заболевании и при питании вне дома интересоваться рецептурой предлагаемых блюд. Пациентам с анафилактическими или рецидивирующими ОАР на лекарства, продукты питания, укусы насекомых (особенно с клиникой отека) необходимо иметь дома АГС I поколения в качестве средства скорой помощи. На сегодняшний день АГС активно применяются врачами в клинической практике в качестве базовых средств лечения широкого спектра аллергических и воспалительных заболеваний. Несмотря на широкий спектр АГС, при выборе ЛС врач должен учитывать аллергологический анамнез пациента, конкретную клиническую ситуацию, диагноз, экспозицию наступления эффекта, возраст пациента, профиль безопасности препарата, особенно при использовании в детской практике и при наличии коморбидной патологии, а также курс лечения. Следование четким алгоритмам диагностики, лечения и профилактики АЗ, представленным в современных международных и российских клинических рекомендациях, способствует положительным результатам терапии. Диметинден занимает достойное место в комплексной терапии аллергических заболеваний в популяции людей разной возрастной категории. Как показали наши исследования, высокая клиническая эффективность и профиль безопасности диметиндена, наряду с хорошей переносимостью его у пациентов с острыми аллергическими заболеваниями, позволяют судить о возможности широкого применения данного препарата в качестве базисной противовоспалительной терапии при острых АЗ у детей.



Поступила / Received 21.12.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 30.01.2022
 Принята в печать / Accepted 31.01.2022

Список литературы / References

1. Фомина Д.С., Горячкина Л.А. Выбор антигистаминного препарата с позиции доказательной медицины. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;(1):18–24. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/802/802357cec6479b7dd97d515df4fa8838.pdf>. Fomina D.S., Goryachkina L.A. The choice of an antihistamine from the perspective of evidence-based medicine. *Effective Pharmacotherapy*. 2012;(1):18–24. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/802/802357cec6479b7dd97d515df4fa8838.pdf>.
2. Ревякина В.А. Антигистаминные препараты в клинической практике. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2014;(11):854–856. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Antigistaminnye_preparaty_v_klinicheskoy_praktike. Revyakina V.A. Antihistamines in clinical practice. *RMJ. Medical Review*. 2014;(11):854–856. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Antigistaminnye_preparaty_v_klinicheskoy_praktike.
3. Надей Е.В., Нечаева Г.И. Антигистаминные препараты в лечении аллергического ринита: в фокусе внимания пациенты с коморбидной аллергопатологией. *РМЖ*. 2019;(3):57–61. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Antigistaminnye_preparaty_v_lechenii_allergicheskogo_rinita_v_fokuse_vnimaniya_pacienty_s_komorbidnoy_allergopatologiyey. Nadey E.V., Nechaeva G.I. Antihistamines for allergic rhinitis: focus on the patients with allergic comorbidities. *RMJ*. 2019;(3):57–61. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Antigistaminnye_preparaty_v_lechenii_allergicheskogo_rinita_v_fokuse_vnimaniya_pacienty_s_komorbidnoy_allergopatologiyey/#ixzz7JkCqZyG.
4. Шабанов Д.В. Терапия антигистаминными препаратами при аллергическом рините и крапивнице у пациентов с атопией. *РМЖ*. 2018;8(1):59–63. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Terapiya_antigistaminnyimi_preparatami_pri_allergicheskoy_rinite_i_krapivnice_u_pacientov_s_atopiyey. Shabanov D.V. Therapy with antihistamine medications with allergic rhinitis and urticaria in patients with atopia. *RMJ*. 2018;8(1):59–63. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Terapiya_antigistaminnyimi_preparatami_pri_allergicheskoy_rinite_i_krapivnice_u_pacientov_s_atopiyey/#ixzz7JkClHU00.
5. Gray C.L., Levin M.E., Du Toit G. Respiratory comorbidity in South African children with atopic dermatitis. *S Afr Med J*. 2017;107(10):904–909. Available at: <http://www.samj.org.za/index.php/samj/article/view/12080>.
6. Liccardi G., Calzetta L., Baldi G., Berra A., Billeri L., Caminati M. et al. Allergic sensitization to common pets (cats/dogs) according to different possible modalities of exposure: an Italian Multicenter Study. *Clin Mol Allergy*. 2018;16:3. <https://doi.org/10.1186/s12948-018-0081-z>.
7. 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>.
8. Brozek G., Lawson J., Szumilas D., Zejda J. Increasing prevalence of asthma, respiratory symptoms and allergic diseases: Four repeated surveys from 1993–2014. *Respir Med*. 2015;109(8):982–990. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.05.010>.
9. Bousquet J., Bedbrook A., Czarlewski W., Onorato G., Arnavielhe S., Laune D. et al. Guidance to 2018 good practice: ARIA digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and asthma. *Clin Transl Allergy*. 2019;11(9):16. <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0252-0>.
10. Файзуллина Р.М., Шангареева З.А., Санникова А.В., Валеева Ж.А., Попова С.М. Клиническая эффективность базисной противовоспалительной терапии аллергического ринита у детей. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(1):15–18. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-1-15-18>. Fayzullina R.M., Shangareeva Z.A., Sannikova A.V., Valeeva Zh.A., Popova S.M. Clinical efficacy of basic anti-inflammatory therapy for allergic rhinitis in children. *RMJ. Medical Review*. 2020;4(1):15–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-1-15-18>.
11. Ненашева Н.М. Современная терапия атопического дерматита: роль эмолентов и антигистаминных препаратов. *Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология*. 2016;1(6):16–24. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/e5c/zodak.pdf>. Nenasheva N.M. Current Therapy of Atopic Dermatitis: a Role of Emollients and Antihistamines. *Effective Pharmacotherapy. Allergy and Immunology*. 2016;1(6):16–24. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/e5c/zodak.pdf>.
12. Ревякина В.А. Роль антигистаминных средств в клинической практике. В: Взгляд врача на привычные вопросы. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;(1):51–55. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/primeneniye_antigistaminnykh_sredstv_v_pediatricheskoy_praktike.html. Revyakina V.A. The role of antihistamines in clinical practice. A doctor's perspective on common questions. *Effective Pharmacotherapy*. 2014;(1):51–55. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/primeneniye_antigistaminnykh_sredstv_v_pediatricheskoy_praktike.html.
13. Астафьева Н.Г., Борзова Е.Ю., Вишнева Е.А., Данилычева И.В., Елисотина О.Г., Ильина Н.И. и др. *Крапивница: клинические рекомендации*. М.; 2019. 57 с. Режим доступа: <https://raaci.ru/dat/pdf/urticaria-project.pdf>. Astaf'yeva N.G., Borzova E.Yu., Vishneva E.A., Danilycheva I.V., Yelisyutina O.G., Il'ina N.I. et al. *Urticaria in children: clinical guidelines*. Moscow; 2019. 57 p. (In Russ.) Available at: <https://raaci.ru/dat/pdf/urticaria-project.pdf>.
14. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Новик Г.А. и др. *Пищевая аллергия: клинические рекомендации*. М.; 2018. 50 с. Режим доступа: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%9F%D0%B8%D1%89%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D1%8F%20%D0%B0%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D1%80%D0%B3%D0%B8%D1%8F%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0%20_2019%20%D0%B8%D1%81%D0%BF%D1%80.pdf. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaitov R.M., Il'ina N.I., Kurbacheva O.M., Novik G.A. et al. *Food allergy: clinical guidelines*. Moscow; 2018. 50 p. (In Russ.) Available at: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%9F%D0%B8%D1%89%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D1%8F%20%D0%B0%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D1%80%D0%B3%D0%B8%D1%8F%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0%20_2019%20%D0%B8%D1%81%D0%BF%D1%80.pdf.
15. Тузлукова Е.Б., Ильина Н.И., Лусс Л.В. Антигистаминные препараты. *РМЖ*. 2002;10(5):269. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Antigistaminnye_preparaty. Tuzlukova E.B., Ilyina N.I., Luss L.V. Antihistamines. *RMJ*. 2002;10(5):269. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Antigistaminnye_preparaty.
16. Барденикова С.И., Снитко С.Ю., Довгун О.Б., Лобанова Е.А., Дроздова Н.И. Острые аллергические реакции у детей: в фокусе провоцирующие факторы. *РМЖ*. 2019;1(11):66–70. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Ostrye_allergicheskie_reakcii_u_detey_v_fokuse_provociruyuschie_faktory. Bardenikova S.I., Snitko S.Yu., Dovgun O.B., Lobanova E.A., Drozdova N.I. Acute allergic reactions in children: initiating agents in focus. *RMJ*. 2019;1(11):66–70. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Ostrye_allergicheskie_reakcii_u_detey_v_fokuse_provociruyuschie_faktory.
17. Файзулина Е.В., Давыдов Ю.Ф. Лекарственная аллергия: классификация, лечение, профилактика. *Лечащий врач*. 2015;(11):16–19. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2015/12/15436368>. Fayzulina E.V., Davydov Yu.F. Drug allergies: classification, treatment, prevention. *Lechaschi Vrach*. 2015;(11):16–19. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/12/15436368>.
18. Белоусова Т.А., Горячкина М.В., Пятилова П.М. Антигистаминные препараты в клинической практике: оптимизация выбора с позиций фармакоэкономики. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2015;23(4):230. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Antigistaminnye_preparaty_v_klinicheskoy_praktike_optimizatsiya_vybora_s_pozitsiy_farmakoeconomiki. Belousova T.A., Goryachkina M.V., Pyatilova P.M. Antihistamines in clinical practice: optimization of choice from the standpoint of pharmacoeconomics. *RMJ. Medical Review*. 2015;23(4):230. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Antigistaminnye_preparaty_v_klinicheskoy_praktike_optimizatsiya_vybora_s_pozitsiy_farmakoeconomiki.
19. Gough H., Grabenhenrich L., Reich A., Eckers N., Nitsche O., Schramm D. et al. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2015;26(5):431–437. <https://doi.org/10.1111/pai.12410>.
20. Ненашева Н.М. Антигистаминные препараты в терапии хронической крапивницы. *РМЖ*. 2018;8(1):33–38. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Antigistaminnye_preparaty_vterapii_hronicheskoy_krapivnicy. Nenasheva N.M. Antihistamines in the treatment of chronic urticaria. *RMJ*. 2018;8(1):33–38. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Antigistaminnye_preparaty_vterapii_hronicheskoy_krapivnicy.
21. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Abdul Latif A., Baker D., Ballmer-Weber B. et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. The 2017 Revision and Update. *Allergy*. 2018;73(7):1393–1414. <https://doi.org/10.1111/all.13397>.
22. Guillén-Aguinaga S., Jauregui Presa I., Aguinaga-Ontoso E., Guillén-Grima F., Ferrer M. Updosing non-sedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(6):1153–1165. <https://doi.org/10.1111/bjd.14768>.
23. Tantilipikorn P., Siriboonkoom P., Sookrung N., Thianboonsong A., Suwanwech T., Pinkaew B., Asanasen P. Prevalence of local allergic rhinitis to Dermatophagoides pteronyssinus in chronic rhinitis with negative skin prick test. *J Allergy Immunol*. 2019. Available at: https://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2021/07/10_AP-170918-0408.pdf.

24. Bonertz A., Roberts G., Slater J.E., Bridgewater J., Rabin R., Hoefnagel M. et al. Allergen manufacturing and quality aspects for allergen immunotherapy in Europe and the United States: an analysis from the EAACI AIT Guidelines Project. *Allergy*. 2018;73(4):816–826. <https://doi.org/10.1111/all.13357>.
25. Mendelson M.H., Bernstein J.A., Gabriel S., Balp M., Tian H., Vietri J., Lebwohl M. Patient-reported impact of chronic urticaria compared with psoriasis in the United States. *J Dermatolog Treat*. 2016;28(3):229–236. <https://doi.org/10.1080/09546634.2016.1227421>.
26. Balp M.M., Vietri J., Tian H., Isherwood G. The Impact of Chronic Urticaria from the Patient's Perspective: a Survey in Five European Countries. *Patient*. 2015;8(6):551–558. <https://doi.org/10.1007/s40271-015-0145-9>.
27. Maurer M., Abuzakouk M., Berard F., Canonica W., Oude Elberink H., Giménez-Arnau A. et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2017;72(12):2005–2016. <https://doi.org/10.1111/all.13209>.
28. Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И. и др. *Аллергический ринит: клинические рекомендации*. М.; 2020. 84 с. Режим доступа: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis-project.pdf.
29. Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И. et al. *Allergic rhinitis: clinical guidelines*. Moscow; 2020. 84 p. (In Russ.) Available at: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis-project.pdf.
29. Никифорова Г.Н., Федоскова Т.Г., Свиштушкин В.М. Аллергический ринит. Проблемы ведения пациентов. *РМЖ*. 2018;8(1):46–52. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Allergicheskij_rinit_Problemy_vedeniya_pacientov.
29. Никифорова Г.Н., Федоскова Т.Г., Свиштушкин В.М. Allergic rhinitis. Challenges of patients management. *RMJ*. 2018;8(1):46–52. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Allergicheskij_rinit_Problemy_vedeniya_pacientov.
30. Ненасева Н.М. Достижение контроля аллергического ринита с помощью ступенчатой терапии. *Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология*. 2015;(1):14–21. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/dostizhenie_kontrolya_allergicheskogo_rinita_s_pomoshchyu_stupenchatoy_terapii.html.
30. Ненасева Н.М. Stepwise Therapy for Reaching Control over Allergic Rhinitis. *Effective Pharmacotherapy. Pulmonology & Otorhinolaryngology*. 2015;(1):14–21. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/dostizhenie_kontrolya_allergicheskogo_rinita_s_pomoshchyu_stupenchatoy_terapii.html.
31. Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С., Польшнер С.А. *Аллергический ринит: клинические рекомендации*. М.; 2018. 23 с. Режим доступа: https://nrcii.ru/docs/2.allergic_rhinitis.pdf.
31. Il'ina N.I., Kurbacheva O.M., Pavlova K.S., Pol'ner S.A. *Allergic rhinitis: clinical guidelines*. Moscow; 2018. 23 p. (In Russ.) Available at: https://nrcii.ru/docs/2.allergic_rhinitis.pdf.
32. Басс Е.А., Тузанкина И.А. Ранняя экспозиция аллергенов кошки и особенности течения аллергического ринита у детей. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;(5):12–14. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrics/Rannaya_ekspozitsiya_allergenov_koshki_i_osobennosti_techeniya_allergicheskogo_rinita_u_detey.
32. Bass E.A., Tuzankina I.A. Allergic rhinitis in children and early exposure of cat allergens. *RMJ. Medical Review*. 2019;(5):12–14. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrics/Rannaya_ekspozitsiya_allergenov_koshki_i_osobennosti_techeniya_allergicheskogo_rinita_u_detey.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Закирова А.М.

Написание текста – Закирова А.М., Маланичева Т.Г.

Сбор и обработка материала – Сердинская И.Н., Ключкина А.И., Зарипов И.Р., Кадриев Д.А.

Обзор литературы – Закирова А.М., Мансурова Г.Ш., Кадриев А.Г., Сердинская И.Н., Ключкина А.И., Зарипов И.Р., Кадриев Д.А.

Перевод на английский язык – Рашитова Э.Л.

Анализ материала – Закирова А.М., Маланичева Т.Г., Мансурова Г.Ш., Кадриев А.Г.

Статистическая обработка – Садриева Л.Н.

Contribution of authors:

Concept of the article – Alfiya M. Zakirova

Text development – Alfiya M. Zakirova, Tatyana G. Malanicheva

Collection and processing of material – Inna N. Serdinskaya, Anastasia I. Kliushkina, Imil R. Zaripov, Danil A. Kadriev

Literature review – Alfiya M. Zakirova, Guzel Sh. Mansurova, Albert G. Kadriev, Inna N. Serdinskaya, Anastasia I. Kliushkina, Imil R. Zaripov, Danil A. Kadriev

Translation into English – Elina L. Rashitova

Material analysis – Alfiya M. Zakirova, Tatyana G. Malanicheva, Guzel Sh. Mansurova, Albert G. Kadriev

Statistical processing – Lilia N. Sadrieva

Информация об авторах:

Закирова Альфия Мидхатовна, к.м.н., доцент, заместитель декана педиатрического факультета, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>; Scopus Author ID: 56175496000; SPIN-код: 4214-9400; azakirova@gmail.com

Маланичева Татьяна Геннадьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-7027-0319>; Scopus Author ID: 8305600100; SPIN-код: 4230-3389; tgmal@mail.ru

Мансурова Гюзель Шамилевна, доцент, доцент кафедры неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0003-3780-5243>; Scopus Author ID: 57201640958; gsm98@mail.ru

Садриева Лилия Науфоновна, заместитель главного врача по организационно-методической работе, Центральная городская клиническая больница №18; 420101, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Мавлютова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-6958-6060>; aero77@ya.ru

Кадриев Альберт Гамилевич, к.м.н., доцент кафедры детской хирургии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0001-6895-4036>; albertka@bk.ru

Сердинская Инна Николаевна, ординатор кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0003-2297-6314>; inserz@yandex.ru

Рашитова Элина Ленаровна, преподаватель кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0003-1450-8254>; Scopus Author ID: 57214085589; SPIN-код: 1196-2131; elina.rashitova@gmail.com

Ключкина Анастасия Ивановна, студент, педиатрический факультет, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0003-0846-9842>; nastashik@gmail.com

Зарипов Имиль Радикович, студент, педиатрический факультет, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-0427-4645>; zaripov.imil@yandex.ru

Кадриев Данил Альбертович, студент, лечебный факультет, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Институт фундаментальной медицины и биологии; 420055, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. К. Маркса, д. 74; <https://orcid.org/0000-0002-6567-7704>; levis7474@list.ru

Information about the authors:

Alfiya M. Zakirova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>; Scopus Author ID: 56175496000; azakirova@gmail.com

Tatyana G. Malanicheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7027-0319>; Scopus Author ID: 8305600100; tgmat@mail.ru

Guzel Sh. Mansurova, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Emergency Medical Aid and Simulation Medicine, Kazan (Volga Region) Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology; 74, Karl Marx St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420055, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3780-5243>; Scopus Author ID: 57201640958; gsm98@mail.ru

Lilia N. Sadrieva, Deputy Chief Physician for Organizational and Methodological Work, City Autonomous Healthcare Institution Central City Clinical Hospital No. 18; 2, Mavlyutov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420101, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6958-6060>; aero77@ya.ru

Albert G. Kadriev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6895-4036>; albertka@bk.ru

Inna N. Serdinskaya, Resident of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2297-6314>; inserz@yandex.ru

Elina L. Rashitova, Assistant at the Department of Propedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1450-8254>; Scopus Author ID: 57214085589; elina.rashitova@gmail.com

Anastasia I. Kliushkina, Student, Pediatric Faculty, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0846-9842>; nastashik@gmail.com

Imil R. Zaripov, Student, Pediatric Faculty, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; zaripov.imil@yandex.ru

Danil A. Kadriev, Student, Faculty of Medicine, Kazan (Volga Region) Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology; 74, Karl Marx St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420055, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6567-7704>; levis7474@list.ru

Пищевая аллергия, кишечная микробиота и пробиотики

Корниенко Е.А., <https://orcid.org/0000-0003-2743-1460>, elenkornienk@yandex.ru

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме

К настоящему времени существует множество исследований, посвященных изучению кишечной микробиоты, в которых доказана ведущая роль микроорганизмов в формировании иммунного ответа организма хозяина. Кишечная микробиота способствует переключению преимущественной дифференцировки Th-лимфоцитов с Th2-типа, свойственного новорожденным, на образование T_h1-клеток (регуляторных) с соответствующим усилением образования TGF-β и IL-10, т. е. под влиянием кишечной микробиоты формируется иммунологическая толерантность. Этот процесс происходит в первые месяцы жизни ребенка и оказывает долгосрочное воздействие, закладывая особенности иммунного ответа организма на внешние инфекционные и пищевые антигены, что определяет предрасположенность к развитию пищевой аллергии в будущем.

В статье приведены факторы, влияющие на колонизацию кишечника ребенка. Кишечная микробиота матери, ее здоровье, способ родоразрешения (естественные роды или кесарево сечение), тип вскармливания (грудное или искусственное кормление) – все эти факторы оказывают воздействие на процесс колонизации кишечника и становление иммунного ответа. Кроме этого, важнейшую роль в формировании иммунологической толерантности играют лактобациллы и бифидобактерии. Пробиотики способны модулировать иммунный ответ подобно кишечной микробиоте. Оптимально применение лактобацилл и бифидобактерий младенческих штаммов. Клинические исследования доказали эффективность перинатального и раннего назначения пробиотиков для профилактики пищевой аллергии. Сбалансированное сочетание *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacterium longum* представляет собой симбиоз бактерий, усиливающих эффективность друг друга, что способствует оптимальному становлению кишечного микробиоценоза с рождения и является профилактикой как инфекционных заболеваний, так и пищевой аллергии. Оптимальным выбором представляется комбинированный пробиотик, в составе которого содержатся и *Lactobacillus rhamnosus*, и *Bifidobacterium longum*.

Ключевые слова: пищевая аллергия, кишечная микробиота, пробиотики, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum*

Для цитирования: Корниенко Е.А. Пищевая аллергия, кишечная микробиота и пробиотики. *Медицинский совет*. 2022;16(1):178–183. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-178-183>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Food allergies, intestinal microbiota and probiotics

Elena A. Kornienko, <https://orcid.org/0000-0003-2743-1460>, elenkornienk@yandex.ru

Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

Abstract

There are many studies devoted to the study of the intestinal microbiota. They prove the leading role of microorganisms in the formation of the immune response of the host. Intestinal microbiota contributes to the switch of preferential differentiation of Th-lymphocytes from Th2-type, typical for newborns, to the formation of T_h1-cells (regulatory) with a corresponding increase in the formation of TGF-β and IL-10. Consequently, immunological tolerance is formed under the influence of the intestinal microbiota. This process occurs in the first months of life and has a long-term effect, setting the features of the body's immune response to external infectious and food antigens, which determines the predisposition to the development of food allergies later in life. This article describes the factors that influence the colonization of the baby's gut. Maternal gut microbiota, maternal health, mode of delivery (natural childbirth or cesarean section), type of feeding (breastfeeding or formula feeding) - all these factors affect the colonization of the gut and the formation of an immune response. In addition, lactobacilli and bifidobacteria play a critical role in the formation of immunological tolerance. Probiotics can modulate the immune response similar to the intestinal microbiota. Lactobacillus and bifidobacterium infant strains are optimal. Clinical studies have proven the effectiveness of perinatal and early administration of probiotics for the prevention of food allergies. A balanced combination of *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium longum* is a symbiosis of bacteria that enhances the effectiveness of each other, which promotes the optimal establishment of the intestinal microbiocenosis from birth and is the prevention of both infectious diseases and food allergies. A combination probiotic containing both *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium longum* seems to be the optimal choice.

Keywords: Food allergies, gut microbiota, probiotics, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum*

For citation: Kornienko E.A. Food allergies, intestinal microbiota and probiotics. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(1):178–183. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-178-183>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пищевая аллергия (ПА) относится к ведущим проблемам современной педиатрии, поскольку по данным опроса родителей это заболевание встречается по меньшей мере у 12% детей [1]. Аллергия может развиваться в ответ на сенсибилизацию к любому пищевому белку, но наиболее часто чувствительность появляется к белкам коровьего молока (БКМ), яиц, злаков (пшеница, рис, овес), орехов, рыбы и курицы. ПА может клинически проявляться поражением кожи, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и даже респираторными симптомами. Иммунологические механизмы, лежащие в основе ПА, могут быть связаны с гиперпродукцией специфических IgE или могут быть опосредованы клеточными механизмами (не IgE).

Созревание иммунной системы и в итоге ее ответ на внешние и внутренние антигены закладываются на раннем этапе постнатального, а возможно и антенатального, развития и тесно связаны с процессом становления кишечной микробиоты (КМ). В последние годы множество исследований, посвященных ее изучению, доказали ведущую роль КМ в формировании иммунного ответа организма хозяина [2]. В экспериментах на животных-гнотобионтах было продемонстрировано, что в отсутствие КМ все составляющие местной иммунной системы кишечника остаются незрелыми. После инокуляции безмикробным животным обычной кишечной флоры происходит процесс как морфологического, так и иммунологического формирования ЖКТ. Именно КМ способствует переключению преимущественной дифференцировки Th-лимфоцитов с Th2-типа, свойственного новорожденным, на образование Tr-клеток (регуляторных) с соответствующим усилением образования TGF- β и IL-10, т. е. под влиянием КМ формируется иммунологическая толерантность. Этот процесс происходит в первые месяцы жизни ребенка и оказывает долгосрочное воздействие, закладывая особенности иммунного ответа организма на внешние инфекционные и пищевые антигены, тем самым определяя предрасположенность к развитию пищевой аллергии в будущем.

ФАКТОРЫ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ПРОЦЕСС КОЛОНИЗАЦИИ КИШЕЧНИКА

Микробиота кишечника и родовых путей матери, в т. ч. состояние здоровья матери и прием/отсутствие приема антибиотиков, является первым важнейшим фактором, влияющим на развитие КМ ребенка. В связи с тем, что первичная колонизация кишечника новорожденных происходит под влиянием кишечной, вагинальной, кожной флоры матери и ее грудного молока, которое содержит штаммы бактерий, транслоцированные из кишечника матери, состав материнской КМ может оказывать влияние на формирование микробиоты ребенка.

Антибиотикотерапия приводит к изменению состава КМ и длительному персистированию антибиотико-

резистентных штаммов бактерий. Гены резистентности сохраняются в КМ на протяжении 4-х лет после проведения лечения [3]. В работах, посвященных изучению влияния антибиотикотерапии на состав и структуру КМ, было доказано, что антибиотики с сильным противонаэробным действием уже через 7 дн. приема вызывают снижение разнообразия бактериоидов, и эти нарушения сохраняются в организме более 2 лет. Так, в исследовании D.A. Relman показано, что после курса цефалоспоринов наблюдалось резкое уменьшение разнообразия КМ и снижение количества всех бактерий на 30–50% от исходного уровня [4]. Также установлено, что различные антибиотики оказывают действие на различные классы и виды бактерий: цефалоспорины подавляют рост всех лактобацилл и увеличивают рост клостридий (*Clostridium difficile*), стрептомицин значительно снижает численность всех бактерий (до 95%), а канамицин влияет на количество анаэробов (в особенности на число лактобацилл) [5]. Кроме этого, получены доказательства нарушений иммунного ответа при антибиотикотерапии. Экспериментальные исследования показали снижение экспрессии Toll-подобных рецепторов (TLR) после курса антибиотиков, что привело к нарушению иммунного ответа на полисахариды патогенных бактерий [6].

В работе S. Nutten et al., проведенной в 2007 г., было показано, что использование антибиотиков широкого спектра действия (амоксциллин) в течение 7 дн. у новорожденных детей сопровождается значительными изменениями КМ: резким снижением числа бифидобактерий и лактобацилл вплоть до полной их эрадикации, замещением здоровой микрофлоры антибиотикорезистентными штаммами, повышением активности тучных клеток и увеличением риска развития атопии [7].

Второй значимый фактор – способ родоразрешения (кесарево сечение). КМ новорожденных детей при вагинальных родах наиболее близка к вагинальной микробиоте матери, где доминируют *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Atopobium*, в то время как при кесаревом сечении КМ близка к кожной микробиоте с доминированием стафилококков. Выявлено, что при кесаревом сечении (КС) у младенцев присутствует 64–82% метициллинрезистентных штаммов (*Staphylococcus aureus*) [8]. Нарушения состава КМ у детей, рожденных КС, не нормализуются вплоть до достижения ребенком 1 года. Более того, такие дети сохраняют в течение года снижение соотношения анаэробных бактерий по отношению к факультативным, что указывает на слабое развитие доминирующей в норме анаэробной микрофлоры, не способной подавить рост факультативных бактерий. Также у детей наблюдается повышение количества энтеробактерий (*Klebsiella*, *Enterobacter*) и чаще присутствуют клостридии (*Clostridium perfringens* и *Clostridium difficile*) [9].

КС нарушает не только характер, но и разнообразие КМ у детей. По данным исследования КМ G. Biasucci et al., проведенного среди новорожденных детей (3-дневный возраст) в результате КС, было обнаружено снижение

видового разнообразия и отсутствие бифидобактерий в образцах стула, в то время как у родившихся естественным путем детей доминировали *Bifidobacterium longum* и *Bifidobacterium catenulatum* [10].

Известно, что снижение разнообразия КМ является значимым фактором риска развития атопии у детей. По данным E. Forno et al., снижение числа и разнообразия КМ у младенцев в возрасте 1 мес. повышало вероятность развития атопии на протяжении первого года жизни [11]. Авторы показали, что у детей с низким разнообразием КМ достоверно чаще развивались признаки атопии по сравнению с детьми, имевшими более высокий индекс разнообразия КМ.

Третий важнейший фактор – характер вскармливания (отсутствие грудного молока или ранний перевод на искусственное вскармливание). Грудное вскармливание новорожденного ребенка во многом определяет формирование КМ. У здоровых детей, получающих грудное вскармливание, доминирующим классом микробов кишечника являются бифидобактерии [12]. У детей в возрасте 1 мес. была выявлена прямая связь уровня бифидобактерий с продукцией секреторного IgA, также было отмечено снижение уровня провоспалительного цитокина IL-6 [13].

Грудное молоко содержит галактоолигосахариды, которые обладают бифидогенными свойствами и избирательно стимулируют рост именно младенческих видов бифидобактерий. К настоящему времени доказано, что грудное молоко не является стерильным, а содержит те бактерии, которые присутствуют в кишечнике матери (более 700 видов), в связи с чем даже появилось понятие «микробиома грудного молока» [14]. Также существуют научные данные о том, что снижение уровня бифидобактерий в грудном молоке влечет за собой уменьшение количества бифидобактерий в кишечнике ребенка, что увеличивает риск атопии [15].

Экспериментальные исследования на животных-гнотобионтах показали, что отсутствие КМ влечет за собой изменение экспрессии генов, которые ответственны за продукцию белков, регулирующих иммунный ответ. Отсутствие нормальной КМ у животных-гнотобионтов приводило к усилению иммунного ответа и формированию хронического воспаления в кишечнике. Колонизация этих животных нормальной микробиотой позволяла индуцировать адекватный иммунный ответ с повышением активности регуляторных факторов [16]. Следовательно, КМ обладает способностью модулировать экспрессию генов, регулирующих иммунный ответ и способствующих формированию иммунологической толерантности, в частности, продукцию Тг-клеток [17]. Благодаря этому иммунная система становится гипореактивна не только к собственной микробиоте, но и к поступающим в ЖКТ пищевым антигенам. Толерантность поддерживается способностью комменсалов подавлять воспалительный ответ, в первую очередь, благодаря подавлению NF-κB, а также за счет отсутствия у них факторов вирулентности, которые могут распознаваться TLR с последующим возбуждением воспалительного ответа [18].

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Рост пищевой аллергии в индустриальных странах связывают именно с нарушением нормального процесса становления кишечной микробиоты в ранний период постнатального развития с соответствующей утратой иммунологической толерантности. Согласно доминирующей ранее «гигиенической гипотезе» недостаточное взаимодействие с внешними антигенами в раннем возрасте повышает риск аллергических заболеваний за счет преимущественно Th2-направленного сдвига адаптивного иммунного ответа. Однако в свете современных представлений именно нарушение становления КМ позволяет сохранять эту иммунную направленность, поэтому в последние годы стала популярна «гипотеза старых друзей», которая утверждает, что присутствие нормальных бактерий (прежде всего, бифидобактерий) в кишечнике крайне важно для созревания дендритных клеток, которые направляют иммунный ответ и стимулируют образование Т-регуляторных Тг-клеток с продукцией соответствующих цитокинов (TGF-β, IL-10). Этот механизм подавляет воспалительный ответ к собственным кишечным микробным антигенам, расширяя впоследствии формирование иммунологической толерантности к пищевым антигенам и аутоантигенам [19].

Важность КМ в регуляции иммунного ответа подтверждается выявленными различиями в составе кишечной микробиоты здоровых детей и детей, страдающих пищевой аллергией. B. Bjorksten et al. обнаружили более высокий уровень *Staphylococcus aureus* и более низкий уровень *Bacteroides* и *Bifidobacteria* у детей-аллергиков в возрасте 2 лет [20]. У детей с атопией в возрасте 18 мес. было увеличено количество клостридий IV и IVa кластеров, в то время как у здоровых детей того же возраста количество *Bacteroidetes* было в 3 раза выше по сравнению с детьми с атопией [21]. Кроме того, изменение состава и уменьшение видового разнообразия КМ нарушает проницаемость кишечной стенки и увеличивает проникновение микробных и пищевых антигенов. В свою очередь, избыточная антигенная нагрузка усиливает процессы воспаления в слизистой оболочке кишечника и изменяет иммунный ответ на антигены.

Проспективные исследования показали, что изменения КМ формируются раньше, чем появляются клинические симптомы аллергии. Поскольку именно бифидобактерии оказывают наиболее значительное воздействие на формирование иммунного ответа, их низкий уровень и медленное становление могут быть определяющими факторами в формировании пищевой аллергии у ребенка. У аллергиков снижено общее количество бифидобактерий и изменен их состав: увеличено количество собственной взрослой *Bifidobacterium adolescentis* [2].

Понимание иммуномодулирующей роли КМ стало основой для изучения возможного влияния пробиотиков на развитие пищевой аллергии. Это обусловлено следующими механизмами: усилением барьерных функций кишечного эпителия и снижением его проницаемости;

модификацией аллергена за счет его ферментации микрофлорой; модуляцией локального иммунного ответа.

Адгезия пробиотиков к кишечному эпителию и присутствие их в составе биопленки – в слое слизи, покрывающей поверхность эпителия, – обеспечивает их взаимодействие с иммунной системой кишечника. Они оказывают влияние на врожденный и адаптивный иммунные ответы на уровне эпителия, дендритных клеток, моноцитов/макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, NK-клеток. Некоторые микробные паттерны, в частности, микробные липополисахариды, гликопротеиды и формил-пептиды, которые покрывают мембрану, а также ДНК и РНК, могут улавливаться поверхностными эпителиальными TLR [18]. Однако микробная ДНК патогенов и комменсалов воспринимается рецепторами по-разному. Олигонуклеотиды, в которых содержатся неметилированные динуклеотиды, что свойственно патогенной и условно-патогенной микробиоте, улавливаются TLR с последующей стимуляцией воспалительного ответа. Эукариотическая ДНК, свойственная облигатным микробам, воспринимается TLR-9 и в присутствии MyD88 не активирует воспалительный ответ, в частности, секрецию IL-8 [22]. Пробиотические бактерии препятствуют активации NF- κ B, блокируя деградацию его ингибитора I κ B. Также пробиотики препятствуют апоптозу путем активации антиапоптотической Akt-протеинкиназы, улучшая тем самым состояние кишечного эпителия, как было показано в эксперименте с назначением LGG при цитокин-индуцированном апоптозе [23].

Пробиотические микробы распознаются дендритными клетками, которые регулируют адаптивный Т-клеточный иммунный ответ. Дендритные клетки кишечника отвечают за формирование иммунологической толерантности к собственной кишечной микробиоте и пищевым антигенам: они направляют дифференцировку Th0 в сторону образования Тг-клеток с соответствующей выработкой IL-10 и TGF- β . Именно этот механизм обеспечивает толерантность к пищевым антигенам и собственной кишечной микробиоте. Толерогенное действие бифидобактерий младенческих штаммов было продемонстрировано как в экспериментах *in vitro* на культуре кишечного эпителия, так и в клинических исследованиях [24]. Более того, метаболиты комменсалов короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) (ацетат, бутират) способствуют усилению образования и привлечению в толстую кишку Тг-клеток, что усиливает толерогенное действие.

Очевидно, что разные штаммы пробиотиков способны по-разному восприниматься иммунной системой, более того, восприятие каждого из них может быть индивидуально, поскольку оно зависит от состояния иммунной системы и собственной микробиоты хозяина. Большинство клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что определенные пробиотические штаммы лактобацилл (*L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *L. casei*, но не *L. plantarum*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*) и младенческие штаммы бифидобактерий (*B. animalis lactis*, *B. longum*, но не *B. adolescentis*) оказывают стимулирующее воздействие на дендритные клетки кишечника с последующим образованием Тг-клеток и выработкой IL-10, т. е. способствуют формированию

иммунологической толерантности. Эта селективность объясняется способностью некоторых пробиотических штаммов связывать внутриклеточные молекулы адгезии дендритных клеток 3-захватывающего неинтегрин (3-grabbing non-integrin (DC-SIGN)), что облегчает индукцию дендритными клетками образования Тг-клеток [25]. Изменение регулируемого дендритными клетками баланса адаптивного иммунитета под влиянием пробиотиков сопровождается снижением, с одной стороны, провоспалительного ответа (Th1, Th12), с другой – образованием Th2 и синтезом IgE [26], что препятствует развитию аллергии.

Иммуномодулирующее действие пробиотиков раскрывает широкие перспективы для их применения в различных клинических ситуациях. Противовоспалительный эффект, оказываемый пробиотиками, может быть не только локальным, но и системным, и может также сопровождаться снижением желудочно-кишечных и внекишечных проявлений воспаления [27].

В исследовании М. Kalliomaki и Е. Isolauri [28] было показано достоверное снижение проявлений атопического дерматита при длительном назначении детям *L. rhamnosus* GG и *B. animalis lactis* Bb12. В группе детей, получавших пробиотики, отмечено снижение CD4-лимфоцитов в крови и нарастание TGF- β . V. Rosenfeldt et al. [29] показали эффективность комбинации *L. rhamnosus* 19070-2 и *L. reuteri* DSM 122460 при лечении атопического дерматита. Однако не во всех работах продемонстрирована эффективность пробиотиков в лечении пищевой аллергии [30]. Отмечается, что чем старше возраст пациента, тем меньший эффект оказывают пробиотики, что, вероятно, объясняется уже установившимся составом КМ. Поэтому более перспективным представляется профилактическое действие пробиотиков у детей именно в раннем возрасте.

Осознание определяющей роли КМ в формировании иммунологической толерантности послужило основанием для перинатального назначения пробиотиков в первичной профилактике аллергии. В работе М. Kalliomaki et al. показано, как прием LGG беременными женщинами с проявлениями атопии в анамнезе за 2–4 нед. до родов и в течение 6 мес. на фоне кормления ребенка позволил снизить частоту развития пищевой аллергии у детей в 2 раза по сравнению с контрольной группой [31]. После этого целый ряд работ был посвящен изучению эффективности перинатальной профилактики пищевой аллергии с помощью пробиотиков.

Метаанализ исследований профилактического назначения пробиотиков, проведенных с 2001 по 2009 гг., показал, что прием лактобацилл беременными женщинами может быть полезен для профилактики атопического дерматита у детей в возрасте от 2 до 7 лет [32], но эффект различных штаммов существенно отличается [33]. Учитывая главенствующую роль бифидобактерий в формировании иммунологической толерантности, при выборе пробиотика с целью профилактики пищевой аллергии следует отдавать предпочтение препаратам, содержащим также бифидобактерии младенческих штаммов. Имеется в виду, что раннее назначение пробиотиков, содержащих лактобациллы и бифидобактерии, может быть наиболее

эффективной профилактики аллергии. Это в особенности важно для детей, рожденных путем КС, и детей на искусственном вскармливании.

Согласно проведенным научным исследованиям *Lactobacillus rhamnosus* способствуют развитию следующих процессов:

- синтезу бактериоцинов – белков, подавляющих рост патогенных микроорганизмов;
- образованию КЦЖК и молочной кислоты, слабому закислению кишечного химуса, что благоприятствует становлению оптимального биоценоза, в частности, способствует росту бифидобактерий и улучшает всасывание кальция;
- снижению риска развития дисбаланса микрофлоры и антибиотик-ассоциированной диареи во время приема антибиотиков;
- модуляции иммунной защиты, повышению фагоцитарной активности и уровня иммуноглобулина А (IgA);
- достоверному снижению проявлений атопического дерматита, в т. ч. у детей грудного возраста, и частоты развития аллергических состояний;

- уменьшению частоты инфекционных заболеваний, острых респираторных заболеваний и кишечных инфекций;
- уменьшению числа эпизодов кишечной колики.

В свою очередь, *Bifidobacterium longum* способствуют формированию иммунологической толерантности, обладают противовоспалительным действием, способствуют синтезу витаминов в кишечнике и лучшему усвоению питательных веществ, подавляют рост патогенных микробов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сбалансированное сочетание *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacterium longum* представляет собой симбиоз бактерий, усиливающих эффективность друг друга, что способствует оптимальному становлению кишечного микробиоценоза с рождения и является профилактикой как инфекционных заболеваний, так и пищевой аллергии.

Поступила / Received 11.08.2021

Поступила после рецензирования / Revised 07.09.2021

Принята в печать / Accepted 15.11.2021

Список литературы / References

- Wang J., Sampson H.A. Food allergy. *J Clin Invest.* 2011;121(3):827–835. <https://doi.org/10.1172/JCI45434>.
- Castellazzi A.M., Valsecchi C., Caimmi S., Licari A., Marseglia A., Leoni M.C. et al. Probiotics and food allergy. *Ital J Pediatr.* 2013;39:47. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-39-47>.
- Jacobsson H.E., Jernberg C., Andersson A.F., Sjölund-Karlsson M., Jansson J.K., Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS ONE.* 2010;5(3):e9836. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009836>.
- Relman D.A. The human microbiome: ecosystem resilience and health. *Nutr Rev.* 2012;70(Suppl 1):S2–S9. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00489.x>.
- Willing B.P., Russell S.L., Finlay B.B. Shifting the balance: antibiotic effects on host-microbiota mutualism. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(4):233–243. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2536>.
- Umenai T., Hirai H., Shime N., Nakaya T., Asahara T., Nomoto K. et al. Eradication of commensal intestinal microflora by oral antimicrobials interferes with the host response to lipopolysaccharide. *J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29(6):635–641. <https://doi.org/10.1007/s10096-010-0905-3>.
- Nutten S., Schumann A., Donnicola D., Mercenier A., Rami S., Garcia-Rodenas C.L. Antibiotic administration early in life impairs specific humoral responses to an oral antigen and increases intestinal mast cell numbers and mediators concentrations. *Clin Vaccine Immunol.* 2007;14(2):190–197. <https://doi.org/10.1128/CVI.00055-06>.
- Domingues-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N., Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(26):11971–11975. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107>.
- Alderberth I., Lindberg E., Aberg N., Hesselmar B., Saalman R., Strannegård I.-L., Wold A.E. Reduced enterobacterial and increased staphylococcal colonization of the infantile bowel: an effect of hygienic lifestyle. *Pediatr Res.* 2006;59(1):96–101. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000191137.12774.b2>.
- Biasucci G., Benenati B., Morelli L., Bessi E., Boehm G. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *J Nutr.* 2008;138(9):1796S–1800S. <https://doi.org/10.1093/jn/138.9.1796S>.
- Forno E., Onderdonk A.B., McCracken J., Litonjua A.A., Laskey D., Delaney M.L. et al. Diversity of the gut microbiota and eczema in early life. *Clin Mol Allergy.* 2008;6:11. <https://doi.org/10.1186/1476-7961-6-11>.
- Klessen B., Bunke H., Tovar K., Noack J., Sawatzki G. Influence of two infant formulas and human milk on the development of the fecal flora in newborn infants. *Acta Pediatr.* 1995;84(12):1346–1356. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1995.tb13567.x>.
- Weng M., Walker W.A. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. *J Dev Orig Health Dis.* 2013;4(3):203–214. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24353893/>.
- Cabrera-Rubio R., Collado M.C., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E., Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(3):544–551. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.037382>.
- Grunland M.-M., Guimonde M., Laitinen K., Kociubinski G., Grönroos T., Salminen S., Isolauri E. Maternal breast-milk and intestinal bifidobacteria guide the compositional development of the *Bifidobacterium* microbiota in infants at risk of allergic disease. *Clin Exp Allergy.* 2007;37(12):1764–1772. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02849.x>.
- Chowdhury S.R., King D.E., Willing B.P., Band M.R., Beever J.E., Lane A.B. et al. Transcriptome profiling of the small intestinal epithelium in germ-free versus conventional piglets. *BMC Genomics.* 2007;8:215. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-8-215>.
- Fink L.N., Metzger S.B., Zeuthen L.H., Nellemann C., Kristensen M.B., Licht T.R., Frøkiær H. Establishment of tolerance to commensal bacteria requires a complex microbiota and is accompanied by decreased intestinal chemokine expression. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;302(1):G55–G65. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00428.2010>.
- Rakoff-Naboum S., Paglino J., Estami-Varzanch F., Edberg S., Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by Toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell.* 2004;118(2):229–241. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.07.002>.
- Aureli P., Capurso L., Castellazzi A.M., Clerici M., Giovannini M., Morelli L. et al. Probiotics and health: An evidence-based review. *Pharmacol Res.* 2011;63(5):336–376. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2011.02.006>.
- Bjorksten B., Naaber P., Sepp E., Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy.* 1999;29(3):342–346. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1999.00560.x>.
- Nylund L., Satokari R., Nikkila J., Rajilic-Stojanovic M., Kalliomäki M., Isolauri E. et al. Microarray analysis reveals marked intestinal microbiota aberrancy in infants having eczema compared to healthy children in at-risk for atopic disease. *BMC Microbiology.* 2013;13:12. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-13-12>.
- Ng S.C., Hart A.L., Kamm M.A., Stagg A.J., Knight S.C. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(2):300–310. <https://doi.org/10.1002/ibd.20602>.
- Yan F., Polk D.B. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem.* 2002;277(52):50959–50965. <https://doi.org/10.1074/jbc.M207050200>.
- Righy R., Kamm M.A., Knight S.C., Hart A.L., Stagg A.J. 254 Pathogenic bacteria stimulate colonic dendritic cells to produce pro-inflammatory IL-12 while the response to probiotic bacteria is to produce anti-inflammatory IL-10. *Gut.* 2002;50(2 Suppl):A70. <https://doi.org/10.1136/gut.50.suppl.2.a67>.
- Smits H.H., Engering A., van der Kleij D., de Jong E.C., Schipper K., van Capel T.M.M. et al. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells *in vitro* by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(6):1260–1267. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.03.036>.

26. Houghteling P.D., Walker W.A. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(3):294–307. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000597>.
27. Fang H., Elina T., Heikki A., Seppo S. Modulation of humoral immune response through probiotic intake. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2000;29(1):47–52. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2000.tb01504.x>.
28. Kalliomaki M., Isolauri E. Role of intestinal flora in the development of allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003;3(1):15–20. <https://doi.org/10.1097/00130832-200302000-00003>.
29. Rosenfeldt V., Benfeldt E., Nielsen S.D., Michaelsen K.F., Jeppesen D.L., Valerius N.H., Paerregaard A. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(2):389–395. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.389>.
30. Brouwer M.L., Wolt-Plompen S.A.A., Dubois A.E.J., Van Der Heide S., Jansen D.F., Hoijer M.A. et al. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 2006;36(7):899–906. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02513.x>.
31. Kalliomaki M., Salminen S., Arvilommi H., Kero P., Koskinen P., Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized 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).
32. Doege K., Grajecki D., Zyriax B.-C., Detinkina E., Eulenburg C.Z., Buhling K.J. Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood – a meta-analysis. *Br J Nutr.* 2012;107(1):1–6. <https://doi.org/10.1017/S0007114511003400>.
33. Castellazzi A.M., Valsecchi C., Caimmi S., Licari A., Marseglia A., Leoni M.C. et al. Probiotics and food allergy. *Ital J Pediatr.* 2013;39:47. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-39-47>.

Информация об авторе:

Корниенко Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры детских болезней имени проф. И.М. Воронцова, факультет последипломного и дополнительного профессионального образования, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; elenkornienk@yandex.ru

Information about the author:

Elena A. Kornienko, Dr. Sci. (Med.), Professor, I.M. Vorontsov Pediatric Diseases Department, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education образования, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; elenkornienk@yandex.ru

Комплексный подход к лечению аллергического ринита у детей

А.В. Камаев✉, <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>, andykkam@mail.ru

О.В. Трусова, <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>, o-tru@mail.ru

И.А. Камаева, <https://orcid.org/0000-0003-2027-9216>, kkami@inbox.ru

Н.Л. Ляшенко, <https://orcid.org/0000-0001-6764-7819>, nataliallerg@mail.ru

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

Резюме

В педиатрической практике среди хронических заболеваний верхних дыхательных путей частота встречаемости аллергического ринита одна из наиболее высоких. Наряду с противовоспалительными препаратами (топические глюкокортикостероиды, антилейкотриены, антигистаминные препараты), важную роль в терапии аллергического ринита играют и средства экстренной помощи. Применение деконгестантов у детей должно быть ограничено 7–10 днями. Одним из способов повышения эффективности экстренной терапии является использование комбинации альфа-1-адреномиметика с топическими антигистаминными препаратами, например комбинированного препарата интраназального антигистамина (диметиндена малеат) и деконгестанта (фенилэфрин) в форме назальных капель. Представлены результаты ретроспективной оценки данных группы из 625 пациентов в возрасте от 0 до 18 лет с установленным не менее 12 мес. назад диагнозом аллергического ринита. В обследованной группе частота легкого течения аллергического ринита составила 56,9%, среднетяжелого – 37,2%, тяжелого – 5,9%. За календарный год пациенты в сумме перенесли 1 754 обострения (в среднем $2,79 \pm 1,13$ обострений на пациента). Наиболее частыми причинами обострений аллергического ринита были контакт с аллергеном (35,3%) и респираторные инфекции (28,8%), провокация неспецифическими триггерами – резкие запахи, смена влажности или температуры воздуха и т. п. (19,8%) и неизвестная причина (16,4%) обострений аллергического ринита встречались реже. При использовании комбинированных капель диметиндена малеата и фенилэфрина медиана [Q25; Q75] продолжительности обострения была несколько ниже – 7,94 [6,25; 17,15] дня, чем при использовании других деконгестантов, но различия не достигли статистической значимости. Максимальной клинической эффективности применение комбинированных капель достигло в подгруппе пациентов до 12 лет при обострениях, вызванных контактами с аллергенами. Нежелательных явлений, вызванных терапией деконгестантами, в нашем наблюдении не зарегистрировано. Пациентам, страдающим аллергическим ринитом, необходимо иметь письменный план действий в случае обострения заболевания. Включение в эти рекомендации комбинированного интраназального препарата в форме капель, рекомендованных к использованию с 1 года, позволяет снизить лекарственную нагрузку и сократить продолжительность обострений аллергического ринита.

Ключевые слова: аллергический ринит, дети, экстренная терапия, триггеры обострений, продолжительность обострений

Для цитирования: Камаев А.В., Трусова О.В., Камаева И.А., Ляшенко Н.Л. Комплексный подход к лечению аллергического ринита у детей. *Медицинский совет*. 2022;16(1):184–189. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-184-189>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Allergic rhinitis in children: a comprehensive approach to treatment

Andrey V. Kamaev✉, <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>, andykkam@mail.ru

Olga V. Trusova, <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>, o-tru@mail.ru

Irina A. Kamaeva, <https://orcid.org/0000-0003-2027-9216>, kkami@inbox.ru

Natalia L. Liashenko, <https://orcid.org/0000-0001-6764-7819>, nataliallerg@mail.ru

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

Abstract

Prevalence of allergic rhinitis among chronic upper respiratory diseases in pediatrics is one of highest. Beside anti-inflammatory drugs (topical steroids, antileukotrienes, antihistamines), reliever therapies are important too in treatment of allergic rhinitis. Decongestant prescription in children should last no more than 7–10 days; combination of alpha1-adrenomimetic with topical antihistamines is one of possible ways to improve the efficacy, for example, the combination of dimetindene maleate with phenylephrine as nasal drops. We present the results of retrospective evaluation of 625 patients aged from 0 to 17 years with allergic rhinitis, diagnosed not less than 12 month ago. Among examined group, mild allergic rhinitis prevalence was 56.9%, moderate 37.2% and severe 5.9%. During the year all patients experienced 1754 exacerbations (on average, 2.79 ± 1.13 exacerbations per patient). Contact with allergen (35.3%) and respiratory infections (28.8%) were more prevalent reasons of exacerbation; non-specific trigger provocation (pungent smells, air humidity or temperature change etc.) (19.8%) and unknown reason (16.4%) of aller-

gic rhinitis exacerbation were less prevalent. When treated with combined nasal drops of dimetindene maleate and phenylephrine median [Q25; Q75] duration of exacerbation was a bit shorter 7.94 [6.25; 17.15] days, than using other decongestants, but difference was statistically insignificant. Combined nasal drops were maximal clinically efficient among patients under 12 years old with exacerbations, caused by allergens contacts. We did not register any adverse events caused by decongestant treatment, during our study. Patients with allergic rhinitis should be provided with written action plan for the disease exacerbation. Using as reliever therapy combined nasal drops (dimetindene maleate and phenylephrine) registered for patients from 1 year old, decrease number of medicines and reduce allergic rhinitis exacerbations duration.

Keywords: allergic rhinitis, children, reliever therapy, exacerbation triggers, exacerbations duration

For citation: Kamaev A.V., Trusova O.V., Kamaeva I.A., Lyashenko N.L. Allergic rhinitis in children: a comprehensive approach to treatment. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(1):184–189. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-184-189>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Аллергический ринит (АР) – наиболее распространенная форма аллергического поражения органов респираторного тракта, встречающаяся у детей разных возрастных групп [1, 2]. Примечательно, что распространенность АР в младших возрастных группах выше, чем у более старших пациентов детского возраста. Такая диспропорция позволяет некоторым исследователям задаваться вопросом «у каждого ли ребенка вскоре разовьется АР?». Несмотря на то что ответ на него остается пока отрицательным, сама постановка вопроса подчеркивает высокую актуальность информации о диагностике и терапии этого заболевания для врачей самого широкого круга специальностей, не только аллергологов-иммунологов и оториноларингологов [3]. В международных и отечественных рекомендациях по АР подчеркивается необходимость вовлечения в постановку диагноза, выбор и коррекцию терапии АР в первую очередь врачей семейной медицины, участковых педиатров и терапевтов [1, 4, 5].

В основе патогенеза АР лежит хроническое воспаление слизистой верхних дыхательных путей. Оно обеспечивается целым каскадом межклеточных взаимодействий, вовлекающих покровный эпителий носовых ходов, подслизистые клетки соединительной ткани и иммунокомпетентные клетки, как резидентные, так и привлекаемые в очаг воспаления хемокинами [6]. Как и у других болезней аллергической группы (атопический дерматит, бронхиальная астма), с точки зрения механизмов патогенеза течение АР имеет хронический, неизлечимый характер [1, 7]. При этом у большинства пациентов можно выделить периоды обострения и периоды ремиссии заболевания. Клиническая очерченность и частота смены этих этапов зависят от возраста пациента, степени тяжести и наличия осложнений АР, а также спектра сенсибилизации – количества и характера причинно-значимых аллергенов [5, 8].

Кроме четырех симптомов, которые описывают как типичные для АР (чихание, заложенность носа, обильное водянистое отделяемое и зуд в носу), в реальной клинической практике, особенно у детей младшего возраста, требуют внимания и другие проявления, связанные с нарушением носового дыхания: рецидивирующие респираторные инфекции, нарушения ночного сна, в возрастной перспективе – нарушения формирования лицевого скелета, нарушения прикуса зубов и т. п. [7, 9, 10].

Известно, что риск поведенческих нарушений у детей прямо связан с длительностью периодов обострений АР [9, 11]. Для прогноза течения заболевания в целом, а также риска осложнений имеет значение не только тяжесть, но и длительность периодов обострений, и быстрота начала экстренной терапии [1, 4, 5, 12].

Актуальные международные и российские согласительные документы обращают внимание на то, что значительная часть исследований по АР проведена среди взрослых пациентов [9, 13]. Формирование на их основе клинических рекомендаций, ориентированных на педиатрическую практику, может быть затруднено и/или недостаточно обоснованно; потребность в наблюдениях АР у детей в условиях реальной клинической практики высока [4, 13]. Актуальны сравнительные характеристики триггеров обострений АР у пациентов разных возрастных групп, а также пациентов с разным спектром сенсибилизации. Гетерогенность АР у детей и наличие клинко-патогенетических групп с разным прогнозом течения заболевания подчеркивается в свежих публикациях по проблеме [14, 15].

Основой плановой профилактической терапии АР являются противовоспалительные средства. В отличие от астмы в эту группу входят не только интраназальные глюкокортикостероиды (инГКС) и антилейкотриеновые препараты, но и антигистаминные препараты [1, 2, 4]. Актуальные российские и международные документы подчеркивают ограничения при использовании назальных деконгестантов (не более 14 дней непрерывного применения), однако именно эти препараты относятся к средствам скорой помощи, экстренной линии терапии обострения АР независимо от триггера [1, 2, 4, 15]. В арсенал возможных вспомогательных средств терапии АР входят различные варианты солевых растворов (применяемые как с целью увлажнения слизистой носа, так и для элиминации попавших на нее с током воздуха частиц аллергенов). Для гипертонических растворов обсуждается умеренное противоотечное действие, однако их эффективность ниже, чем у деконгестантов, и отличается индивидуальностью уровня клинического ответа у разных пациентов [4, 9, 13]. Обсуждается применение по показанию «аллергический ринит» препаратов омализумаба, однако доля пациентов, получающих такое лечение, пока крайне мала. Использование системных глюкокортикостероидов для плановой терапии АР в педиатрической практике представляется патогенетически

необоснованным и связанным с существенно большими рисками осложнений, чем с потенциальной пользой от проводимого лечения [7, 9].

Традиционно при АР, как и при многих других хронических заболеваниях, выделяют три степени тяжести: легкую, среднюю и тяжелую [1, 9]. На практике, для упрощения выбора профилактической терапии, предложено выделение легкого ринита (пациенты не требуют инГКС) и объединенной группы среднетяжелого и тяжелого течения [7, 13]. Последнюю группу пациентов отличает большая частота и длительность обострений, большой объем профилактической терапии и более частые осложнения (вторичные инфекционные риниты, синуситы, отиты и т. п.). При этом средства купирования обострений, независимо от тяжести АР и используемого классификационного подхода, остаются общими: антигистаминные препараты (пероральные и/или топические) и деконгестанты.

Сравнительные исследования двух способов доставки антигистаминных препаратов – перорального и интраназального представляются не вполне рациональными. Доступные метаанализы, международные рекомендации не дают однозначного предпочтения ни одному из методов доставки; нередко предлагается опираться на предпочтения самого пациента [1, 2, 4]. В этом случае остается неясным алгоритм выбора перорального или интраназального пути введения антигистаминных препаратов у пациентов в дебюте АР, и особенно у пациентов дошкольного возраста, предпочтения которых оценить достаточно сложно. Тем не менее все актуальные публикации подчеркивают как минимум не меньшую клиническую эффективность интраназальных антигистаминов [15–17]. Одной из возможных стратегий является и комбинация этих двух методов введения у одного пациента, когда интраназальные средства назначаются при стартовой терапии обострения, а плановая профилактика осуществляется системными антигистаминами.

Заметную трудность представляет ведение пациентов с АР в возрасте младше трех лет, когда инструкции зарегистрированных в Российской Федерации инГКС ограничивают или запрещают их использование [18, 19]. Для таких детей особенно важны быстрое купирование обострения, эффективная борьба с отеком стенки носа, купирование гиперсекреции слизи эпителием верхних дыхательных путей. Одним из комфортных, эффективных и юридически обоснованных вариантов экстренной терапии в этом случае является использование комбинированного препарата интраназального антигистамина (диметиндена малеат) и деконгестанта (фенилэфрин) – назальных капель Виброцил [17, 18].

Особенностью этого препарата являются удачное сочетание селективного миметика альфа-1-адренорецепторов и антигистаминного компонента с маловыраженным седативным эффектом (при интраназальном введении только незначительное количество диметиндена проникает через гематоэнцефалический барьер). Кроме того, лекарственная форма капель обладает близкими к физиологическим кислотностью и осмолярностью, что исключает раздражающие реакции воспаленной слизи-

стой при применении препарата Виброцил капли даже младшим пациентам [17]. Этот препарат хорошо известен педиатрическому сообществу и широко используется в реальной клинической практике [17, 18, 20, 21].

ТЕРАПИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В ходе открытого неинтервенционного описательного ретроспективного исследования мы оценили данные медицинской документации 629 пациентов, наблюдаемых в городском аллергокабинете детской городской поликлиники №44 Санкт-Петербурга (главный врач М.А. Семейкин) не менее 1 года к моменту включения, с диагнозом «Аллергический ринит». Для последующего анализа пациентов группировали по возрасту, спектру аллергической чувствительности, наличию коморбидных АР атопического дерматита, бронхиальной астмы (БА), хронического аденоидита. Оценивали данные за предшествовавшие 12 мес.: число и длительность обострений, указанные пациентом триггеры обострений, проводимую профилактическую терапию, использованные средства экстренной помощи, потребность в антибиотиках, частоту консультаций оториноларинголога и регистрации отита на фоне обострения АР. Статистический анализ выполняли с помощью пакета программ Statistica for Windows 10.0 (Statsoft Inc., USA). При нормальном (критерий Шапиро) распределении количественных показателей описательная статистика приведена как среднее (М) и его среднеквадратичное отклонение ($\pm SD$); если распределение отличалось от нормального, использовали медиану и крайние квартили $Me [Q_{25}; Q_{75}]$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Уилкоксона (w-test). Частоты качественных признаков в группах сравнивали по критерию хи-квадрат с поправкой Бонферрони. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

В обсуждаемой группе наблюдения представлены пациенты всех возрастных групп; детальные демографические характеристики пациентов отражены в *табл. 1*.

Отметим, что заметная диспропорция в распределении по полу, в целом характерная для респираторных аллергических заболеваний педиатрической практики (не только для АР, но и для БА), наиболее выражена в группах младенцев, дошкольников и младших школьников, а среди подростков частота встречаемости АР у юношей и девушек близка к одинаковой. Интересно также, что на долю пациентов до четырех лет приходится почти четверть всех пациентов (24,7%), что косвенно свидетельствует об отсутствии возрастного барьера в постановке диагноза «АР» и отражает современные тенденции к максимально ранней диагностике и началу противовоспалительной и симптоматической терапии [13, 15, 18].

Большинство пациентов (396 детей, 63%) страдали АР в структуре атопической болезни, т. е. имели сопутствующий атопический дерматит (248 детей, 39,4%), БА (267 детей, 42,5%) или сочетание этих заболеваний. В литературе встречается указание на мультиморбидность как

● **Таблица 1.** Демографические характеристики обследованной популяции
 ● **Table 1.** Demographic characteristics of the population screened

Пол \ Возраст	< 1 года, п (%)	1–3 года, п (%)	4–6 лет, п (%)	7–12 лет, п (%)	13–17 лет, п (%)	Всего, п (%)
Женский	18 (36,7)	47 (44,3)	38 (29)	59 (26)	56 (48,3)	218 (34,7)
Мужской	31 (63,3)	59 (55,7)	93 (71)	168 (74)	60 (51,7)	411 (65,3)
Всего	49 (7,8)	106 (16,9)	131 (20,8)	227 (36,1)	116 (18,4)	629 (100)

фактор предпочтения пероральных антигистаминных препаратов топическим [14]. Эта позиция дискуссионна в т. ч. потому, что в перечне показаний к применению большинства антигистаминных средств отсутствуют атопический дерматит и БА, а для многих седативных пероральных антигистаминов обострение астмы является противопоказанием. Наоборот, интраназальные антигистамины таких ограничений не имеют из-за более целенаправленной доставки в орган-мишень и меньшей дозировки.

Распределение обследованных пациентов по степени тяжести АР соответствовало эпидемиологическим ожиданиям [7, 21]: на долю легкого ринита пришлось 358 детей (56,9%), среднетяжелого АР – 234 ребенка (37,2%) и тяжелого – 37 детей (5,9%). При этом доля пациентов мужского (около 60%) и женского (около 40%) пола в группах легкого и среднетяжелого АР существенно не отличалась от общего распределения, а в группе тяжелого АР неожиданно преобладали девочки (20 детей, 54%). Распределение по степени тяжести в возрастных группах представлено в *табл. 2*.

Из данных, представленных в *табл. 2*, видно, что в младшей возрастной группе чаще регистрируются более тяжелые формы заболевания. В средней возрастной группе при условии реализации семейной элиминационных мероприятий и высокой приверженности назначенной терапии доля пациентов с тяжелым течением АР минимальна. Группа пациентов подросткового возраста демонстрирует большую поляризацию – здесь велики доли и пациентов с легким течением АР, и пациентов с тяжелым течением заболевания.

Спектр сенсибилизации включенных пациентов был типичным для Санкт-Петербурга [8]: преобладание аллергии к клещам домашней пыли (403 ребенка, 64,1%), кошкам (327 детей, 52%), собакам (295 детей, 46,9%). Подавляющее большинство пациентов (462 ребенка, 73,5%) были полисенсибилизированы (чувствительны к двум и более аэроаллергенам). Доля пациентов с неподтвержденной атопией

● **Таблица 2.** Степени тяжести аллергического ринита у пациентов разного возраста

● **Table 2.** Severity levels of allergic rhinitis in patients from different age groups

Степень тяжести АР \ Возраст	0–3 года, п (%)*	4–12 лет, п (%)*	13–17 лет, п (%)*	Всего, п (%)
Легкая	65 (41,9)	222 (62)	71 (61,2)	358 (56,9)
Средняя	71 (45,8)	126 (35,2)	37 (31,9)	234 (37,2)
Тяжелая	19 (12,3)	10 (2,8)	8 (6,9)	37 (5,9)
Всего	155 (100)	358 (100)	116 (100)	629 (100)

*Доли подгрупп по степени тяжести от общего числа пациентов в этой возрастной подгруппе.

(отрицательными результатами кожных проб и/или тестирования *in vitro*) в целом по группе была невелика (44 ребенка, 7%), преимущественно это были пациенты младшего возраста (31 ребенок этой подгруппы в возрасте до 6 лет). Диагноз аллергического ринита у пациентов с неподтвержденной сенсибилизацией был установлен на основании клинической картины, анамнестического указания связи обострений с контактом с аллергенами, наследственной предрасположенности и ответа на применение антигистаминов (пероральных и интраназальных).

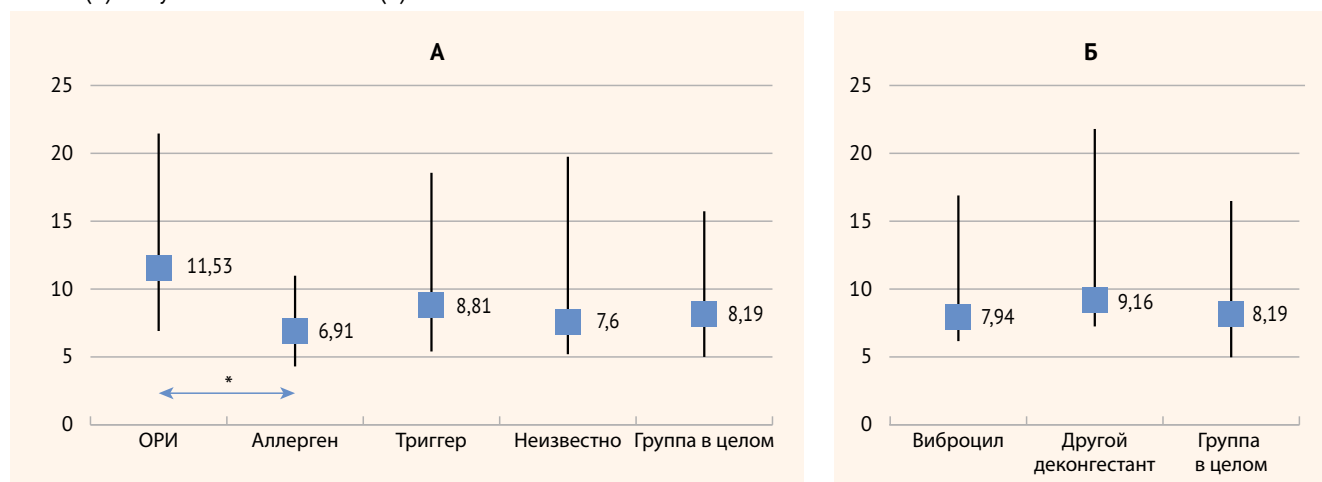
За исследуемые 12 мес. 629 пациентов перенесли 1 754 обострения, в среднем $2,79 \pm 1,13$ обострений на пациента. В описываемой группе, даже среди пациентов с легким течением АР, не наблюдалось больных, вовсе не имевших обострений в течение года. Это наблюдение подчеркивает важность наличия письменных рекомендаций по экстренной терапии обострения АР у каждого пациента по аналогии с письменным планом действий при БА. Причины обострений АР, зафиксированные в медицинских документах, включали острые респираторные инфекции в 506 случаях (28,8%), контакт с известным аллергеном в 619 случаях (35,3%), контакт с неспецифическим триггером (запахи/мороз) в 342 случаях (19,5%) и в 287 случаях (16,4%) причина обострений осталась неизвестной.

Интересно, что пациенты, наблюдаемые аллергологом-иммунологом, обращались к этому врачу для коррекции терапии при обострении АР только в 210 случаях (12% от всех обострений); в 592 случаях (33,8%) лечение было назначено наблюдающим педиатром, в 171 случае (9,8%) – другим врачом (оториноларингологом, пульмонологом и др.) и в 781 случае (44,5%) было подобрано самостоятельно. Такие данные подчеркивают важность обсуждения экстренной терапии обострений АР не только с врачами профильных специальностей, но и с постоянно ведущими ребенка педиатрами широкого профиля и/или врачами семейной медицины.

Продолжительность обострений АР варьировала от 3 до 28 дней, распределялась крайне неравномерно; медиана и крайние квартили $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ продолжительности обострения АР по группе составили 8,19 [4,92; 16,35] дней. Ожидается большую длительность имели обострения АР, вызванные респираторными инфекциями, – 11,53 [7,18; 21,57] дня в сравнении с обострениями АР, вызванными контактом с известным аллергеном, – 6,91 [3,77; 10,64] дня, различия значимы, $p = 0,0036$ (*рис. А*). В случае использования экстренного препарата – капли Виброцил – медиана длительности обострений составила 7,94 [6,25; 17,15] дня, а в случае использования других деконгестантов – 9,16 [7,52; 20,76]; различия не достигли статистической

● **Рисунок.** Медиана и крайние квартили продолжительности обострений аллергического ринита по группе в целом и по отдельным причинам (А) или по средствам экстренной терапии (Б)

● **Figure.** The median and extreme quartiles of duration of allergic rhinitis exacerbations by complete group and by individual causes (A) or by rescue medications (B)



*p = 0,0036.

значимости (рис. Б). Несмотря на это, отмечена тенденция к более быстрому купированию симптомов АР при использовании комбинированного препарата. Наиболее однородной по клиническому ответу на препарат Виброцил была группа пациентов в возрасте до 12 лет с обострениями, вызванными контактом с причинно-значимым аллергеном: в этом случае медиана длительности обострений составила всего 4,87 [3,73; 9,39] дня.

Косвенным маркером тяжести обострения АР могут выступать вторичные бактериальные осложнения (отиты, синуситы и т. п.), для купирования которых наблюдающий врач должен назначить пероральные антибиотики и/или направить пациента на манипуляции к оториноларингологу (перемещения, промывания и т. п.). Интересно, что среди обострений АР, для лечения которых использовался препарат Виброцил, частота этих событий (7,5% для антибиотиков и 10,9% для лор-манипуляций) была ниже, чем среди обострений, для купирования которых использовались другие деконгестанты (8,2% для антибиотиков и 11,1% для лор-манипуляций), хотя различия и не достигли статистической значимости.

В нашем наблюдении не отмечалось нежелательных явлений, требовавших прекращения использования деконгестантов, включая Виброцил капли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность АР в педиатрической популяции высока и продолжает увеличиваться, что требует координированных усилий по выбору и проведению оптимальной терапии как со стороны оториноларингологов, аллергологов-иммунологов, так и со стороны постоянно наблюдающих ребенка врачей, педиатров широкого профиля и/или врачей семейной медицины [13, 18, 21]. Независимо от степени тяжести заболевания, дети с АР переносят несколько обострений в течение календарного года, которые могут быть вызваны не только контактами с аллергеном, но и другими провокациями [15, 17]. Рационально каждому пациенту иметь письменные рекомендации по купированию обострений АР. Включение в такие рекомендации капель Виброцил с комбинированным сосудосуживающим и противоаллергическим действием сокращает лекарственную нагрузку, уменьшает продолжительность обострений и тем самым улучшает качество жизни пациентов [17, 18, 20, 21].

Поступила / Received 17.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 01.02.2022
Принята в печать / Accepted 03.02.2022

Список литературы / References

- Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И. и др. *Аллергический ринит: клинические рекомендации*. М.: 2020. 55 с. Режим доступа: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%90%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D1%80%D0%B3%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9%20%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%82_2020.pdf.
- 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>.
- Cingi C., Muluk N.B., Scadding G.K. Will every child have allergic rhinitis soon? *Int Jnl Ped Otorhinolaryngology.* 2019;118:53–58. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.12.019>.
- Ecevit M.C., Özcan M., Haberal Can İ., Çadallı Tatar E., Özer S., Esen E. et al. Turkish Guideline for Diagnosis and Treatment of Allergic Rhinitis (ART). *Türk Arch Otorhinolaryngol.* 2021;59(1 Suppl.):1–157. <https://doi.org/10.4274/tao.2021.suppl1>.
- 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>.

- Minaeva N.V., Koryukina I.P. Allergic rhinitis in pediatric practice: how to identify and manage. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(11):142–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-11-142-146>.
6. Pawankar R., Hayashi M., Yamanishi S., Igarashi T. The paradigm of cytokine networks in allergic airway inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(1):41–48. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000129>.
 7. 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>.
 8. Трусова О.В., Камаев А.В., Ляшенко Н.Л., Макарова И.В. Клинико-анамнестические характеристики и результаты аллергологического обследования у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом при аллергии на клещей домашней пыли. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021;(3):40–48. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-40-48>.
Trusova O.V., Kamaev A.V., Lyashenko N.L., Makarova I.V. Clinical and anamnestic characteristics and results of allergological testing in children with bronchial asthma and allergic rhinitis in case of allergy to house dust mites. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2021;(3):40–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-40-48>.
 9. Абеlevich М.М., Абдрахманова С.О., Астафьева Н.Г., Вавилова В.П., Гаращенко Т.И., Геппе Н.А. и др. *РАДАР Аллергический ринит у детей*. 3-е изд., перераб. и доп. М.; 2020. 100 с.
Abelevich M.M., Abdrakhmanova S.O., Astafeva N.G., Vavilova V.P., Garashchenko T.I., Geppe N.A. et al. *ADAR. Allergic rhinitis in children*. 3rd ed. Moscow; 2020. 100 p. (In Russ.)
 10. Stenner M., Rudack C. Diseases of the nose and paranasal sinuses in child. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2014;13:Doc10. <https://doi.org/10.3205/cto000113>.
 11. Yamaguchi C., Ebara T., Futamura M., Ohya Y., Asano M. Do allergic clinical manifestations increase the risk of behavioral problems in children? a cross-sectional study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(8):1646–1653. <https://doi.org/10.1111/pai.13542>.
 12. Yum H.Y., Ha E.K., Shin Y.H., Han M.Y. Prevalence, comorbidities, diagnosis, and treatment of nonallergic rhinitis: real-world comparison with allergic rhinitis. *Clin Exp Pediatr*. 2021;64(8):373–383. <https://doi.org/10.3345/cep.2020.00822>.
 13. Papadopoulos N.G., Aggelides X., Stamataki S., Prokopakis E., Katotomichelakis M., Heparadakis P. New concepts in pediatric rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(4):635–646. <https://doi.org/10.1111/pai.13454>.
 14. Yavuz S.T., Oksel Karakus C., Custovic A., Kalayci O. Four subtypes of childhood allergic rhinitis identified by latent class analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(8):1691–1699. <https://doi.org/10.1111/pai.13605>.
 15. Ревякина В.А., Кувшинова Е.Д. Аллергический ринит в свете отечественных и международных документов. *Фарматека*. 2021;(1):39–44. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.1.39-44>.
 16. Revyakina V.A., Kuvshinova E.D. Allergic rhinitis in view of domestic and international documents. *Pharmateka*. 2021;(1):39–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.1.39-44>.
 17. Lipworth B., Newton J., Ram B., Small I., Schwarze J. An algorithm recommendation for the pharmacological management of allergic rhinitis in the UK: a consensus statement from an expert panel. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2017;27(1):3. <https://doi.org/10.1038/s41533-016-0001-y>.
 18. 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>.
Belov V.A. Basic principles of allergic rhinitis therapy in paediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(9):103–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-103-107>.
 19. Колтунцева И.В., Гайдук И.М., Сахно Л.В., Байрова 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>.
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*. 2021;(17):212–219. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-212-219>.
 20. Камаев А.В., Трусова О.В., Коростовцев Д.С., Макарова И.В. Практика ведения пациентов раннего возраста с аллергическим ринитом: возможности дезлоратадина (Эриуса). *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2015;(3):10–18. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/praktika-vedeniya-patsientov-rannego-vozrasta-s-allergicheskim-rinitom-vozmozhnosti-dezloratadina-eriusa>.
Kamaev A.V., Trusova O.V., Korostovtsev D.S., Makarova I.V. Practical approach to the management of the young age patients with allergic rhinitis: capabilities of desloratadine (Aerius). *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2015;(3):10–18. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/praktika-vedeniya-patsientov-rannego-vozrasta-s-allergicheskim-rinitom-vozmozhnosti-dezloratadina-eriusa>.
 21. 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>.
Kirichenko I.M. The role of topical decongestants in the treatment of acute rhinitis in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(2):118–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-118-121>.
 22. Геппе Н.А., Старостина Л.С., Батырева О.В., Фарбер И.М., Озерская И.В., Малавина У.С. Взгляд педиатра на ринит у детей. Подход к терапии деконгестантами. *ПМЖ*. 2013;(2):66–72. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Vzglyad_pediatra_na_rinit_u_detey_Podhod_k_terapii_dekongestantami/.
Geppe N.A., Starostina L.S., Batyreva O.V., Farber I.M., Ozerskaya I.V., Malyavina U.S. Rhinitis in children: a modern view of paediatrician. Approach to decongestant therapy. *RMJ*. 2013;(2):66–72. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Vzglyad_pediatra_na_rinit_u_detey_Podhod_k_terapii_dekongestantami/.

Информация об авторах:

Камаев Андрей Вячеславович, к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; andykkam@mail.ru

Трусова Ольга Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика Чернорутского с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; o-tru@mail.ru

Камаева Ирина Александровна, к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; kkami@inbox.ru

Ляшенко Наталья Леонидовна, ассистент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; nataliallerg@mail.ru

Information about the authors:

Andrey V. Kamaev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Medical Practice (Family Medicine), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; andykkam@mail.ru

Olga V. Trusova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with the course of Allergology and Immunology named after akad. Chernorutsky with the clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; o-tru@mail.ru

Irina A. Kamaeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Medical Practice (Family Medicine), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; kkami@inbox.ru

Natalia L. Liashenko, Assistant of the Department of General Medical Practice (Family Medicine), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; nataliallerg@mail.ru

Терапевтическая эффективность и переносимость сиропа на основе природных активных компонентов в лечении кашля у детей при острой респираторной инфекции

И.Н. Захарова[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

Н.Г. Сугян, narine6969@mail.ru

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

Резюме

Введение. В структуре общей инфекционной заболеваемости острые респираторные инфекции занимают ведущее место и составляют более 90% всех случаев заражения. Одним из наиболее частых клинических симптомов острых респираторных инфекций является кашель.

Цель. Оценить терапевтическую эффективность и переносимость сиропа на основе активных природных компонентов в лечении кашля у детей в возрасте от 2 до 7 лет.

Материалы и методы. В наблюдение были включены пациенты в возрасте от 2 до 7 лет с диагнозом острой респираторной инфекции легкой и средней степеней тяжести, которых кашель беспокоил не более 3-х дней.

Результаты и обсуждение. В наблюдении принимали участие 123 ребенка: 67 мальчиков (54,5%) и 56 девочек (45,5%). Статистически достоверное снижение выраженности кашля происходило на 3-й день лечения в обеих группах. Степень выраженности кашля в обеих группах на 7-й день лечения уменьшилась в среднем в 5 раз. К 7-му дню приема сиропа у 97% детей был отмечен позитивный лечебный эффект: у 55% больных симптом кашля купировался полностью, у 43% детей симптом кашля стал клинически незначимым. Все эти дети выздоровели, им было разрешено посещать учебные заведения. Снижение степени выраженности кашля при приеме сиропа на основе природных активных компонентов сопровождалось нормализацией ночного сна в среднем на 4-й день от начала лечения.

Заключение. Прием сиропа на основе природных активных компонентов при раннем назначении (в первые 3 дня с возникновения кашля) при ОРВИ легкой и средней степеней тяжести позволяет у 97% детей вылечить кашель за 7 дней.

Ключевые слова: дети, острая респираторная инфекция, кашель сухой, кашель влажный, ночной кашель, нормализация сна

Для цитирования: Захарова И.Н., Сугян Н.Г. Терапевтическая эффективность и переносимость сиропа на основе природных активных компонентов в лечении кашля у детей при острой респираторной инфекции. *Медицинский совет.* 2022;16(1):190–195. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-190-195>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapeutic efficacy and tolerability of syrup based on natural active ingredients in the treatment of cough in children with an acute respiratory infection

Irina N. Zakharova[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

Narine G. Sugyan, narine6969@mail.ru

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

Abstract

Introduction. Acute respiratory infections occupy the leading place in the structure of total infectious morbidity and account for more than 90% of all cases of infection. One of the most frequent clinical symptoms of acute respiratory infections is cough.

Aim. To evaluate the therapeutic efficacy and tolerability of syrup based on active natural components in the treatment of cough in 2 to 7 years old children.

Materials and methods. Patients 2 to 7 years old diagnosed with mild to moderate acute respiratory infections who had been coughing for no more than 3 days were included in the study.

Results and discussion. We observed 123 children: 67 boys (54.5%) and 56 girls (45.5%). A statistically significant reduction in the severity of cough occurred on the 3rd day of treatment in both groups. On the 7th day of treatment, the degree of cough severity in both groups decreased on an average of 5 times. By the 7th day of taking the syrup, 97% of the children showed positive therapeutic effect: 55% of the patients' cough symptoms resolved completely, 43% of the children had cough symptoms that became clinically insignificant. All these children recovered and were allowed to attend educational institutions. Reduction in the severity of cough when taking a syrup based on natural active components was accompanied by normalization of night sleep on average on the 4th day from the start of treatment.

Conclusion. Receiving a syrup based on natural active ingredients in the early administration (within 3 days of coughing) for acute respiratory infections of mild and moderate severity allows 97% of children to cure a cough within 7 days.

Keywords: children, acute respiratory infection, dry cough, wet cough, night cough, sleep normalization

For citation: Zakharova I.N., Sugyan N.G. Therapeutic efficacy and tolerability of syrup based on natural active ingredients in the treatment of cough in children with an acute respiratory infection. *Meditinskii Sovet*. 2022;16(1):190–195. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-190-195>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В структуре общей инфекционной заболеваемости острые респираторные инфекции (ОРИ), как и ранее, занимают ведущее место и составляют более 90% случаев. ОРИ – острая и в большинстве случаев самоограничивающаяся инфекция респираторного тракта, проявляющаяся катаральным воспалением верхних дыхательных путей, которая сопровождается лихорадкой, насморком, чиханием, кашлем, болью в горле, нарушениями общего состояния разной выраженности. Дети в возрасте до 5 лет переносят в среднем 6–8 эпизодов заболевания в год [1, 2]. На 1-м–2-м годах посещения дошкольных учреждений заболеваемость является наиболее высокой, на 10–15% выше, чем у детей, не посещающих дошкольные учреждения. Уровень заболеваемости ОРИ может значительно различаться в течение года: наиболее распространены ОРИ в период с сентября по апрель, пик приходится на февраль–март. Спад заболеваемости неизменно регистрируется в летние месяцы: снижение наблюдается в 3–5 раз [3]. Одним из наиболее частых клинических симптомов ОРИ является кашель, который представляет собой сложный рефлекторный акт, вызываемый раздражением кашлевых рецепторов носа, ушей, задней стенки глотки, трахеи, бронхов, плевры, диафрагмы, перикарда и пищевода, где оканчиваются чувствительные веточки блуждающего нерва.

Кашель (tussis, лат.) – вспомогательный механизм, направленный на очищение трахеобронхиального дерева от избытка слизи и инородных тел в условиях неэффективности мукоцилиарного аппарата. В норме в процессе очищения дыхательных путей от слизи и инородных частиц кашель играет лишь вспомогательную роль. Здоровые дети могут кашлять несколько раз в день. Клинические проявления кашля у детей варьируются от сильного мучительного кашля, сопровождающегося рвотой, беспокойством и/или болевым синдромом, нарушающим сон и самочувствие ребенка, до постоянного покашливания, почти не оказывающего влияния на его самочувствие и поведение, но подчас тревожащего родителей.

Характеристика и продолжительность кашля зависят от этиологии патологического процесса и, в значительной степени, от факторов окружающей среды. Острый кашель диагностируют, когда его продолжительность составляет не более 3 нед., если же симптом продолжается более 8 нед., его определяют как хронический [4, 5].

При выборе препарата для лечения кашля нужно учитывать характер и причину его возникновения. Кроме этого, в педиатрической практике необходимо помнить, что наличие у детей большого количества слизистых желез в трахее и бронхах приводит к повышенной выработке секрета, в то время как дренажная функция развита слабо [6]. В связи с этим начало лечения кашля при ОРИ необходимо начинать на ранней стадии заболевания, когда в патогенезе доминирует воспаление. Купирование кашля в начале заболевания также позволяет сократить сроки лечения и снизить риск развития осложнений.

Большой интерес вызывает один из натуропатических препаратов, применяемых в терапии кашля, – сироп Стодаль. Он представляет собой комплексный препарат, в состав которого входит целый ряд природных активных веществ, обладающих комплексным противовоспалительным, противокашлевым и противомикробным действием. При этом при раннем назначении препарата (первые 3 дня с возникновения симптома) кашель, как правило, купируется к 7-м суткам от начала лечения, что актуально для детей, у которых в анамнезе отмечаются ОРИ с длительным затяжным кашлем более 3 нед. [7–10]. Натуральные компоненты, входящие в состав препарата, позволяют применять данное средство для лечения кашля при воспалительных заболеваниях дыхательных путей даже у самых маленьких детей с первых дней заболевания. Хорошая эффективность и переносимость препарата Стодаль была доказана в исследованиях терапии кашля у пациентов на фоне аденоидита, риносинусита, фарингита и ларинготрахеита, что позволяет успешно использовать лекарственное средство в качестве симптоматической терапии кашля при воспалительных заболеваниях ЛОР-органов [11].

В ходе многоцентрового рандомизированного сравнительного наблюдательного исследования сироп Стодаль, по сравнению с препаратами контрольной группы (амброксол/карбоцистеин), продемонстрировал достоверное преимущество в лечении детей с кашлем на фоне ОРИ, что обусловлено комплексным действием его компонентов. На фоне терапии ОРИ с включением препарата Стодаль к 7-му дню лечения наступало выздоровление в 98% случаев (в контрольной группе – 70%). В контрольной группе через 7 дн. терапии все еще сохранялся приступообразный сухой кашель у 10% пациентов, у 20% детей сохранялся остаточный кашель [12].

Наблюдательное исследование проводилось на клинической базе кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.

Цель исследования – оценить терапевтическую эффективность и переносимость препарата Стодал в лечении кашля у детей в возрасте от 2 до 7 лет с ОРИ легкой и средней степеней тяжести.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В наблюдении участвовали 123 пациента в возрасте от 2 до 7 лет с диагнозом ОРИ легкой и средней степеней тяжести, которых беспокоил кашель не более 3-х дней. Критерии исключения были следующими:

- возраст пациента старше 7 лет и младше 2 лет;
- прием любых гормональных лекарственных препаратов;
- наличие любых декомпенсированных хронических заболеваний;
- тяжелое течение ОРИ;
- острое состояние, способное существенно повлиять на результат наблюдения;
- противовирусная или иммунокорригирующая терапия;
- поливалентная аллергия;
- бронхиальная астма (БА);
- аллергия/непереносимость к одному и более компонентам лекарственного препарата, используемого в клиническом наблюдении;
- хроническая почечная или печеночная недостаточность;
- участие в любых клинических исследованиях в течение 90 дней до включения в данный проект.

Переносимость препарата Стодал оценивалась с учетом данных о наличии нежелательных эффектов. Клиническую эффективность препарата Стодал определяли на основании динамики изменения выраженности, частоты и характера кашля и оценки качества сна. Для этого фиксировался характер кашля: непродуктивный, продуктивный, приступообразный, дневной, ночной, постоянный. Кроме того, оценивалась выраженность и интенсивность кашля по 4-балльной шкале, в которой более высокий балл означал большую выраженность признака:

- 0 баллов – кашель отсутствует;
- 1 балл – кашель слабо выражен (кратковременный кашель, который не влияет на образ жизни и поведение ребенка);
- 2 балла – выраженный кашель, который наблюдается в течение суток и оказывает умеренное влияние на обычный образ жизни ребенка и его поведение;
- 3 балла – кашель выражен максимально, наблюдается выраженный кашель в течение суток, ухудшающий состояние ребенка и оказывающий существенное влияние на его поведение.

Качество сна у детей оценивалось по 5-балльной шкале, где более высокий балл означал большую выраженность признака:

- 0 баллов – ребенок не просыпается;
- 1 балл – ребенок редко просыпается из-за кашля;

■ 2 балла – ребенок несколько раз просыпается из-за кашля;

■ 3 балла – ребенок часто просыпается из-за кашля;

■ 4 балла – ребенок очень часто просыпается из-за кашля.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica (версия v.8.0, StatSoft Inc., США). Для определения различий в числовых показателях, изменявшихся в ходе лечения, применялся парный критерий Стьюдента для 2 зависимых выборок. При отсутствии нормального распределения использовался непараметрический метод – Т-критерий Вилкоксона. Сравнение количественных и порядковых показателей (возраст, баллы) между группами осуществлялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Динамика изменения баллов оценивалась с помощью парного Т-критерия Вилкоксона. Для оценки качественных показателей использовался критерий С2. При невозможности применения последнего (все ожидаемые числа больше 5) применялся Z-критерий (аналог t-критерия Стьюдента для долей), а для случаев 0 и 100% – с поправкой для конечных точек. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в наблюдении принимали участие 123 ребенка: 67 мальчиков (54,5%) и 56 девочек (45,5%). Распределение на группы проводилось в зависимости от возраста. В 1-ю группу были включены 58 пациентов в возрасте от 2 до 4 лет (средний возраст – $2,96 \pm 0,41$ года), во 2-ю группу были включены 65 пациентов от 4 до 7 лет (средний возраст – $5,34 \pm 0,47$ года). Статистически значимых различий между группами по полу не было ($p = 0,6099$; критерий Хи²). В наблюдение были включены дети с диагнозом ОРИ (табл. 1), статистически значимых различий между группами по поставленным диагнозам не было ($p > 0,05$; Z-критерий). Одним из критериев включения в наблюдение было наличие кашля не более 3-х дней, соответственно, все дети начинали принимать Стодал в первые 3 дня с начала заболевания. В 1-й день Стодал был назначен 21% детей, во 2-й и в 3-й день – 40% и 39% соответственно.

● **Таблица 1.** Диагнозы у детей, включенных в наблюдение

● **Table 1.** Diagnoses in children included in the follow-up

Диагнозы	Количество пациентов, %	
	Группа 1	Группа 2
ОРВИ	58,6	69,2
Острый назофарингит	22,4	12,3
Острый сфеноидит	6,9	0
Острый аденоидит	6,9	9,2
Острый синусит	1,8	0
Острый бронхит	3,4	6,2
Острый ларинготрахеит	0	3,1

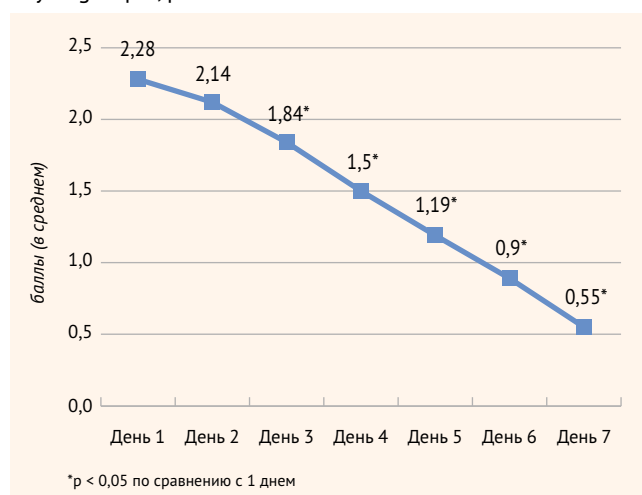
● **Таблица 2.** Оценка лечебной эффективности препарата Стодаль на основе динамики интенсивности кашля (баллы, средние значения)

● **Table 2.** Assessment of the therapeutic effectiveness of Stodal based on the dynamics of cough intensity (scores, mean values)

День наблюдения	Все дети (n = 123)	Группа 1 (n = 58)	Группа 2 (n = 65)	p (U-критерий Манна-Уитни)
1	2,3 ± 0,49	2,28 ± 0,52	2,32 ± 0,47	0,7324
2	2,15 ± 0,53	2,14 ± 0,58	2,17 ± 0,49	0,8493
3	1,79 ± 0,6	1,84 ± 0,59	1,74 ± 0,62	0,3726
4	1,44 ± 0,53	1,5 ± 0,57	1,38 ± 0,49	0,2202
5	1,16 ± 0,52	1,19 ± 0,58	1,14 ± 0,46	0,6053
6	0,87 ± 0,6	0,9 ± 0,58	0,85 ± 0,62	0,6723
7	0,49 ± 0,56	0,55 ± 0,6	0,43 ± 0,53	0,3486

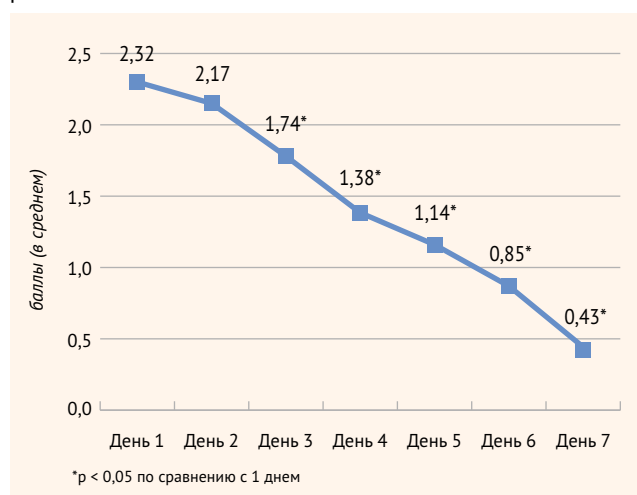
● **Рисунок 1.** Оценка динамики выраженности кашля по дням в 1-й группе в баллах

● **Figure 1.** Assessment of the dynamics of cough intensity by day in group 1, points



● **Рисунок 2.** Оценка динамики выраженности кашля по дням во 2-й группе в баллах

● **Figure 2.** Cough severity day-to-day dynamics in Group 2, points



Как видно из табл. 2, лечение кашля препаратом Стодаль обеспечило статистически достоверное снижение выраженности симптома на 7-й день лечения независимо от возраста детей ($p < 0,001$; парный T-критерий Вилкоксона), однако более выраженная положительная динамика была зарегистрирована у детей в возрасте от 4 до 7 лет.

В среднем в обеих группах, принимавших Стодаль, выраженность кашля на 7-й день лечения уменьшилась в 4,5 раза. В 1-й группе интенсивность кашля снизилась с 2,28 балла до 0,55 балла, т.е. в среднем в 4,1 раза (рис. 1). По сравнению с 1-м днем лечения снижение было статистически достоверным ($p < 0,001$; парный T-критерий Вилкоксона).

Во 2-й группе детей интенсивность кашля снизилась с 2,32 балла до 0,43 балла (рис. 2), т.е. в среднем в 4,8 раза. По сравнению с 1-м днем лечения снижение было статистически достоверным ($p < 0,001$; парный T-критерий Вилкоксона).

К 7-му дню лечения кашель полностью купировался или стал клинически незначим у 97% детей, при этом у 55% детей кашель купировался полностью (0 баллов), у 42% детей кашель был клинически незначимым (1 балл) (рис. 3). Если посмотреть динамику выраженности кашля

● **Рисунок 3.** Число детей в обеих группах, у которых на 7-й день лечения кашель полностью купировался (0 баллов), и детей, у которых кашель стал клинически незначимым (1 балл)

● **Figure 3.** The number of children in both groups who had no cough on day 7 (0 points) and children with clinically insignificant cough (1 point)

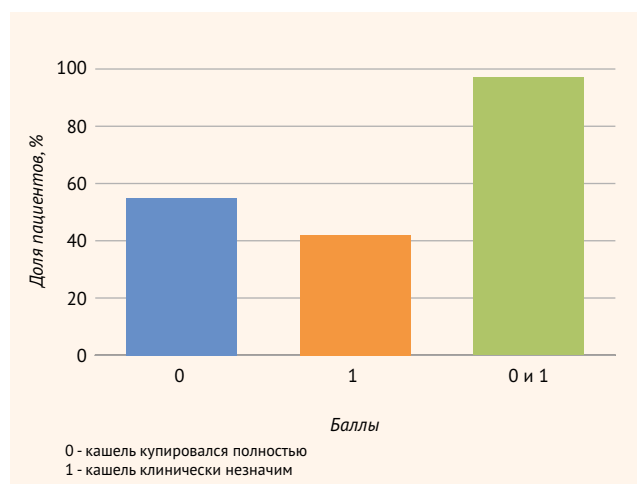
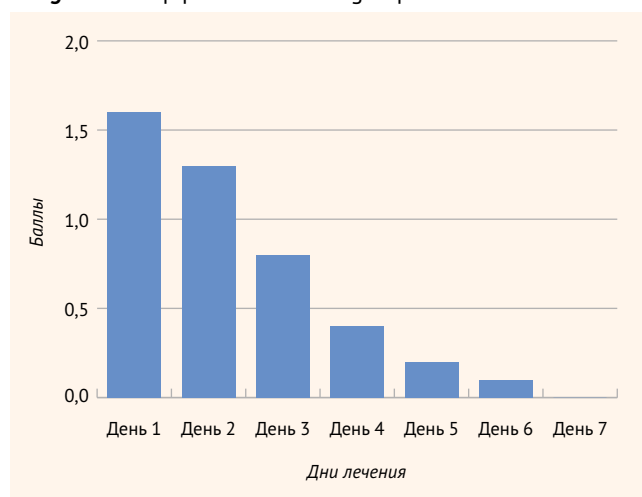


Рисунок 4. Оценка динамики качества сна в обеих группах
Figure 4. Sleep patterns in both groups



в зависимости от возраста, то в 1-й группе кашель полностью купировался у 50% детей (0 баллов), кашель был клинически незначимым у 44,8% детей (1 балл). Во 2-й группе кашель полностью купировался у 58,5% детей (0 баллов), кашель был клинически незначимым у 40% детей (1 балл).

Известно, что кашель отражается не только на самочувствии ребенка, но и нарушает его сон. Максимально выраженное нарушение сна отмечалось у детей в 1-й день наблюдения ($1,74 \pm 1,24$ балла – в 1-й группе и $1,48 \pm 1,16$ балла – во 2-й группе). Нормализация сна в среднем произошла на 4-й день с начала лечения. Статистической разницы между группами в динамике улучшения качества сна не было ($p = 0,071$) (рис. 4).

ВЫВОДЫ

Необходимо отметить, что все дети хорошо перенесли препарат Стодаль, в т. ч. в сочетании с другими лекарственными средствами, – в течение приема не было выявлено ни одного нежелательного явления.

На основании проведенного наблюдения можно сформулировать следующие выводы:

■ Статистически достоверное снижение выраженности кашля происходило на 3-й день лечения в обеих группах, на 7-й день лечения проявление симптома в обеих группах уменьшилось в среднем в 5 раз.

■ К 7-мудню приема препарата Стодаль у 97% детей был отмечен позитивный лечебный эффект: у 55% больных симптом купировался полностью (0 баллов), у 43% – стал клинически незначимым (1 балл). Все эти дети выздоровели, им было разрешено посещать учебные учреждения. Результат клинического эффекта на зависел от возраста.

■ Снижение выраженности кашля при приеме препарата Стодаль сопровождалось нормализацией ночного сна в среднем на 4-й день с начала лечения.

■ При приеме препарата Стодаль не было выявлено нежелательных явлений – лекарственное средство хорошо переносилось всеми детьми.

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали эффективность и безопасность препарата Стодаль для лечения непродуктивного и продуктивного кашля, на основании чего рекомендуется включать препарат в схемы лечения с первых дней заболевания ОРИ.

Поступила / Received 16.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 04.02.2022

Принята в печать / Accepted 06.02.2022

Список литературы / References

- Hay A.D., Heron J., Ness A., ALSPAC study team. The prevalence of symptoms and consultations in pre-school children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC): a prospective cohort study. *Fam Pract.* 2005;22(4):367–374. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmi035>.
- Fendrick A.M., Monto A.S., Nightengale B., Sarnes M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch Intern Med.* 2003;163(4):487–944. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.4.487>.
- Дианов М.А., Никитина С.Ю. (ред). *Здравоохранение в России. 2015*. М.: Федеральная служба государственной статистики; 2015. 174 с. Режим доступа: <https://psychiatr.ru/download/2555?view=1&name=zdrav15.pdf>.
- Diyanov M.A., Nikitina S.Yu. (eds.) *Health Care in Russia. 2015*. Moscow: Federal State Statistics Service; 2015. 174 p. (In Russ.) Available at: <https://psychiatr.ru/download/2555?view=1&name=zdrav15.pdf>.
- 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.
- Rudolph C.D., Mazur L.J., Liptak G.S., Baker R.D., Boyle J.T., Colletti R.B. et al. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;32 Suppl 2:S1–S31. Available at: <https://doi.org/10.1097/00005176-200100002-00001>.
- 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.
- 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;1(61):110–120. Режим доступа: https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/14?locale=ru_RU.
- Melekhina 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. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2016;61(1):110–120. (In Russ.) Available at: https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/14?locale=ru_RU.
- Zanasi A., Cazzato S., Mazzolini M., Ierna C.M.S., Mastroberto M., Nardi E., Morselli-Labate A.M. Does additional antimicrobial treatment have a better effect on URTI cough resolution than homeopathic symptomatic therapy alone? A real-life preliminary observational study in a pediatric population. *Multidiscip Respir Med.* 2015;10(1):25. <https://doi.org/10.1186/s40248-015-0022-3>.
- Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Зайцева С.В., Куликова Е.В., Кузнецов Г.Б., Муртазаева О.А. и др. Опыт применения натуропатического препарата у детей с острыми респираторными заболеваниями. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2016;95(3):158–163. Режим доступа: <https://pediatryjournal.ru/archive?show=352§ion=4642>.
- Lokshina E.E., Zaytseva O.V., Zaytseva S.V., Kulikova E.V., Kuznetsov G.B., Murtazaeva O.A. et al. Experience of naturopathic medication using in children with acute respiratory infections. *Pediatratria.* 2016;95(3):158–163. (In Russ.) Available at: <https://pediatryjournal.ru/archive?show=352§ion=4642>.
- 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>.
- Радчик Е.Ю. Современные комплексные гомеопатические препараты для профилактики и лечения острых респираторных инфекций и гриппа у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2013;92(2):120–126.

Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=328§ion=3668>.
 Radtsig E.Yu. Modern complex homeopathic medicines for the prevention and treatment of acute respiratory infections and influenza in children. *Pediatrics*. 2013;92(2):120–126. (In Russ.) Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=328§ion=3668>.

12. Геппе Н.А., Фарбер И.М., Великорецкая М.Д., Кондюрина Е.Г., Кожевникова 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>.

Geppe N.A., Farber I.M., Velikoretskaya M.D., Kondyurina E.G., Kozhevnikova T.N., Soroka N.D. et al. New methods of cough therapy in acute respiratory diseases in pediatric practice. *Lechaschi Vrach*. 2017;(9):86–90. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/9/15436810>.

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 Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; zakharova-rmapo@yandex.ru

Narine G. Sugyan, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Pediatrics at the Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; narine6969@mail.ru

Lactobacillus rhamnosus GG для предупреждения рецидивов реактивного артрита у детей

О.Е. Челпаченко¹, <https://orcid.org/0000-0002-6719-5805>, oech57@gmail.com

Е.И. Данилова², <https://orcid.org/0000-0003-0910-6525>, danilowa@list.ru

И.Н. Чайникова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8923-8829>, inchainicova@yandex.ru

В.В. Суменко², <https://orcid.org/0000-0002-7320-7331>, sumenkovv@mail.ru

Е.В. Иванова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4974-8947>, walerewna13@gmail.com

¹ Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН; 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11

² Оренбургский государственный медицинский университет; 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6

Резюме

Введение. Результаты многочисленных исследований, свидетельствующих о связи развития реактивного артрита (РеА) с нарушением кишечного микробиоценоза, обуславливают интерес к составляющим микробиоты кишечника микроорганизмам-комменсам как потенциальным инициаторам иммунозависимых воспалительных заболеваний суставов. В связи с этим представляет практический интерес вопрос о целесообразности использования пробиотических препаратов для коррекции кишечной микрофлоры у детей с РеА.

Цель исследования – оценить эффективность *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) в превентивном лечении детей с РеА для предупреждения развития рецидивов.

Материалы и методы. Клинико-микробиологическое исследование включало 60 пациентов с РеА от 3 до 17 лет, которые были разделены на две группы по 30 детей в каждой. Пациенты 1-й группы получали курсы лечения LGG в неактивную фазу заболевания. Пациентам 2-й группы (сравнения) лечение пробиотиком не проводилось. Критериями эффективности терапии служили количество рецидивов РеА при наблюдении в катмнезе в течение 1 года; динамика состояния кишечного микробиоценоза по следующим параметрам: показатель микробной обсемененности (ПМО) кишечных микросимбионтов; способность к биоупленкообразованию (БПО); уровни лактоферрина и лизоцима в копрофильтратах.

Результаты. У больных РеА, получавших лечение LGG, достоверно реже отмечались РеА в течение 12 мес. проспективного наблюдения относительно группы сравнения. У больных 1-й группы отмечалась положительная динамика состояния кишечного микробиоценоза: ослабление тяжести дисбиоза, снижение уровня лактоферрина, лизоцима в копрофильтратах, ПМО и способность к БПО условно-патогенных микроорганизмов на фоне повышения ПМО и БПО у бифидо- и лактобактерий.

Выводы. Использование LGG в лечении детей с РеА в неактивную фазу заболевания способствует коррекции нарушений микробиоценоза кишечника и снижает количество рецидивов РеА.

Ключевые слова: *Lactobacillus rhamnosus* GG, кишечная микробиота, лечение, реактивный артрит, дети

Для цитирования: Челпаченко О.Е., Данилова Е.И., Чайникова И.Н., Суменко В.В., Иванова Е.В. *Lactobacillus rhamnosus* GG для предупреждения рецидивов реактивного артрита у детей. *Медицинский совет*. 2022;16(1):196–204. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-196-204>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Lactobacillus rhamnosus GG for the prevention of reactive arthritis relapse in children

Olga E. Chelpachenko¹, <https://orcid.org/0000-0002-6719-5805>, oech57@gmail.com

Elena I. Danilova², <https://orcid.org/0000-0003-0910-6525>, danilowa@list.ru

Irina N. Chainikova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8923-8829>, inchainicova@yandex.ru

Vladimir V. Sumenko², <https://orcid.org/0000-0002-7320-7331>, sumenkovv@mail.ru

Elena V. Ivanova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4974-8947>, walerewna13@gmail.com

¹ Orenburg Federal Research Center of the Ural Branch of RAS; 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia

² Orenburg State Medical University; 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia

Abstract

Introduction. The results of numerous studies indicating the relationship between the development of reactive arthritis (ReA) and the disturbance of the intestinal microbiocenosis give rise to interest in commensal microorganisms that make up the intestinal microbiota as potential initiators of immune-dependent inflammatory diseases of the joints. In this regard, the question of the expediency of using probiotic preparations for the correction of ReA patients intestinal microflora is of practical interest.

The purpose of the study was to evaluate the effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus* LGG (LGG) in the preventive treatment of children with ReA to prevent the development of relapses.

Materials and methods. Clinical and microbiological study included 60 patients with ReA from 3 to 17 years old, who were divided into two groups, 30 children each. Patients of the group 1 received courses of treatment with *LGG* in the inactive phase of the disease. Patients of the group 2 (comparison group) were not treated with probiotic. The criteria for the effectiveness of treatment were the number of relapses of ReA during follow-up observation for 1 year; dynamics of intestinal microbiocenosis condition according to the following parameters: indicator of microbial contamination (IMC) of intestinal microsymbionts; ability to biofilm formation (BF); levels of lactoferrin and lysozyme in coprofiltrates.

Results. In patients treated with *LGG*, relapses of arthritis were significantly less frequent during 12 months of prospective observation relative to the comparison group. Patients of the group 1 showed positive dynamics of the state of intestinal microbiocenosis: a decrease in the severity of dysbiosis, a decrease of lactoferrin and lysozyme level in coprofiltrates, IMC and BF of opportunistic microorganisms against the increase IMC and BF in bifidobacteria and lactobacilli.

Conclusions. The use of *LGG* in the treatment of children with ReA in the inactive phase of the disease contributes to the correction of intestinal microbiocenosis disorders and reduces the number of arthritis relapses.

Keywords: *Lactobacillus rhamnosus GG*, intestinal microbiota, treatment, reactive arthritis, children

For citation: Chelapachenko O.E., Danilova E.I., Chainikova I.N., Sumenko V.V., Ivanova E.V. *Lactobacillus rhamnosus GG* for the prevention of reactive arthritis relapse in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(1):196–204. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-196-204>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время неоспорима триггерная роль микробного фактора (иерсинии, сальмонеллы, шигеллы, клостридии, кампилобактер, хламидии) в развитии реактивного артрита (ReA) у лиц с наследственной предрасположенностью, в т. ч. носителей антигена HLA-B27 [1–3]. В последнее десятилетие в ряде исследований развитие ReA связывается с нарушением кишечного микробиоценоза [4–7]. Возрастает интерес к микроорганизмам-комменсалам, составляющим микробиоту кишечника, как потенциальным инициаторам иммунозависимых воспалительных заболеваний суставов [8, 9]. Кишечные микросимбионты, находясь в тесной связи с биотопом, формируют определенное состояние гомеостаза, зависящее не только от макропартнера, но и от качественного и количественного состава микрофлоры (эубиоз/дисбиоз). Указанные моменты важны для формирования не только здоровья, но и патологии, которая развивается на фоне нарушений кишечной микробиоты [10, 11].

Концепцию участия кишечного микробиоценоза в развитии воспалительных ревматических заболеваний предложили N. Yeoh et al., которые показали, что при наличии эубиоза поддерживается полноценное морфофункциональное состояние суставов. Напротив, нарушения кишечного микробиоценоза являются одним из важных патогенетических звеньев, ведущих к формированию артрита [5]. Повышение проницаемости кишечного эпителия, имеющее место при нарушении микробиоценоза дистального отдела толстого кишечника, способствует транслокации кишечных комменсалов и их метаболитов в кровь с возможным последующим развитием внекишечных воспалительных и аутоиммунных заболеваний, в т. ч. артрита [12–14]. Установлено, что *Klebsiella pneumonia*, *Bacteroides vulgatus* и сульфатирующие бактерии, например, *Desulfovibrio desulfuricans*, выделенные из кишечника, являются участниками патогенеза артри-

та [15]. Выявлено, что гидроген сульфида, продуцируемый сульфатредуцирующими бактериями, способствует развитию повреждения слизистой и, как следствие, приводит к увеличению проницаемости кишечной стенки [15]. Наряду с доказанными ранее артритогенными свойствами *Klebsiella pneumonia*, которые объясняются феноменом антигенной мимикрии к антигену HLA-B27, M. Laurence et al. обнаружили высокую аффинность фунгального пептида грибов рода *Candida* к данному антигену гистосовместимости, расширяя арсенал артритогенных микроорганизмов [16].

В то же время традиционное лечение ReA не учитывает указанные этиопатогенетические звенья развития ReA, что актуализирует дальнейшие клинко-микробиологические исследования, направленные на изучение состояния кишечного микробиоценоза и разработку новых подходов к лечению и профилактике данной патологии. В связи с этим представляет практический интерес вопрос о целесообразности использования пробиотических препаратов для коррекции дисбиотических нарушений в дистальном отделе толстого кишечника у детей с ReA для предупреждения развития рецидивов. На сегодняшний день к штаммам с доказанной клинической эффективностью в лечении и профилактике при различных патологических состояниях, сопряженных с нарушением кишечной микробиоты, относятся *Lactobacillus rhamnosus GG* (*LGG*) [17, 18]. В клинических и экспериментальных исследованиях установлено, что антимикробная активность *LGG* осуществляется путем продукции белков-бактериоцинов и способности к конкурентной колонизации с подавлением роста патогенной микрофлоры [19]. Кроме того, *LGG* обладают иммуномодулирующей способностью: активируют клеточный иммунитет, увеличивают синтез IgA и IgM и подавляют продукцию IgE [20]. Лактобактерии в желудочно-кишечном тракте человека подавляют рост газообразующих, гнилостных и гноеродных условно-патогенных микроорганизмов (УПМ), а также возбудителей острых кишечных инфекций [21]. Наряду

с антибактериальным эффектом, доказано, что использование пробиотиков, содержащих *LGG*, эффективно снижает частоту колонизации желудочно-кишечного тракта грибами рода *Candida*, а также частоту развития инфекционных осложнений у детей [22]. В настоящее время накоплено большое количество исследований, свидетельствующих о положительном эффекте применения *LGG* в лечении и профилактике ряда соматических заболеваний в пульмонологии, нефрологии, аллергологии, детской гастроэнтерологической практике [19].

Цель нашей работы – оценить эффективность *LGG* в превентивном лечении детей с РеА для предупреждения развития рецидивов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинико-микробиологическое исследование включало 60 пациентов с РеА в возрасте от 3 до 17 лет, средний возраст детей составлял $9,8 \pm 0,5$ года. Формирование исследуемых групп детей проводилось на базе отделения кардиоревматологии детского стационара и детской поликлиники Городской клинической больницы №6 (Оренбург). Перед исследованием законные представители пациентов были ознакомлены и подписали документ об информированном добровольном согласии на медицинское вмешательство в соответствии с гл. 4 Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Больные были разделены на две группы по 30 детей в каждой. В 1-ю группу вошли 13 девочек ($43,3 \pm 9,04\%$) и 17 мальчиков ($56,6 \pm 9,06\%$); во 2-ю – 14 девочек ($46,6 \pm 9,1\%$) и 16 мальчиков ($53,3 \pm 9,1\%$). Внутри групп достоверных различий по половой принадлежности не выявлено ($p > 0,05$). Пациенты 1-й группы получали курсы лечения пробиотическим препаратом, содержащим штаммы *LGG*, в неактивную фазу заболевания по 1 саше (3,0 г) 2 раза в день, курс лечения 1 мес., с повторением через каждые 3 мес. в течение года для предупреждения развития рецидивов РеА. Дети 2-й группы (сравнения) лечение пробиотическим препаратом не получали. В период исследования детям обеих групп превентивная терапия другими препаратами не проводилась. В исследовании использовался синбиотик, в состав которого входят *LGG* (4×10^9) и фрукто-олигосахариды (800 мг), разрешенный к применению у взрослых и детей с 1 мес. Выбранный нами синбиотик для профилактики рецидива РеА имеет паспорт качества и сертификаты GRAS (Generally Recognized As Safe) и QPS (Qualified Presumption of Safety), подтверждающие безопасность и эффективность культуры. Соотношение мальчиков и девочек в каждой группе достоверно не отличалось. Диагноз РеА выставляли в соответствии с критериями, предложенными в федеральных клинических рекомендациях (2015). Критериями включения в исследование были: 1) возраст от 3 до 17 лет; 2) наличие неактивной стадии РеА; 3) отсутствие жалоб; 4) наличие дисбиотических нарушений дистального отдела толстого кишечника, выяв-

ленного при бактериологическом исследовании на дисбиоз; 5) в период исследования пациенты не получали других пробиотических и пребиотических препаратов, а также антибактериальных и противовоспалительных препаратов. Критерии исключения: 1) острая стадия болезни или обострение хронического РеА; 2) наличие интеркуррентных заболеваний.

Всем детям проводилось клинико-лабораторное обследование: сбор анамнеза; клинический осмотр; лабораторные методы, включавшие клинический и биохимический анализ крови; ультразвуковое исследование, рентгенографию и магнитно-резонансную томографию суставов для исключения острой стадии болезни. Исследование микробиоценоза кишечника осуществлялось в соответствии с методическими рекомендациями по применению бактериальных биологических препаратов в практике лечения больных кишечными инфекциями «Диагностика и лечение дисбактериоза кишечника» (1986). Оценка состояния кишечного микробиоценоза по степеням проводилась в соответствии с приказом МЗ РФ от 09.06.2003 №231. Выделение и идентификацию микроорганизмов проводили общепринятыми методами. Способность к БПО определяли на микропланшетном ридере ELx808 (BioTek, США) при длине волны 630 нм [23], оценивали в единицах OD (оптической плотности). Определение лактоферрина (ЛФ) в копрофильтатах проводили методом иммуноферментного анализа с использованием реагентов «Вектор-Бест» (Россия), измеряли в нг/мл. Лизоцим определяли в копрофильтатах фотометрическим методом с ацетонированным микрококком и выражали в мкг/мл. Копрофильтаты готовили с использованием ингибиторов протеаз (ингибитор соевых бобов, контрикал).

Критериями эффективности лечения служили количество рецидивов РеА при наблюдении в анамнезе в течение 1 года; динамика состояния кишечного микробиоценоза (сразу после лечения, через 3, 6 и 12 мес.); количество пациентов, у которых имело место снижение показателя микробной обсемененности (ПМО) УПМ – бактерий и дрожжеподобных грибов до уровня 10^3 – 10^4 КОЕ/г; снижение значений показателя БПО (более чем на 20% от исходного уровня) кишечных микросимбионтов, выделенных из кишечника больных РеА; снижение уровня ЛФ и лизоцима в копрофильтатах более чем на 20% от исходного уровня.

Полученные результаты были статистически обработаны с помощью программного обеспечения STATISTICA 10. Анализ полученных данных проводился с помощью параметрических и непараметрических методов статистики с представлением средней арифметической (M) и стандартной ошибки среднего (m). Для выявления статистически значимых различий в сравниваемых группах применялся непараметрический U -критерий Манна – Уитни. Для оценки распределения качественных признаков в группах применялся частотный анализ. Межгрупповые различия при сравнении частот выявлялись по критерию χ^2 Пирсона. Величина ошибки первого рода (α) была установлена при $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

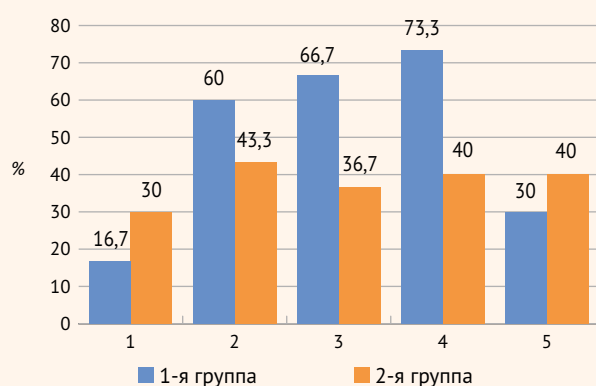
Лечение детей 1-й группы препаратом *LGG* проводилось в период неактивной стадии РеА, что подтверждалось клинико-лабораторным обследованием пациентов. Бактериологическое исследование детей 1-й группы до начала лечения выявило наличие дисбиоза кишечника I степени у 2 (6,6 ± 4,7%), II – у 14 (46,7 ± 9,1%), III – также у 14 детей (46,7 ± 9,1%). Во 2-й группе (сравнения) дисбиоз кишечника I степени имел место у 3 (10,0 ± 5,5%), II – у 12 (40,0 ± 8,9%) и III – у 15 детей (50,0 ± 9,1%). Проспективное наблюдение детей исследуемых групп в течение 12 мес. позволило определить изменение состояния кишечного микробиоценоза. У больных, получавших лечение препаратом *LGG*, отмечалось снижение степени тяжести дисбиоза: количество детей с дисбиозом I ст. достоверно увеличилось до 6 (20,0 ± 7,3%), $p < 0,05$; II – до 22 (73,3 ± 8,1%), $p < 0,05$; III – уменьшилось до 2 детей (6,7 ± 4,7%), $p < 0,05$. В то же время у детей группы сравнения существенных изменений в состоянии кишечного микробиоценоза выявлено не было: количество детей с дисбиозом I ст. – 2 (6,6 ± 4,7%), $p > 0,05$; II – 13 (43,3 ± 9,0%), $p > 0,05$; III – 15 (50,0 ± 9,1%), $p > 0,05$.

Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей эффективности пробиотического препарата *LGG* у больных РеА представлена на рис. 1.

Анализ представленных на рисунке данных показал, что у больных с РеА, получавших лечение *LGG*, достоверно реже отмечались рецидивы заболевания в течение 12 мес. проспективного наблюдения в сравнении с группой больных, не получавших пробиотического лечения ($p < 0,05$).

● **Рисунок 1.** Сравнительная характеристика клинико-микробиологических показателей эффективности лечения препаратом *L. rhamnosus GG*

● **Figure 1.** Comparative characteristics of clinical microbiological indicators of treatment with *L. rhamnosus GG* effectiveness



- 1 – Количество больных с рецидивом в течение 1 года после эпизода артрита
- 2 – Количество пациентов со снижением ПМО УПМ
- 3 – Количество пациентов со снижением БПО выделенных из кишечника УПМ и повышением БПО бифидо- и лактобактерий более чем на 20% от исходного уровня
- 4 – Количество пациентов со снижением уровня лактоферрина в копрофильтратах более чем на 20% от исходного уровня
- 5 – Количество пациентов со снижением уровня лизоцима в копрофильтратах более чем на 20% от исходного уровня

* $p < 0,05$ – сравнение между группами.

● **Таблица.** Динамика показателей микробной обсемененности и уровня биопленкообразования кишечных микросимбионтов, выделенных у детей с реактивным артритом, до и после лечения пробиотическим штаммом *L. rhamnosus GG*

● **Table.** Dynamics of the indicator of microbial contamination and level of intestinal microsymbiotics biofilm formation isolated from children with ReA, before and after treatment with the probiotic strain *L. rhamnosus GG*

Группы микроорганизмов	1-я группа (n = 30)			
	Показатель микробной обсемененности микроорганизмов (КОЕ/г)		Биопленкообразование выделенных кишечных микросимбионтов (у. е.)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
<i>Escherichia coli (Lac+)</i>	106–108	104–105*	2,3 ± 0,15	1,6 ± 0,12*
<i>Escherichia coli (Lac-)</i>	107–109	106–107	4,0 ± 0,18	2,31 ± 0,11*
<i>Klebsiella spp.</i>	107–109	103–105*	9,35 ± 0,21	4,31 ± 0,22*
<i>Citrobacter spp.</i>	106–109	104–105*	4,76 ± 0,2	2,09 ± 0,14*
<i>Enterobacter spp.</i>	108–109	103–105*	4,8 ± 0,19	3,08 ± 0,21*
<i>Cronobacter spp.</i>	106–108	103–104*	12,1 ± 0,1	8,09 ± 0,09*
<i>Bacillus spp.</i>	109	105*	5,2 ± 0,9	3,11 ± 0,4*
<i>Staphylococcus spp.</i>	107–108	104–105*	5,2 ± 0,9	2,25 ± 0,75*
<i>Enterococcus spp.</i>	108–109	103–104*	5,6 ± 0,6	4,4 ± 0,2*
Грибы рода <i>Candida</i>	105–107	103–104*	5,2 ± 0,9	2,09 ± 0,7*
<i>Bifidobacterium spp.</i>	105–106	108–1010*	11,03 ± 0,98	13,03 ± 0,91*
<i>Lactobacillus spp.</i>	106–107	107–108*	8,07 ± 0,2	9,09 ± 0,4*
<i>Clostridium spp.</i>	107–108	103–104*	9,5 ± 0,8	5,61 ± 0,7*
<i>Bacteroides spp.</i>	107	103*	9,6 ± 0,8	5,1 ± 0,3*
<i>Actinomyces spp.</i>	1010	108	0,31 ± 0,6	0,22 ± 0,4
<i>Propionibacterium spp.</i>	106–107	104–106	1,41 ± 0,9	1,41 ± 0,9

* Критерий достоверности различия сравниваемых показателей при $p < 0,05$.

Динамика показателей ПМО и уровня биопленкообразования (БПО) кишечных микросимбионтов, выделенных у детей с РеА (1-я группа), до и после лечения пробиотиком представлена в табл.

Положительная динамика состояния кишечного микробиоценоза у пациентов 1-й группы проявлялась достоверным увеличением количества больных РеА, у которых отмечалось повышение уровня ПМО выделенных из кишечника микроорганизмов – представителей нормальной микрофлоры (бифидо- и лактобактерий) на фоне снижения ПМО УПМ (бактерий и дрожжеподобных грибов), выделенных при бактериологическом исследовании на дисбиоз, $p < 0,05$ (рис. 1, табл.).

Одним из показателей, характеризующих способность УПМ к персистенции, является БПО, способствующее хроническому течению заболевания. Необходимо отметить, что у обследуемых 1-й группы имели место достоверное снижение уровня БПО у условно-патогенных кишечных

микросимбионтов и повышение данного показателя у микроорганизмов – представителей нормофлоры (бифидо- и лактобактерий), выделенных у детей 1-й группы (табл.).

Кроме того, для подтверждения эффективности превентивного лечения РеА пробиотическим штаммом LGG нами использовались критерии, характеризующие состояние антимикробной защиты кишечного биотопа, – уровень ЛФ и лизоцима в копрофильтратах пациентов. Обоснованием для использования данных показателей послужили ранее проведенные исследования Е.В. Ивановой и др. (2015), которые показали связь между уровнем ЛФ и лизоцима в копрофильтратах с тяжестью микробиоценотических нарушений кишечной микрофлоры и возможность использования этих факторов в качестве показателей локальной антимикробной защиты кишечного биотопа [24]. Проведенные исследования позволили определить снижение уровня ЛФ и лизоцима в копрофильтратах детей с РеА, которое достоверно чаще отмечалось у больных, пролеченных LGG, в отличие от детей группы сравнения. Динамика показателей уровня ЛФ и лизоцима в копрофильтратах в зависимости от степени дисбиоза кишечника у детей 1-й группы с РеА до и после лечения синбиотиком представлена на рис. 2 и 3.

Данные, представленные на рис. 2 и 3, демонстрируют достоверное снижение уровня ЛФ и лизоцима в копрофильтратах у больных РеА, имеющих нарушение кишечного микробиоценоза, особенно II и III ст., после пробиотической поддержки в течение 12 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценивая роль микрoэкологических нарушений (дисбиоза) в кишечном биотопе в развитии РеА у детей, следует отметить ряд моментов. Начиная с рождения ребенка состав кишечного микробиома постоянно меняется и вли-

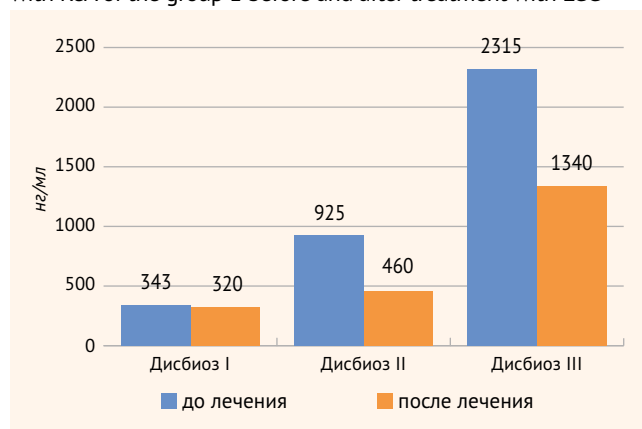
яет на здоровье с пренатального периода на протяжении всего детства. Дисбаланс в структуре микробного сообщества кишечника, проявлением которого является дисбиоз, традиционно связывают с повышенным риском развития инфекций, воспалительных реакций, затрагивающих многие системы органов у детей и взрослых [25]. Последние достижения в технологии секвенирования дали возможность получить глубокую характеристику микробиоты кишечника человека. Это позволило исследовать изменения в структуре кишечных комменсальных сообществ (дисбиоз), которые могут быть вовлечены в возникновение и поддержание различных хронических аутоиммунных заболеваний, таких как воспалительные заболевания кишечника и артриты [26]. Дисбиоз может привести к изменениям в слое эпителиальных клеток кишечника с повышенным воздействием на них различных бактерий и бактериальных продуктов, что приводит к хронической антигенной стимуляции, распространению медиаторов воспаления, активации Т-клеток и развитию воспалительных заболеваний внекишечной локализации [27].

Дисбиоз нарушает тонкий баланс между кишечной микробиотой и хозяином, что может привести к заболеванию. Ось «кишечник – микробиота», структурированная на основе взаимодействий «хозяин – микроб», играет важную роль в этиопатогенезе РеА [28]. Результаты нашего исследования подтверждают, что дисбиоз кишечника является отличительной чертой РеА у детей.

Анализируя полученные результаты, следует обратить внимание на особенности изменения факторов локальной антимикробной защиты (ЛФ и лизоцим), оцениваемых в копрофильтратах, и биологические свойства кишечных микросимбионтов (способность к БПО), выделенных из фекалий детей обследуемых групп. Как известно, около 80% хронических и рецидивирующих микробных инфекций у человека вызываются микроорганизмами с высокой способностью к образованию биопленок,

● **Рисунок 2.** Динамика показателей уровня лактоферрина в копрофильтратах в зависимости от степени дисбиоза кишечника у детей первой группы с реактивным артритом до и после лечения *L. rhamnosus* GG

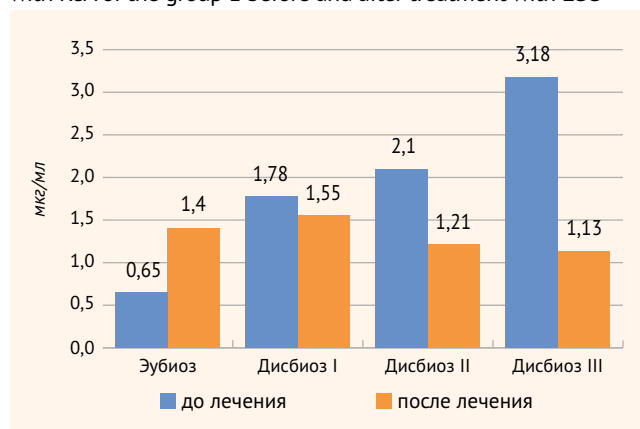
● **Figure 2.** Dynamics of lactoferrin level indicators in coprofiltrates depending on the degree of intestinal dysbiosis in children with ReA of the group 1 before and after treatment with LGG



* $p < 0,05$ – сравнение между группами до и после лечения.

● **Рисунок 3.** Динамика показателей уровня лизоцима в копрофильтратах в зависимости от степени дисбиоза кишечника у детей первой группы с реактивным артритом до и после лечения *L. rhamnosus* GG

● **Figure 3.** Dynamics of lysozyme level indicators in coprofiltrates depending on the degree of intestinal dysbiosis in children with ReA of the group 1 before and after treatment with LGG



* $p < 0,05$ – сравнение между группами до и после лечения.

особенно из группы УПМ [29–31]. Биопленки – это высокоструктурированные ассоциации микроорганизмов, находящиеся в самовоспроизводящемся внеклеточном матриксе и прикрепленные к биотической или абиотической поверхности. Биопленка дает много преимуществ членам сообщества, включая коллективную способность выживать в присутствии высоких концентраций антибиотиков [32]. Биопленочные клетки в 10–1000 раз менее чувствительны к различным антимикробным агентам, чем их планктонные (свободно живущие) формы [33]. Кроме того, биопленки обладают высокой устойчивостью к иммунной защите хозяина и механизмам клиренса, иммунный ответ хозяина не способен элиминировать биопленочные микроорганизмы [34, 35].

В то время как патогенные биопленки способствуют развитию состояния хронического воспаления, пробиотические биопленки, например лактобацилл, вызывают незначительный иммунный ответ и в условиях воспаления проявляют устойчивые противовоспалительные свойства. Эти пробиотические биопленки колонизируют и защищают кишечник и другие биотопы [36]. Исходя из этого, одним из подходов в стратегии борьбы с биопленками является использование пробиотиков, в частности живых пробиотических штаммов, которые ингибируют патогенные биопленки. В качестве такого штамма с антибиопленочной активностью применяли штамм *E. coli* Nissle 1917, который широко используется для лечения кишечных расстройств [37]. Было доказано, что этот штамм ингибирует БПО патогенных и непатогенных *E. coli*, *S. aureus* и *S. epidermidis* [38]. Для улучшения терапевтического потенциала указанный штамм был генетически модифицирован для синтеза антибактериального фермента дисперсин В, что выразилось в появлении биопленочной активности и в отношении *Pseudomonas aeruginosa* [39].

Использование в данной работе пробиотического штамма LGG показало его хорошую эффективность в коррекции нарушений микробиоценоза кишечника у детей с РеА, что проявлялось ингибированием уровня БПО у условно-патогенных кишечных микросимбионтов и, напротив, повышением указанного свойства у микроорганизмов – представителей нормофлоры (бифидо- и лактобактерий). Выявленные эффекты влияния пробиотического штамма LGG на БПО нормобиоты и УПМ могут существенно повышать колонизационную способность и антагонистическую активность штаммов микроорганизмов и подавлять эти свойства у УПМ. Тем самым полученные в данной работе результаты расширяют арсенал пробиотических штаммов, способных ингибировать БПО свойства у микроорганизмов, в частности у кишечных УПМ, колонизирующих кишечник детей с РеА.

Рассматривая характер изменений в копрофильтра-тах одного из ключевых компонентов антимикробной защиты слизистых – ЛФ, следует обратить внимание, что после применения LGG его уровень в копрофильтра-тах существенно снизился. ЛФ рассматривается как медиатор первой линии иммунной защиты и ответа на патогенные микроорганизмы [40]. ЛФ – катионный железосвязываю-

щий белок 78-кД, находящийся в специфических гранулах полиморфноядерных нейтрофильных лейкоцитов и высвобождающийся при их активации [41]. Он также секретируется, например, в слезах, молоке и панкреатическом соке и может играть важную роль в качестве неспецифического противовоспалительного защитного фактора [42].

Антимикробная активность ЛФ реализуется двумя механизмами: один является железозависимым и связан с высоким сродством ЛФ к железу (бактериостатический эффект), а другой обусловлен сродством ЛФ к липополисахариду и определяет прямое бактерицидное действие на грамотрицательные микроорганизмы. В большей мере антимикробное действие ЛФ реализуется благодаря прямому действию его биоактивного пептида лактоферрицина [43]. Недавние исследования показали, что гликозилированные молекулы ЛФ могут значительно усиливать его антимикробный эффект [44].

Иммуномодулирующая и противовоспалительная активность ЛФ связана с его способностью взаимодействовать со специфическими рецепторами клеточной поверхности эпителиоцитов и клеток иммунной системы, а также с его способностью связываться с патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMPs), в основном распознаваемыми Toll-подобными рецепторами [45]. Связываясь с различными мембранными рецепторами, ЛФ влияет на активацию сигнала опасности моноцитов/макрофагов. Например, ЛФ, связавшись с рецептором CD14 на этих клетках, конкурирует с бактериальным липополисахаридом и может ослаблять NF-κB-индуцированную (NF-κB – нуклеарный (ядерный) фактор каппа би) транскрипцию генов различных медиаторов воспаления [46]. Взаимодействуя со специфическими рецепторами на моноцитах/макрофагах и других иммунных и неиммунных клетках, ЛФ ослабляет воспаление, способствует восстановлению тканей и ограничивает распространение инфекционных агентов. Таким образом, ЛФ отчасти механистически действует как медиатор обратной связи при остром воспалении.

В более широком смысле ЛФ может быть классифицирован как белок острой фазы и действует как алармин. Алармины относятся к небольшому семейству белков, высвобождающихся из нейтрофилов при инфекции [47] и играющих важную роль в изменении иммунной реактивности. ЛФ взаимодействует с нейтрофилами и дендритными клетками, способствуя переходу от врожденного иммунитета к адаптивному [48].

Оценивая диагностическую значимость ЛФ, следует отметить, что, с одной стороны, фекальный ЛФ коррелирует с тяжестью воспаления в желудочно-кишечном тракте. С другой – высокий уровень фекального ЛФ может свидетельствовать о наличии инфекционной или воспалительной патологии в кишечнике. Кроме того, повышение уровня фекального ЛФ может предсказывать клинический рецидив еще до того, как у пациента развились симптомы заболевания. Исследование, проведенное Т. Yamamoto et al. (2013), показало, что повышение уровня фекального ЛФ предсказывает клинический

рецидив до того, как у пациента развиваются симптомы болезни Крона [49]. По динамике изменения уровня ЛФ можно контролировать течение заболевания и эффективность медикаментозной терапии. Преимуществом использования ЛФ является тот факт, что после предварительного охлаждения фекалий он может оставаться стабильным в течение нескольких дней при комнатной температуре [50].

Учитывая вышеописанные свойства ЛФ, выявленную динамику изменений его уровня в копрофильтратах детей с РеА можно рассценивать с двух позиций. Во-первых, исходное увеличение уровня ЛФ в копрофильтратах у детей с РеА, особенно выраженное при тяжелой степени дисбиоза, отражает механизмы влияния высокой антигенной нагрузки (вследствие высокого уровня ПМО кишечника УПМ) на локальную иммунную систему слизистой кишечника. Это сопровождается дисбалансом цитокинов (как правило, в сторону увеличения провоспалительных пептидов), усилением миграции нейтрофилов, активацией эпителиоцитов и, как следствие, значительным ростом ЛФ как представителя аларминов. Во-вторых, на фоне лечения пробиотическим штаммом лактобактерий *LGG* отмечается позитивная динамика, сопровождающаяся снижением ПМО, ослаблением БПО у УПМ и снижением уровня ЛФ. Выявленное снижение содержания ЛФ в копрофильтратах можно рассматривать как результат ослабления индуцирующего воздействия негативных факторов на клетки – продуценты ЛФ и проявления его противовоспалительных свойств.

Динамика изменений уровня лизоцима в копрофильтратах была аналогична динамике изменений ЛФ, выявленной в данной работе. У человека лизоцим, являющийся мурамидазой, наряду с ЛФ, также является частью врожденного иммунитета. У млекопитающих лизоцим в избытке содержится в крови и печени, в секрете, включая слезы, моче, слюне, молоке, на поверхности слизистых оболочек (где он может достигать концентрации до 1 мг/мл), а также в фагоцитах, включая макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки [51, 52].

Лизоцим рассматривается как краеугольный камень врожденного иммунитета. Канонический механизм уничтожения бактерий лизоцимом происходит через гидролиз пептидогликана (ПГ) клеточной стенки. Гидролиз лизоцимом ПГ приводит к нестабильности клеточной стенки и гибели бактериальных клеток. Лизоцим также может уничтожать бактерии независимо от гидролиза ПГ посредством механизма, включающего его катионную природу, т. е. образованием пор на мембране бактериальной клетки. В целом деградация бактерий лизоцимом служит двум целям: уничтожению бактерий и высвобождению иммуномодулирующих бактериальных лигандов, включая фрагменты ПГ [51].

Лизоцим играет важную роль в ограничении роста бактерий на поверхности слизистой оболочки и других участках, где он может не только контролировать потенциально патогенные бактерии, но и ограничивать чрезмерный рост микробиоты для предотвращения дисбак-

териоза. Внеклеточный лизоцим также разлагает мультимерный ПГ на растворимые фрагменты, которые активируют NOD-подобные рецепторы (nucleotide-binding oligomerization domain – нуклеотид-связывающий домен олигомеризации) в эпителиальных клетках слизистой оболочки, что приводит к секреции хемотаксических и активирующих факторов для нейтрофилов и макрофагов [53]. В процессе фагоцитоза бактерий, поглощенных фагосомами, содержащими лизоцим и другие деградирующие ферменты, высвобождаются фрагменты ПГ и другие молекулярные паттерны микробов, которые дополнительно активируют провоспалительные и противовоспалительные факторы хозяина, модулируя иммунный ответ хозяина на инфекцию [54]. Лизоцим, проявляя свойства катионных антимикробных пептидов, обладает преимущественно литическим действием в отношении грамположительных бактерий, а также в синергизме с ЛФ уничтожает и граммотрицательные. При этом ЛФ улучшает доступ лизоцима к периплазматическому ПГ [55].

Установленное снижение уровня лизоцима у детей с РеА после применения пробиотика можно рассматривать в качестве фактора нормализации кишечного гомеостаза, поскольку он играет определенную роль в ограничении воспаления [56]. Подтверждением данного феномена являются результаты исследования, свидетельствующие, что лизоцим-опосредованный лизис оказался необходим для индуцирования высвобождения супероксиддисмутазы из потенциального биотерапевтического штамма *L. lactis CNCM I-1631*. Полученный эффект снижал окислительный стресс в кишечнике и улучшал течение колита [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализируя полученные результаты, следует отметить, что на фоне лечения *LGG* у детей с РеА достоверно чаще отмечались позитивные количественные и качественные изменения кишечной микробиоты, а также положительная динамика врожденных факторов антимикробной защиты, что в целом свидетельствовало о нормализации кишечного гомеостаза у детей с РеА под влиянием используемого пробиотического штамма. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что назначение *LGG* может служить способом коррекции нарушений кишечного микробиоценоза у детей с РеА и, как следствие, способствует предотвращению рецидивов заболевания. Для этой цели пробиотический препарат целесообразно назначать в неактивную стадию болезни курсами по 1 мес. с двухмесячными интервалами в течение 12 мес. Положительный эффект применения синбиотика определяет целесообразность использования данного препарата для превентивного лечения, направленного на предупреждение развития рецидивов у детей с РеА.



Поступила / Received 02.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 28.11.2021
Принята в печать / Accepted 28.12.2021

Список литературы / References

- Алексеева Е.И., Жолобова Е.С. Реактивные артриты у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2003;2(1):51–56. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18167937>.
Alekseeva E.I., Zholobova E.S. Reactive arthritis in children. *Current Pediatrics*. 2003;2(1):51–56. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18167937>.
- Stavropoulos P.G., Soura E., Kanelleas A., Katsambas A., Antoniou C. Reactive arthritis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(3):415–424. <https://doi.org/10.1111/jdv.12741>.
- Cheok Y.Y., Lee C.Y.Q., Cheong H.C., Looi C.Y., Wong W.F. Chronic Inflammatory Diseases at Secondary Sites Ensuing Urogenital or Pulmonary Chlamydia Infections. *Microorganisms*. 2020;8(1):127. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8010127>.
- Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C., Finlay B.B. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859–904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009>.
- Yeoh N., Burton J.P., Suppiah P., Reid G., Stebbings S. The role of the microbiome in rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(3):314. <https://doi.org/10.1007/s11926-012-0314-y>.
- Manasson J., Shen N., Garcia Ferrer H.R., Ubeda C., Iraheta I., Heguy A. et al. Gut Microbiota Perturbations in Reactive Arthritis and Postinfectious Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(2):242–254. <https://doi.org/10.1002/art.40359>.
- Mauro D., Ciccio F. Gut dysbiosis in Spondyloarthritis: Cause or effect? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(6):101493. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2020.101493>.
- De Oliveira G.L.V., Leite A.Z., Higuchi B.S., Gonzaga M.I., Mariano V.S. Intestinal dysbiosis and probiotic applications in autoimmune diseases. *Immunology*. 2017;152(1):1–12. <https://doi.org/10.1111/imm.12765>.
- Sharip A., Kunz J. Understanding the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *Biomolecules*. 2020;10(10):1461. <https://doi.org/10.3390/biom10101461>.
- Meropol S.B., Haupt A.A., Debanne S.M. Incidence and Outcomes of Infections Caused by Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae in Children, 2007–2015. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7(1):36–45. <https://doi.org/10.1093/jpids/piw093>.
- Yoo J.Y., Groer M., Dutra S.V.O., Sarkar A., McSkimming D.I. Gut Microbiota and Immune System Interactions. *Microorganisms*. 2020;8(10):1587. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101587>.
- Stoll M.L. Gut microbes, immunity, and spondyloarthritis. *Clin Immunol*. 2015;159(2):134–142. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2015.05.001>.
- Picchianti-Diamanti A., Rosado M.M., D'Amelio R. Infectious Agents and Inflammation: The Role of Microbiota in Autoimmune Arthritis. *Front Microbiol*. 2018;8:2696. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02696>.
- Paray B.A., Albeshr M.F., Jan A.T., Rather I.A. Leaky Gut and Autoimmunity: An Intricate Balance in Individuals Health and the Diseased State. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9770. <https://doi.org/10.3390/ijms21249770>.
- Carding S., Verbeke K., Vipond D.T., Corfe B.M., Owen L.J. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:26191. <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26191>.
- Laurence M., Asquith M., Rosenbaum J.T. Spondyloarthritis, Acute Anterior Uveitis, and Fungi: Updating the Catterall-King Hypothesis. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:80. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00080>.
- Isolauri E., Kalliomäki M., Laitinen K., Salminen S. Modulation of the maturing gut barrier and microbiota: a novel target in allergic disease. *Curr Pharm Des*. 2008;14(14):1368–1375. <https://doi.org/10.2174/138161208784480207>.
- Захарова И.Н., Борзова Е.Ю., Симакова М.А. *Lactobacillus rhamnosus* GG: опыт применения в детской гастроэнтерологической практике. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(6):20–29. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-6-20-29>.
- Zakharova I.N., Borzova E.Yu., Simakova M.A. *Lactobacillus rhamnosus* GG: experience in pediatric gastroenterology. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(6):20–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-6-20-29>.
- Захарова И.Н., Борзова Е.Ю., Симакова М.А. *Lactobacillus rhamnosus* GG: современные возможности применения в пульмонологии, нефрологии, аллергологии, детской гастроэнтерологической практике. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2019;3(5):52–60. Режим доступа: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachev/pediatrica-consilium-medicum/ped2019/ped2019_3/lactobacillus-rhamnosus-gg-sovremennyye-vozmozhnosti-primeneniya-v-pulmonologii-nefrologii-allergologii/.
- Zakharova I.N., Borzova E.Yu., Simakova M.A. *Lactobacillus rhamnosus* GG: current opportunities of their use in pulmonology, nephrology, allergology and pediatric gastroenterological practice. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2019;3(5):52–60. (In Russ.) Available at: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachev/pediatrica-consilium-medicum/ped2019/ped2019_3/lactobacillus-rhamnosus-gg-sovremennyye-vozmozhnosti-primeneniya-v-pulmonologii-nefrologii-allergologii/.
- Горелов А.В., Каннер Е.В., Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Вознесенская А.А., Дадашева К.Н. *Lactobacillus rhamnosus* GG: клинические аспекты применения с позиций доказательной медицины. *Медицинский совет*. 2018;17(6):66–73. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-66-73>.
- Gorelov A.V., Kanner E.V., Maksimov M.L., Ermolaeva A.S., Voznesenskaya A.A., Dadasheva K.N. *Lactobacillus rhamnosus* GG: clinical aspects of the use from the perspective of evidence-based medicine. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;17(6):66–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-66-73>.
- Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Пшонкина Д.М. Преимущества использования эубиотиков в лечении воспалительных заболеваний лор-органов. *Медицинский совет*. 2016;18(8):86–93. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-86-93>.
- Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Pshonkina D.M. Benefits of using eubiotics in the treatment of inflammatory diseases of ENT organs. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;18(8):86–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-86-93>.
- Николаева И.В., Купчихина Л.А. Пробиотики у новорожденных и детей грудного возраста. *Вестник современной клинической медицины*. 2013;6(3):48–53. Режим доступа: http://vskmjournals.org/images/Files/Issues_Archive/2013/Issue_3/VSKM_2013_N_3_p48-53.pdf.
- Nikolaeva I.V., Kupchikhina L.A. Probiotics in newborns and infants. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny*. 2013;6(3):48–53. (In Russ.) Available at: http://vskmjournals.org/images/Files/Issues_Archive/2013/Issue_3/VSKM_2013_N_3_p48-53.pdf.
- O'Toole G.A., Kolter R. Initiation of biofilm formation in *Pseudomonas fluorescens* WCS365 proceeds via multiple, convergent signalling pathways: a genetic analysis. *Mol Microbiol*. 1998;28(3):449–461. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1998.00797.x>.
- Иванова Е.В., Бондаренко Т.А., Чайникова И.Н., Перунова Н.Б. Локальные антимикробные факторы и цитокины при дисбиозе кишечника человека. *Российский иммунологический журнал*. 2015;18(1):691–692. Режим доступа: <http://i.uran.ru/nasledie/content/lokalnye-antimikrobnye-faktory-i-citokiny-pri-disbioze-kishechnika-cheloveka>.
- Ivanova E.V., Bondarenko T.A., Chaynikova I.N., Perunova N.B. Local antimicrobial factors and cytokines in human intestinal dysbiosis. *Russian Journal of Immunology*. 2015;18(1):691–692. (In Russ.) Available at: <http://i.uran.ru/nasledie/content/lokalnye-antimikrobnye-faktory-i-citokiny-pri-disbioze-kishechnika-cheloveka>.
- Haran J.P., McCormick B.A. Aging, Frailty, and the Microbiome-How Dysbiosis Influences Human Aging and Disease. *Gastroenterology*. 2021;160(2):507–523. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.09.060>.
- Xue J., Ajuwon K.M., Fang R. Mechanistic insight into the gut microbiome and its interaction with host immunity and inflammation. *Anim Nutr*. 2020;6(4):421–428. <https://doi.org/10.1016/j.aninu.2020.05.007>.
- Picchianti-Diamanti A., Panebianco C., Salemi S., Sorgi M.L., Di Rosa R., Tropea A. et al. Analysis of Gut Microbiota in Rheumatoid Arthritis Patients: Disease-Related Dysbiosis and Modifications Induced by Etanercept. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):2938. <https://doi.org/10.3390/ijms19102938>.
- Verma A., Sharda S., Rath B., Somvanshi P., Pandey B.D. Elucidating potential molecular signatures through host-microbe interactions for reactive arthritis and inflammatory bowel disease using combinatorial approach. *Sci Rep*. 2020;10(1):15131. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71674-8>.
- Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2(2):114–122. <https://doi.org/10.1038/nrd1008>.
- Jamal M., Ahmad W., Andleeb S., Jalil F., Imran M., Nawaz M.A. et al. Bacterial biofilm and associated infections. *J Chin Med Assoc*. 2018;81(1):7–11. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.07.012>.
- Gloag E.S., Fabbri S., Wozniak D.J., Stoodley P. Biofilm mechanics: Implications in infection and survival. *Biofilm*. 2019;2:100017. <https://doi.org/10.1016/j.biofilm.2019.100017>.
- Lebeaux D., Ghigo J.M., Beloin C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2014;78(3):510–543. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00013-14>.
- Macià M.D., Rojo-Moliner E., Oliver A. Antimicrobial susceptibility testing in biofilm-growing bacteria. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(10):981–990. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12651>.
- Hanke M.L., Kielian T. Deciphering mechanisms of staphylococcal biofilm evasion of host immunity. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2:62. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00062>.
- Kernien J.F., Snarr B.D., Sheppard D.C., Nett J.E. The Interface between Fungal Biofilms and Innate Immunity. *Front Immunol*. 2018;8:1968. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01968>.
- Watters C., Fleming D., Bishop D., Rumbaugh K.P. Host Responses to Biofilm. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016;142:193–239. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2016.05.007>.
- Różańska D., Regulska-Iłlow B., Choroszy-Król I., Iłlow R. The role of *Escherichia coli* strain Nissle 1917 in the gastro-intestinal diseases.

- Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2014;68:1251–1256. (In Polish) <https://doi.org/10.5604/17322693.1127882>.
38. Fang K., Jin X., Hong S.H. Probiotic *Escherichia coli* inhibits biofilm formation of pathogenic *E. coli* via extracellular activity of DegP. *Sci Rep*. 2018;8(1):4939. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23180-1>.
 39. Hwang J.Y., Koh E., Wong A., March J.C., Bentley W.E., Lee Y.S., Chang M.W. Engineered probiotic *Escherichia coli* can eliminate and prevent *Pseudomonas aeruginosa* gut infection in animal models. *Nat Commun*. 2017;8:15028. <https://doi.org/10.1038/ncomms15028>.
 40. Kruzel M.L., Zimecki M., Actor J.K. Lactoferrin in a Context of Inflammation-Induced Pathology. *Front Immunol*. 2017;8:1438. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01438>.
 41. Wang B., Timilsena Y.P., Blanch E., Adhikari B. Lactoferrin: Structure, function, denaturation and digestion. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(4):580–596. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1381583>.
 42. Latorre D., Puddu P., Valenti P., Gessani S. Reciprocal interactions between lactoferrin and bacterial endotoxins and their role in the regulation of the immune response. *Toxins (Basel)*. 2010;2(1):54–68. <https://doi.org/10.3390/toxins2010054>.
 43. Chen R., Cole N., Dutta D., Kumar N., Willcox M.D.P. Antimicrobial activity of immobilized lactoferrin and lactoferricin. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2017;105(8):2612–2617. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33804>.
 44. Karav S. Selective deglycosylation of lactoferrin to understand glycans' contribution to antimicrobial activity of lactoferrin. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2018;64(9):52–57. <https://doi.org/10.14715/cmb/2018.64.9.8>.
 45. Rascón-Cruz Q., Espinoza-Sánchez E.A., Siqueiros-Cendón T.S., Nakamura-Bencomo S.I., Arévalo-Gallegos S., Iglesias-Figueroa B.F. Lactoferrin: a Glycoprotein Involved in Immunomodulation, Anticancer, and Antimicrobial Processes. *Molecules*. 2021;26(1):205. <https://doi.org/10.3390/molecules26010205>.
 46. Okazaki Y., Kono I., Kuriki T., Funahashi S., Fushimi S., Iqbal M. et al. Bovine lactoferrin ameliorates ferric nitrilotriacetate-induced renal oxidative damage in rats. *J Clin Biochem Nutr*. 2012;51(2):84–90. <https://doi.org/10.3164/jcbn.11-100>.
 47. De la Rosa G., Yang D., Tewary P., Varadhachary A., Oppenheim J.J. Lactoferrin acts as an alarmin to promote the recruitment and activation of APCs and antigen-specific immune responses. *J Immunol*. 2008;180(10):6868–6876. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.10.6868>.
 48. Yang D., de la Rosa G., Tewary P., Oppenheim J.J. Alarmins link neutrophils and dendritic cells. *Trends Immunol*. 2009;30(11):531–537. <https://doi.org/10.1016/j.it.2009.07.004>.
 49. Yamamoto T., Bamba T., Umegae S., Matsumoto K. The impact of early endoscopic lesions on the clinical course of patients following ileocolonic resection for Crohn's disease: a 5-year prospective cohort study. *United European Gastroenterol J*. 2013;1(4):294–298. <https://doi.org/10.1177/2050640613495197>.
 50. Abraham B.P. Fecal Lactoferrin Testing. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2018;14(12):713–716. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6383158/>.
 51. Callewaert L., Michiels C.W. Lysozymes in the animal kingdom. *J Biosci*. 2010;35(1):127–160. <https://doi.org/10.1007/s12038-010-0015-5>.
 52. Lelouard H., Henri S., De Bovis B., Mugnier B., Chollat-Namy A., Malissen B. et al. Pathogenic bacteria and dead cells are internalized by a unique subset of Peyer's patch dendritic cells that express lysozyme. *Gastroenterology*. 2010;138(1):173–184. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.09.051>.
 53. Zigdon M., Bel S. Lysozyme: a Double-Edged Sword in the Intestine. *Trends Immunol*. 2020;41(12):1054–1056. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.010>.
 54. Ragland S.A., Criss A.K. From bacterial killing to immune modulation: Recent insights into the functions of lysozyme. *PLoS Pathog*. 2017;13(9):e1006512. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006512>.
 55. Ellison R.T. 3rd, Giehl T.J. Killing of gram-negative bacteria by lactoferrin and lysozyme. *J Clin Invest*. 1991;88(4):1080–1091. <https://doi.org/10.1172/JCI115407>.
 56. Ganz T., Gabayan V., Liao H.I., Liu L., Oren A., Graf T., Cole A.M. Increased inflammation in lysozyme M-deficient mice in response to *Micrococcus luteus* and its peptidoglycan. *Blood*. 2003;101(6):2388–2392. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-07-2319>.
 57. Ballal S.A., Veiga P., Fenn K., Michaud M., Kim J.H., Gallini C.A. et al. Host lysozyme-mediated lysis of *Lactococcus lactis* facilitates delivery of colitis-attenuating superoxide dismutase to inflamed colons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(25):7803–7808. <https://doi.org/10.1073/pnas.1501897112>.

Информация об авторах:

Челпаченко Ольга Ефимовна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории инфекционной симбиологии Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН; 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11; oech57@gmail.com

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

Чайникова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории инфекционной симбиологии Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН; 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11; профессор кафедры нормальной физиологии, Оренбургский государственный медицинский университет; 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6; inchainicova@yandex.ru

Суменко Владимир Валерьевич, к.м.н., доцент кафедры педиатрии Института последипломного образования, Оренбургский государственный медицинский университет; 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6; sumenkovv@mail.ru

Иванова Елена Валерьевна, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории инфекционной симбиологии Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН; 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11; доцент, Оренбургский государственный медицинский университет; 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6; walerewna13@gmail.com

Information about the authors:

Olga E. Chelpachenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of Infectious Symbiology Laboratory, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of RAS; 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia; oech57@gmail.com

Elena I. Danilova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Institute of Postgraduate Training, Orenburg State Medical University; 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia; daniilowa@list.ru

Irina N. Chainikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of Infectious Symbiology Laboratory, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of RAS; 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia; Professor of the Department of Normal Physiology, Orenburg State Medical University; 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia; inchainicova@yandex.ru

Vladimir V. Sumenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Institute of Postgraduate Training, Orenburg State Medical University; 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia; sumenkovv@mail.ru

Elena V. Ivanova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher of Infectious Symbiology Laboratory, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of RAS; 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia; Associate Professor, Orenburg State Medical University; 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia; walerewna13@gmail.com

Опыт применения противовирусного препарата в лечении ротавирусной инфекции у детей

О.В. Борисова^{1✉}, olgaborisova74@mail.ru, Н.М. Бочкарева¹, Н.С. Полежаева¹, Т.А. Жиликова², Н.Г. Царёва¹, Е.В. Бердникова¹

¹ Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

² Самарская городская клиническая больница №2 имени Н.А. Семашко; 443008, Россия, Самара, ул. Калинина, д. 32

Резюме

Введение. Ротавирусная инфекция является ведущей причиной острых гастроэнтеритов у детей раннего возраста. В связи с отсутствием этиотропного лечения вирусных гастроэнтеритов интерес ученых и практических врачей к использованию противовирусных препаратов возрастает. В исследованиях отечественных авторов доказано, что низкомолекулярный индуктор интерферона (меглюмина акридонатацетат) обладает противовирусной, иммунорегуляторной и противовоспалительной активностью.

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность противовирусного препарата меглюмина акридонатацетата при лечении острого гастроэнтерита ротавирусной этиологии у детей 4–7 лет в условиях стационара.

Материалы и методы. Проведен проспективный анализ случаев лечения ротавирусного гастроэнтерита средней тяжести препаратом меглюмина акридонатацетатом у детей дошкольного возраста ($n = 29$, 1-я группа). Группу сравнения составили пациенты, получавшие стандартную терапию ($n = 31$, 2-я группа). Наличие ротавирусной инфекции подтверждено обнаружением антигена возбудителя в кале. Препарат меглюмина акридонатацетат назначался по схеме через день парентерально.

Результаты и обсуждение. Эффективность терапии противовирусным препаратом на 3-и сутки лечения ротавирусного гастроэнтерита средней тяжести составила 79,3% ($p < 0,05$). Ликвидация основных клинических симптомов заболевания отмечалась на 2-е–3-и сутки: наблюдалось снижение интоксикации, лихорадки, достоверное уменьшение продолжительности рвоты и диареи ($p < 0,05$), сокращение периода элиминации возбудителя на 2,67 суток ($p < 0,01$). У всех пациентов переносимость препарата была хорошей, побочные и нежелательные эффекты выявлены не были.

Выводы. Препарат меглюмина акридонатацетат может быть рекомендован для комплексного лечения ротавирусной инфекции средней тяжести с первых дней заболевания.

Ключевые слова: дети, острый гастроэнтерит, ротавирусная инфекция, меглюмина акридонатацетат, проспективный анализ

Для цитирования: Борисова О.В., Бочкарева Н.М., Полежаева Н.С., Жиликова Т.А., Царёва Н.Г., Бердникова Е.В. Опыт применения противовирусного препарата в лечении ротавирусной инфекции у детей. *Медицинский совет*. 2022;16(1):205–210. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-205-210>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience with the use of the drug cycloferon in the treatment of rotaviral infection in children

Olga V. Borisova^{1✉}, olgaborisova74@mail.ru, Nataliya M. Bochkareva¹, Nataliya S. Polezhaeva¹, Tamara A. Zhilyakova², Nataliya G. Tsaryova¹, Ekaterina V. Berdnikova¹

¹ Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

² Semashko Samara City Clinical Hospital No. 2; 32, Kalinin St., Samara, 443008, Russia

Abstract

Introduction. Rotavirus infection is the leading cause of acute gastroenteritis in young children. Due to the lack of etiotropic treatment of viral gastroenteritis, the interest of scientists and practitioners in the use of antiviral drugs is increasing. Studies of domestic authors have proven that the low molecular weight interferon inducer – meglumine acridonacetate has antiviral, immunoregulatory and anti-inflammatory activity.

Aim. Evaluation of the efficacy and safety of the antiviral drug meglumine acridonacetate in the treatment of acute gastroenteritis of rotavirus etiology in children aged 4–7 years in a hospital setting.

Materials and methods. A prospective analysis of cases of treatment with meglumine acridonacetate for moderately severe rotavirus gastroenteritis in preschool children ($n = 29$, group I) was carried out. The comparison group consisted of patients receiving standard therapy ($n = 31$, group II). The presence of rotavirus infection was confirmed by the detection of the pathogen antigen in the feces. Meglumine acridonacetate was prescribed according to the scheme, parenterally, every other day.

Results and discussion. The effectiveness of therapy with an antiviral drug on the 3rd day of treatment of moderately severe rotavirus gastroenteritis was 79.3% ($p < 0.05$). The elimination of the main clinical symptoms of the disease was noted on days 2–3: a decrease in the symptoms of intoxication, fever, a significant decrease in the duration of vomiting and diarrhea ($p < 0.05$), a reduction in the pathogen elimination period by 2.67 days ($p < 0.01$), meglumine acridonacetate was well tolerated, no side effects of the drug were detected.

Conclusions. Meglumine acridonacetate can be recommended for the complex treatment of moderate rotavirus infection from the first days of the disease.

Keywords: children, acute gastroenteritis, rotavirus infection, meglumine acridonacetate, prospective analysis

For citation: Borisova O.V., Bochkareva N.M., Polezhaeva N.S., Zhilyakova T.A., Tsaryova N.G., Berdnikova E.V. Experience with the use of the drug cycloferon in the treatment of rotaviral infection in children. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(1):205–210. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-205-210>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ротавирусная инфекция является наиболее частой причиной диареи у детей до 5 лет [1, 2]. Несмотря на введение вакцинопрофилактики против данного заболевания во всем мире почти 15 лет назад, ротавирусная инфекция приводит к более чем 200 000 смертей ежегодно в основном в странах с низким уровнем доходов [3]. На фоне пандемии COVID-19 в 2020 г. заболеваемость ротавирусной инфекцией в РФ снизилась в 2 раза по сравнению с 2019 г. и составила 33,94 случая заболевания на 100 000 населения, в то время как в 2019 г. было выявлено 70,26 заболевших на 100 000 чел.).¹

Ротавирус вызывает диарейный синдром вследствие двух реализуемых механизмов: осмотической диареи, которая развивается из-за мальабсорбции (вторична по отношению к повреждению и гибели энтероцитов или снижению абсорбционной функции эпителия) и секреторной диареи, появляющейся из-за эффектов неструктурного белка энтеротоксина NSP4 и активации кальций-зависимых хлоридных каналов [4]. Восприимчивость к ротавирусной инфекции моделируется как иммунологическими, так и не иммунологическими факторами (дифференциальная экспрессия ротавирусных рецепторов в кишечнике, состав желудочного сока и др.) [5].

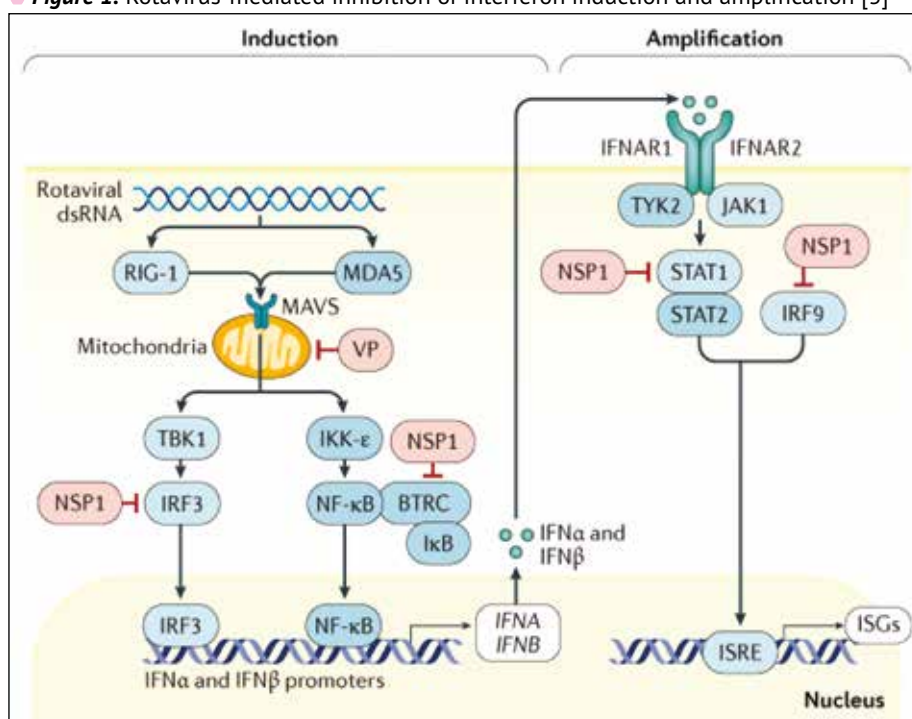
Ротавирусы распознаются рецепторами (PRR) в энтероцитах или в клетках иммунной системы, в т. ч. в макрофагах, дендритных клетках или в адаптивных В-клетках и Т-клетках. Вирус избегает воздействия направленных на него факторов врожденного иммунитета, синтезируя антагонист интерферонов – NSP1-протеин, – который воздействует на клеточные белки, необходимые для продукции IFN, а также ингибирует активацию STAT1, который вызывает транскрипцию IFN-стимулированных генов (ISG)

и повышает продукцию IFN [3, 6, 7]. Таким образом, ротавирус блокирует ответы IFN I и III типов (рис. 1).

Индукторы интерферона – это семейство природных и синтетических соединений, стимулирующих пролиферацию и дифференцировку клеток костного мозга с использованием механизмов врожденного и адаптивного иммунитета [8]. Представителем низкомолекулярных индукторов IFN является Циклоферон (меглюмина акридоната), противовирусная активность которого связана с выработкой эндогенного интерферона и прямым воздействием на репликацию вируса. Препарат обладает иммунорегуляторной активностью вследствие активации IFN-γ и противовоспалительной активностью: он оказывает ингибирующее влияние на синтез провоспалительных цитокинов IL-1, IL-8, TNF-α. Кроме этого, Циклоферон активирует гуморальный и клеточный ответы, фагоцитоз, усиливает функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов, способствует выработке всех трех типов интерферона – I, II, III (альфа-, бета-, гамма-интерферон и ламбда-интерферон) [8, 9]. Эндогенная интерферонизация (использование индукторов интерферона) имеет преимущества перед введением экзогенного IFN. При введе-

● **Рисунок 1.** Ротавирус-опосредованное ингибирование индукции и амплификации интерферона [3]

● **Figure 1.** Rotavirus-mediated inhibition of interferon induction and amplification [3]



¹ Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году». М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021. 256 с. Режим доступа: https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/5fa/gd-seb_02.06-_s-podpisyu_.pdf.

нии Циклоферона синтезируется собственный IFN, который не обладает антигенной активностью.

В Российской Федерации проводятся многочисленные исследования, посвященные эффективности использования индукторов интерферона в лечении острых респираторных вирусных инфекций. Так, Мазина Н.К. и др. в исследовании, проведенном в 2017 г., проанализировали 531 публикацию по оценке клинической эффективности Циклоферона при вирусных инфекциях органов дыхания и иммунодефицитных состояниях у детей и взрослых [10]. Однако известно не так много исследований применения препарата при кишечных инфекциях вирусной этиологии. Согласно данным научной работы Романцова М.Г. и др., осуществленной в 2010 г., Циклоферон в таблетках чаще назначается при ОРВИ (в 62,5% случаев) и герпесвирусных инфекциях (в 32% случаев), тогда как его применение при кишечных инфекциях составляет лишь 13,6% [8]. Ученые Смоленского государственного медицинского университета изучили эффективность препарата у пациентов с хроническим эрозивным гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, и герпесвирусной инфекцией [11]. Применение Циклоферона на фоне эрадикационной терапии позволяет сократить частоту обострений заболевания и увеличить срок ремиссии.

Гордеев А.В. и др. в 2007 г. провели плацебо-контролируемые исследования больных ротавирусной инфекцией, которые получали препарат Циклоферон (86 детей) и плацебо (22 ребенка). Авторы выявили высокую эффективность Циклоферона: основные симптомы заболевания (рвота, диарея, лихорадка) исчезали на 1,5–2 дня раньше по сравнению с группой контроля. Отмечено повышение продукции IL-2 до 60 кг/мл, что в 6 раз выше по сравнению с пациентами, получающими плацебо (10 кг/мл). Исследователи рекомендуют использовать препарат с первых дней заболевания в комплексной терапии ротавирусной инфекции [12].

Романцовым М.Г. и Тихомировой О.В. показана зависимость течения кишечных инфекций вирусной этиологии от интенсивности антительного ответа и индукции IFN- α , что является основанием применения Циклоферона в комплексной терапии кишечных инфекций [13]. Исследователями доказано, что использование препарата привело к сокращению продолжительности основных клинических проявлений ротавирусной инфекции (лихорадка, интоксикация, катаральные явления, диарея и др.). У пациентов, получавших препарат, отмечено снижение ротавирусного антигена в 7,1 раза на фоне стимуляции противовирусных антител, которые увеличились в 2,9 раза [13].

Таким образом, основываясь на данные научных исследований вышеуказанных авторов, при лечении ротавирусной инфекции Циклофероном значимое улучшение симптомов заболевания наступает на 2-й–3-й день терапии, отмечается также эффективность и хорошая переносимость лекарственного средства.

Целью нашего исследования является оценка эффективности и безопасности препарата Циклоферон при лечении ротавирусной инфекции у детей 4–7 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование на базе инфекционного отделения Самарской городской клинической больницы №2 имени Н.А. Семашко (клиническая база кафедры детских инфекций Самарского государственного медицинского университета). В исследование вошли 60 детей, средний возраст которых составил 5,8 лет [4,2; 6,7], по половому составу преобладали мальчики (58,3%). У всех детей было диагностировано среднетяжелое течение ротавирусной инфекции. Пациенты были разделены на две группы:

1-я группа – дети с ротавирусной инфекцией ($n = 29$), которые получали Циклоферон (меглюмина акридонацетат) в инъекциях в дополнение к стандартной терапии [13]. В соответствии с инструкцией по использованию препарата детям были назначены инъекции 1 раз в сутки через день в дозировке 10 мг/кг;

2-я группа – дети с ротавирусной инфекцией ($n = 31$), получавшие стандартную терапию [14].

Критерии включения пациентов в исследование были следующими: наличие ротавирусной инфекции, подтвержденной обнаружением антигенов ротавируса в кале больных до начала терапии; отсутствие других вирусных и бактериальных агентов, поражающих желудочно-кишечный тракт; среднетяжелая форма заболевания; поступление в стационар не позднее 1–2 суток от начала заболевания. Критерии исключения: пациенты с легкими и тяжелыми формами ротавирусной инфекции; дети с иммунодефицитами и отягощенным преморбидным фоном (аллергические заболевания, дисбиотические проявления).

Всем пациентам проводились такие лабораторные исследования, как общеклинический анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, бактериологическое исследование кала на кишечную группу бактерий. Обнаружение антигенов ротавируса в образцах кала проведено методом иммунохроматографии с помощью набора 360 R Ротавирус (H&R Rotavirus, Испания). Методом иммунохроматографии исключали вирусную микст-инфекцию: адено-, астро- и норовирусы.

Протокол исследования был утвержден этическим комитетом Самарского государственного медицинского университета. Также было получено информированное письменное согласие законных представителей обследованных детей.

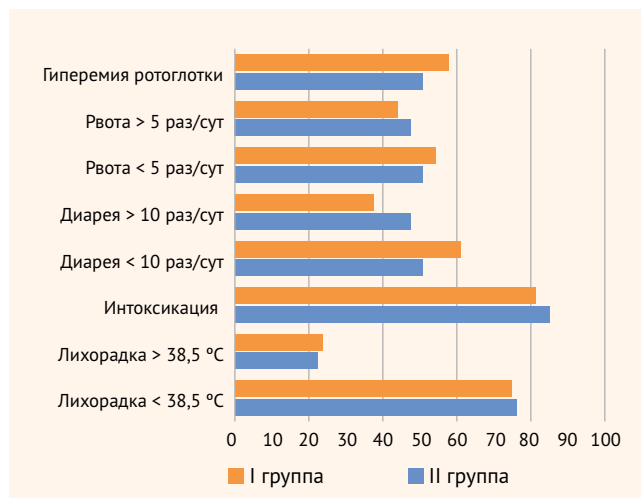
Статистическая обработка числового материала проводилась с использованием статистического пакета Statistica 7.0 (StatSoft, США). Для оценки различий показателей применялся U-критерий Манна-Уитни. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Диагноз ротавирусной инфекции устанавливался на основании характерных клинико-эпидемиологических данных: зимний/зимне-весенний сезон, локальность семейных очагов, наличие гастроэнтерита, рвоты, пред-

● **Рисунок 2.** Основные клинические симптомы у детей с ротавирусной инфекцией

● **Figure 2.** The main clinical symptoms in children with rotavirus infection



шествующей им диареи или всех симптомов одновременно, у части детей присутствовали катаральные проявления. У всех пациентов заболевание началось с остро или умеренно выраженных симптомов интоксикации: дети поступали в стационар с жалобами на вялость, снижение аппетита, боль в животе, рвоту и диарею. У всех обследованных детей была среднетяжелая форма заболевания. Тяжелая форма болезни, осложненная токсикозом с эксикозом, чаще регистрировалась у детей в возрасте до 3 лет. Основные клинические симптомы при госпитализации детей представлены на *рис. 2*.

Всем пациентам была назначена стандартная базисная терапия: оральная или по показаниям парентеральная регидратация, диета, сорбенты (смектит диоктаэдрический – 1–2 пакетика в сутки), ферменты (креон, мезим форте, панкреатин), антипиретики (при лихорадке $>38,5^{\circ}\text{C}$ рекомендовано применять литическую смесь или парацетамол в возрастных дозировках внутрь). В лечении всех изученных пациентов не использовались противовирусные препараты и пробиотики. В дополнение к вышеуказанной терапии пациентам 1-й группы был назначен Циклоферон в инъекциях через день. Средняя продолжительность клинических симптомов ротавирусной инфекции у детей в зависимости от терапии представлена в *табл. 1*.

Согласно полученным данным, снижение температуры было отмечено на 3-й день лечения у пациентов 1-й группы, в то время как во 2-й группе лихорадка наблюдалась в течение 4-х дней ($p < 0,05$). При сравнении пациентов обеих групп симптомы интоксикации были купированы в среднем на один день раньше. Рвота прекратилась после 1-го дня лечения (в группе сравнения – к 3-му дню), диарея в среднем остановилась к 3-му дню госпитализации детей ($p < 0,05$). Кроме этого, Циклоферон значительно повлиял на гиперемию ротоглотки: использование препарата сократило продолжительность данного симптома до 2,6 дней ($p < 0,05$).

Таким образом, клинический эффект препарата Циклоферон проявился воздействием на оба ведущих

синдрома заболевания: сокращение длительности рвоты было отмечено на 1,1 день раньше ($p < 0,05$), а диареи – на 1,9 день раньше ($p < 0,05$). Применение лекарственного средства у пациентов с ротавирусным гастроэнтеритом способствовало значительному сокращению длительности основных клинических симптомов заболевания в среднем ко 2-му–3-му дню терапии, тогда как у детей 2-й группы эти симптомы были купированы к 3-му–4-му дню. Длительность выделения возбудителя у детей обеих групп представлена на *рис. 3*.

Согласно нашим данным, элиминация возбудителя (прекращение выделения антигена ротавируса в кале) у пациентов, получающих Циклоферон в дополнение к стандартной терапии, отмечалась на 2,67 дня раньше ($p < 0,01$). Следовательно, эффективность лечения была достигнута на 3-й день терапии Циклофероном и составила 79,3% (отношение шансов (ОШ): 0,22 (0,05–0,72), $p < 0,05$).

Безопасность препарата оценивалась по следующим критериям: переносимость и возникновение побочных реакций. Согласно проведенному исследованию Циклоферон обладает хорошей переносимостью, побочных нежелательных эффектов препарата выявлено не было.

● **Таблица 1.** Продолжительность основных симптомов ротавирусной инфекции в зависимости от проводимой терапии

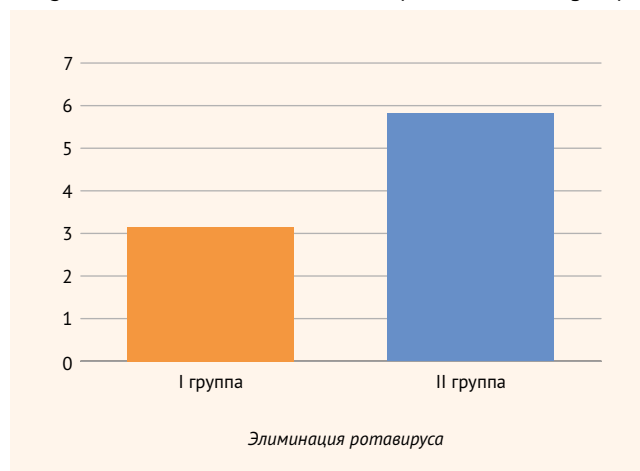
● **Table 1.** The duration of the main symptoms of rotavirus infection, depending on the therapy

Основные клинические симптомы/синдромы	Средняя продолжительность (сутки)		
	1-я группа	2-я группа	p
температура	2,4 [1,6 ÷ 3,0]	3,5 [2,5 ÷ 4,7]	0,04*
интоксикация	2,3 [1,9 ÷ 3,2]	3,0 [3,7 ÷ 7,2]	0,07
рвота	1,5 [1,1 ÷ 2,7]	2,6 [2,0 ÷ 3,9]	0,04*
диарея	3,3 [2,8 ÷ 4,9]	5,2 [3,2 ÷ 6,5]	0,02*
снижение аппетита	2,2 [1,7 ÷ 4,0]	3,5 [2,4 ÷ 5,1]	0,06
гиперемия ротоглотки	2,6 [1,7 ÷ 3,4]	4,8 [4,1 ÷ 6,3]	0,02*

* U-критерий Манна-Уитни, критерии значимости при $p < 0,05$

● **Рисунок 3.** Элиминация ротавируса у пациентов обеих групп

● **Figure 3.** Elimination of rotavirus in patients of both groups



* $p < 0,01$

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик, 6 лет, заболел остро: повышение температуры до 37,6 °С, двукратная рвота, на 2-е сутки болезни появился жидкий водянистый стул до 10–12 раз в день. При лихорадке в 38,5 °С машинной скорой помощи ребенок был доставлен в инфекционный стационар. В семье были больны еще двое детей-школьников. При объективном осмотре состояние пациента было средней тяжести: кожные покровы чистые бледные, губы сухие, слизистые ротоглотки гиперемированы. Живот умеренно вздут, отмечалась умеренная болезненность при пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Обильный пенный водянистый стул без видимых патологических примесей, с кислым запахом. Мочился достаточно. В общем анализе крови воспалительные изменения не обнаружены, СОЭ – 10 мм/ч. Изменения копрограммы соответствовали поражению тонкого кишечника: наблюдалось умеренное количество непереваренной клетчатки, нейтрального жира и мышечных волокон. В кале обнаружен антиген ротавируса. В связи с этим был поставлен диагноз – ротавирусный гастроэнтерит средней тяжести.

Пациенту было назначено следующее лечение: диета, оральная регидратация, Циклоферон в дозе 10 мг/кг через день в/м, диоктаэдрический смектит, креон, литическая смесь при температуре выше 38,5 °С.

После 6–8 ч проводимой терапии состояние ребенка улучшилось: температура понизилась до 37,2 °С, рвота прекратилась, улучшился стул (3 раза в день, разжиженный, необильный). На 2-е сутки лечения наблюдалась нормализация температуры, стул – 2 раза в день, кашицеобразный. На 3-и сутки прекратилась диарея, температу-

ра тела имела нормальные показатели, восстановился аппетит, гиперемия ротоглотки не была выявлена.

Таким образом, использование Циклоферона привело к купированию основных симптомов болезни на 3-й день. Уже на 4-е сутки отмечалось полное выздоровление ребенка. Побочных эффектов при приеме препарата не было выявлено. Препарат Циклоферон доказал свое противовирусное и иммунорегуляторное действие. Показана его высокая эффективность и безопасность при лечении ротавирусного гастроэнтерита средней тяжести у детей.

ВЫВОДЫ

Согласно данным отечественных исследователей, при терапии вирусных инфекций отмечается высокая эффективность препарата Циклоферон. По данным нашего исследования, в комплексной терапии ротавирусной инфекции при использовании препарата парентерально эффективность лечения на 3-и сутки составила 79,3% ($p < 0,05$). Также включение Циклоферона в комплексную терапию ротавирусного гастроэнтерита способствует регрессу симптомов интоксикации, лихорадки ($p < 0,05$), достоверному уменьшению продолжительности рвоты и диареи ($p < 0,05$), сокращению периода элиминации возбудителя на 2,67 суток ($p < 0,01$), уменьшению длительности заболевания в среднем на 2-е суток. Исходя из этого, низкомолекулярный индуктор интерферона – препарат Циклоферон – может быть использован в комплексном лечении ротавирусной инфекции с первых дней развития заболевания.

Поступила / Received 17.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 31.01.2022
Принята в печать / Accepted 02.02.2022

Список литературы / References

- Горбунов С.Г., Мазанкова Л.Н., Майкова И.Д., Демина О.И., Коваль Е.П. Особенности иммунного ответа и эффективность иммунотерапии при ротавирусной инфекции у детей. *Детские инфекции*. 2018;17(3):38–46. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-3-38-46>.
- Gorbunov S.G., Mazankova L.N., Maykova I.D., Demina O.I., Koval E.P. Features of the immune response and efficacy immunotherapy for rotavirus infection in children. *Children Infections*. 2018;17(3):38–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-3-38-46>.
- Matthijns J., Ruggeri F., Esona M.D., Steyer A., Estes M., Banyai K. et al. Rotavirus Classification Working Group: RCWG. *KU Leuven Laboratory of Viral Metagenomics*; 2017. Available at: <https://rega.kuleuven.be/cev/viralmetagenomics/virus-classification/rcwg>.
- Crawford S.E., Ramani S., Tate J.E., Parashar U.D., Svensson L., Hagbom M., Franco M.A. et al. Rotavirus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17083. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.83>.
- Wiegand V., Kaiser J., Tappe D., Weissbrich B., Morbach H., Girschick J.H. Gastroenteritis in childhood: a retrospective study of 650 hospitalized pediatric patients. *Int J Infect Dis*. 2011;15:e401–e407. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2011.02.006>.
- Venkataram P.B.V., Shanker S., Hu L., Choi J.-M., Crawford S.E., Ramani S. et al. Structural basis of glycan interaction in gastroenteric viral pathogens. *Curr Opin Virol*. 2014;7:119–127. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2014.05.008>.
- Broquet A.H., Hirata Y., McAllister C.S., Kagnoff M.F. RIG-I/MDA5/MAVS are required to signal a protective IFN response in rotavirus-infected intestinal epithelium. *J Immunol*. 2011;186(3):1618–1626. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002862>.
- Lin J.D., Feng N., Sen A., Balan M., Tseng H.-C., McElrath C. et al. Distinct Roles of Type I and Type III Interferons in Intestinal Immunity to Homologous and Heterologous Rotavirus Infections. *PLoS Pathog*. 2016;12(4):e1005600. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005600>.
- Романцов М.Г., Горячева Л.Г., Бехтерева М.К., Сологуб Т.В., Коваленко А.Л. Эффективность циклоферона при вирусных и бактериальных инфекциях у детей (клинический обзор). *Антибиотики и химиотерапия*. 2010;55(11–12):39–51. Режим доступа: https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/344?locale=ru_RU.
- Romantsov M.G., Goryacheva L.G., Bekhtereva M.K., Sologub T.V., Kovalenko A.L. Cycloferon Efficacy in Viral and Bacterial Diseases of Children (Clinical Review). *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2010;55(11–12): 39–51. (In Russ.) Available at: https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/344?locale=ru_RU.
- Коваленко А.Л., 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>.
- Kovalenko A.L., Grigoryan S.S., Romantsov M.G., Petrov A.Yu., Muzykin M.A., Isaeva E.I. Interferon inductor activity and interferon production under the action of acridonacetic acid. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2014;77(11):16–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2014-77-11-16-19>.
- Мазина Н.К., Шешунов И.В., Мазин П.В., Мазин В.П., Коваленко А.Л., Заплутанов В.А. Клиническая эффективность иммуномодулятора циклоферона (таблетки) при вирусных инфекциях органов дыхания: результаты систематического обзора и метаанализа. *Терапевтический архив*. 2017;89(11):84–92. <https://doi.org/10.17116/terarkh2017891184-92>.
- Mazina N.K., Sheshunov I.V., Mazin P.V., Mazin V.P., Kovalenko A.L., Zaplutanov V.A. Clinical efficacy of the immunomodulatory agent cycloferon (tablets) in viral respiratory infections: Results of a systematic review and meta-analysis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(11):84–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2017891184-92>.

11. Афанасенкова Т.Е., Дубская Е.Е. Влияние Циклоферона на результаты лечения пациентов с хроническим эрозивным гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* и герпес-вирусной инфекцией. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;1(2):14–17. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-2-14-17>.
Afanasenkov T.E., Dubskaya E.E. Effect of cycloferon on the results of treatment of patients with chronic erosive gastritis associated with *Helicobacter pylori* and herpes infection. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;1(2):14–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-2-14-17>.
12. Гордеев А.В., Седулина О.Ф., Юрсова Е.Н., Аникина О.Л., Яшеня О.В. Циклоферон в лечении ротавирусной диареи у детей. *Детские инфекции*. 2007;(2):62–64. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsikloferon-v-lechenii-rotavirusnoy-diarei-u-detey/viewer>.
Gordeets A.V., Sedulina O.F., Yursova E.N., Anikina O.L., Yashenya O.V. Cycloferon used for curing rotaviral diarrhea in children. *Children Infections*. 2007;(2):62–64. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsikloferon-v-lechenii-rotavirusnoy-diarei-u-detey/viewer>.
13. Романцов М.Г., Тихомирова О.В. Терапия кишечных инфекций у детей. *Фундаментальные исследования*. 2010;(3):122–137. Режим доступа: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=6665>.
Romantsov M.G., Tikhomirova O.V. Therapy of intestinal infections at children. *Fundamental Research*. 2010;(3):122–137. (In Russ.) Available at: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=6665>.
14. Новокшенов А.А., Мазанкова Л.Н., Учайкин В.Ф. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ОКИ у детей в зависимости от типа диареи. *Лечение и профилактика*. 2013;(4):62–73. Режим доступа: [https://pharm-spb.ru/docs/lit/Infektologia_Rekomendazii%20po%20diagnostike%20i%20lecheniyu%20diarei%20u%20detei%20\(RNIMU,%202013\).pdf](https://pharm-spb.ru/docs/lit/Infektologia_Rekomendazii%20po%20diagnostike%20i%20lecheniyu%20diarei%20u%20detei%20(RNIMU,%202013).pdf).
Novokshonov A.A., Mazankova L.N., Uchaykin V.F. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute intestinal infections in children, depending on the type of diarrhea. *Disease Treatment and Prevention*. 2013;(4):62–73. (In Russ.) Available at: [https://pharm-spb.ru/docs/lit/Infektologia_Rekomendazii%20po%20diagnostike%20i%20lecheniyu%20diarei%20u%20detei%20\(RNIMU,%202013\).pdf](https://pharm-spb.ru/docs/lit/Infektologia_Rekomendazii%20po%20diagnostike%20i%20lecheniyu%20diarei%20u%20detei%20(RNIMU,%202013).pdf).

Информация об авторах:

Борисова Ольга Вячеславовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекций, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0003-1430-6708>; olgaborisova74@mail.ru

Бочкарева Наталия Михайловна, к.м.н., доцент, доцент кафедры детских инфекций, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-4603-3209>; n.m.bochkareva@samsmu.ru

Полежаева Наталья Сергеевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры детских инфекций, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; n.s.polezhaeva@samsmu.ru

Жилиякова Тамара Анатольевна, ассистент кафедры детских инфекций, заведующая инфекционным отделением, Самарская городская клиническая больница №2 имени Н.А. Семашко; 443008, Россия, Самара, ул. Калинина, д. 32; t.a.zhilyakova@samsmu.ru

Царёва Наталия Герасимовна, ассистент кафедры детских инфекций, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; n.g.careva@samsmu.ru

Бердникова Екатерина Викторовна, аспирант кафедры детских инфекций, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e.v.berdnikova@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; <https://orcid.org/0000-0003-1430-6708>; olgaborisova74@mail.ru

Nataliya M. Bochkareva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Children's Infections, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4603-3209>; n.m.bochkareva@samsmu.ru

Nataliya S. Polezhaeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Children's Infections, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; n.s.polezhaeva@samsmu.ru

Tamara A. Zhilyakova, Assistant of the Department of Children's Infections, Head of the Department of Infectious Diseases, N.A. Semashko Samara City Clinical Hospital No. 2; 32, Kalinin St., Samara, 443008, Russia; t.a.zhilyakova@samsmu.ru

Nataliya G. Tsareva, Assistant of the Department of Children's Infections, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; n.g.careva@samsmu.ru

Ekaterina V. Berdnikova, Postgraduate Student of the Department of Children's Infections, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; e.v.berdnikova@samsmu.ru

Иммунопробиотик в педиатрии: от концепции к практике

Л.Д. Панова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7570-7420>, panov_home@ufacom.ru

З.Р. Хисматуллина¹, <https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>, hzr07@mail.ru

Г.А. Давлетбаева², davgulufa@mail.ru

А.Н. Панова², <https://orcid.org/0000-0002-8685-9531>, zpokolenie2015@gmail.com

С.Т. Булатова³, bulatova-doctor@yandex.ru

¹ Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

² Республиканская детская клиническая больница; 450106, Россия, Уфа, ул. Степана Кувыкина, д. 98

³ Детская поликлиника №4; 450068, Россия, Уфа, ул. Орджоникидзе, д. 15

Резюме

Введение. Роль нарушения интестинальной микробиоты в развитии заболеваний инфекционного генеза и возможность использования пробиотиков в качестве иммуномодулирующего средства подтверждены доказательной базой многочисленных исследований.

Цель. Изучить эффективность применения мультиштаммового иммунопробиотика с первых дней острой респираторной инфекции в качестве средства экстренной профилактики с целью уменьшения продолжительности и степени тяжести заболевания.

Материалы и методы. В клиническом наблюдении приняли участие дети от 2 до 10 лет: основная группа (45 детей) получала мультиштаммовый иммунопробиотик в соответствии с инструкцией к препарату в течение 1 нед., с 1–2-го дня от начала острой респираторной инфекции, и группа сравнения (37 детей), в которой иммунопробиотик не применялся.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного исследования показана эффективность и безопасность применения иммунопробиотика у детей дошкольного и младшего школьного возраста при назначении с первых дней острой респираторной инфекции и его положительное влияние на течение заболевания. Продолжительность заболевания у пациентов, получающих иммунопробиотик, была статистически значимо меньше, а тяжесть болезни легче, чем в группе сравнения. Частота заболеваемости респираторными инфекциями в основной группе наблюдения в течение месяца после отмены иммунопробиотика была в 3,1 раза ниже, чем в группе сравнения. Характер влияния на гематологические и иммунологические показатели зависел от возраста ребенка и состояния иммунологического статуса на момент заболевания. В конце эксперимента выявлены статистически значимо более высокие показатели лейкоцитов, эозинофилов, моноцитов и абсолютно количества лимфоцитов в группе сравнения, в которой иммунопробиотик не применялся. У большинства пациентов основной группы отмечалось улучшение определенных показателей гуморального и клеточного иммунитета.

Выводы. Полученные результаты позволили обосновать применение мультиштаммового иммунопробиотика в качестве неспецифического иммуномодулирующего средства экстренной профилактики при назначении с первых дней респираторной инфекции для уменьшения продолжительности и степени тяжести заболевания, снижения частоты последующих заболеваний в группе часто болеющих детей.

Ключевые слова: мультиштаммовый иммунопробиотик, острые респираторные инфекции, экстренная профилактика, лечение, часто болеющие дети

Благодарности. Авторы выражают благодарность за помощь в статистической обработке материалов исследования А.И. Агадуллиной, к.т.н., доценту кафедры вычислительной математики и кибернетики Уфимского государственного авиационно-технического университета.

Для цитирования: Панова Л.Д., Хисматуллина З.Р., Давлетбаева Г.А., Панова А.Н., Булатова С.Т. Иммунопробиотик в педиатрии: от концепции к практике. *Медицинский совет.* 2022;16(1):212–224. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-212-224>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Immunoprobiotic in pediatrics: from concept to practice

Luydmila D. Panova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7570-7420>, panov_home@ufacom.ru

Zarema R. Khismatullina¹, <https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>, hzr07@mail.ru

Gulshat A. Davletbayeva², davgulufa@mail.ru

Anastasia N. Panova², <https://orcid.org/0000-0002-8685-9531>, zpokolenie2015@gmail.com

Sofia T. Bulatova³, bulatova-doctor@yandex.ru

¹ Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

² Republican Children's Clinical Hospital; 98, Kuvykin St., Ufa, 450106, Russia

³ Children's polyclinic No. 4; 15, Ordzhonikidze St., Ufa, 450068, Russia

Abstract

Introduction. The role of disturbance of the intestinal microbiota in the development of diseases of infectious genesis and the possibility of using probiotics as an immunomodulatory agent are confirmed by the evidence base of numerous studies.

Purpose. To study the results of using a multi-strain immunoprobiotic from the first days of acute respiratory infection as an emergency prevention, for the purpose of reducing the duration and severity of the disease.

Materials and methods. Children from 2 to 10 years old took part in the clinical observation: the main group (45 children) received a multi-strain immunoprobiotic in accordance with the instructions for use for 1 week, starting from the 1–2 day of acute respiratory infection and the comparison group (37 children) who did not receive an immunoprobiotic.

Results and discussion. As a result of the study, the effectiveness and safety of the use of an immuno-probiotic in children of pre-school and primary school age, when prescribed from the first days of acute respiratory infection, and its positive effect on the course of the disease were shown. The duration of the disease in patients receiving the immunoprobiotic was statistically significantly less, and the severity of the disease was milder than in the comparison group. The incidence of repeated respiratory infections during one month after discontinuation in the main observation group was 3.1 times lower than in the comparison group. At the end of the experiment, statistically significantly higher levels of leukocytes, eosinophils, monocytes and the absolute number of lymphocytes were revealed in the comparison group that did not receive the immunoprobiotic.

Conclusions. The obtained results allowed to substantiate the use of a multi-strain immuno-probiotic as a non-specific immunomodulatory agent for emergency prevention when prescribed from the first days of a respiratory infection for the purpose to reduce the duration and severity of the disease.

Keywords: multi-strain immunoprobiotic, acute respiratory infections, emergency preventative care, treatment, recurrently frequently ill children

Acknowledgments. The authors express their gratitude to A.I. Agadullina, Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor of the Department of Computational Mathematics and Cybernetics of the Ufa State Aviation Technical University for assistance in statistical processing of the research materials.

For citation: Panova L.D., Khismatullina Z.R., Davletbayeva G.A., Panova A.N., Bulatova S.T. Immunoprobiotic in pediatrics: from concept to practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(1):212–224. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-212-224>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Среди инфекционной патологии у детей острые респираторные инфекции (ОРИ) стойко занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости, и, несомненно, представляют серьезную проблему в педиатрии, характеризуются достаточно высоким процентом развития осложнений, смертностью, особенно в раннем детском возрасте, склонностью к рекуррентному течению, а в старшем возрасте – к обострению хронических соматических заболеваний, формированию группы часто и длительно болеющих детей (ЧБД) [1–4]. Течение каждой ОРИ в группе ЧБД, протекает, как правило, с наличием бактериальных осложнений и необходимостью применения не только противовирусной, но и часто антибактериальной терапии, нарушающей на длительное время качественный состав и разнообразие микробиоты кишечника ребенка [4–6]. Научным сообществом обсуждается необходимость замены термина «часто болеющие дети» верификацией состояний, сопровождающихся клиническими симптомами частых ОРИ, анализа провоцирующих факторов с целью повышения эффективности лечебных и превентивных мероприятий у данной категории пациентов, направленных на снижение риска формирования группы ЧБД [7]. У детей раннего и дошкольного возраста изучены особенности иммунной системы, противоинфекционного иммунитета, обуславливающих их более высокую заболеваемость ОРИ [8]. Несмотря на имеющийся большой арсенал средств и методов профилактики инфекционно-

воспалительных заболеваний вирусной этиологии, необходим поиск новых подходов с учетом особенностей иммунного статуса у детей различного возраста.

На сегодняшний день не вызывает сомнения факт того, что уже на самых ранних этапах жизни является очевидной взаимосвязь между микробиотой кишечника, состоянием здоровья и заболеваниями, поскольку она играет важнейшую роль в поддержании гомеостаза организма в целом, метаболической и иммунобиологической функции [9–14]. Из года в год увеличивающийся пласт научной литературы подтверждает наличие прямой взаимосвязи между отклонениями в сложном равновесии и разнообразии микробиоты кишечника с развитием различных нарушений, в т. ч. иммунологического характера [15–19]. Микробиота каждого человека уникальна, поэтому разработать универсальный стандарт в отношении состава микробиоты кишечника очень сложно [10]. На сегодняшний день изучены механизмы влияния кишечной микробиоты на иммунную функцию кишечника. На животных показано наличие прямой связи кишечной микробиоты с процессами метилирования ДНК в определенных участках эпителиоцитов на ранних этапах онтогенеза [20].

Микробиота кишечника влияет на продукцию таких метаболитов, как короткоцепочечные жирные кислоты, которые, в свою очередь, поддерживают целостность кишечного барьера, влияют на пролиферацию клеток, индукцию свободных радикалов, модулируют фагоцитоз [21]. Защита кишечника от колонизации патогенами достигается различными способами: за счет борьбы

за места прикрепления и питательные вещества, выработкой антимикробных пептидов, изменением поверхности и функции эпителиального барьера, стимулированием выработки IgA [9, 22–24]. Доказано, что микробиота кишечника играет ключевую роль в развитии иммунитета не только слизистых оболочек, но и врожденной иммунной системы в младенческом возрасте [22, 24, 25]. Кроме этого, микробиота кишечника влияет на развитие адаптивной иммунной системы у ребенка: развитие в кишечнике сигнальной системы ключевых субпопуляций лимфоцитов и регуляторных Т-клеток, установление соотношения между эффекторными клетками Th1 и Th2, определяющими системные иммунные реакции [24, 26].

Возможности использовать пробиотики в качестве иммуномодулирующего средства были исследованы относительно недавно, но выглядят многообещающе: через нормализацию микрофлоры кишечника можно влиять на местный и общий иммунитет [14, 27–32]. Рассматривается взаимосвязь микробной колонизации слизистых оболочек разных биотопов организма человека и мукозального иммунитета в дыхательных путях [32]. С позиций доказательной медицины продолжается изучение механизмов иммунокорригирующего действия определенных пробиотических бактерий [33–35]. Дальнейшее развитие получает концепция штаммоспецифичности и мультиштаммовости пробиотиков, поддерживающих многообразие кишечной микробиоты, оказывающих трехуровневый эффект, – люминальный, эпителиальный и иммунный [33, 36, 37]. Формулируются критерии выбора действенных и безопасных пероральных пробиотиков для стимуляции иммунного ответа в респираторном тракте с целью превентивного и лечебного эффекта, в т. ч. через обогащение грудного молока при грудном вскармливании младенца [34, 38–42].

До настоящего времени не было проведено работ, оценивающих влияние приема мультипробиотических комплексов с целью неспецифической иммунопрофилактики, а также в качестве средства первой линии терапии при ОРИ у детей, что обуславливает актуальность проблемы.

Цель исследования – изучить эффективность применения иммунопробиотика Бак-Сет® Колд/Флю в качестве средства экстренной профилактики при назначении с первых дней ОРИ для уменьшения продолжительности и степени тяжести заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытом сравнительном проспективном клиническом наблюдении приняли участие 93 ребенка в возрасте от 2 до 10 лет, находящихся на амбулаторном лечении в поликлиниках г. Уфы с ОРИ. В процессе проведения исследования 11 детей были по критериям исключения. Дети наблюдались в период приема мультиштаммового иммунопробиотика 7 дней и еще в течение 1 мес. после отмены препарата. В случае заболевания диагноз острой респираторной инфекции подтверждался на основании клинико-эпидемиологических

данных и результатов клинического и иммунологического анализа крови.

Критерии включения в исследование: признаки острого респираторного заболевания, давность ОРИ не более суток, отсутствие иных инфекционных заболеваний, отсутствие жалоб на желудочно-кишечные расстройства в момент включения в исследование, отсутствие приема антибактериальных или пробиотических препаратов в течение 1 мес., предшествующего настоящему исследованию, отсутствие приема противовирусных препаратов при данной ОРИ, согласие с условием не принимать в ходе исследования другие продукты, содержащие пробиотики, а также пищевые продукты, содержащие пробиотики согласно маркировке, подписанное одним из родителей или законных представителей информированное согласие на участие в данном исследовании по форме, одобренной ЛЭК. **Критерии невключения в исследование:** давность ОРИ более суток, наличие других инфекционных заболеваний (пневмония, энтероколит и пр.), наличие жалоб на желудочно-кишечные расстройства, прием антибактериальных или пробиотических препаратов в течение 1 мес., предшествующего настоящему исследованию, наследственные болезни (генные и хромосомные), множественные пороки развития, несогласие родителей участвовать в данном исследовании. **Критерии исключения из исследования:** необходимость назначения антибактериальной или противовирусной терапии по тяжести ОРИ, несоблюдение режима приема тестируемого иммунопробиотика, отказ родителей от дальнейшего участия в исследовании, смена места жительства.

Методом случайной выборки в соответствии с критериями включения в исследование дети были распределены в основную группу (49 детей) и группу сравнения (44 ребенка). К концу исследования из основной группы выбыло 4 пациента, по различным причинам не сдавшие повторно анализы после приема препарата (выезд в другой регион, болезнь матери, значительное улучшение состояния на фоне приема с нежеланием динамического контроля иммунограммы, нарушение режима приема, необходимость назначения антибактериальной терапии). В группе сравнения выбыло 7 пациентов в связи с развитием вирусной диареи.

В связи с вышеизложенным к концу эксперимента основная группа наблюдения включала 45 пациентов, а группа сравнения – 37 детей. В основной группе был 31 мальчик (68,9%), 14 девочек (31,1%), в группе сравнения – 21 мальчик (56,8%), 16 девочек (43,2%) ($\chi^2 = 1,29$; $p = 0,26$). Масса тела при рождении составила 3200,0 (3100,0–3500,0) г у детей основной группы; 3300,0 (3200,0–3400,0) г у детей группы сравнения ($p = 0,26$). Средний возраст у детей основной группы на момент участия в исследовании составил 5,4 (3,0–7,0) года; у детей группы сравнения – 4,9 (3,0–6,0) года, ($p = 0,32$). Родились путем кесарева сечения 17 (37,8%) детей основной группы, 21 (56,8%) ребенок группы сравнения ($\chi^2 = 2,94$; $p = 0,09$). Среди детей основной группы на естественном виде вскармливания находились 29 (64,4%), на смешанном – 4 (8,9%), на искусственном –

12 (26,7%). Среди детей группы сравнения на естественном виде вскармливания находились 22 (59,5%), на искусственном – 15 (40,5%) детей. Преморбидный фон былотяжён атопией у 16 (35,6%) детей основной группы и у 6 (16,2%) детей группы сравнения. Таким образом, группы были сопоставимы по полу, возрасту, массе тела при рождении, характеру вскармливания. Дети обеих групп получали одинаковую симптоматическую терапию ОРИ (промывание носа морской водой, жаропонижающие: парацетамол или ибупрофен при лихорадке выше 38,5 °С, при необходимости – ингаляции). Дети основной группы дополнительно получали тестируемый мультиштаммовый иммунопробиотик по следующей схеме: по 2 капсулы (8×10^9 КОЕ) один раз в день утром после еды в течение 1 нед., начиная с 1–2-го дня ОРИ. Сопоставимость групп допускала проведение сравнительной оценки результатов наблюдения и определения достоверности различий.

Оценивали клинические проявления ОРИ, тяжесть и длительность заболевания, характер и продолжительность лихорадки, случаи повторного заболевания в течение месяца после выздоровления, гематологические и иммунологические показатели до приема иммунопробиотика и в динамике через 2–3 нед. Кроме того, в основной группе ежедневно по пятибалльной системе оценивалась переносимость иммунопробиотика на основании данных осмотра врача и анкет, которые заполнялись матерями детей (кожные аллергические реакции, боли в животе, диспепсические расстройства, нарушение стула), влияние на аппетит, состояние носового дыхания и кожи при наличии атопии. При регистрации индивидуальной непереносимости планировали отмену приема иммунопробиотика.

В случае повторного заболевания оценивали характер лихорадки, потребность в противовирусной и антибактериальной терапии. В случае регистрации индивидуальной непереносимости планировали отмену приема препарата.

Статистическая обработка результатов исследования была проведена с использованием современных программных пакетов математического анализа: Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, США), STATISTICA v. 10.0 (StatSoft Inc., США) и R. Syudio. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для оценки характера распределения изучаемых параметров использовался критерий Колмогорова – Смирнова. Так как распределения не всех показателей соответствуют нормальному закону распределения, то для анализа использовались непараметрические методы анализа: U-критерий Манна – Уитни для независимых групп и тест Вилкоксона для зависимых групп. Достоверность различий относительных показателей оценивалась по критерию χ^2 (для малых групп – по тесту Фишера) для независимых групп, по критерию МакНемара – для зависимых групп. В качестве параметров распределения в описании данных в тексте и таблицах использовались значения медианы, верхний и нижний квартиль – Me (Q1–Q3) [43–46].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

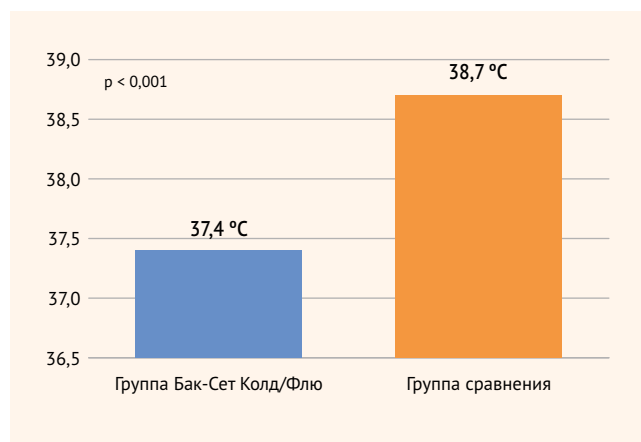
Бак-Сет® производится в Великобритании компанией ADM Protexin. На российском фармацевтическом рынке новый мультиштаммовый иммунопробиотический комплекс Бак-Сет® Колд/Флю зарегистрирован в 2019 г. В Бак-Сет® Колд/Флю входят 17 генетически сертифицированных, кислотоустойчивых штаммов пробиотических культур, включенных в перечень европейского качества, имеющих оригинальное происхождение и обеспечивающих синергизм действия (*Lactobacillus casei* BPL 0004, *Lactobacillus plantarum* PXN 47, *Lactobacillus rhamnosus* PXN 54, *Lactobacillus acidophilus* PXN 35, *Lactobacillus helveticus* PXN 45, *Lactobacillus salivarius* PXN 57, *Lactobacillus fermentum* PXN 44, *Lactobacillus paracasei* PXN 37, *Lactobacillus reuteri* PXN 49, *Bifidobacterium bifidum* PXN 23, *Bifidobacterium breve* PXN 25, *Bifidobacterium longum* PXN 30, *Bifidobacterium infantis* PXN 27, *Bifidobacterium lactis* BPL 93, *Lactobacillus bulgaricus* PXN 39, *Lactococcus lactis* PXN 63, *Streptococcus thermophilus* PXN 66), не менее 4 млрд микроорганизмов (4×10^9) КОЕ в одной капсуле. Препарат является мультиштаммовым иммунопробиотиком. Преимуществом данного иммунопробиотика является разрешение применения у детей с 2 лет, в т. ч. при лактазной недостаточности, отсутствие в составе искусственных красителей, ароматизаторов и генетически модифицированных организмов. Особенности производства обеспечивают высокую жизнеспособность штаммов при длительном хранении вне холодильника. Препарат соответствует стандарту GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика).

Клинический эффект на фоне применения мультипробиотика отмечался у всех пациентов основной группы. На фоне приема мультипробиотика средняя продолжительность заболевания ОРИ составила у 66% пациентов не более 5 дней, у 28% – 6–7 дней, в группе сравнения – 7,8 дней (максимально – 15 дней). В основной группе Me продолжительности болезни составила 5,0 (5,0–6,0) дней, в группе сравнения – 7,0 (6,0–10,0) дней, ($p < 0,001$) (рис. 1). Только двое детей основной группы болели до 10 сут., один из них с нейромышечным заболеванием, другой – с бронхиальной астмой, однако и они обошлись лишь симптоматической терапией в комплексе с иммунопробиотиком. Один из пациентов, принимавший иммунопробиотик, не заболел ковид-инфекцией, несмотря на то что был в тесном контакте с больными родителями.

Абсолютное значение температуры составило (Me) 37,4 (37,2–37,9) градуса у детей основной группы и 38,7 (37,5–38,9) градуса – у детей из группы сравнения ($p < 0,001$) (рис. 1). Среди детей группы сравнения температура была нормальной у 0 (0%), до 38 °С – у 15 (40,5%), от 38 до 39 °С – у 20 (54,1%), более 39 °С – у 2 (5,4%) пациентов. Me продолжительности дней с температурой составила 3,0 (3,0–4,0) дней у пациентов основной группы и 5,0 (4,0–5,0) дней – у пациентов из группы сравнения, ($p < 0,001$) (рис. 2). Средняя продолжительность лихорадки у детей основной группы в 52% случаев была до 3 дней,

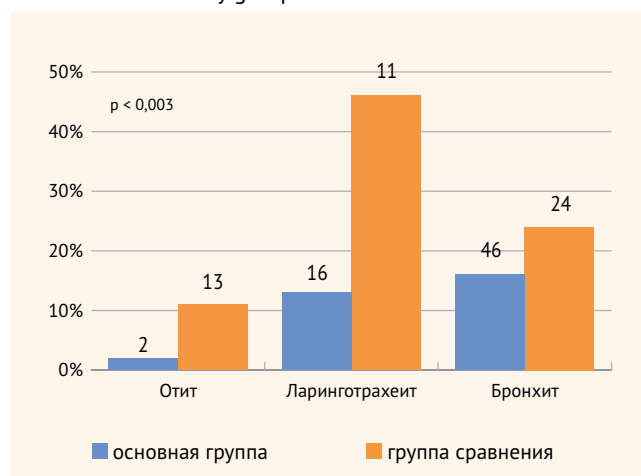
● **Рисунок 1.** Абсолютные значения повышенной температуры в исследуемых группах

● **Figure 1.** Absolute values of fever in the study groups



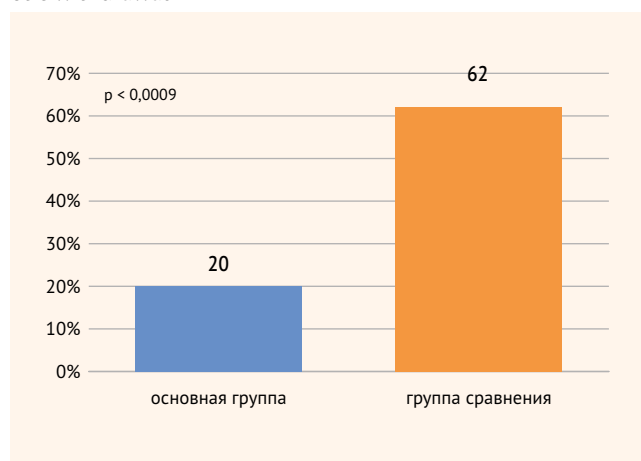
● **Рисунок 3.** Клинические проявления острой респираторной инфекции в исследуемых группах

● **Figure 3.** Clinical manifestations of acute respiratory infection in the study groups



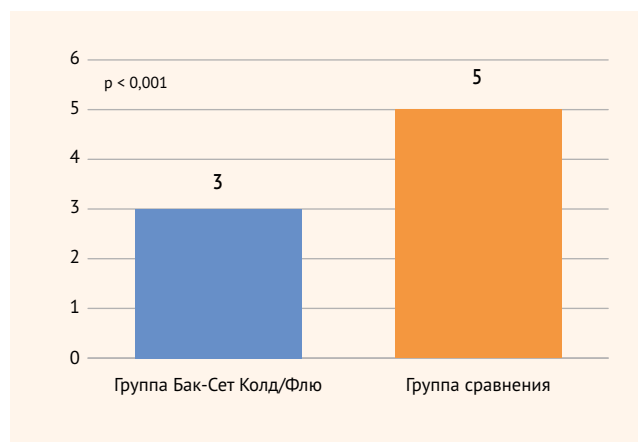
● **Рисунок 4.** Частота острой респираторной инфекции среди детей исследуемых групп в течение месяца после отмены иммунопробиотика

● **Figure 4.** Frequency of acute respiratory infection among children in the study groups at one month after immunoprobiotic withdrawal



● **Рисунок 2.** Количество дней с температурой в исследуемых группах

● **Figure 2.** Number of days with fever in study groups



у 48% – не более 5 дней. Средняя продолжительность лихорадки у детей группы сравнения только в 24,3% случаев (9 детей) была не более 3 дней, у 56,7% (21 пациент) – 4–5 дней и у 18,9% (7 детей) – более 5 дней (6–8).

При обследовании установлено, что отит наблюдался у 4 (10,8%) детей из группы сравнения, у 1 (2,2%) ребенка из основной группы ($\chi^2 = 1,3$; $p = 0,25$), фарингит – у 37 (82,2%) детей основной группы и у 28 (75,7%) детей группы сравнения ($\chi^2 = 0,2$; $p = 0,6$). Ларинготрахеит наблюдался у 6 (13,3%) детей основной группы, у 17 (45,9%) детей из группы сравнения ($\chi^2 = 9,1$; $p = 0,003$), бронхит – у 7 (15,6%) детей основной группы и у 9 (24,3%) – из группы сравнения ($\chi^2 = 0,5$; $p = 0,47$) (рис. 3).

Вирусная диарея зарегистрирована у 7 из 44 (15,9%) детей из группы сравнения, чего не наблюдалось ни у одного ребенка из основной группы. Дети с диареей были исключены из исследования в соответствии с протоколом.

Дети наблюдались в течение 1 мес. после приема иммунопробиотика. Не заболели в течение месяца после окончания приема иммунопробиотика 80% пациентов (36 детей), хотя они все относились к группе часто болеющих детей. Из заболевших: 5 пациентов – на следующий день после сдачи повторного анализа (вылечились без применения антибиотиков), 4 – на 25–30-й день наблюдения. Один пациент в связи с необходимостью назначения антибиотика выбыл из наблюдения на первом этапе.

В группе сравнения повторно в течение месяца заболело 23 ребенка (62,2%), из них 30% нуждались в назначении антибиотика, не болело только 37,8% детей ($\chi^2 = 13,4$; $p < 0,0009$) (рис. 4).

На фоне приема иммунопробиотического комплекса у 41 (91,1%) пациента улучшился аппетит, у 40 (88,9%) детей отмечено улучшение стула, у 37 (82,2%) – носового дыхания при его нарушении, у 50% детей (8 из 16 пациентов с атопией) – состояние кожных покровов. Аллергических и других побочных реакций на Бак-Сет® Колд/Флю не было зарегистрировано. Отсутствие побочных эффектов иммунопробиотика у детей старше 2 лет доказывает высокий профиль безопасности препарата.

Статистически значимые различия по показателям гемограммы приведены ниже как в целом по группам – основной и сравнения, так и по подгруппам в зависимости от возрастных особенностей данных показателей (табл. 1). До начала исследования все показатели гемограммы между группами были сопоставимы, что позволило сравнивать их между собой в динамике после окончания эксперимента.

После приема иммунопробиотика в основной группе, как видно из табл. 2 и 3, отмечалась статистически значи-

мая положительная динамика в определенных гематологических показателях пациентов в возрасте 2–5 лет: снижение моноцитоза ($p = 0,04$), 2–3 лет – нарастание абсолютного числа базофилов в пределах нормы ($p = 0,04$). Не выявлено статистически значимой разницы в других гематологических показателях, приведенных в таблице и других возрастных подгруппах детей (4–5 лет, 6–10 лет).

В группе сравнения статистически значимой положительной динамики по гематологическим показателям к концу эксперимента не установлено (табл. 1–3).

● **Таблица 1.** Показатели гемограммы в динамике исследования

● **Table 1.** Haemogram values in the study dynamics

Показатель	Основная группа (2–10 лет)		Группа сравнения (2–10 лет)		p	
	До приема препарата (n = 45)	После приема препарата (n = 45)	До эксперимента (n = 37)	После эксперимента (n = 37)		
	Me (Q1–Q3)	Me (Q1–Q3)	Me (Q1–Q3)	Me (Q1–Q3)		
Лейкоциты, 10^9	6,7 (5,8–8,7)	6,9 (6,0–8,0)	8,8 (7,4–9,7)	7,7 (6,4–9,7)	p_{2-4}	0,04
Эозинофилы, %	3,2 (1,9–5,4)	3,3 (2,4–4,4)	3,6 (2,4–4,8)	4,0 (3,3–5,6)	p_{2-4}	0,03
Эозинофилы, абс.	0,24 (0,15–0,4)	0,24 (0,17–0,36)	0,3 (0,24–0,45)	0,33 (0,24–0,46)	p_{2-4}	0,02
Моноциты, абс.	0,58 (0,47–0,78)	0,56 (0,46–0,74)	0,76 (0,58–0,99)	0,68 (0,51–0,93)	p_{2-4}	0,04

● **Таблица 2.** Показатели гемограммы в динамике исследования в возрастной подгруппе 2–3 года

● **Table 2.** Haemogram values in the study dynamics in the 2-3 years old age subgroup

Показатель	Основная группа (2–3 года)		Группа сравнения (2–3 года)		p	
	До приема препарата (n = 14)	После приема препарата (n = 14)	До эксперимента (n = 14)	После эксперимента (n = 14)		
	Me (Q1–Q3)	Me (Q1–Q3)	Me (Q1–Q3)	Me (Q1–Q3)		
Лейкоциты, 10^9	7,1 (6,0–8,4)	6,99 (5,6–8,3)	9,6 (8,9–12,0)	9,9 (7,0–11,5)	p_{2-4}	0,01
Моноциты, %	8,8 (7,9–10,4)	7,4 (6,9–8,6)	8,9 (7,7–10,1)	8,7 (7,4–10,4)	p_{1-2}	0,04
Моноциты, абс.	0,63 (0,54–0,83)	0,58 (0,48–0,7)	0,94 (0,7–1,2)	0,87 (0,58–1,1)	p_{2-4}	0,02
Базофилы, абс.	0,03 (0,02–0,04)	0,04 (0,03–0,06)	0,05 (0,03–0,08)	0,05 (0,03–0,08)	p_{1-2}	0,04

Примечание. Приведены только статистически значимые различия.

● **Таблица 3.** Показатели гемограммы в динамике исследования в возрастной подгруппе 2–5 лет

● **Table 3.** Haemogram values in the study dynamics in the 2-5 years old age subgroup

Показатель	Основная группа (2–5 лет)		Группа сравнения (2–5 лет)		p	
	До приема препарата (n = 24)	После приема препарата (n = 24)	До эксперимента (n = 24)	После эксперимента (n = 24)		
	Me (Q1–Q3)	Me (Q1–Q3)	Me (Q1–Q3)	Me (Q1–Q3)		
Лейкоциты, 10^9	7,4 (6,3–8,9)	7,2 (6,0–8,1)	9,1 (8,0–11,8)	9,3 (6,8–10,7)	p_{2-4}	0,01
Эозинофилы, абс.	0,24 (0,15–0,34)	0,23 (0,17–0,4)	0,28 (0,22–0,36)	0,32 (0,24–0,37)	p_{2-4}	0,04
Лимфоциты, абс.	3,5 (2,9–4,5)	3,36 (2,8–5,0)	4,4 (3,2–5,1)	4,3 (3,6–5,8)	p_{2-4}	0,04
Моноциты, %	8,95 (7,7–1,0)	7,5 (6,7–8,7)	9,4 (7,8–10,4)	8,2 (6,8–10,7)	p_{1-2}	0,02
Моноциты, абс.	0,67 (0,54–0,86)	0,57 (0,45–0,71)	0,8 (0,66–1,06)	0,71 (0,51–0,94)	p_{1-2} p_{2-4}	0,03 0,01

Примечание. Приведены только статистически значимые различия.

p_{1-2} – статистическая значимость различий показателей пациентов основной группы до и после лечения препаратом Бак-Сет Колд/Флю (тест Вилкоксона),

p_{3-4} – статистическая значимость различий показателей пациентов группы сравнения до и после лечения препаратом Бак-Сет Колд/Флю (тест Вилкоксона),

p_{1-3} – статистическая значимость различий показателей пациентов основной группы и группы сравнения до начала эксперимента (тест Манна – Уитни),

p_{2-4} – статистическая значимость различий показателей пациентов основной группы и группы сравнения после окончания эксперимента (тест Манна – Уитни).

При межгрупповом сравнении в конце эксперимента показателей гемограммы между основной и группой сравнения пациентов, не получавших иммунопробиотик, в последней выявлены статистически значимо более высокие показатели как в целом по группе, так и в возрастных подгруппах 2–5 лет. Так, были выявлены более высокие показатели лейкоцитов ($p = 0,04$) и в лейкоцитарной формуле показатели эозинофилов ($p = 0,02$) (общая группа и подгруппа 2–5 лет), показатели моноцитов ($p = 0,04$) (общая группа и подгруппа 2–5 лет) и абсолютного количества лимфоцитов ($p = 0,04$) (подгруппа 2–5 лет) (табл. 1).

При сравнительной оценке доли нормализации гематологических показателей после применения иммунопробиотика (основная группа) установлена положительная динамика по ряду показателей гемограммы: увеличилась доля пациентов с такими нормальными возрастными показателями, как эозинофилы (2–10 лет), на 6,7%, относительное содержание лимфоцитов (2–5 лет) – на 40,5%, моноциты – (6–10 лет) на 8,9% ($p > 0,05$).

Эозинофилы – разновидность лейкоцитов, специфическими молекулярными маркерами которых являются белки CD9 и CD35 (рецептор комплемента), также на их поверхности имеются рецепторы для иммуноглобулинов, цитокинов, хемокинов, молекулы адгезии [47]. Эозинофилы экспрессируют молекулы главного комплекса гистосовместимости классов, поэтому эозинофилы могут функционировать как антигенпрезентирующие клетки. Многие белки, входящие в состав гранул эозинофилов, обладают токсичностью в отношении гельминтов, однако белки ЕСР (эозинофильный катионный белок – *eosinophilic cationic protein, ECP*) и EDN (происходящий от эозинофилов нейротоксин – *eosinophil-derived neurotoxin, EDN*) являются

РНКазами, а потому играют роль в противовирусной защите [47]. Однако следует отметить, что белки МВР (главный щелочной белок – *major basic protein, MBP*), ЕСР и ЕРО токсичны не только для клеток паразитов, но и для клеток самого организма. Эозинофилы, подобно другим иммунным клеткам, выделяют разнообразные цитокины, которые, в частности, участвуют в активации Т-хелперов типа Th2. Эозинофилия чаще всего наблюдается у детей, страдающих от паразитарных заболеваний, некоторых аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), а также некоторых онкологических заболеваний. Эозинофилы играют важную роль в развитии астмы [47–49]. В связи с вышесказанным увеличение в основной группе количества детей с нормальными показателями эозинофилов в крови является положительным моментом, снижающим риск повреждающего действия эозинофилии на организм ребенка.

В конце эксперимента эозинофилы были в норме у 80% детей основной группы и только у 59,5% пациентов группы сравнения ($p = 0,04$) (табл. 4).

Моноциты относятся к системе фагоцитирующих мононуклеаров. Моноциты сами по себе являются клетками врожденного иммунитета и несут паттерн-распознающие рецепторы и рецепторы хемокинов, благодаря которым они могут перемещаться в очаг воспаления, где секретируют провоспалительные цитокины, выделяют большие количества антимикробных пептидов, продуцируют активные формы кислорода и участвуют в фагоцитозе [49, 50]. Моноцитоз может наблюдаться при стрессе, ряде хронических заболеваний, при бактериальных и протозойных инфекциях [49, 51], сепсисе [52]. Поскольку главная функция моноцитов – фагоцитоз, нормализация

● **Таблица 4.** Частота нормальных показателей гемограммы после окончания эксперимента

● **Table 4.** Frequency of normal haemogram values after the experiment

Показатель		Основная группа		Группа сравнения		Р
		Абс. частота	%	Абс. частота	%	
		2–10 лет (n = 45)		2–10 лет (n = 37)		
Лейкоциты, 10^9	в норме	38	84,4	25	67,6	0,07
Эозинофилы, %	выше нормы	9	20	15	40,5	0,04
	в норме	36	80	22	59,5	
Эозинофилы, абс.	в норме	30	66,7	18	48,6	0,09
		2–5 лет (n = 24)		2–5 лет (n = 24)		
Нейтрофилы, %	в норме	9	37,5	7	29,2	0,5403
Лимфоциты, %	в норме	16	66,7	15	62,5	0,76
		6–10 лет (n = 21)		6–10 лет (n = 21)		
Лимфоциты, %	в норме	13	61,9	6	46,2	0,37
Лимфоциты, абс.	в норме	12	57,1	7	53,8	0,85
Моноциты, %	в норме	41	91,1	28	75,7	0,05
Базофилы, %	в норме	44	97,8	33	89,2	0,13
СОЭ, мм/ч	в норме	39	86,7	29	78,4	0,71

Примечание. Критерий хи-квадрат используется, если ожидаемые значения ожидаемого явления больше 5. Если меньше 5, то точный критерий Фишера.

● **Таблица 5.** Показатели иммунограммы по иммунофенотипированию клеток периферической крови в динамике исследования у детей основной группы

● **Table 5.** Indices of the immunophenotyping of peripheral blood cells in the dynamics of the study in the children of the main group

Показатель	До приема препарата	После приема препарата	P
	Me (Q1–Q3)	Me (Q1–Q3)	
	2–10 лет (n = 45)		
В-лимфоциты, абс. (CD3-CB19+)	496,4 (343,5–696,1)	552,4 (374,7–758)	0,008
Т-лимфоциты, % (CD 3+CB19-)	71,15 (63,12–72,2)	66,37 (63,51–70,97)	0,05
ИРИ (CD4/CD8)	2,34 (1,7–2,9)	1,93 (1,62–2,63)	0,04
	6–10 лет (n = 21)		
Т-лимфоциты, % (CD 3+CD19-)	69,2 (65,3–71,3)	69,3 (68,1–75,3)	0,01
Т-лимфоциты, абс. (CD 3+CD19)	2045,6 (1550,7–2281)	2129,7 (1771,0–2800,1)	0,05
ЦТТЛ, % (CD 3+CD8+)	24,5 (21,1–27,2)	27,6 (24,7–31,8)	0,05
В-лимфоциты, абс. (CD 3-CB19+)	383,8 (306,9–518,3)	439,9 (327–660,1)	0,03

Примечание. Приведены только статистически значимые различия. р – статистическая значимость различий показателей пациентов основной группы до и после приема Бак-Сет Колд/Флю (тест Вилкоксона).

данного показателя, полученная в наших исследованиях у детей в целом в основной группе (и более выражено в подгруппе 2–5 лет) на фоне применения Бак-Сет® Колд/Флю, свидетельствует о купировании воспалительного процесса к концу терапии (табл. 3). Доля детей 6–10 лет с нормальными показателями моноцитов в гемограмме была статистически выше в основной группе после приема мультипробиотика, чем в группе сравнения (табл. 4).

При сравнительной оценке доли нормализации гематологических показателей после окончания эксперимента в обеих группах (табл. 4) установлено, что в основной группе детей, получивших иммунопробиотик, была больше доля детей с нормальными показателями не только эозинофилов и моноцитов, но и лейкоцитов в целом, а также таких клеток крови, как нейтрофилы (подгруппа 2–5 лет), – на 8,5%, лимфоциты (подгруппа 2–5 лет, 6–10 лет), базофилы и СОЭ (подгруппа 6–10 лет), хотя различия не были статистически значимы.

Нейтрофилы являются частью врожденного иммунитета, их основная функция – фагоцитоз патогенных микроорганизмов (бактерий, грибов, простейших) и продуктов распада тканей организма [50, 53]. Нейтрофилы являются основными фагоцитами кровотока, но в ходе острого воспаления интенсивно мигрируют в очаг воспаления, проникают через стенки кровеносных сосудов и движутся по градиенту различных провоспалительных молекул в ходе хемотаксиса [54–56].

Лимфоциты являются главными клетками иммунной системы, обеспечивают гуморальный иммунитет (выработку антител), клеточный иммунитет (контактное взаимодействие с клетками-жертвами), а также регулируют деятельность клеток других типов. Лимфоцитоз фиксируется при различной патологии костного мозга, и, кроме того, при длительных инфекционных процессах при истощении защитных сил организма.

Полученные сравнительные результаты более низкой доли детей с нормальными вышеперечисленными гемато-

логическими показателями в группе сравнения по окончании эксперимента, несмотря на отсутствие статистической значимости, кроме эозинофилии, могут свидетельствовать о неполном разрешении воспалительного процесса, сохранении аллергической настроенности и истощении защитных сил организма у большей части пациентов по сравнению с детьми, получающими иммунопробиотик.

При анализе показателей иммунограммы (Me) по иммунофенотипированию клеток периферической крови пациентов основной группы в динамике после приема иммунопробиотика установлено, что у большинства пациентов основной группы отмечалось улучшение определенных показателей гуморального и клеточного иммунитета, однако не все различия были статистически значимы (табл. 5).

При внутригрупповом сравнении в основной группе (табл. 5), в возрастной подгруппе 6–10 лет отмечено статистически значимое увеличение абсолютного количества В-лимфоцитов, вырабатываемых костным мозгом и обеспечивающих адекватный гуморальный иммунитет ($p = 0,03–0,008$) [57, 58] и статистически значимая нормализация показателя ИРИ (иммунорегуляторный индекс) ($p = 0,03$), что является положительным прогностическим признаком, свидетельствующим о разрешении воспалительного процесса (табл. 5).

Установлена статистически значимая положительная динамика (нормализация) показателей Т-лимфоцитов (CD3+CD19-), контролирующих процесс дифференцировки и функциональной активности других иммунокомпетентных клеток, в т. ч. дендритных клеток и макрофагов, в подгруппе детей 6–10 лет ($p = 0,01$) (табл. 5).

Установлено статистически значимое нарастание до нормы ЦТТЛ (CD 3+CD8+) после приема иммунопробиотика в подгруппе детей 6–7–10 лет ($p = 0,002$) (табл. 5). Цитотоксические Т-лимфоциты (Т-киллеры) осуществляют лизис поврежденных клеток и являются основным компонентом антивирусного иммунитета.

Положительная динамика на фоне применения мультиштаммового иммунопробиотика наблюдалась и в других показателях иммунограммы, однако эти изменения были статистически незначимы. Например, секреторный IgA до лечения был в норме у 71,4% пациентов в возрасте 2–3 года, а после лечения – у 85,7%; у 80% пациентов в возрасте 4–5 лет, а после лечения – у 90% детей этого возраста. После приема мультипробиотика доля пациентов 4–5 лет с нормальными значениями показателями процентного соотношения Т-лимфоцитов, Т-хелперов, ЦТТЛ и ИРИ в разных возрастных подгруппах. В литературе этот возрастной период характеризуется «физиологической» гуморальной иммунной недостаточностью, сниженной активацией системы комплемента, недостаточным синтезом цитокинов, в т. ч. интерферонов, Т-клеточной иммуносупрессией, нарушением межклеточной кооперации, слабой функциональной активностью натуральных киллеров и фагоцитов [8]. В связи с вышеизложенным, полученная на фоне применения иммунопробиотика положительная динамика отдельных показателей гуморального и клеточного звена иммунного ответа, в первую очередь увеличение доли детей с нормальным содержанием IgA, является доказательством эффективности препарата Бак-Сет® Колд/Флю как иммунопробиотика.

В группе сравнения в динамике исследования даже через 2 нед. после окончания эксперимента естественные киллерные клетки (CD16+56+) были статистически значимо выше, чем в основной группе (Me 655,8 (512–918,6) и Me 467,5 (369,6–613,9); $p = 0,04$) а в подгруппе 2–5 лет статистически значимо снижалось количество В-лимфоцитов (Me 17,6 (15,6–20,2) против Me 20,0 (17,1–21,9) соответственно; $p = 0,03$), что свидетельствовало о незавершенности воспалительного процесса и истощении иммунного ответа.

Сравнительный анализ нормализации некоторых показателей иммунограммы после окончания эксперимента по возрастным группам показал, что доля детей с нормальными показателями гуморального и клеточного звена иммунитета в основной группе пациентов, получивших иммунопробиотик, была выше, чем в группе сравнения.

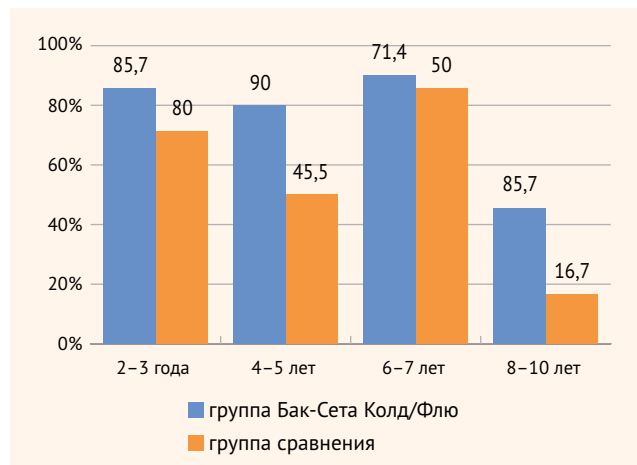
Например, такой важный показатель, как НСТ-тест, отражающий такую характеристику функциональной активности фагоцитов, как кислородозависимая микробцидная способность нейтрофильных лейкоцитов [57], к концу эксперимента был в норме у 82,2% детей основной группы и у 75,5% группы сравнения ($p > 0,05$).

Доля детей с нормальным уровнем сывороточного IgA была выше практически во всех возрастных группах у пациентов после приема иммунопробиотика по сравнению с детьми группы сравнения: в подгруппе 4–5 лет в 1,6 раза, а в подгруппе 8–10 лет – в 2,7 раза (на 28,8% больше) (рис. 5, табл. 6).

Выделяют секреторную и сывороточную формы IgA. Они играют огромную роль в обеспечении местного иммунитета, экспрессируясь на поверхности слизистых оболочек и кожи в виде секреторного IgA (sIgA). Дефицит данного класса иммуноглобулинов проявляется в частых гнойно-

● **Рисунок 5.** Частота нормализации показателя IgA в подгруппах группы Бак-Сета Колд/Флю и группы сравнения

● **Figure 5.** Frequency of normalisation of IgA in the subgroups of the Bac-Set Cold/Flu group and the comparison group



воспалительных заболеваний с поражением эпителиальных и слизистых оболочек. Недостаток sIgA может быть обусловлен как снижением содержания сывороточной фракции IgA, из которой в последующем образуется sIgA, так и дефектом функционирования эпителия, где к молекуле иммуноглобулина класса А фиксируется секреторный компонент, который защищает молекулу IgA на поверхности эпителиальных оболочек от разрушения пищеварительными ферментами. Секреторный IgA играет существенную роль в обеспечении иммунной памяти слизистых оболочек, обеспечивая феномен «иммунной солидарности» слизистых с системным гуморальным иммунным ответом. Недостаток sIgA клинически проявляется высокой восприимчивостью к инфекциям, в т. ч. вирусной природы, входными воротами которых выступают слизистые оболочки. Данный вид иммунодефицита лежит в основе ряда воспалительных процессов с поражением слизистых оболочек различных органов, в т. ч. и ЖКТ [50, 57, 58].

Частичное улучшение иммунологических показателей при приеме иммунопробиотика в группе детей 7–10 лет могут быть связаны с микс-инфекцией, возможно, бактериальной сенсибилизацией, а также со сниженным секреторным иммунитетом и хроническими очагами инфекции в этой возрастной категории.

Отсутствие достоверности различий по ряду показателей можно связать с коротким временным промежутком в проведении динамического исследования иммунологического статуса детей, а между отдельными показателями основной группы и группы сравнения – в связи с неоднородностью групп по данным показателям в начале эксперимента: ТХ, абс. (CD 3+CD 4+), Т-лимфоциты, абс. (CD 3+CD 19-), Т-лимфоциты, абс. (CD 3+CD 19-).

Большинство исследователей считают, что самым безопасным способом неспецифического воздействия на иммунную систему, особенно у детей часто и длительно болеющих, является использование пробиотиков [33, 39]. Полученные нами данные положительного влияния мультиштаммового иммунопробиотика Бак-Сет® Колд/Флю на определенные показатели гуморального

● **Таблица 6.** Частота нормальных показателей иммунограммы после окончания эксперимента
 ● **Table 6.** The frequency of normal immunogram values after the end of the experiment

Показатель		Основная группа		Группа сравнения		p
		Абс. частота	%	Абс. частота	%	
		2–10 лет (n = 45)		2–10 лет (n = 37)		
НСТ, %	в норме	37	82,2	28	75,7	0,47
		2–3 года (n = 14)		2–3 года (n = 14)		
IgA	в норме	12	85,7	10	71,4	0,32
IgM	в норме	13	92,9	12	85,7	0,5
IgG	в норме	13	92,9	10	71,4	0,16
		4–5 лет (n = 10)		4–5 лет (n = 10)		
IgA	в норме	8	80	5	50	0,17
IgG	в норме	9	90	6	60	0,15
		6–7 лет (n = 10)		6–7 лет (n = 7)		
IgA	в норме	9	90	6	85,7	0,67
IgM	в норме	10	100	6	85,7	0,41
		8–10 лет (n = 10)		8–10 лет (n = 10)		
IgA	в норме	5	45,5	1	16,7	0,26
IgG	в норме	9	81,2	3	50	0,2

Примечание. Критерий хи-квадрат используется, если ожидаемые значения ожидаемого явления больше 5. Если меньше 5, то точный критерий Фишера.

и клеточного звена иммунитета, благоприятствующие снижению продолжительности и тяжести острой респираторной инфекции без применения противовирусных и тем более антибактериальных средств, у детей с 2 лет при назначении с первых дней заболевания подтверждают данную гипотезу и позволяют отнести данный комплекс к иммунопробиотику. Кроме того, прием данного иммунопробиотика снижал частоту последующих заболеваний в группе часто болеющих детей.

Преимуществами мультиштаммового иммунопробиотика перед иммуномодулирующими препаратами являются: отсутствие химически синтезированных компонентов в составе, экологичное действие (путем активизации собственных иммунных механизмов) и возможность не только лечебного (в первые сутки ОРВИ), а и профилактического использования у детей с целью уменьшения количества заболевших в организованных коллективах [59].

Таким образом, статистически достоверные различия были получены по следующим показателям:

Клинические показатели – длительность лихорадочного периода, выраженность лихорадки и длительность заболевания.

В основной группе медиана (Me) продолжительности болезни составила 5,0 (5,0–6,0) дней, в группе сравнения – 7,0 (6,0–10,0) дней ($p < 0,001$).

Абсолютное значение температуры составило (Me) 37,4 (37,2–37,9) градуса у детей основной группы и 38,7 (37,5–38,9) градуса у детей из группы сравнения ($p < 0,001$).

Me продолжительности дней с температурой составила 3,0 (3,0–4,0) дней у пациентов основной группы и 5,0 (4,0–5,0) дней у пациентов из группы сравнения ($p < 0,001$).

Отличия, не достигшие уровня статистической разницы, но значимые в динамике и клинически важные: в течение 1 мес. наблюдения в основной группе повторно заболело всего 20% детей, в группе сравнения – 62%.

Гематологические показатели

Внутригрупповое сравнение в основной группе (1 и 2 точки) выявило статистически значимую положительную динамику в гематологических показателях пациентов в возрасте 2–5 лет: снижение моноцитоза ($p = 0,04$), 2–3 лет – нарастание абсолютного числа базофилов ($p = 0,04$).

Межгрупповое сравнение: во 2-й точке между основной группой и группой сравнения в последней выявлены статистически значимо более высокие показатели во всех возрастных подгруппах: лейкоцитов ($p = 0,04$), эозинофилов ($p = 0,02$), моноцитов ($p = 0,04$) и абсолютного количества лимфоцитов ($p = 0,04$), что может свидетельствовать о незавершенности/несостоятельности иммунного ответа.

В конце эксперимента эозинофилы были в норме у 80% детей основной группы и только у 59,5% пациентов группы сравнения ($p = 0,04$).

Иммунологические показатели

Внутригрупповое сравнение (1 и 2 точки).

В основной группе, в возрастной подгруппе 6–10 лет, отмечено:

- статистически значимое увеличение абсолютного количества В-лимфоцитов ($p = 0,03–0,008$);
- статистически значимая нормализация показателя ИРИ (иммунорегуляторный индекс) ($p = 0,03$), что является

ся положительным прогностическим признаком, свидетельствующим о разрешении воспалительного процесса;

- статистически значимая положительная динамика (нормализация) показателей Т-лимфоцитов (CD 3+CD19-), контролирующих процесс дифференцировки и функциональной активности других иммунокомпетентных клеток ($p = 0,01$);
- статистически значимое нарастание до нормы ЦТТЛ (цитотоксические Т-лимфоциты) (CD 3+CD8+) в подгруппе детей 6–7–10 лет ($p = 0,002$).

Отличия, не достигшие уровня статистической разницы, но значительно изменившиеся в динамике:

В основной группе сывороточный IgA в 1 точке был в норме у 71,4% пациентов в возрасте 2–3 лет и у 80% пациентов в возрасте 4–5 лет; по окончании курса – у 85,7% у детей 2–3 лет и у 90% детей 4–5 лет.

Выводы

Результаты исследования мультиштаммового иммунопробиотика Бак-Сет Колд/Флю позволяют сделать заключение о том, что препарат, принятый с первых дней ОРИ, способствует быстрому купированию клинической симптоматики, сокращению общей длительности заболевания, а также уменьшению частоты повторных эпизодов ОРИ как минимум в течение последующего месяца.

Включение Бак-Сет Колд/Флю в схему терапии ОРИ приводит к статистически значимой нормализации таких

показателей гемограммы, как общее число лейкоцитов, лимфоцитов, а также лейкоцитарной формулы. Фенотипирование лимфоцитов периферической крови позволило констатировать статистически значимое увеличение количества Т-регуляторных, цитотоксических и В-лимфоцитов и, как следствие, нормализацию иммунорегуляторного индекса в группе пациентов, получавших мультиштаммовый иммунопробиотик. Под влиянием иммунопробиотика в основной группе была выявлена тенденция к увеличению содержания сывороточного IgA.

Таким образом, полученные положительные результаты применения мультиштаммового иммунопробиотика нового поколения Бак-Сет® Колд/Флю, а именно его благоприятного влияния на иммунологические показатели и течение заболевания у детей дошкольного и младшего школьного возраста при острой респираторной инфекции, позволяют использовать его в качестве неспецифического иммуномодулирующего средства экстренной профилактики при назначении с первых дней респираторной инфекции для уменьшения продолжительности и степени тяжести заболевания, снижения частоты последующих заболеваний у детей.

Мультиштаммовый иммунопробиотик Бак-Сет® Колд/Флю характеризуется, кроме клинической эффективности, высокой безопасностью и хорошей переносимостью. 

Поступила / Received 04.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 18.02.2022

Принята в печать / Accepted 19.02.2022

Список литературы / References

1. Морозов С.Л. Часто болеющие дети: современный взгляд педиатра. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;(8):7–9. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Chasto_boleyuschie_deti_Sovremennyy_vzglyad_pediatra/.
2. Morozov S.L. Frequently ill children: state-of-the-art. *RMJ. Medical Review*. 2019;(8):7–9. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Chasto_boleyuschie_deti_Sovremennyy_vzglyad_pediatra/.
3. Bosch A.A., Biesbroek G., Trzciniski K., Sanders E.A., Bogaert D. Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract. *PLoS Pathog.* 2013;9(1):e1003057. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003057>.
4. Jesenak M., Ciljakova M., Rennerova Z., Babusikova E., Banovcin P. Recurrent Respiratory Infections in Children – Definition, Diagnostic Approach, Treatment and Prevention. In: I. Martin-Loeches (ed.). *Bronchitis*. 2011. 204 p. Available at: <https://www.intechopen.com/chapters/17357>.
5. Самсыгина Г.А. Проблема часто болеющих детей в педиатрии. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2015;(1):167–169. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/347/2015_4_4396.pdf.
6. Samsygina G.A. The problem of frequently ill children in pediatrics. *Pediatr.* 2015;(1):167–169. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/347/2015_4_4396.pdf.
7. Караулов А.В. Дисфункции иммунитета при респираторных заболеваниях: нужны ли иммуномодуляторы у часто болеющих детей? *Вопросы современной педиатрии*. 2015;(2):260–264. <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i2.1295>.
8. Karaulov A.V. Immunity dysfunction in respiratory diseases: do frequently ill children need immunomodulators? *Current Pediatrics*. 2015;(2):260–264. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i2.1295>.
9. Плоскирева А.А., Голден Л.Б. Антибиотикоассоциированная диарея: бояться или действовать? *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2017;(4):67–70. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotikoassotsirovannaya-diareya-boyatsya-ili-deystvovat>.
10. Ploskireva A.A., Golden L.B. Antibiotic-associated diarrhea: afraid or act? *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2017;(4):67–70. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotikoassotsirovannaya-diareya-boyatsya-ili-deystvovat>.
11. Заплатников А.Л., Гирин А.А. К проблеме «часто болеющих детей». *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2015;(4):215–221. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/347/2015_4_4398.pdf.
12. Zaplatnikov A.L., Girina A.L. More on frequently ill children problematics. *Pediatr.* 2015;(4):215–221. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/347/2015_4_4398.pdf.
13. Овсянников Д.Ю., Илларионова Т.Ю., Пушко Л.В., Кузьменко Л.Г. Часто болеющие дети: что еще кроме инфекций? *Вопросы современной педиатрии*. 2013;(1):74–76. <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i1.560>.
14. Ovsyannikov D.Yu., Illarionova T.Yu., Pushko L.V., Kuzmenko L.G. Frequently ill children: what else besides infections? *Current Pediatrics*. 2013;(1):74–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i1.560>.
15. Gerritsen J., Smidt H., Rijkers G.T., de Vos W.M. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011;6(3):209–240. <https://doi.org/10.1007/s12263-011-0229-7>.
16. Matamoros S., Gras-Leguen C., Vacon F., Potel G., de La Cochetiere M.F. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol.* 2013;21(4):167–173. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2012.12.001>.
17. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B. et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(8):506–514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.
18. Biedermann L., Rogler G. The intestinal microbiota: its role in health and disease. *Eur J Pediatr.* 2015;174(2):151–167. <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2476-2>.
19. Зиганшина А.А., Рылова Н.В. Баланс микробиоты кишечника ребенка – ключ к сохранению здоровья. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2019;(6):134–139. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=373§ion=5749>.
20. Ziganshina A.A., Rylova N.V. Microbiota balance in child's intestines – a key to good health. *Pediatr.* 2019;(6):134–139. (In Russ.) Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=373§ion=5749>.
21. Горелов А.В., Каннер Е.Б., Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Вознесенская А.А., Дадашева К.Н. Кишечная микробиота: современные доказательные данные эффективности применения *Lactobacillus rhamnosus GG* и *Bifidobacterium longum* в практике педиатра. *Медицинский совет*. 2018;(11):175–180. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-11-175-180>.

- Gorelov A.V., Kanner E.V., Maximov M.L., Ermolaeva A.S., Voznesenskaya A.A., Dadasheva K.N. Intestinal microbiota: updated evidence-based data on the efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium longum* in pediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(11):175–180. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-11-175-180>.
15. Fujimura K.E., Sitarik A.R., Havstad S., Lin D.L., Levan S., Fadros D. et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multi-sensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med*. 2016;22(10):1187–1191. <https://doi.org/10.1038/nm.4176>.
 16. Харитонов Л.А., Григорьев К.И., Борзакова С.Н. Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;(1):55–63. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-161-1-55-63>.
 17. Kharitonova L.A., Grigoriev K.I., Borzakova S.N. Human microbiote: how a new scientific paradigm changes medical practice. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(1):55–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-161-1-55-63>.
 18. Bertelsen R.J., Brantsaeter A.L., Magnus M.C., Haugen M., Myhre R., Jacobsson B. et al. Probiotic milk consumption in pregnancy and infancy and subsequent childhood allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(1):165–171. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.07.032>.
 19. Munyaka P.M., Khafipour E., Ghia J.E. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implication. *Front Pediatr*. 2014;2:109. <https://doi.org/10.3389/fped.2014.00109>.
 20. Ussar S., Griffin N.V., Bezy O., Fujisaka S., Vienberg S., Softic S. et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet modulate the predisposition to obesity and metabolic syndrome. *Cell Metab*. 2015;22(3):516–530. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.07.007>.
 21. Parladore Silva Y., Bernardi A., Frozza L. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:25. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00025>.
 22. Tang W.H.W., Bäckhed F., Landmesser U., Hazen S.L. Intestinal Microbiota in Cardiovascular Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(16):2089–2105. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.024>.
 23. Oozar R., Rescigno M., Ross R.P., Knol J., Blaut M., Khlebnikov A., Doré J. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr*. 2010;103(10):1539–1544. <https://doi.org/10.1017/S0007114509993400>.
 24. McDermott A., Huffnagle B. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology*. 2014;142(1):24–31. <https://doi.org/10.1111/imm.12231>.
 25. Martin R., Nauta A.J., Amor K.B., Knippen L.M.J., Knol J., Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes*. 2010;1(4):367–382. <https://doi.org/10.3920/BM2010.0027>.
 26. Purchiaroni F., Tortora A., Gabrielli M., Bertucci F., Gigante G., Ianiro G. et al. The role of intestinal microbiota and the immune system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(3):323–333. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23426535>.
 27. Ho J.T., Chan G.C., Li J.C. Systemic effects of gut microbiota and its relationship with disease and modulation. *BMC Immunol*. 2015;16:21. <https://doi.org/10.1186/s12865-015-0083-2>.
 28. Engelbrektson A., Korzenik J.R., Pittler A., Sanders M.E., Klaenhammer T.R., Leyer G., Kitts C.L. Probiotics to minimize the disruption of faecal microbiota in healthy subjects undergoing antibiotic therapy. *J Med Microbiol*. 2016;58(Pt 5):663–670. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.47615-0>.
 29. Rijkers G.T., Bengmark S., Enck P., Haller D., Herz U., Kalliomaki M. et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. *J Nutr*. 2010;140(3):671S–676S. <https://doi.org/10.3945/jn.109.113779>.
 30. Szajewska H. Advances and limitations of evidence-based medicine – impact for probiotics. *Ann Nutr Metab*. 2010;(57 Suppl.):6–9. <https://doi.org/10.1159/000309015>.
 31. Guarner F., Khan A.G., Garisch J., Eliakim R., Gangl A., Thomson A. et al. World Gastroenterology Organization. Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(6):468–481. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182549092>.
 32. Ouwehand A.C., Dongliang C., Weijian X., Stewart M., Ni J., Stewart T., Miller L.E. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *Vaccine*. 2014;32(4):458–463. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.11.053>.
 33. Калужин О.В., Афанасьев С.С., Быков А.С. Пероральные пробиотики как стимуляторы противинфекционного иммунного ответа в респираторном тракте. *Терапевтический архив*. 2016;(5):118–124. <https://doi.org/10.17116/terarkh201685118-124>.
 34. Kalyuzhin O.V., Afanasyev S.S., Bykov A.S. Probiotics as stimulators of immune response against pathogens in the respiratory tract. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;(5):118–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201685118-124>.
 35. 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/pediatrica/primenenie-probiotika-v-pediatricheskoy-praktike-rezultaty-klinicheskogo-issledovaniya/?lang=ru&clear_cache=Y.
 36. 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/pediatrica/primenenie-probiotika-v-pediatricheskoy-praktike-rezultaty-klinicheskogo-issledovaniya/?lang=ru&clear_cache=Y.
 37. Хорошилова Н.В. Иммуномодулирующее и лечебное действие бифидо- и лактобактерий у детей с аллергическими заболеваниями и частыми респираторными инфекциями. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;(5):86–89. <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i5.803>.
 38. Khoroshilova N.V. Immunomodulatory and therapeutic activity of bifido- and lactobacteria in children with allergic diseases and frequent respiratory tract infections. *Current Pediatrics*. 2013;(5):86–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i5.803>.
 39. Чаплин А.В., Кафарская Л.И., Парфенова Т., Кафарская Л.И., Володин Н.Н., Шкопоров А.Н. и др. Изучение видового разнообразия бактерий рода *Bifidobacterium* кишечной микрофлоры с использованием метода MALDI-TOF масс-спектрометрии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015;(4):435–440. <https://doi.org/10.15690/vramn.v70.i4.1409>.
 40. Chaplin A.V., Brzhozovskii A.G., Parfenova T.V., Kafarskaia L.I., Volodin N.N., Shkoporov A.N. et al. Species Diversity of *Bifidobacteria* in the Intestinal Microbiota Studied Using MALDI-TOF Mass-Spectrometry. *Vestnik Rossijskoi Akademii Meditsinskih Nauk*. 2015;(4):435–440. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn.v70.i4.1409>.
 41. 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*. 2010;11(2):86–91. Available at: http://pidsphil.org/pdf/Journal_12312011/jo39_ja05.pdf.
 42. Захарова И.Н., Сугян Н.Г. Мультипробиотик Бак-Сет. Результаты российских и зарубежных клинических исследований. *Медицинский совет*. 2017;(19):2–7. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-104-110>.
 43. Zakharova I.N., Sugyan N.G. Bac-Set multiprobiotic: results of russian and foreign clinical research. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(19):2–7. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-104-110>.
 44. Ichinohe T., Pang I.K., Kumamoto Y., Peaper D.R., Ho J.H., Murray T.S., Iwasaki A. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(13):5354–5359. <https://doi.org/10.1073/pnas.1019378108>.
 45. Горелов А.В., Плоскирева А.А., Бондарева А.В., Каннер Е.В. Пробиотики в комплексной профилактике респираторных инфекций. *Вопросы практической педиатрии*. 2014;(5):77–83. Режим доступа: <https://medi.ru/info/12831>.
 46. Gorelov A.V., Ploskireva A.A., Bondareva A.V., Kanner E.V. Probiotics in complex prevention of respiratory infections. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2014;(5):77–83. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/12831>.
 47. King S., Glanville J., Sanders M.E., Fitzgerald A., Varley D. Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infections conditions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2014;112(1):41–54. <https://doi.org/10.1017/S0007114514000075>.
 48. Панова Л.Д., Гурова З.Г., Богданова Р.З., Хамматшина А.Р. Влияние пробиотика грудного молока на здоровье младенцев первого полугодия жизни. *Медицинский алфавит*. 2021;(40):28–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-40-28-31>.
 49. Panova L.D., Gurova Z.G., Bogdanova R.Z., Khammatshina A.R., Panov P.V. Influence of breast milk probiotics on health of first semi-annual infants. *Medical Alphabet*. 2021;(40):28–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-40-28-31>.
 50. Панова Л.Д., Гурова З.Г., Искандарова А.Р., Гайнанова З.Ф., Хайбрахманов Р.М. Влияние обогащения грудного молока пробиотиком *Lactobacillus fermentum* CECT5716 на здоровье матери и младенца. *Danish Scientific J*. 2021;(55–1):29–33. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47494482>.
 51. Gurova Z., Panova L., Iskandarova A.R., Gainanova Z., Khaybrakmanov R. Influence of breast milk enrichment with probiotic with *Lactobacillus fermentum* cect5716 on mother and baby health. *Danish Scientific J*. 2021;(55–1):29–33. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47494482>.
 52. Зорин Н.А. «Достоверность» или «статистическая значимость» – 12 лет спустя. *Педиатрическая фармакология*. 2011;(5):13–19. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1320>.
 53. Zorin N.A. “Validity” or the “significance” – 12 years later. *Pediatric Pharmacology*. 2011;(5):13–19. (In Russ.) Available at: <https://www.ped-pharma.ru/jour/article/view/1320>.
 54. Полякова В.В., Шаброва Н.В. (ред.). *Основы теории статистики*. 2-е изд. Екатеринбург: 2015. 148 с. Режим доступа: <https://elar.urfu.ru/bitstream/10995/34746/1/978-5-7996-1520-8.pdf>.
 55. Polyakova V.V., Shabrova N.V. (eds.). *Fundamentals of the theory of statistics*. 2nd ed. Ekaterinburg: 2015. 148 p. (In Russ.) Available at: <https://elar.urfu.ru/bitstream/10995/34746/1/978-5-7996-1520-8.pdf>.
 56. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA*. 4-е изд. М.: МедиаСфера; 2006. 305 с.
 57. Rebrova O.Y. *Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application software package*. 4th ed. Moscow: MediaSphere; 2006. 305 p. (In Russ.)

46. Кожевников С.П. *Алгоритмы биологической статистики*. Ижевск; 2018. 75 с. Режим доступа: http://elibrary.udsu.ru/xmlui/bitstream/handle/123456789/17823/792%D0%BB%D0%B1_1000932680_16.11.2018.pdf?sequence=1.
47. Ярилин А.А. *Иммунология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. Yarin A.A. *Immunology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p. (In Russ.) Available at: http://elibrary.udsu.ru/xmlui/bitstream/handle/123456789/17823/792%D0%BB%D0%B1_1000932680_16.11.2018.pdf?sequence=1.
48. Sanderson C.J. Interleukin-5, eosinophils, and disease. *Blood*. 1992;79(12):3101–3109. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1596561>.
49. Афанасьев Ю.И., Кузнецов С.Л., Юрина Н.А. (ред.). *Гистология, цитология и эмбриология*. 6-е изд. М.: Медицина; 2004. 768 с. Afanasyev Yu.I., Kuznetsov S.L., Yurina N.A. (eds.). *Histology, cytology and embryology*. 6th ed. Moscow: Medicine; 2004. 768 p. (In Russ.)
50. Хаитов Р.М. *Иммунология: структура и функции иммунной системы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 328 с. Khaitov R.M. *Immunology: structure and functions of the immune system*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 328 p. (In Russ.)
51. Lawrence R., Moonjung J. Neutrophilic Leukocytosis, Neutropenia, Monocytosis, and Monocytopenia. In: Hoffman R., Benz E.J. Jr., Silberstein L.E., Heslop H.E., Weitz J.I., Anastasi J., (eds.). *Hematology: Basic Principles and Practice*. 7th ed. Elsevier Inc.; 2018, pp. 675–681. <http://doi.org/10.1016/B978-0-323-35762-3.00048-2>.
52. Fingerle G., Pforte A., Passlick B., Blumenstein M., Ströbel M., Ziegler-Heitbrock H.W. The novel subset of CD14+/CD16+ blood monocytes is expanded in sepsis patients. *Blood*. 1993;82(10):3170–3176. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7693040>.
53. Ermert D., Niemiec M.J., Röhm M., Glenthøj A., Borregaard N., Urban C.F. *Candida albicans* escapes from mouse neutrophils. *J Leukoc Biol*. 2013;94(2):223–236. <https://doi.org/10.1189/jlb.0213063>.
54. De Larco J.E., Wuertz B.R., Furcht L.T. The potential role of neutrophils in promoting the metastatic phenotype of tumors releasing interleukin-8. *Clin Cancer Res*. 2004;10(15):4895–4900. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-03-0760>.
55. Waugh D.J., Wilson C. The interleukin-8 pathway in cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14(21):6735–6741. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-4843>.
56. Yoo S.K., Starnes T.W., Deng Q., Huttenlocher A. Lyn is a redox sensor that mediates leukocyte wound attraction in vivo. *Nature*. 2011;480(7375):109–112. <https://doi.org/10.1038/nature10632>.
57. Корженевский А.А. *Интерпретация иммунограммы при воспалительных процессах*. Уфа; 2017. 116 с. Режим доступа: <http://library.bashgmu.ru/elibdoc/elib689.pdf>.
58. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Козлов И.Г., Кудлай Д.А., Продеус А.П., Борисов А.Г. *Клиническая иммунология*. Красноярск: Поликор; 2020. 386 с. Режим доступа: https://s.monographies.ru/doc/files/KozlovVA_Klinicheskaya_immunologiya.pdf.
59. Панова Л.Л. Роль мультиштаммового иммунопробиотика в неспецифической сезонной профилактике острых респираторных инфекций у часто болеющих детей в организованных коллективах. *Медицинский совет*. 2021;(1):220–226. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-220-226>.
60. Панова Л.Л. The role of multistrain probiotics in non-specific seasonal prevention of acute respiratory infections in children with recurrent URTI in organized teams. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(1):220–226. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-220-226>.

Информация об авторах:

Панова Людмила Дмитриевна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; panov_home@ufacom.ru

Хисматуллина Зарема Римовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии с курсом косметологии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; hizr07@mail.ru

Давлетбаева Гульшат Ахметовна, к.м.н., врач-иммунолог, Республиканская детская клиническая больница; 450106, Россия, Уфа, ул. Степана Кувыкина, д. 98; davgulufa@mail.ru

Панова Анастасия Николаевна, врач-педиатр, Республиканская детская клиническая больница; 450106, Россия, Уфа, ул. Степана Кувыкина, д. 98; zpokolienie2015@gmail.com

Булатова Софья Талгатовна, аллерголог, Детская поликлиника №4; 450068, Россия, Уфа, ул. Орджоникидзе, д. 15; bulatova-doctor@yandex.ru

Information about the authors:

Lyudmila D. Panova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; panov_home@ufacom.ru

Zarema R. Khismatullina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology with Cosmetology Course of the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; hizr07@mail.ru

Gulshat A. Davletbayeva, Can. Sci. (Med.), Immunologist, Republican Children's Clinical Hospital; 98, Kuykin St., Ufa, 450106, Russia; davgulufa@mail.ru

Anastasia N. Panova, Pediatrician, Republican Children's Clinical Hospital; 98, Kuykin St., Ufa, 450106, Russia; zpokolienie2015@gmail.com

Sofia T. Bulatova, Allergist, Children's polyclinic No. 4; 15, Ordzhonikidze St., Ufa, 450068, Russia; bulatova-doctor@yandex.ru

Значение фруктозамина в диагностике нарушений углеводного обмена у детей с муковисцидозом

Н.В. Лябина^{1✉}, marusya.1010@mail.ru, О.И. Симонова^{1,2}, И.В. Широкова¹, Е.Л. Семикина^{1,2}, Е.Ф. Маврикиди¹, И.И. Кондрахина¹, Ю.В. Горинова¹, В.А. Керимова²

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

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

Резюме

Введение. Одним из наиболее распространенных тяжелых осложнений муковисцидоза является муковисцидоз-ассоциированный (зависимый) сахарный диабет (МЗСД). В настоящий момент является дискуссионным вопрос о достоверности однократного измерения уровня глюкозы крови натощак, гликированного гемоглобина и фруктозамина для оценки степени нарушений углеводного обмена при муковисцидозе у детей. Золотым стандартом диагностики нарушений углеводного обмена (нарушение гликемии натощак, различные преддиабетические состояния, сахарный диабет) является оральный глюкозотолерантный тест. Данные о диагностической ценности фруктозамина для прогнозирования МЗСД неоднозначны. В российской медицинской литературе достоверные исследования фруктозамина у детей с муковисцидозом не обнаружены.

Цель работы. Определить диагностическую информативность уровня фруктозамина в крови и других однократно определенных гликемических маркеров в ранней диагностике нарушений углеводного обмена на стадии преддиабета у детей с муковисцидозом.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лабораторных и инструментальных исследований 87 детей с муковисцидозом в возрасте 5–18 лет. Также было проведено одномоментное исследование фруктозамина, глюкозы крови натощак и гликированного гемоглобина (некоторым пациентам был проведен оральный глюкозотолерантный тест), и фиброэластометрия печени.

Результаты и обсуждение. Было отмечено повышение концентрации фруктозамина, которое свидетельствует о возможном МЗСД у детей ($p = 0,049$): при уровне фруктозамина $\geq 255,5$ мкмоль/л вероятен МЗСД (нормативные показатели для детей – 272–285 мкмоль/л; чувствительность = 57,1%, специфичность = 85,2%). Установлено, что у детей, больных муковисцидозом и циррозом печени, показатели фруктозамина повышены: «cut-off» = 253,0 мкмоль/л (Sn – 70,0%, Sp – 85,2%).

Заключение. Концентрация фруктозамина, однократное определение глюкозы крови натощак и гликированного гемоглобина не являются информативными показателями для диагностики преддиабетических состояний при муковисцидозе у детей. Важно учитывать, что на уровень фруктозамина может влиять сопутствующий цирроз печени. МЗСД может быть установлен при более низком уровне фруктозамина, несмотря на общепринятые нормы.

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, фруктозамин, нарушение углеводного обмена, муковисцидоз-ассоциированный (зависимый) сахарный диабет, оральный глюкозотолерантный тест

Для цитирования: Лябина Н.В., Симонова О.И., Широкова И.В., Семикина Е.Л., Маврикиди Е.Ф., Кондрахина И.И., Горинова Ю.В., Керимова В.А. Значение фруктозамина в диагностике нарушений углеводного обмена у детей с муковисцидозом. *Медицинский совет.* 2022;16(1):226–234. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-226-234>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Significance of fructosamine in the diagnosis of carbohydrate metabolism disorders in children with cystic fibrosis

Nadezhda V. Liabina^{1✉}, marusya.1010@mail.ru, Olga I. Simonova^{1,2}, Irina V. Shirokova¹, Elena L. Semikina^{1,2}, Elena F. Mavrikidi¹, Irina I. Kondrakhina¹, Yulia V. Gorinova¹, Vusala A. Kerimova²

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

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

Abstract

Introduction. Cystic fibrosis associated (related) diabetes mellitus (CFDM) is one of the most common severe complications of cystic fibrosis. Today, the issue of the goodness of a single measurement of fasting blood glucose, glycated hemoglobin and fructosamine to assess the degree of carbohydrate metabolism disorders in children with cystic fibrosis is a subject of debate. The gold standard for diagnosing carbohydrate metabolism disorders (impaired fasting glycemia, various pre-diabetic conditions, diabetes mellitus) is the oral glucose tolerance test. Data about the diagnostic value of fructosamine for predicting CFDM aren't dispositive. No credible studies of fructosamine in children with cystic fibrosis have been found in the Russian medical literature.

Aim. To determine the diagnostic informative value of the blood fructosamine and other single-measured glycemic marker levels in the early diagnosis of carbohydrate metabolism disorders at the pre-diabetes stage in children with cystic fibrosis.

Materials and methods. The results of laboratory tests and instrumental examinations of 87 children with cystic fibrosis aged 5–18 years were reviewed. A cross-sectional study of fructosamine, fasting blood sugar and glycated hemoglobin level (some patients underwent an oral glucose tolerance test), and liver fibroelastometry were also performed.

Results and discussion. An increase in the fructosamine level was observed, which indicates a possible CFDM in children ($p = 0.049$): CFDM is highly likely, if the level of fructosamine is $\geq 255.5 \mu\text{mol/L}$ (reference ranges for children are $272–285 \mu\text{mol/L}$; sensitivity = 57.1%, specificity = 85.2%). It has been found that children with cystic fibrosis and liver cirrhosis have increased fructosamine levels: cut-off = $253.0 \mu\text{mol/L}$ ($\text{Sn} = 70.0\%$, $\text{Sp} = 85.2\%$).

Conclusion. The fructosamine level, a single determination of fasting blood glucose and glycated hemoglobin are not informative markers for the diagnosis of pre-diabetic conditions in cystic fibrosis in children. It is important to bear in mind that concomitant liver cirrhosis can affect the fructosamine levels. CFDM can be diagnosed at the lower fructosamine level, despite the generally accepted ranges.

Keywords: cystic fibrosis, children, fructosamine, carbohydrate metabolism disorders, cystic fibrosis-associated (related) diabetes mellitus, oral glucose tolerance test

For citation: Liabina N.V., Simonova O.I., Shirokova I.V., Semikina E.L., Mavrikidi E.F., Kondrakhina I.I., Gorinova Yu.V., Kerimova V.A. Significance of fructosamine in the diagnosis of carbohydrate metabolism disorders in children with cystic fibrosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(1):226–234. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-226-234>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) – это одно из самых частых орфанных наследственных заболеваний. Средняя продолжительность жизни больных МВ в России составляет $13,2 \pm 9,8$ лет, в 50-е годы XX в. эти пациенты не доживали до 10-летнего возраста [1, 2]. Современная многофункциональная помощь увеличила ожидаемую продолжительность жизни до 44 лет [3]. С увеличением выживаемости пациентов с МВ были выявлены различные сопутствующие заболевания, среди которых одним из наиболее распространенных является муковисцидоз-ассоциированный (зависимый) сахарный диабет (МЗСД) [4, 5]. Среди взрослого населения он встречается у 40–50% больных, среди подростков – у 10–20%, среди детей до 10-ти лет – у 1–2% [6–8]. В России нарушения углеводного обмена при муковисцидозе встречаются у 45% пациентов, из них МЗСД составляет 20,9% [9].

МЗСД обычно предшествуют преддиабетические состояния, в т. ч. нарушение гликемии натощак (НГН), неопределенная гликемия (indeterminate glycemia (INDET)) и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) [4, 5, 10]. Согласно российским Клиническим рекомендациям по ведению взрослых и детей с кистозным фиброзом, опубликованным в 2021 г., и данным Американской диабетической ассоциации, диагностическим скринингом углеводного обмена является 2-часовой оральный глюкозотолерантный тест, который рекомендуется ежегодно проводить детям, начиная с 10-летнего возраста, а в некоторых случаях по показаниям тест может проводиться и в более раннем возрасте [11, 12] (табл. 1).

В настоящее время остается спорным использование однократно измеренного уровня глюкозы плазмы крови натощак для выявления преддиабетических состояний при муковисцидозе. В большинстве исследований отмечается, что глюкоза плазмы натощак существенно не отличается между пациентами с муковисцидозом при INDET или НТГ [13–15]. Также остается дискуссионным вопрос о доказательности уровня гликированного гемоглобина

(HbA1c) в качестве дополнительного теста для прогнозирования нарушений углеводного обмена (НУО) при муковисцидозе. Корреляция этого показателя с толерантностью к глюкозе у пациентов с муковисцидозом относительно слабая. Причины этого явления могут быть следующими: недостаточная продолжительность транзитной постпрандиальной гипергликемии, связанной с муковисцидозом, которая часто ограничивается ранней фазой секреции инсулина; изменение гликирования гемоглобина вследствие гипоксии; нарушение синтеза гемоглобина при дефиците железа; повышенное разрушение или сокращение длительности циркуляции эритроцитов в условиях хронического воспаления [4, 5, 14–16].

Для диагностики и контроля сахарного диабета, который не ассоциирован с МВ, необходимо определить кон-

● **Таблица.** Диагностические критерии углеводного обмена, применяемые для оценки орального глюкозотолерантного теста

● **Table.** Diagnostic criteria for carbohydrate metabolism to assess the oral glucose tolerance test

Категория	Показатели гликемии венозной крови натощак, ммоль/л	Промежуточные показатели гликемии венозной крови, ммоль/л	Показатели гликемии венозной через 2 ч, ммоль/л
Норма	$>3,5$ и $<6,1$	$<11,1$	$<7,8$
Нарушение гликемии натощак (НГН)	$\geq 6,1$ и $<7,0$	$<11,1$	$<7,8$
Неопределенная гликемия (INDET)	$>3,5$ и $<7,0$	$\geq 11,1$	$<7,8$
Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ)	$<7,0$	–	$\geq 7,8$ и $<11,1$
Муковисцидоз-ассоциированный (зависимый) сахарный диабет	$<7,0$ $\geq 7,0$ $\geq 7,0^*$	–	$\geq 11,1$ тест не проводится

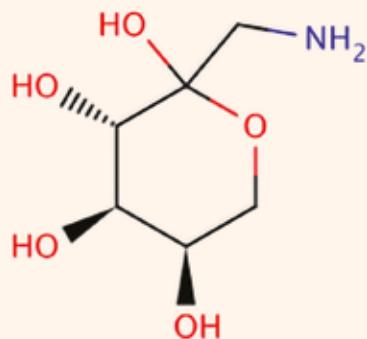
* при проведении 2 и более измерений уровня глюкозы плазмы крови натощак ($\geq 7,0$)

центрацию фруктозамина [17, 18]. Фруктозамин представляет собой амин сахара из фруктозы (гликозилированный белок, рус., – Glycated Serum Protein, Glycated Albumin, англ.) – продукт гликозилирования (взаимодействия) глюкозы с белками плазмы крови (единицы измерения – мкмоль/л или ммоль/л). Фруктозамины являются продуктами неферментативного связывания плазменных белков (альбумины и глобулины) с глюкозой, т. е. «неферментативной конденсации» глюкозы с аминами, в т. ч. со свободными аминогруппами аминокислот, которые входят в состав белков. Степень гликирования зависит от концентрации глюкозы в крови и длительности периода полураспада белков и не зависит от приема пищи. В клинической лаборатории используют колориметрический метод измерения фруктозамина. Химическая формула: $R-COCH_2NHR$ [19] (рис. 1).

Известно, что более 60% всех белков, которые реагируют с глюкозой, представлены альбуминами. С учетом того, что длительность нахождения альбумина в кровотоке в среднем составляет 20 дней (2–3 нед.), показатель концентрации фруктозамина отражает содержание глюкозы (транзиторное или постоянное) в крови в течение этого периода. Нормальный диапазон концентрации фруктозамина для взрослых составляет 200–285 мкмоль/л, удовлетворительная компенсация диабета характеризуется диапазоном 286–320 мкмоль/л, показатели в диапазоне 321–370 мкмоль/л характеризуют субкомпенсированный диабет, декомпенсации диабета соответствует уровень более 370 мкмоль/л [20]. Референсные значения у детей варьируются в зависимости от возраста: до 4 лет нормальный уровень фруктозамина составляет 144–242 мкмоль/л, в возрасте 4–14 лет – 195–271 мкмоль/л.

С учетом того, что средняя длительность жизни эритроцитов составляет 90–120 дней, определение уровня гликированного гемоглобина отражает средний уровень глюкозы крови за достаточно длительный период, в определенной степени нивелируя краткосрочные колебания гликемии. Важно отметить, что при гемолитической анемии или при значительной кровопотере по причине утраты эритроцитов тест на гликированный гемоглобин не будет достоверным. В таких ситуациях определение концентрации фруктозамина является более надежным и точным.

- **Рисунок 1.** Структурная формула фруктозамина
- **Figure 1.** Fructosamine structural formula



Есть ряд заболеваний, кроме сахарного диабета, при которых уровень фруктозамина может быть повышен: острая фаза воспалительного процесса, почечная недостаточность, гипотиреоз, миелома, новообразования в головном мозге. Следует отметить, что в ряде исследований отмечается повышение фруктозамина у пациентов с циррозом печени, который не ассоциирован с МВ [21, 22].

Снижение концентрации фруктозамина в основном может быть связано с повышенной потерей белка в результате основного заболевания. В таких случаях регистрируются существенные различия уровня фруктозамина и глюкозы. Концентрация фруктозамина временно понижается также при приеме препаратов, содержащих витамин С, постоянно уровень белка может быть снижен при гипертиреозе, диабетической нефропатии, нефротическом синдроме.

Согласно данным, полученным G.Y. Lam et al. при обследовании 20 пациентов с МВ в возрасте 20–72 лет, фракционный (сывороточный) фруктозамин (соотношение фруктозамина и общего белка) коррелировал с результатами орального глюкозотолерантного теста [23]. K.L. Tommerdahl et al. обследовали пациентов в подростковом возрасте (10–18 лет), однако фруктозамин демонстрирует низкую диагностическую точность для идентификации МЗСД по оральному глюкозотолерантному тесту [24]. В ряде исследований также получены противоречивые результаты, в связи с чем фруктозамин на данный момент имеет неоднозначную ценность для прогнозирования МЗСД [24–26]. Достоверные данные исследования фруктозамина у детей с муковисцидозом в российской медицинской литературе не обнаружены.

Цель работы – определить диагностическую информативность уровня фруктозамина в крови и других однократно определенных гликемических маркеров в ранней диагностике нарушений углеводного обмена на стадии преддиабета у детей с муковисцидозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 87 детей в возрасте 5–18 лет с подтвержденным муковисцидозом (Me = 13,3 [8,7; 16,0]). Среди пациентов насчитывалось 56 девочек (64,37%) и 31 мальчик (35,63%), которые наблюдались в пульмонологическом отделении Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (НМИЦ здоровья детей) в период с 2020 по 2022 гг. Все больные были вне обострения основного заболевания и имели смешанную (легочно-кишечную) форму МВ и различную степень тяжести болезни: 62 пациента средней степени тяжести (76,54%) и 19 больных с тяжелым течением заболевания (23,46%). Во время госпитализации пациенты получали базисную терапию: ферментотерапию, антибактериальную терапию, муколитическую терапию, кинезитерапию. Все участники или их законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании.

ОГТТ был проведен 51 пациенту. Показатели глюкозы плазмы были определены в 5 точках: натощак, через 30,

60, 90, 120 мин после употребления глюкозы в дозировке 1,75 г на 1 кг массы тела, но не более 75 грамм. Лабораторные исследования проводились сотрудниками клинико-диагностической лаборатории НМИЦ здоровья детей (руководитель – Семикина Е.Л., д.м.н.). Биохимические показатели крови определялись с помощью автоматизированного биохимического анализатора AU680 (Beckman Coulter, США), концентрация гликированного гемоглобина и фруктозамина вычислялась при помощи автоматизированного иммунохимического анализатора Cobas e411 (Roche, Швейцария).

Для выявления нарушений углеводного обмена оценивались однократно глюкоза крови натощак, гликированный гемоглобин (HbA1c), являющийся интегральным показателем гликемии за период около 12 нед., фруктозамин, являющийся, как и HbA1c, гликированным продуктом, однако, как указано выше, отображающий значения гликемии за 3 нед. [27, 28]. Эти биомаркеры были взяты у всех исследуемых натощак (у 51 пациента – перед проведением ОГТТ). Сывороточный фруктозамин рассчитывался по формуле «фруктозамин / общий белок», как было описано ранее в недавнем исследовании G.Y. Lam et al. [23].

Детям ($n = 64$) для исключения цирроза печени и оценки наличия и степени фиброзных изменений была проведена фиброэластография печени (Кулебина Е.А., к.м.н.) на аппарате FibroScan 502 (Echosens, Франция) с оценкой по шкале METAVIR (F0–F4), где F0 – отсутствие фиброза, а F4 – цирроз [29].

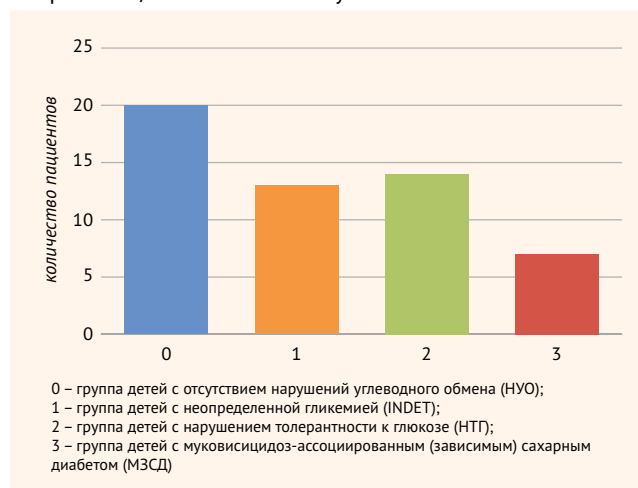
Все полученные данные были обработаны с помощью статистических программ Statistica 6.0, IBM SPSS Statistics 26 и Microsoft Excel 2010. Для оценки прогностической значимости исследуемых показателей проводился ROC-анализ, а для выявления связей между показателями – корреляционный анализ. Для сравнения групп использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты представлены в следующем виде: медиана (нижний и верхний квартили) – Me ($Q_{0,25} - Q_{0,75}$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди детей с муковисцидозом, которым был проведен ОГТТ ($n = 51$), выявлен 31 пациент с нарушениями углеводного обмена (60,78%). Средний возраст детей составил 12 лет, 10 пациентов были младше 10 лет (19,6%). У 4 детей (7,84%) на основании проведения ОГТТ был установлен диагноз МЗСД, 14 детей имели НТГ (27,45%), 13 пациентов – INDET (25,49%), НГН выявлено не было, а 20 пациентов не имели НУО (39,22%). На основании этих результатов дети были разделены на 4 группы для выявления достоверных различий анализируемых показателей, где 0 – отсутствие НУО, 1 – INDET, 2 – НТГ, 3 – МЗСД, в эту группу дополнительно были включены 3 пациента с ранее установленным МЗСД, компенсированным по углеводному обмену (рис. 2).

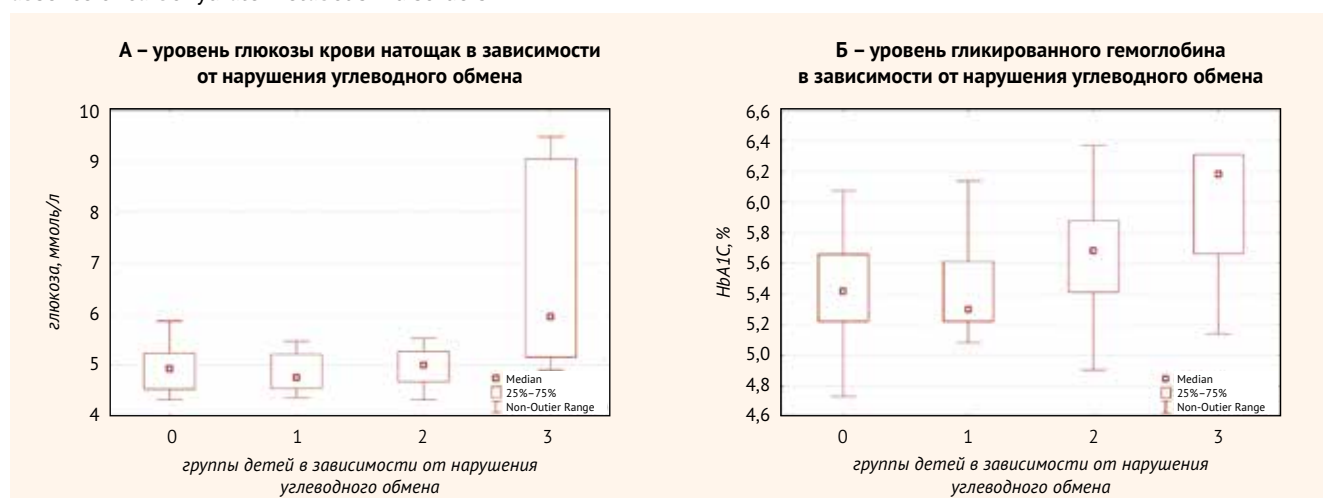
У всех пациентов с отсутствием МЗСД были выявлены нормальные показатели гликемии натощак ($4,99 \pm 0,37$ ммоль/л) и HbA1C ($5,5 \pm 0,33\%$) при однократном

● **Рисунок 2.** Распределение пациентов по группам в зависимости от нарушения углеводного обмена или его отсутствия
● **Figure 2.** Distribution of patients into groups depending on the presence/absence of carbohydrate metabolism disorders



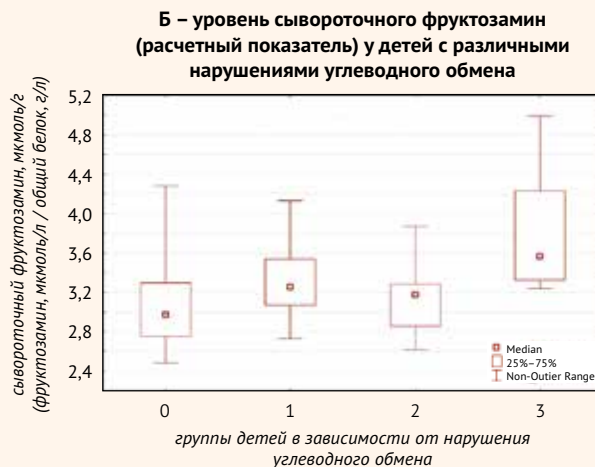
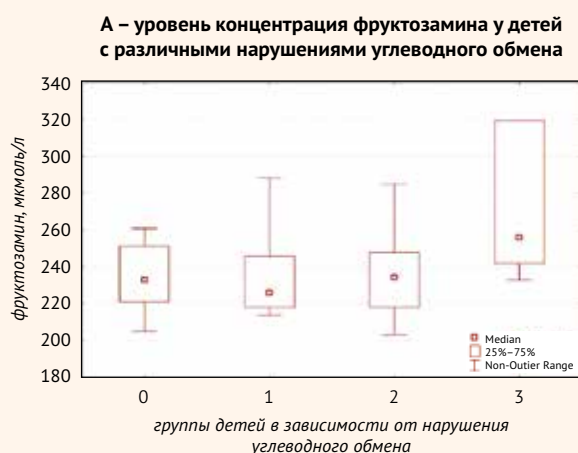
● **Рисунок 3.** Уровни глюкозы крови натощак (А) и гликированного гемоглобина (Б) в группах детей в зависимости от нарушения углеводного обмена или его отсутствия

● **Figure 3.** Levels of fasting blood glucose (A) and glycated hemoglobin (B) in groups of children, depending on the presence/absence of carbohydrate metabolism disorders



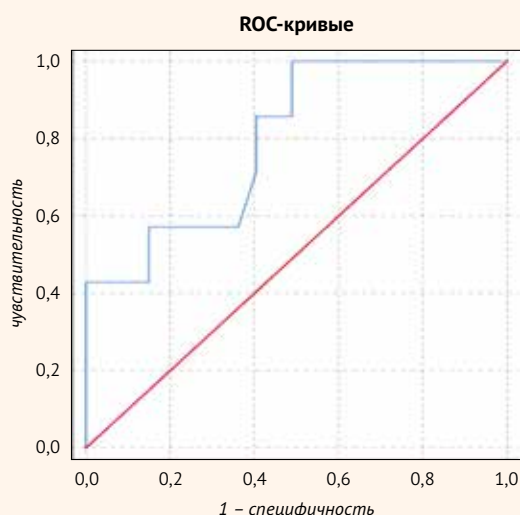
● **Рисунок 4.** Уровни фруктозамина (А) и сывороточного фруктозамина (Б) в группах детей в зависимости от нарушения углеводного обмена или его отсутствия

● **Figure 4.** Levels of fructosamine (A) and serum fructosamine (B) in the children groups depending on the presence/absence of carbohydrate metabolism disorders



● **Рисунок 5.** ROC-кривая разделительной модели «МЗСД – отсутствие диабета» по уровню фруктозамина

● **Figure 5.** ROC-curve of CFDM–No Diabetes splitting model by fructosamine levels



измерении. Достоверность различий однократно определенного уровня глюкозы крови натощак и гликированного гемоглобина не выявлена в группах детей с отсутствием НУО и преддиабетическими состояниями (INDET, НТГ), в которых эти показатели были в пределах нормальных значений. Однако они были достоверно выше в 3-й группе детей с МЗСД, в которой уровень глюкозы крови натощак составил 5,96 [5,16; 9,04] ммоль/л, а гликированного гемоглобина – 6,18% [5,66; 6,31] ($p = 0,023$, $p = 0,017$ соответственно) (рис. 3).

Аналогично уровень фруктозамина, а также расчетного показателя сывороточного фруктозамина (отношение уровня фруктозамина к общему белку крови) достоверно были выше в 3-й группе детей с МЗСД: $Me = 256$ [242; 319] мкмоль/л и $Me = 3,56$ [3,33; 4,23] мкмоль/г ($p = 0,049$, $p = 0,008$ соответственно). Отличий при сравнении детей с разными преддиабетическими состояниями и отсутствием НУО не было обнаружено (рис. 4).

ROC-анализ показал хорошее качество разделительной модели для МЗСД и отсутствия диабета по показателю фруктозамина, где площадь под ROC-кривой (AUC) состави-

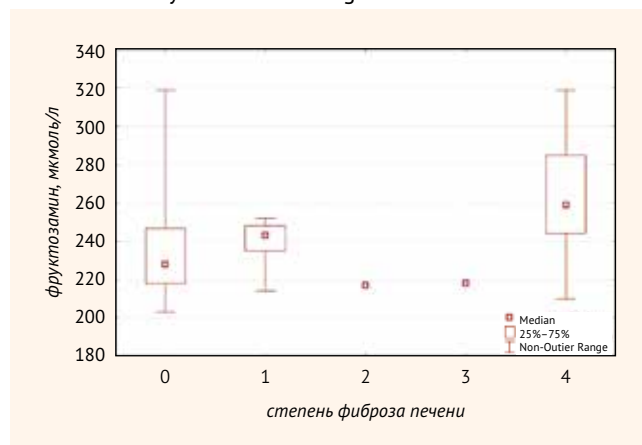
● **Рисунок 6.** Корреляция фруктозамина и гликированного гемоглобина (А), и уровня глюкозы крови (Б) натощак

● **Figure 6.** Correlation of the levels of fructosamine and glycated hemoglobin (A) with fasting blood glucose level (B)



● **Рисунок 7.** Уровни фруктозамина при различных показателях фиброэластометрии печени по шкале METAVIR

● **Figure 7.** Fructosamine levels in various liver fibroelastometry values according to the METAVIR scale



ла 0,796, уровень «cut-off» фруктозамина, выше которого вероятен МЗСД, составил 255,5 мкмоль/л (чувствительность (Sn) – 57,1%, специфичность (Sp) – 85,2%) (рис. 5).

При проведении корреляционного анализа была выявлена достоверная, но слабая прямая связь концентрации фруктозамина с уровнями гликированного гемоглобина и глюкозы крови натощак ($r = 0,34$, $p = 0,001$ и $r = 0,56$, $p = 0,000$ соответственно) (рис. 6).

Кроме того, выявлено, что при циррозе печени (оценка F4 по шкале METAVIR согласно данным фиброэластографии) у детей с МВ ($n = 10$), уровень фруктозамина достоверно выше – $Me = 259$ [244; 285] мкмоль/л ($p = 0,013$) (рис. 7), однако для показателей гликированного гемоглобина и глюкозы крови натощак подобных различий выявлено не было (рис. 8).

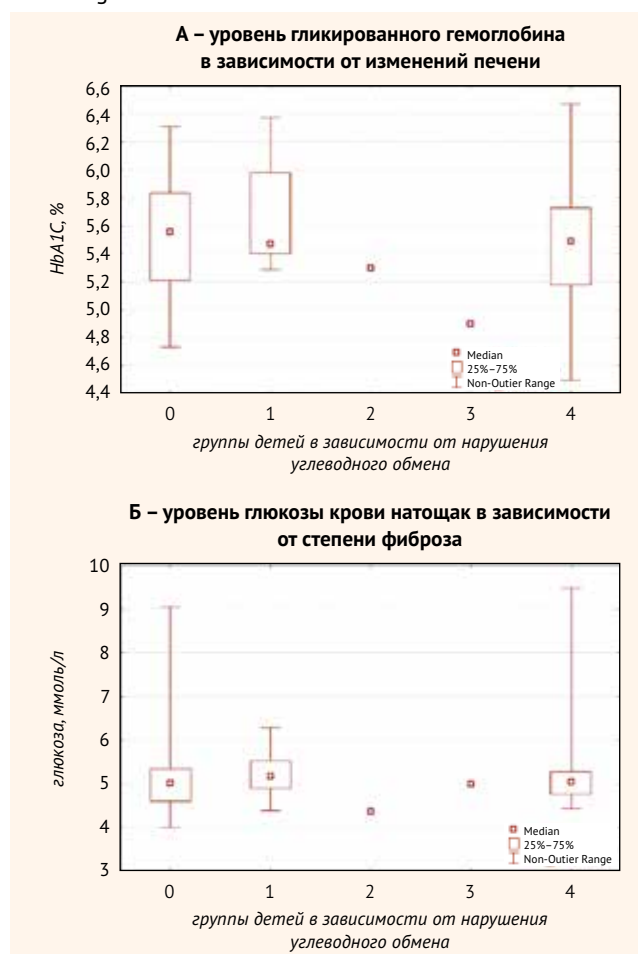
При проведении ROC-анализа было получено хорошее качество разделительной модели для состояний «цирроз печени–отсутствию цирроза» для концентрации фруктозамина, где площадь под ROC-кривой (AUC) = 0,771, «cut-off» уровня фруктозамина составил 253,0 мкмоль/л (Sn – 70,0%, Sp – 85,2%) (рис. 9).

Среди обследованных детей при одновременном анализе распространенности различных НУО и изменений в печени было выявлено следующее: у большинства пациентов отсутствовал фиброз печени (66%), фиброз с оценкой F1 выявлен у 16%, фиброз с оценками F2 и F3 – у 2% детей в обоих случаях, у 16% больных выявлен цирроз печени с оценкой F4 по результатам фиброэластометрии. При этом в группе детей с циррозом печени был только 1 пациент с МЗСД (рис. 10).

Кроме того, цирроз печени был более распространен в 1-й группе детей с INDET (31% от общего количества детей с этим видом НУО) и во 2-й группе детей с НТГ (21%), а в группах детей с МЗСД и отсутствием НУО заболевание встречалось реже (14% и 5% соответственно) (рис. 11). Следовательно, повышение фруктозамина в крови обследованных пациентов может наблюдаться по причине наличия цирроза печени и МЗСД, независимо друг от друга.

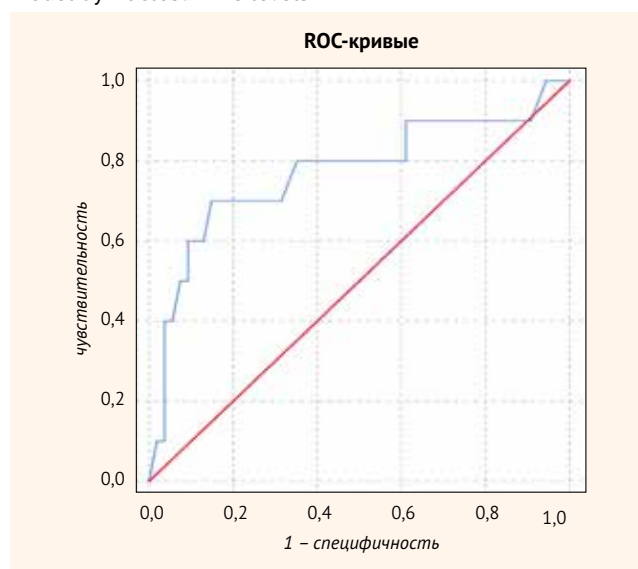
● **Рисунок 8.** Уровни гликированного гемоглобина (А) и глюкозы крови натощак (Б) при различных показателях фиброэластометрии печени по шкале METAVIR

● **Figure 8.** Levels of glyated hemoglobin (A) and fasting blood glucose (B) in various liver fibroelastometry values according to the METAVIR scale



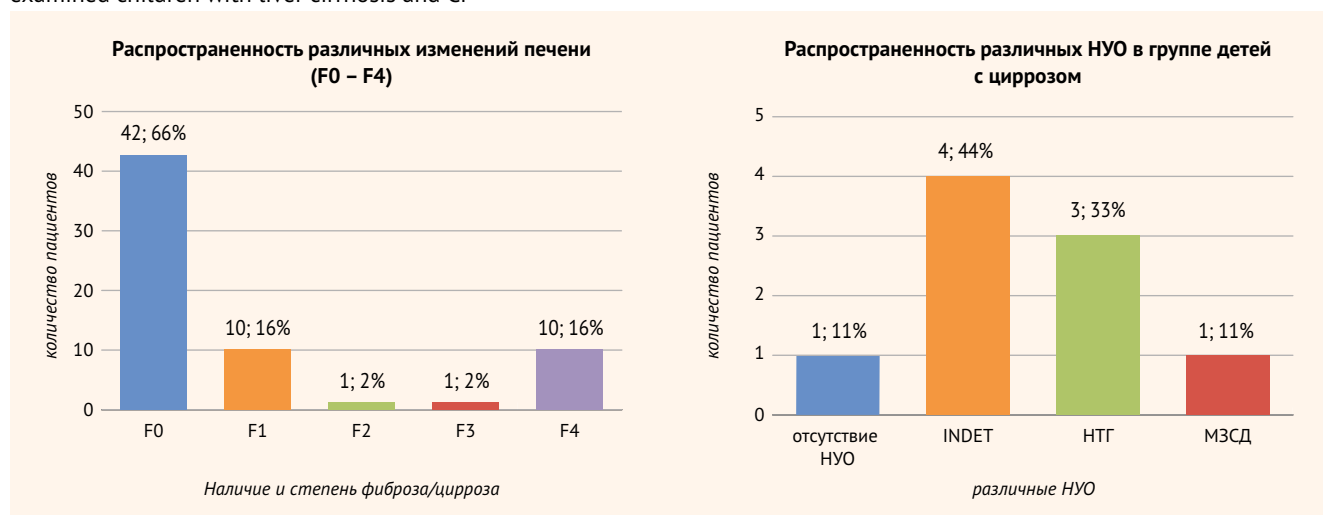
● **Рисунок 9.** ROC-кривая разделительной модели «цирроз печени–отсутствию цирроза» по уровню фруктозамина

● **Figure 9.** ROC-curve of Liver Cirrhosis–No Cirrhosis splitting model by fructosamine levels



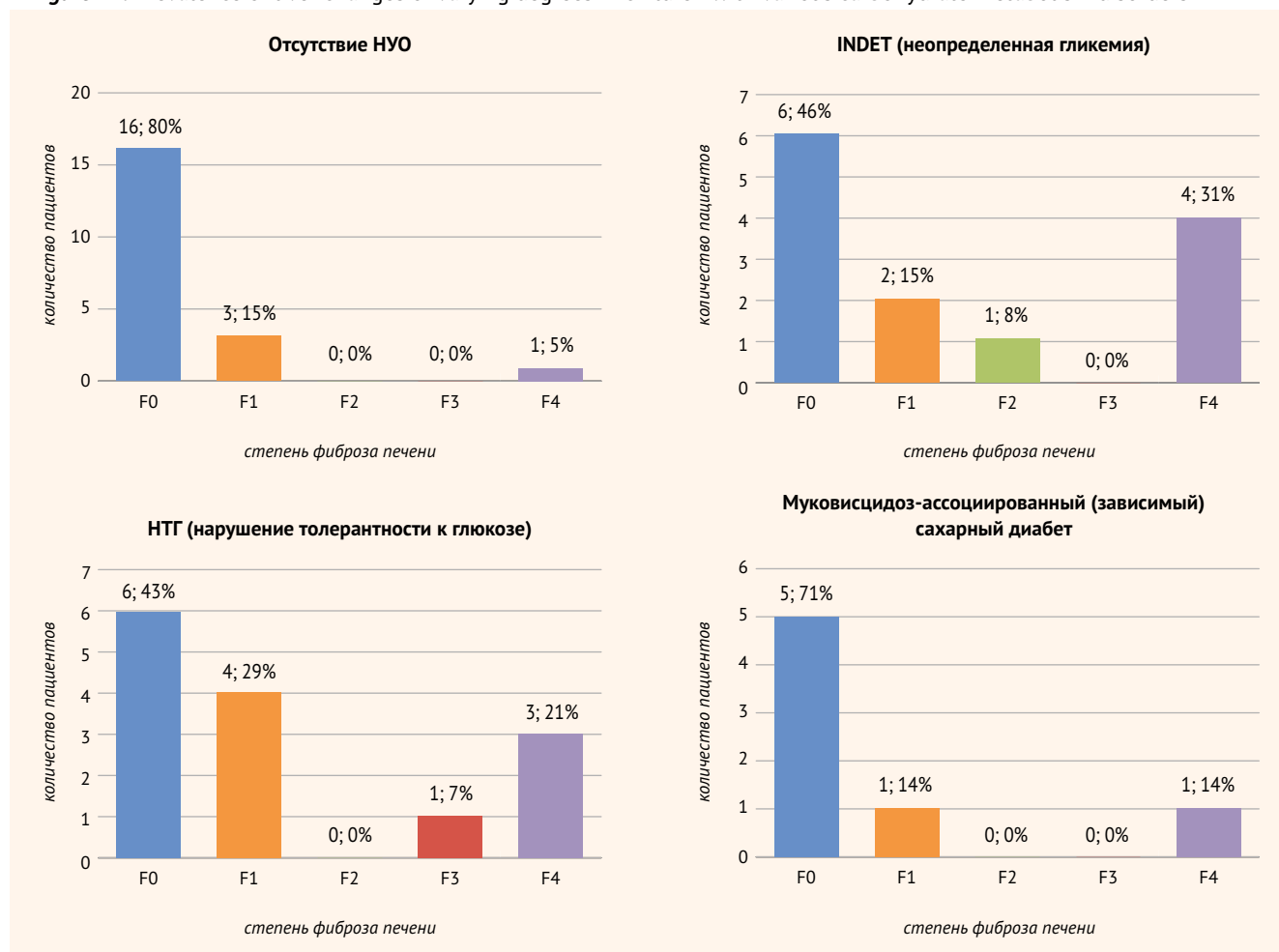
● **Рисунок 10.** Распространенность фибротических изменений печени у обследованных пациентов (А) и распространенность различных НУО (Б) среди обследованных детей с циррозом печени и МВ

● **Figure 10.** Prevalence of liver fibrotic changes in the examined patients (A) and prevalence of various CMD (B) among the examined children with liver cirrhosis and CF



● **Рисунок 11.** Распространенность изменений печени различной степени у детей с различными нарушениями углеводного обмена

● **Figure 11.** Prevalence of liver changes of varying degrees in children with various carbohydrate metabolism disorders



ВЫВОДЫ

1. Однократное определение концентрации глюкозы в сыворотке крови натощак и гликированного гемоглобина не является чувствительным диагностическим критерием для оценки углеводного обмена на преддиабетной стадии у детей с муковисцидозом.

2. Концентрация фруктозамина достоверно не отличается у детей с отсутствием НУО и преддиабетическими состояниями (INDET, НТГ). Повышение этого показателя свидетельствует о возможном МЗСД у детей ($p = 0,049$).

3. При общепринятых нормах концентрации фруктозамина до 271–285 мкмоль/л у детей 4–18 лет нами было установлено, что при уровне фруктозамина $\geq 255,5$ мкмоль/л следует исключать МЗСД ($Sn = 57,1\%$, $Sp = 85,2\%$).

4. Особую группу составляют дети с муковисцидозом и циррозом печени, у которых отмечаются повышенные показатели фруктозамина, где «cut-off» = 253,0 мкмоль/л ($Sn = 70,0\%$, $Sp = 85,2\%$).

Поступила / Received 02.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2022

Принята в печать / Accepted 18.02.2022

Список литературы / References

1. Малолетникова И.М., Зарянкина А.И., Абдуллина Ю.Ю. Причины поздней диагностики муковисцидоза. *Проблемы здоровья и экологии*. 2016;4(50):93–95. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2016-13-4-20>.
2. Maloletnikova I.M., Zaryankina A.I., Abdullina Yu.Yu. Reasons for late diagnosis of cystic fibrosis. *Health and Ecology Issues*. 2016;4(50):93–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2016-13-4-20>.
3. Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старина М.А., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Ашерова И.К. (ред.) *Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год*. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2021. 68 с. Режим доступа: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf.
4. Kashirskaya N.Yu., Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A., Starina M.A., Voronkova A.YU., Amelina E.L., Asherova I.K. (eds.). *Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2019 year*. Moscow: MEDPRACTICE-M; 2021. 68 p. (In Russ.) Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf.
5. Keogh R.H., Szczesniak R., Taylor-Robinson D., Bilton D. Up-to-date and projected estimates of survival for people with cystic fibrosis using baseline characteristics: A longitudinal study using UK patient registry data. *J Cystic Fibros*. 2018;17(2):218–227. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.11.019>.
6. Moran A., Pillay K., Becker D., Granados A., Hameed S., Acerini C.L. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:64–74. <https://doi.org/10.1111/pedi.12732>.
7. Kayani K., Mohammed R., Mohiaddin H. Cystic fibrosis-related diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:20. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00020>.
8. Moran A., Brunzell C., Cohen R.C., Katz M., Marshall B.C., Onady G. et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2697–2708. <https://doi.org/10.2337/dc10-1768>.
9. Olesen H.V., Drevinek P., Gulmans V.A., Hatziaorou E., Jung A., Mei-Zahav M. et al. Cystic fibrosis related diabetes in Europe: Prevalence, risk factors and outcome. *J Cyst Fibros*. 2020;19(2):321–327. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.10.009>.
10. Iafusco F., Maione G., Rosanio F.M., Mozzillo E., Franzese A., Tinto N. Cystic Fibrosis-Related Diabetes (CFRD): Overview of Associated Genetic Factors. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3):572. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030572>.
11. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. (ред.) *Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия»*. 2-е изд. М.: Компания БОРГЕС; 2019. 356 с. Режим доступа: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus_2019.pdf.
12. Kondratyeva E.I., Kashirskaya N.YU., Kapranov N.I. (eds.) *National consensus "Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy"*. 2nd ed. Moscow: Company BORGES; 2019. 356 p. (In Russ.) Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus_2019.pdf.
13. Iwanicki C., Logomarsino J.V. Impaired glucose tolerance, body mass index and respiratory function in patients with cystic fibrosis: A systematic review. *Clin Respir J*. 2019;13(6):341–354. <https://doi.org/10.1111/crj.13019>.
14. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., Авдеев С.Н., Полевиченко Е.В., Белевский А.С. и др. *Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации: (Е84)*. 2021. М.; 2021. 225 с. Режим доступа: <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf>.
15. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Kutsev S.I., Avdeev S.N., Polevichenko E.V., Belevskiy A.S. et al. *Cystic fibrosis (cystic fibrosis): clinical guidelines: (E84)*. 2021. Moscow; 2021. 225 p. (In Russ.) Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf>.
16. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabet Care*. 2010;33(1 Suppl):S62–S69. <https://doi.org/10.2337/dc10-S062>.
17. Mohan K., Miller H., Dyce P., Grainger R., Hughes R., Vora J. et al. Mechanisms of glucose intolerance in cystic fibrosis. *Diabet Med*. 2009;26(6):582–588. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02738.x>.
18. Lavie M., Fisher D., Vilozni D., Forschmidt R., Sarouk I., Kanety H. et al. Glucose intolerance in cystic fibrosis as a determinant of pulmonary function and clinical status. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;110(3):276–284. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.10.007>.
19. Ode K.L., Frohnert B., Laguna T., Phillips J., Holme B., Regelman W. et al. Oral glucose tolerance testing in children with cystic fibrosis. *Pediatr Diabetes*. 2010;11(7):487–492. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00632.x>.
20. Bridges N., Rowe R., Holt R.I.G. Unique challenges of cystic fibrosis-related diabetes. *Diabet Med*. 2018. <https://doi.org/10.1111/dme.13652>.
21. Kohzuma T., Tao X., Koga M. Glycated albumin as biomarker: Evidence and its outcomes. *J Diabetes Complications*. 2021;35(11):108040. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2021.108040>.
22. Гаспарян Э.Г., Нерсисян С.Л., Волкова Е.Л., Крючкова З.В., Нассур С., Кузьмина М.М., Жучихина А.Л. Определение фруктозамина в ранней диагностике нарушений углеводного обмена. *Проблемы эндокринологии*. 1994;40(6):17–18. Режим доступа: <https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/12184/9317>.
23. Gasparyan E.G., Nersisyan S.A., Volkova Y.L., Kryuchkova Z.V., Nassur S., Kuzmina M.M., Zhuchikhina A.L. Fructosamine measurements in the early diagnosis of disordered carbohydrate metabolism. *Problemy Endokrinologii*. 1994;40(6):17–18. (In Russ.) Available at: <https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/12184/9317>.
24. Николаев А.Я. *Биологическая химия*. 3-е изд. М.: МИА; 2004. 566 с. Режим доступа: <http://www.vixri.ru/?p=5016>.
25. Nikolaev A.Ya. *Biological chemistry*. 3rd ed. Moscow: MIA; 2004. 566 p. (In Russ.) Available at: <http://www.vixri.ru/?p=5016>.
26. Кикшун А.А. *Руководство по лабораторным методам диагностики*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 760 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970431023.html>.
27. Kikshun A.A. *Guide to laboratory diagnostic methods*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 760 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970431023.html>.
28. Lahousen T., Hegenbarth K., Ille R., Lipp R.-W., Krause R., Little R.-R., Schneld W.-J. Determination of glycated hemoglobin in patients with advanced liver disease. *World J Gastroenterol*. 2004;10(15):2284–2286. <https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i15.2284>.
29. Constanti C., Simo J.M., Joven J., Camps J. Serum fructosamine concentration in patients with nephrotic syndrome and with cirrhosis of the liver: the influence of hypoalbuminaemia and hypergammaglobulinaemia. *Ann Clin Biochem*. 1992;29(Pt. 4):437–442. <https://doi.org/10.1177/000456329202900412>.
30. Lam G.Y., Doll-Shankaruk M., Dayton J., Rodriguez-Capote K., Higgins T.N., Thomas D. et al. The use of fructosamine in cystic fibrosis-related diabetes (CFRD) screening. *J Cyst Fibros*. 2018;17(1):121–124. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.05.010>.
31. Tommerdahl K.L., Brinton J.T., Vigers T., Nadeau K.J., Zeitler P.S., Chan C.L. Screening for cystic fibrosis-related diabetes and prediabetes: Evaluating 1,5-anhydroglucitol, fructosamine, glycated albumin, and hemoglobin A1c. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(8):1080–1086. <https://doi.org/10.1111/pedi.12914>.
32. Goudbot A., Hammana I., Potvin S., Mainville D., Rakel A., Berthiaume Y. et al. No relationship between mean plasma glucose and glycated haemoglobin in patients with cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Metab*. 2008;34(6):568–573. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2008.05.010>.

26. Kinnaird K.E.H., Sauerwein T.J. Lack of correlation between 1,5-anhydroglucitol assay and oral glucose tolerance test in patients with cystic fibrosis. *Endocr Pract.* 2010;16(2):167–170. <https://doi.org/10.4158/EP09149.OR>.
27. Rewers M.J., Pollay K., de Beaufort C., Craig M.E., Hanas R., Acerini C.L. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2014;15(20 Suppl.):102–114. <https://doi.org/10.1111/pedi.12190>.
28. Бирюкова Е.В. Роль гликированного гемоглобина в диагностике и улучшении прогноза сахарного диабета. *Медицинский совет.* 2017;(3):48–53. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-3-48-53>.
29. Biryukova E.V. The role of glycated hemoglobin in the diagnosis and improved prognosis of diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet.* 2017;(3):48–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-3-48-53>.
30. Pradhan F., Ladak F., Tracey J., Crotty P., Myers R.P. Feasibility and reliability of the FibroScan S₂ (pediatric) probe compared with the M probe for liver stiffness measurement in small adults with chronic liver disease. *Ann Hepatol.* 2013;12(1):100–107. [https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)31391-2](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31391-2).

Информация об авторах:

Лябина Надежда Вадимовна, врач-педиатр пульмонологического отделения, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4366-4467>; marusya.1010@mail.ru

Симонова Ольга Игоревна, д.м.н., заведующая пульмонологическим отделением, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <http://orcid.org/0000-0002-2367-9920>; oisimonova@mail.ru

Широкова Ирина Васильевна, к.м.н., врач-эндокринолог консультативного отделения, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1556-5584>; irvash@list.ru

Семикина Елена Леонидовна, д.м.н., главный научный сотрудник, заведующая лабораторным отделом, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии, врач клинической лабораторной диагностики, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8923-4652>; semikinaelena@yandex.ru

Маврикиди Елена Федоровна, врач клинико-диагностической лаборатории с группой экспресс диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-2711-1232>; Mavrikidi.EF@nczd.ru

Кондрахина Ирина Ивановна, врач клинико-диагностической лаборатории с группой экспресс диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954>; matakovax@mail.ru

Горина Юлия Викторовна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории редких и наследственных болезней у детей, врач-пульмонолог, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-3881-3483>; ygorinova@yandex.ru

Керимова Вусала Асиф кызы, врач-ординатор, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3016-2839>; vusala.kerimova.97@mail.ru

Information about the authors:

Nadezhda V. Liabina, Pediatrician, Pulmonology Department, Postgraduate Student, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosov Ave., Moscow, 119926, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4366-4467>; marusya.1010@mail.ru

Olga I. Simonova, Dr. Sci. (Med.), Head of Pulmonology Department, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosov Ave., Moscow, 119926, Russia; Professor of Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <http://orcid.org/0000-0002-2367-9920>; oisimonova@mail.ru

Irina V. Shirokova, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Consulting and Outpatient Department, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosov Ave., Moscow, 119926, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1556-5584>; irvash@list.ru

Elena L. Semikina, Dr. Sci. (Med.), Lead Research Associate, Head of Laboratory Department, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosov Ave., Moscow, 119926, Russia; Professor of Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8923-4652>; semikinaelena@yandex.ru

Elena F. Mavrikidi, Doctor of Clinical Diagnostic Laboratory with Express Diagnostics Group, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosov Ave., Moscow, 119926, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2711-1232>; Mavrikidi.EF@nczd.ru

Irina I. Kondrakhina, Doctor of Clinical Diagnostic Laboratory with Express Diagnostics Group, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosov Ave., Moscow, 119926, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954>; matakovax@mail.ru

Yulia V. Gorinova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Paediatric Rare and Genetic Disorders' Lab, Pulmonologist, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosov Ave., Moscow, 119926, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3881-3483>; ygorinova@yandex.ru

Vusala A. Kerimova, Resident Physician, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3016-2839>; vusala.kerimova.97@mail.ru

Респираторные нарушения у ребенка с множественными пороками развития

Е.М. Толстова^{1✉}, tepec@yandex.ru, Н.С. Зайцева¹, О.В. Зайцева¹, С.Р. Кузина¹, Д.В. Хаспекhov², Е.В. Ефимова², И.В. Турищев², Т.Ю. Беляева²

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

² Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3

Резюме

Множественные пороки развития являются актуальной проблемой в педиатрии. При ассоциации аномалий трахеобронхиального дерева и врожденного порока сердца дыхательные нарушения могут утяжелять состояние пациента как в предоперационном периоде, так и после кардиохирургического вмешательства. Представлен клинический случай пациента с множественными пороками развития с длительно протекавшим и плохо поддававшимся коррекции бронхообструктивным синдромом, сочетающимся с пневмониями и длительной гиповентиляцией. После операции по поводу тетрады Фалло в 3 мес. мальчик длительно нуждался в ИВЛ в связи с двусторонней пневмонией, осложнившейся двусторонним пневмотораксом. В 7 мес. респираторная инфекция с бронхообструктивным синдромом и пневмонией потребовала госпитализации ребенка в отделение реанимации, а после разрешения затяжного процесса мальчик был выписан домой при продолжающейся кислородной поддержке с помощью концентратора кислорода. Причиной дыхательной недостаточности пациента могла быть длительно сохраняющаяся гиповентиляция за счет сужения левого главного бронха и поствоспалительных изменений в результате последовательно перенесенных врожденной пневмонии, послеоперационной ИВЛ ассоциированной пневмонии, осложненной двусторонним пневмотораксом, и повторных аспираций, возникавших на фоне порока развития мягкого неба. В возрасте 1 года 3 мес. ребенку установлен биодеградируемый стент в левый главный бронх. Просвет бронха восстановлен. После установки стента улучшились показатели физического и моторного развития мальчика, респираторные заболевания переносил редко, был единичный эпизод бронхообструктивного синдрома, в кислородной поддержке не нуждался. Таким образом, у пациентов с тетрадой Фалло целесообразна тщательная оценка состояния трахеобронхиального дерева с целью выработки соответствующего плана лечения при выявлении нарушений. Совместная работа врачей – специалистов в различных областях оказания помощи педиатрическим пациентам является основой для благоприятного прогноза в плане полноценного роста и развития пациентов с множественными пороками развития.

Ключевые слова: тетрада Фалло, пневмония, дыхательная недостаточность, стеноз бронха, биодеградируемый стент

Для цитирования: Толстова Е.М., Зайцева Н.С., Зайцева О.В., Кузина С.Р., Хаспекhov Д.В., Ефимова Е.В., Турищев И.В., Беляева Т.Ю. Респираторные нарушения у ребенка с множественными пороками развития. *Медицинский совет*. 2022;16(1):236–242. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-236-242>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Respiratory disorders in a child with multiple malformations

Evgeniya M. Tolstova^{1✉}, tepec@yandex.ru, Nadezhda S. Zaytseva¹, Olga V. Zaytseva¹, Sofya R. Kuzina¹, Dmitry V. Khaspekov², Elena V. Efimova², Ilya V. Turishchev², Tatiana Yu. Belyaeva²

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

² Children's State Hospital of St. Vladimir; 1/3 Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia

Abstract

Concomitant congenital malformations are an actual problem in pediatrics. Association of tracheobronchial tree anomalies and congenital heart disease (CHD) could be the cause of the patient's condition deterioration before and after cardiac surgery. We present a clinical case of a patient with multiple malformations with a long-term and poorly corrected broncho-obstructive syndrome, combined with pneumonia and hypoventilation. After surgery for tetralogy of Fallot at 3 months, the boy needed mechanical ventilation for a long time due to bilateral pneumonia complicated by bilateral pneumothorax. At 7 months, a respiratory infection required hospitalization in the intensive care unit. When pneumonia resolved, the boy was discharged home with continued oxygen support using an oxygen concentrator. The reason for the patient's prolonged respiratory failure could be explained by prolonged hypoventilation due to narrowing of the left main bronchus and consecutive congenital pneumonia, repeated aspirations, and postoperative mechanical ventilation-associated pneumonia with bilateral pneumothorax. At the age of 1 year 3 months in the Department of Thoracic Surgery of St. Vladimir's biodegradable stent in the left main bronchus was installed. The bronchus lumen was restored. The boy did not need oxygen support, and his physical and motor development indicators improved. Thus, in patients with tetrad of Fallot, a thorough assessment of the condition of the tracheobronchial tree

is advisable in order to develop an appropriate treatment plan if needed. The collaboration of specialists in various fields of care for pediatric patients is the basis for a favorable prognosis in terms of the full growth and development of patients with multiple malformations.

Keywords: tetralogy of Fallot, pneumonia, respiratory failure, bronchial stenosis, biodegradable stent

For citation: Tolstova E.M., Zaytseva N.S., Zaytseva O.V., Kuzina S.R., Khaspekov D.V., Efimova E.V., Turishchev I.V., Belyaeva T.Yu. Respiratory disorders in a child with multiple malformations. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(1):236–242. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-236-242>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Врожденные пороки развития являются актуальной проблемой педиатрии, оставаясь второй по частоте причиной младенческой смертности [1]. Порядка 30% всех пороков приходится на долю патологии сердца, которая встречается с частотой 8 случаев на 1 тыс. живорожденных. Совершенствование диагностических алгоритмов, доступность и своевременность хирургической помощи привели к улучшению прогноза у пациентов, однако ряд вопросов требует дальнейших исследований [2]. Одной из сложных диагностических и терапевтических задач является проблема сочетания пороков различных органов и систем. Ассоциация аномалий строения бронхов с другими врожденными структурными нарушениями не является редкостью. Ряд исследователей указывают на сочетание сердечно-сосудистых аномалий с различными вариантами стенозов трахеобронхиального дерева у 2,5–3% пациентов [3]. В случае сочетания аномалии трахеобронхиального дерева и врожденного порока сердца (ВПС) дыхательные нарушения могут утяжелять состояние пациента как в предоперационном периоде, так и после кардиохирургического вмешательства [4]. Существует риск гиподиагностики бронхолегочной патологии у детей с сердечной недостаточностью. В то же время аномалии развития бронхов могут быть симптоматическими, приводить к рецидивирующей пневмонии, кровохарканью, одышке [5]. Важно учитывать возможность нарушения трахеобронхиальной анатомии у пациентов с пороками сердца при необходимости хирургического вмешательства [6].

Мы представляем клинический случай пациента с множественными пороками развития с длительно протекавшим и плохо поддававшимся коррекции бронхообструктивным синдромом, сочетавшимся с пневмониями.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Первая госпитализация пациента в Детскую городскую клиническую больницу святого Владимира (ДГКБ св. Владимира) (Москва) состоялась в возрасте 7 мес. в отделение реанимации в связи с тяжелой дыхательной недостаточностью.

Из анамнеза известно, что ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне токсикоза легкой степени в первом триместре, острой респираторной вирусной инфекции без повышения температуры и отеками

в третьем триместре, от здоровой матери 24 лет. При плановом обследовании в 34 нед. беременности у плода выявлена тетрада Фалло, диагностирована плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития плода (ЗВРП) 3-й степени, хроническая внутриутробная гипоксия. Роды вторые, самостоятельные на сроке 39–40 недель. Околоплодные воды густомекониеальные. Оценка по шкале Апгар 7/7 баллов. Вес при рождении 2080 г (ниже 1 р – 3,24 z), длина 45 см (ниже 1 р – 3 z).

Состояние при рождении расценивалось как тяжелое за счет дыхательной недостаточности, угнетения центральной нервной системы, ВПС, морфофункциональной незрелости, внутриутробной гипотрофии. Первые 5 суток после рождения проводилась неинвазивная вентиляция легких с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (СРАР) в условиях отделения реанимации, затем получал кислород диффузно и быстро перестал нуждаться в кислородной поддержке, был переведен в отделение патологии новорожденных. Домой выписан в 1 мес. с диагнозом «врожденная пневмония, дыхательная недостаточность 1-й степени; ВПС (тетрада Фалло), недостаточность кровообращения 2А стадии; легочная гипертензия; внутриутробная гипоксия, церебральная депрессия; расщелина мягкого неба; неонатальная желтуха на фоне морфофункциональной незрелости; малый размер плода для гестационного возраста (ЗВРП по гипотрофическому типу)».

В 3 мес. на фоне постепенного нарастания недостаточности кровообращения с признаками 2Б стадии, критического состояния по ВПС в Национальном медицинском исследовательском центре сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева (НМИЦ ССХ имени А.Н. Бакулева) ребенку была проведена радикальная коррекция тетрады Фалло с агенезией клапана легочной артерии и умеренным инфундибулярным стенозом, сопутствующим аневризматическим расширением ствола и ветвей легочной артерии. После пластики выводного отдела и ствола легочной артерии ксеноперикардальной заплатой с моностворкой в условиях искусственного кровообращения и гипотермии в послеоперационном периоде ребенок длительно нуждался в респираторной поддержке: искусственная вентиляция легких (ИВЛ) проводилась в течение полутора месяцев. Была диагностирована двусторонняя пневмония, осложнившаяся двусторонним пневмотораксом. В этот период мальчик получил несколько курсов поликомпонентной антибактериальной терапии. По данным компьютерной томографии (КТ) лег-

ких в послеоперационном периоде в 3 мес. 23 дня были выявлены участки повышенной и пониженной воздушности в паренхиме легких, что соответствовало симптому мозаичной перфузии, сегментарные участки консолидации легочной ткани, расцениваемые как поствоспалительные изменения. Визуализировано сужение левого главного бронха между левой легочной артерией (ЛЛА) и нисходящей аортой. Неоднократно консультирован очно и заочно торакальными хирургами.

На фоне проводимой терапии состояние мальчика постепенно улучшилось. При выписке в возрасте 5 мес. 8 дней явления сердечной недостаточности были выражены меньше, признаки дыхательной недостаточности в покое отсутствовали, однако при нагрузке сохранялось умеренное втяжение уступчивых мест грудной клетки с нарастанием частоты дыхания. Вес составлял 4030 г ($< 1\text{ р}; -5,23\text{ з}$).

Следующие 2 мес. мальчик находился дома, чувствовал себя хорошо, сосал сам, не срыгивал, в весе прибавил 2 кг.

В 7 мес. 5 дней после заболевания старшей сестры и матери у ребенка появились респираторные симптомы, потребовавшие госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии. Тяжесть состояния была обусловлена дыхательной недостаточностью 2-й степени на фоне бронхообструктивного синдрома. Подтвержденная рентгенологически правосторонняя верхнедолевая пневмония трактовалась как внебольничная с невозможностью исключить аспирацию у ребенка с расщелиной мягкого неба. Аускультативно определялись сухие и влажные хрипы в легких, выраженная тахикардия. В анализах крови обращали на себя внимание нейтрофильный сдвиг при отсутствии выраженного лейкоцитоза ($L\ 13,4 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтр. 67%, эоз. 2%, баз. 1%, лимф. 22%, мон. 8%, СОЭ 12 мм/ч), минимальное повышение СРБ (6,9 мг/л); уровень прокальцитонина в динамике не был изменен. В мазке со слизистой оболочки ротоглотки обнаружены чувствительный к оцениваемому спектру антибиотиков *Streptococcus pneumoniae* и полирезистентная *Klebsiella pneumoniae*.

Назначенная антибактериальная терапия и стандартное лечение бронхообструктивного синдрома проводились без существенного эффекта. На 7-е сутки пребывания в отделении состояние ухудшилось: появилась фебрильная лихорадка, несмотря на разрешение пневмонии рентгенологически, усилилось беспокойство, выросла дыхательная недостаточность, что потребовало респираторной поддержки. Проведена смена антибактериальной терапии. Лихорадка отмечалась в течение 10 суток.

Следует отметить, что кардиологическое обследование не выявило признаков прогрессирования недостаточности кровообращения, функциональное состояние сердца соответствовало обычным параметрам после перенесенной оперативной коррекции порока сердца.

В связи с сохранявшейся бронхообструкцией проведено дополнительное обследование для исключения атипичной инфекции: в мазках из носа и ротоглотки *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) не выявлены.

Маркеры спектра герпес-вирусных возбудителей (цитомегаловирус, вирусы Эпштейна – Барр, простого герпеса I, II типа, герпеса VI типа) не обнаружены методом ПЦР при исследовании сыворотки крови. Исключено течение туберкулеза: диаскинтест отрицательный.

Отрицательные результаты скрининга новорожденно-го с высокой вероятностью исключали у ребенка муковисцидоз.

Данные анамнеза свидетельствовали против течения бронхолегочной дисплазии: у доношенного ребенка, нуждавшегося в респираторной поддержке щадящими методами лишь в течение 5 суток после рождения, с отсутствием кислородозависимости, этот диагноз не подтверждался. Отсутствие выраженных респираторных нарушений в неонатальном периоде позволило также опровергнуть гипотезы о врожденных дефектах сурфактанта и различных вариантах альвеолярной дисплазии.

Генетическое исследование, направленное на диагностику синдрома Ди Джорджи у мальчика с сочетанием ВПС, расщелины мягкого неба, отсутствием тимуса, не выявило делеции участка длинного плеча 22-й хромосомы. Позже были получены анамнестические данные о нормальном размере тимуса после рождения ребенка.

Длительное течение бактериального процесса требовало оценки иммунологического статуса. Было проведено исследование с количественным анализом кольцевых участков ДНК Т- и В-лимфоцитов – TREC (T-cell receptor excision circles) и KREC (kappa-deleting recombination excision circle) и выявлено снижение в 100 раз уровня TREC ($1,05 \times 10^3$ при норме $1,2\text{--}1,6 \times 10^3$) при нормальных значениях KREC ($1,89 \times 10^4$, норма $1 \times 10^3\text{--}10^5$), что могло быть объяснено последствием тимэктомии, состоявшейся в рамках радикальной оперативной коррекции тетрады Фалло. Выявленная иммунологическая особенность могла влиять на течение воспалительных процессов, но не объясняла истощающую клиническую симптоматику ребенка.

При впервые выполненной на фоне некупирующейся бронхообструкции трахеобронхоскопии (ТБС) было выявлено сужение левого главного бронха в щелевидную форму в передне-заднем направлении на 2/3 просвета. Данные КТ органов грудной клетки, выполненной в 7,5 мес., подтвердили стеноз левого главного бронха, а также выявили изменения, описанные как фиброз 7, 9, 10-го сегмента левого легкого и фиброз 1, 2, 6, 9, 10-го сегмента справа. Остальные отделы паренхимы были неравномерно пневматизированы, определялись участки гиповентиляции в задних отделах легких.

ОБСУЖДЕНИЕ

Длительно сохранявшаяся дыхательная недостаточность определяла тяжесть состояния нашего пациента и требовала расшифровки причины. С одной стороны, его состояние могло быть объяснено распространенным фиброзом легких. Известно, что постинфекционные необратимые изменения легочной ткани – самая частая причина интерстициального поражения легких у детей [7]. Среди возможных причин необратимого изменения

легочной ткани в описываемом нами случае исключался облитерирующий бронхиолит из-за длительного выздоровления от респираторной инфекции с последующим развитием хрипов и одышки [8]. Однако проанализированные вместе данные анамнеза и обследования позволили сделать вывод, что выявленные изменения могут быть связаны с длительной гиповентиляцией за счет сужения левого главного бронха у ребенка и последовательно перенесенными врожденной пневмонией, повторными аспирациями и послеоперационной ИВЛ ассоциированной пневмонией, осложненной двусторонним пневмотораксом с полным коллабированием левого легкого.

В литературе есть данные о повышенной частоте аномалий трахеобронхиального дерева у пациентов с тетрадой Фалло [9, 10]. При варианте порока с агенезией клапана легочной артерии происходит выраженная дилатация центрального легочного русла, что приводит к сдавлению легочными сосудами рядом расположенных структур, таких как трахея, главный и долевые бронхи¹. В таком случае с рождения преобладают легочные симптомы, заболевание протекает тяжело [11]. Согласно исследованию G. Chassagnon et al. корреляция трахеобронхиальных стенозов с аномалиями по диаметру (гипоплазия легочной артерии) или количеству (основные аортопульмональные коллатеральные артерии) легочных сосудов при тетраде Фалло отсутствует, следовательно, механическое сдавление – не единственная причина нарушений со стороны трахеобронхиального дерева при этом пороке [12]. Описано сочетание трахео- и бронхомаляции и тетрады Фалло у детей [13].

В нашем случае у ребенка был как раз вариант тетрады Фалло с агенезией клапана легочной артерии, и сужение левого главного бронха могло быть объяснено аномальным развитием ветвей ЛА, документированным при проведении в предоперационном периоде ангиографии в НМИЦ ССХ имени А.Н. Бакулева, показавшей аневризматическое расширение ствола легочной артерии и ее ветвей со сдавлением бронхиального дерева. Однако прямого подтверждения сужения левого главного бронха при бронхоскопии до проведения радикальной коррекции тетрады Фалло с использованием кондуита с моностворкой получено не было. В ряде случаев стенозирование именно левого главного бронха возникает вторично после проведения оперативного лечения ВПС.

На фоне комплексной терапии бронхообструктивный синдром к 8,5 мес. был купирован, однако у ребенка сохранялась кислородозависимость: при нагрузке появлялись признаки дыхательной недостаточности. Описанный по данным КТ распространенный фиброз вышел на первый план в трактовке причин

кислородозависимости, было рекомендовано признание паллиативного статуса пациента. Ребенок был выписан домой на кислородной поддержке с концентратором кислорода.

Дома мальчик постепенно прибавлял в весе, необходимость в дотации кислорода уменьшалась. Тем не менее при осмотре в 9,5 мес. была отмечена одышка, а при форсированном дыхании втяжение уступчивых мест грудной клетки.

Так как стеноз левого главного бронха закономерно усугублял вентиляционные проблемы у ребенка с документированным фиброзом легких по данным КТ, в 11 мес. мальчик был планово госпитализирован в отделение торакальной хирургии с целью подготовки к стентированию левого главного бронха. Особо хотелось бы обратить внимание, что при вновь выполненной КТ фибротические изменения, зафиксированные ранее, не были описаны. Фотографии сужения левого главного бронха на основе видеозаписи ТБС приведены на *рис. 1, 2*.

В 1 год 1 мес. респираторная инфекция вновь потребовала госпитализации ребенка в отделение реанимации в связи с выраженностью дыхательной недостаточности, однако этот тяжелый эпизод разрешился значительно быстрее.

В возрасте 1 года 3 мес. 24 дней в отделении торакальной хирургии ребенку установлен биодеградируемый стент в левый главный бронх. Просвет бронха восстановлен. Фотографии на основе контрольной ТБС, выполненной через неделю после стентирования, представлены на *рис. 3, 4а, 4б*.

В последнее время в медицине все шире используются биодеградируемые материалы для восстановления проходимости сосудов, желчевыводящих путей, трахеи и бронхов [14]. Эффективность и безопасность малоинвазивных методик с использованием биосовместимых и биодеградирующих материалов позволили начать их использование в педиатрии [15]. В пульмонологии накапливается успешный опыт использования биодеградируемых стентов при различных заболеваниях, сопровождающихся выра-

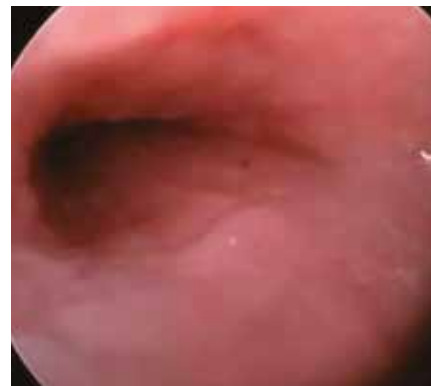
● **Рисунок 1.** Трахеобронхоскопия: сужение левого главного бронха в сравнении с правым

● **Figure 1.** Tracheobronchoscopy: stenosis in the left main bronchus as compared to the right one



● **Рисунок 2.** Трахеобронхоскопия: сужение левого главного бронха на протяжении 12 мм в передне-заднем направлении

● **Figure 2.** Tracheobronchoscopy: stenosis in the left main bronchus (12 mm) in the anterior-posterior direction



¹ Козырев И.А. Результаты ранней радикальной коррекции тетрады Фалло: дис. ... канд. мед. наук. СПб.: 2019. 123 с.

● **Рисунок 3.** Контрольная трахеобронхоскопия через 7 дней после стентирования: просвет левого главного бронха восстановлен

● **Figure 3.** Control tracheobronchoscopy 7 days after stenting: the lumen of the left main bronchus was restored



● **Рисунок 4.** Контрольная трахеобронхоскопия через 7 дней после стентирования: просвет левого главного бронха на границе со стентом (а) и на протяжении стента (б)

● **Figure 4.** Control tracheobronchoscopy 7 days after stenting: lumen of the left main bronchus at the border with the stent (a) and along the stent (b)



женной потенциально необратимой обструкцией респираторного тракта [16, 17]. Сотрудниками отделения торакальной хирургии ДГКБ св. Владимира проведено полтора десятка уникальных операций по стентированию пациентов, переведенных из НМИЦ ССХ имени А.Н. Бакулева, с оперативно скорректированными ВПС, у которых наблюдались выраженные вентиляционные нарушения в послеоперационном периоде, связанные с компрессионными стенозами бронхиального дерева, и которых удалось снять с ИВЛ после установки биодеградируемых стентов.

Ряд авторов указывают на необходимость тщательного наблюдения за пациентами, подвергшимся процедуре установки таких стентов в связи с риском повторных стенозов [18]. Действительно, сочетание ВПС с пороками в виде трахеобронхиальной мальакии может создавать у пациентов риски рестенозирования после полной биодеградации установленных стентов, в т. ч. с развитием клапанных механизмов, поэтому в сроки через 5–6 мес. после стентирования пациентам проводят контрольные обследования.

Особенность описываемого нами случая заключается в отсроченности процедуры установки биодеградируемого стента в левый главный бронх, проведенной через год после радикальной операции по поводу тетрады Фалло.

После успешной установки стента ребенок скачкообразно улучшил показатели физического развития (показатель массы за 4 мес. после операции сместился от уровня $-2SD$ до медианного значения согласно возрасту и полу ребенка), начал ходить в полтора года. В течение года после операции редкие респираторные инфекции не требовали госпитализации, не нуждался в кислородной поддержке.

В возрасте 2 лет 3 мес. мальчик был госпитализирован в инфекционное отделение ДГКБ св. Владимира с диагнозом острой инфекции верхних дыхательных путей и фебрильной лихорадкой в течение 5 дней, рвотой на высоте кашля. При обследовании маркеры бактериального воспаления положительны (лейкоцитоз за счет относительного и абсолютного нейтрофилии, уровень СРБ 55 мг/л, ускорение СОЭ до 36 мм/ч). Диагноз пневмонии был исключен на основании данных рентгенологического исследования и КТ органов грудной клетки. По результатам КТ выявлены признаки сужения левого главного бронха до 2 мм на протяжении 3 мм, а также участки вздутия легочной ткани 1–3-го сегментов верхней доли левого легкого, 4-го и 8-го сегментов правого легкого, гиповентиляции 9-го, 10-го сегментов левого

● **Рисунок 5.** Контрольная трахеобронхоскопия через 2 года 1 месяц после стентирования

● **Figure 5.** Control tracheobronchoscopy 2 years 1 month after stenting



Асимметрия устьев главных бронхов за счет сужения просвета левого главного бронха в месте компрессии сосудистым кондуитом на 1/2 диаметра (а); прохождение места сужения левого главного бронха при ТБС (б), далее проходимость бронха не нарушена (в)
Asymmetry of the main bronchial ostia due to 1/2 diameter (a) stenosis in the lumen of the left main bronchus at the site of compression by the vascular conduit; passage of the stenosis in the left main bronchus in TBS (b), further bronchus patency is not impaired (c)

легкого. КТ не является динамическим исследованием, поэтому просвет бронха может быть зафиксирован на любой фазе акта дыхания, в т. ч. в момент спадения до минимального своего размера. Это не позволяет использовать КТ в качестве эталонного метода для оценки бронхиальной проходимости. Неравномерность пневматизации сегментов легкого по данным КТ на фоне этого эпизода респираторной инфекции, протекавшей без бронхиальной обструкции, не проявляла себя клинически, что являлось основанием для контрольного исследования в плановом порядке. Ребенок был консультирован торакальным хирургом, в хирургическом лечении не нуждался. Контрольная ТБС в этот период активной респираторной инфекции не проводилась. Ребенок получал антибактериальную терапию парентерально и был выписан домой для продолжения лечения в амбулаторном порядке на третьи сутки госпитализации.

На момент написания статьи мальчику 3 года 5 мес. За прошедший год респираторной инфекцией с температурой болел 1 раз, эпизоды обструктивного синдрома отсутствовали. Ребенок при осмотре активен, одышки нет. 27.09.2021, в 3 года 4 мес. 25 дней, мальчику проведена контрольная ТБС: выявлен короткий участок сужения просвета левого главного бронха в месте компрессии сосудистым кондуитом на 1/2 диаметра (рис. 5а). Сужение функционально незначимо, проходимость бронха далее не нарушена (рис. 5б, 5в). Ребенку рекомендованы консультация торакального хирурга и контрольная ТБС в динамике перед поступлением в школу. Мальчик продолжает наблюдаться кардиологом, иммунологом, готовится к оперативному лечению в связи с пороком развития средней зоны челюстно-лицевой области – расщелиной мягкого неба слева.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительное течение осложненных пневмоний у ребенка после хирургической коррекции ВПС привело к формированию поствоспалительных изменений паренхимы легких. Одним из ключевых факторов, поддерживавших гиповентиляцию легких, было сужение левого главного бронха вследствие аномального развития ветвей легочной артерии, аневризматического расширения ее ствола и ветвей со сдавлением бронхиального дерева

при тетраде Фалло. Потребовалась тщательная диагностика с учетом как врожденных, так и приобретенных факторов риска для установления причины тяжелого и длительного течения респираторных нарушений на фоне инфекционного процесса. После проведенной коррекции стеноза левого главного бронха ребенок перенес несколько эпизодов респираторных инфекций нетяжелого течения без дыхательной недостаточности.

Лучевые методы диагностики требуют правильной трактовки полученных результатов с учетом их возможностей. Если рентгенография не позволяет визуализировать поствоспалительные изменения, то для КТ свойственна гипердиагностика фибротических изменений при оценке на ранних сроках после перенесенных тяжелых эпизодов воспаления паренхимы легких с сопутствующей бронхообструкцией и гиповентиляцией отдельных сегментов. Это требует выработки четкого протокола для вынесения КТ заключения о наличии фиброза с учетом критерия времени. Во всех случаях результаты инструментальных исследований должны трактоваться с учетом анамнеза и клинической картины заболевания, нередко с необходимостью динамической оценки.

Детям перед оперативной коррекцией ВПС с аномалиями присердечных сосудов рекомендована оценка состояния респираторного тракта. Ведущим методом диагностики пороков развития и компрессионных изменений трахеобронхиального дерева является фибрларинготрахеобронхоскопия. Этот метод позволяет объективно оценить локализацию, протяженность, степень выраженности стенозов, провести необходимые измерения при наличии показаний к стентированию и осуществить адекватный послеоперационный контроль за состоянием вентиляционной и дренажной функции трахеи и бронхов в ближайшие и отдаленные сроки.

Совместная работа врачей – специалистов в различных областях оказания помощи педиатрическим пациентам является основой для благоприятного прогноза в плане полноценного роста, развития и обеспечения качества жизни пациентов с множественными пороками развития.

Поступила / Received 14.10.2021
Поступила после рецензирования / Revised 07.12.2021
Принята в печать / Accepted 08.12.2021



Список литературы / References

- Иванов Д.О., Орёл В.И., Александрович Ю.С., Прометной Д.В. Младенческая смертность в Российской Федерации и факторы, влияющие на ее динамику. *Педиатрия*. 2017;8(3):5–14. <https://doi.org/10.17816/PED83-14>.
Ivanov D.O., Oryol V.I., Alexandrovich Yu.S., Prometnoy D.V. Infant mortality in Russian Federation and influence on its dynamic factors. *Pediatrician (St Petersburg)*. 2017;8(3):5–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PED83-14>.
- Бокерия Е.Л. Перинатальная кардиология: настоящее и будущее. Часть I: врожденные пороки сердца. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(3):5–10. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-3-5-10>.
Bokeriya E.L. Perinatal cardiology: the present and the future. Part I: congenital heart disease. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(3):5–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-3-5-10>.
- Chao Y.C., Peng C.C., Lee K.S., Lin S.M., Chen M.R. The association of congenital tracheobronchial stenosis and cardiovascular anomalies. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;83:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.01.024>.
- Guillemaud J.P., El-Hakim H., Richards S., Chauhan N. Airway pathologic abnormalities in symptomatic children with congenital cardiac and vascular disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133(7):672–676. <https://doi.org/10.1001/archotol.133.7.672>.
- Барышникова И.Ю., Хаспеков Д.В., Нефедова И.Е., Шарипов Р.А., Макаренко В.Н., Соболев А.В., Беришвили Д.О. Стенозы бронхов у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца. В: *Тезисы XXIII Ежегодной сессии НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева*. М.: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева; 2019. Режим доступа: https://racvs.ru/events/archive/xxiii_ezhagodnaya_sessiya_nmits_sskh_im_an_bakuleva/stenozy_bronkhov_u_detey_pervogo_goda_zhizni_s_vrozhdennymi_porokami_serdtso/.

- Baryshnikova I.Yu., Haspekov D.V., Nefedova I.E., Sharipov R.A., Makarenko V.N., Sobolev A.V., Berishvili D.O. Bronchial stenosis in children of the first year of life with congenital heart defects. In: *Abstracts of the XXIII Annual Session of the National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev*. Moscow: NMITS SSH im. A.N. Bakuleva; 2019. (In Russ.) Available at: https://racvs.ru/events/archive/xxiii_ezhгодnaya_sessiya_nmits_sskh_im_an_bakuleva/stenozy_bronkhov_u_detey_pervogo_goda_zhizni_s_vrozhdannymi_porokami_serdtsa/.
6. Chassagnon G., Morel B., Carpentier E., Ducou Le Pointe H., Sirinelli D. Tracheobronchial Branching Abnormalities: Lobe-based Classification Scheme. *Radiographics*. 2016;36(2):358–373. <https://doi.org/10.1148/rgr.2016150115>.
 7. Lee E.Y. Pediatric Interstitial (Diffuse) Lung Disease. In: Cleveland R., Lee E. (eds.) *Imaging in Pediatric Pulmonology*. Springer, Cham; 2020, pp. 145–197. https://doi.org/10.1007/978-3-030-23979-4_8.
 8. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. постинфекционный облитерирующий бронхолит у детей. *Детские инфекции*. 2014;13(2):24–28. Режим доступа: <https://detinf.elpub.ru/jour/article/view/22>.
 9. Boitsova E.V., Ovsyannikov D.Yu. Postinfectious obliterans bronchitis in children. *Children Infections*. 2014;13(2):24–28. (In Russ.) Available at: <https://detinf.elpub.ru/jour/article/view/22>.
 9. Arcieri L., Moschetti R., Assanta N., Cantinotti M., Baggi R., Mirabile L., Murzi B. Successful simultaneous correction of complex congenital tracheal stenosis and tetralogy of Fallot. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2012;3(4):511–514. <https://doi.org/10.1177/2150135112450303>.
 10. Khatib I., Lebret E., Lambert V., Hascoet S. Tetralogy of Fallot associated with multiple anomalies. *Eur Heart J*. 2017;38(4):246. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw406>.
 11. Pandey N.N., Sharma A., Kumar S. Rare association of tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve syndrome with anomalous origin of right pulmonary artery from ascending aorta. *BMI Case Rep*. 2018;bcr2018227008. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-227008>.
 12. Chassagnon G., Lefort B., Meot M., Carpentier E., Sirinelli D., Chantepie A., Morel B. Association Between Tetralogy of Fallot and Tracheobronchial Branching Abnormalities: a New Clue for Pathogenesis? *J Am Heart Assoc*. 2017;7(1):e006921. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006921>.
 13. Kurada S., Karthekeyan R.B., Vakamudi M., Thangavelu P. Management of tracheomalacia in an infant with Tetralogy of Fallot. *Indian J Anaesth*. 2015;59(4):240–243. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.155002>.
 14. Lischke R., Pozniak J., Vondrys D., Elliott M.J. Novel biodegradable stents in the treatment of bronchial stenosis after lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(3):619–624. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.12.047>.
 15. Юсупалиева Д.Б. Стенты с биодеградируемым покрытием: преимущества и недостатки. *Достижения науки и образования*. 2019;(46):110–114. <https://doi.org/10.24411/2413-2071-2019-10501>. Yusupalieva D.B. Biodegradable coated stents: advantages and disadvantages. *Dostizheniya nauki i obrazovaniya*. 2019;(46):110–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2413-2071-2019-10501>.
 16. Antón-Pacheco J.L., Luna C., García E., López M., Morante R., Tordable C. et al. Initial experience with a new biodegradable airway stent in children: Is this the stent we were waiting for? *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(6):607–612. <https://doi.org/10.1002/ppul.23340>.
 17. Harris C.A., Brodli M., O'Brien C., Thomas M.F. Successful biodegradable stent insertion in an infant with severe bronchomalacia and cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2021;20(2):e13–e15. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.10.004>.
 18. Sztanó B., Kiss G., Márai K., Rácz G., Szegedi I., Rácz K., Katona G., Rovó L. Biodegradable airway stents in infants – Potential life-threatening pitfalls. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;91:86–89. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.10.013>.

Информация об авторах:

Толстова Евгения Михайловна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-8340-3064>; tepec@yandex.ru

Зайцева Надежда Станиславовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1868-1396>

Зайцева Ольга Витальевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>; olga6505963@yandex.ru

Кузина Софья Романовна, аспирант кафедры педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8565-266X>; oehk2008@rambler.ru

Хаспеков Дмитрий Викторович, заведующий торакальным хирургическим отделением, Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; <https://orcid.org/0000-0002-6808-7670>; khaspekov@mail.ru

Ефимова Елена Владимировна, заведующая неонатологическим отделением, Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; <https://orcid.org/0000-0001-7874-6679>; vladimirovna-el@mail.ru

Турищев Илья Владимирович, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; dgkbsv@zdrav.mos.ru

Беляева Татьяна Юрьевна, заместитель главного врача по лечебной работе, Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; <https://orcid.org/0000-0002-5277-9808>; dgkbsv@zdrav.mos.ru

Information about the authors:

Evgeniya M. Tolstova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8340-3064>; tepec@yandex.ru

Nadezhda S. Zaytseva, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1868-1396>

Olga V. Zaytseva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>; olga6505963@yandex.ru

Sofya R. Kuzina, Postgraduate Student, Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8565-266X>; oehk2008@rambler.ru

Dmitry V. Khaspekov, Chief of Department of Thoracic Surgery, Children's State Hospital of St. Vladimir; 1/3 Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6808-7670>; khaspekov@mail.ru

Elena V. Efimova, Chief of Department of Neonatology, Children's State Hospital of St. Vladimir; 1/3 Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7874-6679>; vladimirovna-el@mail.ru

Ilya V. Turishchev, Chief of Department of Resuscitation and Intensive Care, Children's State Hospital of St. Vladimir; 1/3 Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; dgkbsv@zdrav.mos.ru

Tatiana Yu. Belyaeva, Deputy Chief Physician for Clinical Work, Children's State Hospital of St. Vladimir; 1/3 Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5277-9808>; dgkbsv@zdrav.mos.ru

Клиническое наблюдение абдоминальной стеблевидной перекрученной некротизированной сосудистой мальформации у мальчика 14 лет

Ю.Ю. Соколов¹, С.В. Стоногин^{2✉}, svas70@mail.ru, С.А. Коровин¹, Е.Е. Бибикина¹, А.В. Дзядчик², Е.А. Таширова², Ж.Р. Омарова³

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

² Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

³ Детская городская клиническая больница имени Святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3

Резюме

Лимфатические мальформации – доброкачественные новообразования, формирующиеся в результате нарушения формирования эмбриональных лимфатических мешочков в процессе эмбриогенеза. Внутренняя локализация лимфангиом и лимфемангиом (висцеральные формы) наблюдается редко, она не превышает 8–15% от всех наблюдаемых лимфангиом у детей. Из висцеральных форм чаще в процесс вовлекаются кишечник, брыжейка, селезенка, сальник, печень, реже – лимфатические сосуды и лимфоузлы средостения и забрюшинная клетчатка. Клиника лимфатических мальформаций многообразная и зависит от их локализации, возраста больных, развития осложнений. При осложнениях клиника «острого живота» диктует необходимость проведения экстренного хирургического вмешательства, в ходе которого уточняется диагноз и объем оперативного пособия. В статье представлено редкое клиническое наблюдение абдоминальной стеблевидной перекрученной некротизированной сосудистой мальформации у мальчика 14 лет, поступившего в инфекционное отделение с жалобами на повышение температуры, слабость, боли в животе, боль в горле, разжиженный стул. В ходе выполнения лапароскопической аппендэктомии выявлено объемное образование, исходящее из брыжейки восходящей ободочной кишки и перекрученное вокруг сосудистой ножки на три оборота. Данное образование удалено лапароскопически. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании подтвержден диагноз лимфатико-венозной мальформации. Признаков малигнизации лимфатической мальформации в литературе не описано. Однако, несмотря на доброкачественный характер, лимфатические мальформации обладают склонностью к инфильтративному росту, нередко рецидивируют, порой подвергаются инфицированию. В доступной литературе нет должного освещения и анализа результатов лечения интраабдоминальных лимфатических мальформаций с использованием эндовидеотехнологий. Трансабдоминальный доступ обеспечивает наилучший оперативный простор, свободу движений и четкость анатомических ориентиров. Основными преимуществами перед открытым доступом являются минимальная травма передней брюшной стенки и быстрая реабилитация больных.

Ключевые слова: лимфатическая мальформация, лапароскопия, дизэмбриогенез, интраабдоминальная мальформация, мини-инвазивное вмешательство, иммуногистохимическое исследование, подопланин, абдоминальный болевой синдром

Для цитирования: Соколов Ю.Ю., Стоногин С.В., Коровин С.А., Бибикина Е.Е., Дзядчик А.В., Таширова Е.А., Омарова Ж.Р. Клиническое наблюдение абдоминальной стеблевидной перекрученной некротизированной сосудистой мальформации у мальчика 14 лет. *Медицинский совет*. 2022;16(1):243–249. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-243-249>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Laparoscopic removal of twisted necrotic pedunculate vascular malformation of the ascending colon in a 14-year-old boy

Yuri Yu. Sokolov¹, Sergey V. Stonogin^{2✉}, svas70@mail.ru, Sergey A. Korovin¹, Elizaveta E. Bibikova¹, Alexander V. Dzyadchik², Ekaterina A. Tashirova², Zhanna R. Omarova³

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

² Bashlyayeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

³ Moscow Clinical Municipal Children Hospital St. Vladimir; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia

Abstract

Lymphatic malformations are benign neoplasms that form as a result of impaired formation of embryonic lymphatic sacs during embryogenesis. Lymphangiomas and lymphhemangiomas (visceral forms) rarely develop in the intra-abdomen, such localization does not exceed 8–15% of all observed lymphangiomas in children. Among the visceral forms are more common the forms that involve intestines, mesentery, spleen, omentum, liver in the pathological process, less often - the lymphatic vessels and lymph nodes of the mediastinum, and retroperitoneal tissue. The clinical presentation of lymphatic malformations is multivariied and

depends on their localization, the patient age, and the development of complications. In case of complications, the clinic manifestation of "acute abdomen" requires emergency surgical intervention, during which the diagnosis and scope of surgical treatment are specified. A 14-year-old boy was admitted to the department of infectious diseases with complaints of fever, weakness, abdominal pain, sore throat and loose stools. Previously, the patient had complaints of abdominal pain for a year; ultrasound examination of the abdominal cavity was performed repeatedly, in which no pathological changes were detected. The patient underwent laparoscopic appendectomy; During the revision of the abdominal cavity, a space-occupying lesion emerging from the mesentery of the ascending colon and twisted around the vascular pedicle by 3 turns was revealed. Education removed. Histological and immunohistochemical examination confirmed the diagnosis of lymphatic-venous malformation. No signs of malignancy of lymphatic malformations are described in the literature. However, though lymphatic malformations are benign in nature, they tend to have an infiltrative growth pattern, often relapse, and sometimes become infected. The available literature doesn't provide a proper description and analysis of the results of treatment of intra-abdominal lymphatic malformations using endovideo technologies. Transabdominal access provides the best exposure of the complete surgical field, freedom of movement and clarity of anatomical landmarks. The main advantages over open abdominal surgery are minimal trauma to the anterior abdominal wall and rapid rehabilitation of patients.

Keywords: lymphatic malformation, laparoscopy, dysembryogenesis, intra-abdominal malformation, minimally invasive intervention, immunohistochemical study, podoplanin, abdominal pain

For citation: Sokolov Yu.Yu., Stonogin S.V., Korovin S.A., Bibikova E.E., Dzyadchik A.V., Tashirova E.A., Omarova Zh.R. Laparoscopic removal of twisted necrotic pedunculate vascular malformation of the ascending colon in a 14-year-old boy. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(1):243–249. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-243-249>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Лимфатические мальформации (ЛМ) – доброкачественные новообразования, формирующиеся из лимфатических сосудов в результате дизэмбриогенеза начиная с 6-й нед. перинатального периода [1]. Данная патология обычно диагностируется при рождении, но может выявляться в любом возрасте, в т. ч. пренатально при ультразвуковом исследовании плода. Ранняя диагностика данной патологии у детей старшего возраста довольно трудна. Распространенность данных образований у новорожденных и детей раннего возраста составляет 1 на 60 000, в то время как для старших детей и взрослых характерна гораздо более низкая встречаемость – 1/200 000–250 000; соотношение мальчиков и девочек среди пациентов с ЛМ составляет 3:1 [2]. Несмотря на доброкачественный характер, ЛМ обладают склонностью к инфильтративному росту, нередко рецидивируют, порой подвергаются инфицированию. Клинические проявления варьируют от бессимптомного течения до симптомов «острого живота».

Представляем вашему вниманию чрезвычайно редкое клиническое наблюдение абдоминальной стеблевидной перекрученной некротизированной сосудистой мальформации у мальчика 14 лет.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик 14 лет поступил в инфекционное отделение с жалобами на повышение температуры, слабость, боли в животе, боль в горле, разжиженный стул. Со слов мальчика, в течение года он наблюдался в другом лечебном учреждении по поводу периодической боли в животе. Неоднократно выполнялось УЗИ брюшной полости, при котором объемных образований не выявляли.

Общее состояние средней тяжести. Температура тела 37 °С. Аппетит снижен. Правильного телосложения, повышенного питания. Зев гиперемирован. Миндалины гипер-

трофированы, отечны, с двух сторон сероватые наложения в лакунах. Живот правильной формы, не вздут, при пальпации мягкий, болезненный в правой подвздошной области.

В анализе крови лейкоцитоз $10,6 \times 10^9/\text{л}$. При УЗИ брюшной полости сосудистый рисунок печени значительно усилен. В верхнем отделе латерального канала ретроцекально определяется тубулярная, аперистальтическая структура со слоистыми стенками диаметром до 20 мм, окруженная эхогенными тканями. Петли кишечника в правой половине брюшной полости инфильтрированы, отечны, стенки их утолщены. Перистальтика в измененных отделах ослаблена. Свободная жидкость – над мочевым пузырем скоплением 86 x 39 мм.

Заключение: эхопризнаки острого аппендицита.

Пациенту выполнена экстренная лапароскопия. При ревизии обнаружено, что в печеночном углу ободочной кишки большой сальник окутывает округлое образование (рис. 1). Большой сальник отделен мягким зажимом. При ревизии обнаружено, что округлое объемное образование размером 5 x 4 x 3 см темного цвета хрящевидной плотности перекручено на три оборота вокруг тонкой ножки длиной 5 см и диаметром 4 мм, идущей к пряди большого сальника сверху, а с другой стороны вокруг тонкой ножки длиной 3 см и диаметром 4 мм, идущей в брыжеечный край восходящей ободочной кишки на расстоянии 25 см от илеоцекального угла (рис. 2). На тонкую ножку, идущую в брыжеечный край ободочной кишки, наложена петля Редера (нить Полигликолид 3,5), ножка отсечена электрокоагулятором. Выполнена резекция фрагмента большого сальника электрокоагулятором. Объемное образование извлечено из брюшной полости единым блоком через 20-мм троакар.

При ревизии червеобразный отросток расположен в малом тазу, утолщен до 10 мм, ригидный, гиперемированный, длиной 10 см. В малом тазу умеренное количество прозрачного выпота. В корне брыжейки увеличены до 15 мм и гиперемированы лимфоузлы. Заключение –

● **Рисунок 1.** Интраоперационное фото – стеблевидной формы объемное образование темного цвета. Видна длинная ножка объемного образования, исходящая из большого сальника, вокруг которой оно было перекручено

● **Figure 1.** Intraoperative photo: a stalk-shaped dark-coloured mass lesion. a long stalk of the mass lesion is seen, arising from the greater omentum, around which it is twisted



острый аппендицит. Мезаденит. Выполнена лапароскопическая аппендэктомия. При гистологическом исследовании признаки острого аппендицита.

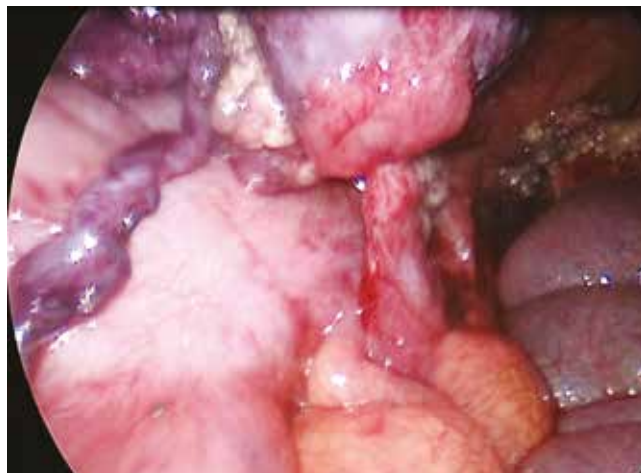
В послеоперационном периоде проводилась антибактериальная, противовирусная терапия, учитывая обнаружение у ребенка признаков инфекционного мононуклеоза. Атипичные мононуклеары – 14%; ПЦР слюны на герпес-вирусы от 05.07 – обнаружен вирус Эпштейна – Барр. Раны зажили первичным натяжением. Швы сняты на 7-е сут. Пациент выписан домой в удовлетворительном состоянии.

Объемное образование вскрыто, размером 6,0 x 5,0 x 4,0 см с отходящей трубчатой структурой длиной 11,0 см. Внутренняя и наружная поверхность краснокоричневого цвета. Толщина стенки 0,2–0,8 см. Участок сальника размером 3,5 x 3,0 см, желто-коричневого цвета, с полнокровными сосудами (рис. 3а).

Учитывая частичный некроз объемного образования, обширные кровоизлияния и отсутствие специфических структур, однозначно высказаться о патологическом процессе невозможно, однако вышеописанная гистологическая картина может наблюдаться при сосудистой мальформации с вторичными изменениями (рис. 3б). При иммуногистохимическом исследовании образование состоит из многочисленных сосудов различного калибра венозного и лимфатического типов, выстланных эндотелием без атипии. Определяются участки с полнокровными сосудами, полями кровоизлияний, некрозов; рассасыванием и формированием кистозных полостей. Стенка объемного образования частично некротизирована, представлена грануляционной и фиброзной тканью с многочисленными разнокалиберными сосудами с утолщенной стенкой с дистрофическим обызвествлением, обширными кровоизлияниями, с инфильтрацией лимфоцитами, гистиоцитами, эозинофильными и нейтрофильными лейкоцитами, плазматическими клетками. Снаружи частично покрыта мезотелием, внутренняя выстилка достоверно

● **Рисунок 2.** Интраоперационное фото – видна короткая ножка кистозного образования в области брыжеечного края восходящей ободочной кишки

● **Figure 2.** Intraoperative photo: a short stalk of a cystic formation is seen in the area of the mesovarian margin of the ascending colon



не определяется. Элементы стенки кишки не обнаружены (рис. 3в). В участке сальника полнокровные сосуды, стазы, отек, кровоизлияния, мелкоочаговая лимфоцитарная инфильтрация. При иммунофенотипировании эндотелий сосудов окрашивается CD34 и Vimentin, ki67 – низкий (менее 1%) (рис. 3г).

ОБСУЖДЕНИЕ

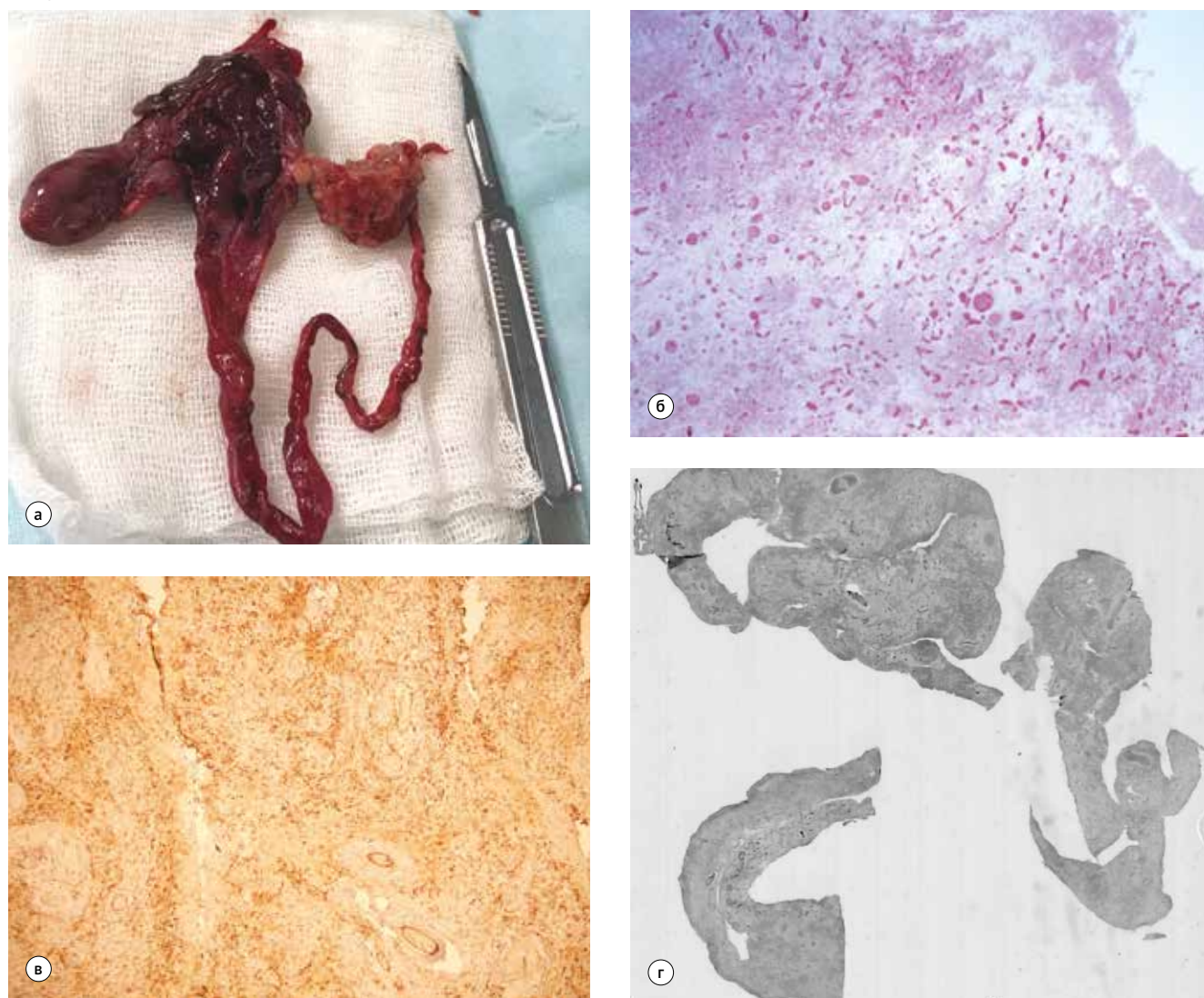
ЛМ относятся к зрелым доброкачественным опухолям мезенхимального происхождения и составляют примерно 9–10% от всех доброкачественных новообразований в онкопедиатрии [3].

Признаков малигнизации этого вида новообразований в литературе не описано. Однако, несмотря на доброкачественный характер, ЛМ обладают склонностью к инфильтративному росту, нередко рецидивируют, порой подвергаются инфицированию. Вследствие генетического родства ЛМ к кровеносным сосудам, в частности к венозной системе, представляет определенные трудности их радикальное удаление, когда они близко располагаются к магистральным сосудам и остающаяся на крупных сосудистых стволах лимфангиоматозная ткань служит источником рецидивов опухоли, что отмечается в 6–7% случаев ЛМ [4].

Ряд авторов предполагает ассоциирование ЛМ с некоторыми синдромными патологиями, такими как синдром Клиппеля – Треноне, болезнь Нонне – Милроя и т. д. [5].

По локализации ЛМ подразделяются на поверхностные (ЛМ шеи, конечностей, тела) и внутренние [6]. Внутренняя локализация лимфангиом и лимфемангиом (висцеральные формы) наблюдается редко, не превышает 8–15% от всех наблюдаемых лимфангиом у детей. Среди висцеральных форм чаще в процесс вовлекаются кишечник и его брыжейка, селезенка, сальник, печень, реже – лимфатические сосуды и лимфоузлы средостения и забрюшинная клетчатка. Наиболее частая локализация кист – брыжейка тонкой

● **Рисунок 3.** Методы исследования удаленного образования
 ● **Figure 3.** Methods of examination of an excised tumour



а – макропрепарат удаленного объемного образования с фрагментом сальника; б – гистологическое исследование. Микрофотография; в – иммунофенотипирование. Эндотелий сосудов окрашивается CD34 и Vimentin. Морфологическая картина соответствует лимфатико-венозной мальформации; г – иммунофенотипирование. Эндотелий сосудов окрашивается ki67 – низкий (менее 1%)

кишки (70%), из них чаще всего ЛМ располагаются в брыжейке подвздошной кишки (50–60%) [3].

Описан случай распространения лимфангиомы в паховые каналы и мошонку. Другими авторами приведен случай лечения ребенка с ЛМ мочевого пузыря. Описаны редкие случаи лимфатической мальформации печени, проявляющиеся болевым синдромом, билиарной обструкцией или синдромом нижней полой вены [6–8].

По ранее применявшейся классификации различали 4 типа лимфангиом: капиллярную (простую), кистозную, кавернозную и смешанную – сочетание с гемангиомой [9, 10]; в настоящее время используется классификация ISSVA.

В диагностике применяют сочетание ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной/магнитно-резонансной томографии (КТ/МРТ), в затруднительных случаях необходимо выполнение мини-инвазивных оперативных вмешательств с диагностической целью. Окончательным методом диагностики является иммуногистохимическое исследова-

ние [2]. При иммуногистохимическом исследовании эндотелиальные клетки имеют положительную реакцию с антителом к подопланину (Podoplanin; D2–40), а также вариативную экспрессию с антителами к FVIII-rAg, CD31 и CD34 [2].

При анализе клинических проявлений по ряду характерных признаков выделяют три группы больных. Первую группу составляют дети с синдромом пальпируемого образования в брюшной полости. Вторую – больные, поступившие с клиникой «острого живота» или кишечной непроходимости. К третьей группе относятся дети с бессимптомным течением заболевания [4, 11, 12].

Течение лимфангиом относительно благоприятное, что, по мнению большинства авторов, связано с их медленным ростом. Клиническая картина при лимфангиомах брыжейки тонкой и толстой кишки многообразна и зависит от размера, локализации, количества лимфатических кист, взаимоотношения с кишкой и смежными органами, характера присоединившихся осложнений [9].

Однако следует иметь в виду осложнения, которые могут наблюдаться в клиническом течении опухоли. К наиболее частым из них относится воспаление. Инфицирование, как правило, происходит лимфогенным путем [9]. Воспаление с нагноением содержимого лимфангиомы сопровождается резким ухудшением общего состояния ребенка, гипертермией и интоксикацией. Отмечаются увеличение и болезненность регионарных лимфатических узлов, при поверхностном расположении образования – явления лимфангита. Через несколько месяцев после купирования воспалительного процесса могут наблюдаться рецидивы. В литературе описан редкий случай инфицирования ЛМ корня брыжейки тонкой кишки [9].

В другом исследовании осложнения наблюдались у 33,3% пациентов, среди них инфекционные – у 6,3%, лимфорей – у 27,1%. Для купирования инфекционных осложнений применялась антибактериальная, дезинтоксикационная терапия. При лимфорее использовали выжидательную тактику до 4 дней, при этом лимфорей прекратилась самостоятельно в срок до 5 дней у 53,8% пациентов, для остальных детей было принято решение о переводе на полное парентеральное питание, в результате чего в срок от 4 до 9 дней лимфорей прекратилась во всех случаях [2].

В литературе авторами описаны два случая мезентериальной лимфатической мальформации в сочетании с мальротацией. В обоих представленных случаях мальформации располагались вблизи дуоденоюнального перехода. Подобная локализация мальформации позволила авторам предположить, что брыжеечная лимфангиома в этих случаях могла развиваться как редкий приобретенный вариант этой аномалии вследствие хронического заворота [10]. Аналогичный случай заворота тонкой кишки с частичной кишечной непроходимостью на фоне лимфатической мальформации описан W. Suthiwartnarueput et al. Явления инфекционного гастроэнтерита у данного пациента могли быть результатом вторичного воспалительного процесса, связанного с заворотом, в т. ч. геморрагического инфаркта [13].

На сегодняшний день в литературе нет единого мнения о преимуществах и показаниях консервативного или хирургического лечения.

Авторы, изучающие возможности терапевтического воздействия на ткани лимфангиом, в большинстве случаев используют такие препараты, как бета-адреноблокаторы, глюкокортикостероиды, моноклональные антитела, против васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF): бевацизумаб, препараты интерферона, пропранолол. Продолжают появляться новые методы лечения лимфатических пороков развития, учитывая частую заболеваемость этими поражениями и отсутствие терапевтических возможностей при осложненных или рецидивирующих лимфатических пороках развития. В последнее время начинают применяться другие современные препараты, наиболее перспективными из которых считаются силденафил, пропранолол и сиролimus, однако сведений о способности этих препаратов существенно уменьшать размеры опухоли в литературе не встречается.

При выжидательной тактике или консервативном ведении пациентов увеличивается риск развития таких осложнений, как воспаление, нагноение, перфорация, сдавление опухолью соседних органов и тканей, лимфорей [3, 5].

По данным литературы, отсутствует общепринятая оптимальная тактика оперативного лечения. Различные авторы описывают как малоинвазивные органосохраняющие методы лечения, так и радикальные способы. Рассматривается применение комбинированных мини-инвазивных оперативных вмешательств: чрескожной пункции, дренирования с селективной артериальной эмболизацией сосудов, питающих стенку образования, чрескожной пункции кисты и деэпителизации 95%-ным этиловым спиртом, лапароскопической деруфизации кисты с деэпителизацией высокотемпературной плазмой (система Plasma Jet). При расположении кисты в труднодоступном для лапароскопических манипуляций сегменте в одном случае авторами выполнена пункция кисты под УЗ-навигацией [2].

После одномоментной чрескожной пункции – дренирования образования с деэпителизацией в 4,1% наблюдений авторами отмечено инфицирование остаточной полости кисты, что повлекло за собой повторные хирургические вмешательства. При наблюдении в катамнезе рецидивы выявлены у 6,2% детей. У части детей с частичным удалением новообразования рецидивы лимфангиом наблюдались в связи с прорастанием опухоли через крупные сосудисто-нервные пучки. В этих случаях проводилась щадящая коагуляция поверхности опухоли с последующим дренированием области операции [5]. У одного ребенка, которому была проведена пункция – деэпителизация полости кисты, лечение оказалось неэффективным [14].

Склеротерапия, исходя из ряда публикаций, эффективна при лечении и устранении макрокистозных лимфатических пороков с гораздо меньшей эффективностью при микрокистозных лимфатических пороках [5, 15]. В качестве склерозантов, как правило, применяют пицибанил (ОК-432), доксициклин, блеомицин, этанол, тетрадецилсульфат натрия, уксусную кислоту и гипертонический раствор хлорида натрия. Авторами из Китая применялось с хорошими результатами внутритрубно склерозирование ЛМ у плодов, правда, при поверхностных ЛМ [16].

Чрескожная пункция с дренированием и этапным склерозированием, выполняемая под лапароскопическим контролем, также может быть безопасным способом лечения кист селезенки и выполняться повторно, однако не исключает риск рецидива образования [11].

Несмотря на то что примеры хирургического удаления висцеральных лимфангиом регулярно обсуждаются в литературе и различными авторами озвучивается недопустимость агрессивной хирургической тактики, включающей обширную резекцию прилежащих тканей и органов, явной тенденции к переходу на мини-инвазивные видео-эндоскопические технологии в лечении таких пациентов пока не просматривается. Отчасти причина заключается в большой редкости таких наблюдений [17].

При выборе метода хирургической техники большинство авторов отталкивается от размеров и локализации образования. По мнению Т. Шароева и соавт., крупные

спонгиозные опухоли целесообразно и необходимо удалять из срединных лапаротомных разрезов, через которые возможна адекватная ревизия брюшной полости с оценкой состояния проходимости кишечной трубки, а также ее кровоснабжения [3]. Пациентам младшей возрастной группы возможно выполнение поперечных широких лапаротомных доступов. При кистозных образованиях и образованиях малого размера возможно применение лапароскопической техники [3].

Большинство авторов сходятся на том, что при выборе тактики оперативного вмешательства следует основываться на результатах многофакторного анализа, включая размер, локализацию кисты и возраст пациента. Следует стремиться к лапароскопическому иссечению стенок кистозной полости с сохранением мезентериальных сосудов и подлежащего сегмента кишки [18]. Однако, если требуется резекция участка кишки при инвазивном росте опухоли с формированием анастомоза, не следует отвергать классический лапаротомный доступ [19].

В доступной литературе нет должного освещения и анализа результатов лечения интраабдоминальных лимфатических мальформаций с использованием эндовидеотехнологий. Наибольшие трудности обусловлены анатомическими особенностями опухоли, однако многократное увеличение, которое обеспечивает современная эндоскопическая аппаратура и камеры высокого разрешения, позволяет выполнять мобилизацию тканей на микрохирургическом уровне. Трансабдоминальный доступ обеспе-

чивает наилучший оперативный простор, свободу движений и четкость анатомических ориентиров. Основными преимуществами перед открытым доступом являются минимальная травма передней брюшной стенки и быстрая реабилитация больных [18]. Тотальное лапароскопическое иссечение ЛМ – наилучший метод лечения при наличии необходимого оснащения, по мнению ряда вторых [11, 20].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данное наблюдение демонстрирует чрезвычайно редко встречающуюся патологию у детей, перекрученную, некротизированную интраабдоминальную лимфатическую мальформацию. Лапароскопическое вмешательство позволило устранить патологию у больного с минимальной операционной травмой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день экстренная лапароскопия является наиболее достоверным методом диагностики патологии органов брюшной полости у детей. В ходе лапароскопии возможно диагностировать редкие осложненные пороки развития – перекрученную некротизированную лимфатическую мальформацию.

Поступила / Received 20.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 13.01.2022
Принята в печать / Accepted 17.01.2022

Список литературы / References

- Chen J., Du L., Dao-Rong W. Experience in the diagnosis and treatment of mesenteric lymphangioma in adults: a case report and review of literature. *World Journal Gastrointest Oncol.* 2018;10(12):522–527. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v10.i12.522>.
- Поддубный И.В., Рябов А.Б., Абрамян М.А., Трунов В.О., Козлов М.Ю., Топилин О.Г. и др. Хирургическое лечение лимфангиом у детей: описание серии случаев. *Онкопедиатрия.* 2019;6(1):53–64. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/hirurgicheskoe-lechenie-limfangiom-u-detej-opisanie-serii-sluchaev/viewer>.
- Poddubnyi I.V., Ryabov A.B., Abramyan M.A., Trunov V.O., Kozlov M.Yu., Topilin O.G. et al. Surgical treatment of lymphangioma in children: case series. *Oncopediatria.* 2019;6(1):53–64. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/hirurgicheskoe-lechenie-limfangiom-u-detej-opisanie-serii-sluchaev/viewer>.
- Шароев Т.А., Бурков И.В., Ковалев Д.В., Климчук О.В., Бондаренко С.Б., Илларионов Ю.В. Лимфангиомы брыжейки тонкой кишки у детей (обзор литературы и собственные клинические наблюдения). *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2012;2(2):58–63. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/limfangiomy-bryzheyki-tonkoy-kishki-u-detej-obzor-literatury-i-sobstvennyye-klinicheskie-nablyudeniya>.
- Sharoev T.A., Burkov I.V., Kovalev D.V., Klimchuk O.V., Bondarenko S.B., Illariyonov Yu.V. Lymphangioma of mesentery in children (literature review and own clinical supervision). *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2012;2(2):58–63. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/limfangiomy-bryzheyki-tonkoy-kishki-u-detej-obzor-literatury-i-sobstvennyye-klinicheskie-nablyudeniya>.
- Ангархаева Л.В., Стальмахович В.Н., Кайгородова И.Н., Перловская В.В., Ли И.Б. Первый опыт эндоскопического удаления обширных забрюшинных лимфангиом у детей. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2015;135(4):98–100. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/pervyy-opyt-endoskopicheskogo-udaleniyaobshirnyh-zabryushinnyh-limfangiom-u-detej>.
- Angarhaeva L.V., Stalmahovich V.N., Kaygorodova I.N., Perlovskaya V.V., Li I.B. The first experience of endoscopic removal of largeretroperitoneal lymphangiomas in children. *Siberian Medical Journal (Irkutsk).* 2015;135(4):98–100. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/pervyy-opyt-endoskopicheskogo-udaleniyaobshirnyh-zabryushinnyh-limfangiom-u-detej>.
- Алтыев Б.К., Мирзакулов А.Г., Мадиев Р.З., Вerveкина Т.А., Хакимов А.Т. Лимфангиома брыжейки тонкой кишки. *Вестник экстренной медицины.* 2017;1(1):69–73. Режим доступа: <https://www.ems-journaluz/index.php/ems/issue/view/31/28>.
- Altayev B.K., Mirzakulov A.G., Madiev R.Z., Vervekina T.A., Khakimov A.T. Lymphangioma of mesentery. *Vestnik Ekstrennoy Meditsiny.* 2017;1(1):69–73. (In Russ.) Available at: <https://www.ems-journaluz/index.php/ems/issue/view/31/28>.
- Батаев С.М., Афаунов М.В., Игнатьев Р.О., Зурбаев Н.Т., Федоров А.К., Богданов А.М. и др. Эндохирургическое лечение детей с лимфангиомами редкой локализации. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2017;7(2):68–72. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/endohirurgicheskoe-lechenie-detej-s-limfangiomami-redkoy-lokalizatsii>.
- Bataev S.M., Afaunov M.V., Ignatyev R.O., Zurbayev N.T., Fedorov A.K., Bogdanov A.M. et al. Endochirurgical treatment of children with lymphangiomas of rare localization. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2017;7(2):68–72. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/endohirurgicheskoe-lechenie-detej-s-limfangiomami-redkoy-lokalizatsii>.
- Литовка В.К., Журило И.П., Веселый С.В., Латышов К.В. Обширная кистозная лимфемангиома забрюшинного пространства и малого таза с распространением в паховые каналы и мошонку. *Здоровье ребенка.* 2012;7(1):127–129. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34944>.
- Litovka V.K., Zhurilo I.P., Vesely S.V., Latyshev K.V. Giant cystic lymphoangioma of retroperitoneal pelvic with extension to inguinal canal and scrotum. *Child's Health.* 2012;7(1):127–129. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34944>.
- Suthiwartnarueput W., Kiatipunsodsai S., Kwankua A., Chaumrattanukul U. Lymphangioma of the small bowel mesentery: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2012;18(43):6328–6332. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i43.6328>.
- Бабиш И.И., Шилов Г.Л. Осложнение лимфангиомы корня брыжейки у ребенка 12 лет. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2015;5(2):75–76. Режим доступа: <https://www.rps-journal.ru/jour/article/viewFile/161/162>.
- Babich I.I., Shilov G.L. Complication of mesenteric root lymphangioma in a 12 year old. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2015;5(2):75–78. (In Russ.) Available at: <https://www.rps-journal.ru/jour/article/viewFile/161/162>.

10. Ousmane T., Papa M., Abdou N., Mohamadou Y.S., Gueyeb L., Sarr I.S. et al. Cystic mesenteric lymphangioma: a case report. *Inter J Sur Case Repor*. 2019;61:318–321. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.07.051>.
11. Gunadi, Kashogi G., Prasetya D., Fauzia A.R., Daryantoc E., Dwihtantoro A. Pediatric patients with mesenteric cystic lymphangioma: a case series. *Inter J Sur Case Repor*. 2019;64:89–93. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.09.034>.
12. Soo-Hong K., Hyun-Young K., Cheol L., Min H.S., Jung S.-E. Clinical features of mesenteric lymphatic malformation in children. *J Ped Surg*. 2016;51(4):582–587. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.11.021>.
13. Capasso R., Rossi E., Zeccoloni M., Rotondo A. Lymphangioma of the small bowel mesentery in a 7-year-old girl: a report of a case investigated with ultrasonography, elastosonography and computed tomography. *J Ultrasound*. 2015;18:297–300. <https://doi.org/10.1007/s40477-014-0079-4>.
14. Батаев Х.М., Беляева О.А., Беляева А.В., Игнатьев Р.О., Мусев Г.Х., Поляев Ю.А., Розинов В.М. Органосохраняющие вмешательства у детей с непаразитарными кистами селезенки. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2017;7(Прил.):34–35. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/organosohranyayuschie-vmeshatelstva-u-detej-s-neparazitarnymi-kistami-selezenki>. Bataev Kh.M., Belyaeva O.A., Belyaeva A.V., Ignat'ev R.O., Musaev G.Kh., Polyayev Yu.A., Rozinov V.M. Organ-preserving interventions in children with non-parasitic splenic cysts. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2017;7(Suppl.):34–35. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/organosohranyayuschie-vmeshatelstva-u-detej-s-neparazitarnymi-kistami-selezenki>.
15. Weeda V.B., Booij K.A., Aronson D.C. Mesenteric cystic lymphangioma: a congenital and an acquired anomaly? Two cases and a review of the literature. *J Ped Surg*. 2008;43:1206–1208. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2008.01.075>.
16. Аксельров М.А., Евдокимов В.Н., Свазян В.В., Аксельров А.М., Сергиенко Т.В., Емельянова В.А., Меркель А.В. Два случая оперативного лечения лимфангиомы брыжейки тонкой кишки у новорожденных. *Детская хирургия*. 2017;21(5):277–279. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/dva-sluchaya-operativnogo-lecheniya-limfangiomy-bryzheyki-tonkoy-kishki-u-novorozhdennykh>. Aksel'rov M.A., Evdokimov V.N., Svazyan V.V., Aksel'rov A.M., Sergienko T.V., Emel'yanova V.A., Merkel A.V. Surgical treatment of mesenteric lymphadenopathy in newborn babies. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2017;21(5):277–279. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/dva-sluchaya-operativnogo-lecheniya-limfangiomy-bryzheyki-tonkoy-kishki-u-novorozhdennykh>.
17. Chen J., Du L., Dao-Rong W. Experience in the diagnosis and treatment of mesenteric lymphangioma in adults: a case report and review of literature. *World J Gastr Onc*. 2018;10(12):522–527. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v10.i12.522>.
18. Соколов Ю.Ю., Донской Д.В., Вилесов А.В., Шувалов М.Э., Дзядчик А.В., Самсиков Г.А. Хирургические вмешательства у детей с интраабдоминальными лимфангиомами. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2014;4(1):20–24. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/hirurgicheskie-vmeshatelstva-u-detej-s-intraabdominalnymi-limfangiomami>. Sokolov J.J., Donskoy D.V., Vilesov A.V., Shuvalov M.E., Dzyadchik A.V., Samsikov G.A. Surgical intervention in children with intraabdominal lymphangioma. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2014;4(1):20–24. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/hirurgicheskie-vmeshatelstva-u-detej-s-intraabdominalnymi-limfangiomami>.
19. Морозов Д.А., Горемыкин И.В., Турковский В.Б., Напольников Ф.К., Погосян К.Л., Лукьяненко Е.А. Кистозные образования селезенки у детей. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011;7(3):724–726. Режим доступа: <https://ssmj.ru/2011/3/724>. Morozov D.A., Goremykin I.V., Turkovsky V.B., Napolnikov F.K., Pogosyan K.L., Lukyanenko E.A. Cystic growths of spleen in children. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011;7(3):724–726. (In Russ.) Available at: <https://ssmj.ru/2011/3/724>.
20. Jiao-ling L., Hai-ying W., Liu J.-R., Qiu-ming H., Chen K.-S., Yang J., Qian F. Fetal Lymphangioma: Prenatal Diagnosis on Ultrasound, Treatment, and Prognosis. *Eur J Obst and Gynecol*. 2018;231:268–273. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.10.018>.

Информация об авторах:

Соколов Юрий Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской хирургии имени С.Я. Долецкого, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3831-768X>; sokolov-surg@yandex.ru

Стоногин Сергей Васильевич, к.м.н., врач-хирург хирургического отделения, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0003-3531-5849>; svas70@mail.ru

Коровин Сергей Афанасьевич, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии имени С.Я. Долецкого, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8030-9926>; korovinsa@mail.ru

Бибикова Елизавета Евгеньевна, аспирант кафедры детской хирургии имени С.Я. Долецкого, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-1051-7690>; muchacha15@yandex.ru

Дзядчик Александр Валерьевич, заведующий хирургическим отделением, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-6751-3068>; dzyadchik@mail.ru

Таширова Екатерина Александровна, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; tashirova.katya@mail.ru

Омарова Жанна Рубеновна, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, Детская городская клиническая больница имени Святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; ganu82@mail.ru

Information about the authors:

Yuri Yu. Sokolov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery named after S.Ya. Doletsky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3831-768X>; sokolov-surg@yandex.ru

Sergey V. Stonogin, Cand. Sci. (Med.), Surgeon of the Surgical Department, Bashlyayeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3531-5849>; svas70@mail.ru

Sergey A. Korovin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8030-9926>; korovinsa@mail.ru

Elizaveta E. Bibikova, Postgraduate Student of the Department of Pediatric Surgery named after S.Ya. Doletsky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1051-7690>; muchacha15@yandex.ru

Alexander V. Dzyadchik, Head of the Surgical Department, Bashlyayeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6751-3068>; dzyadchik@mail.ru

Ekaterina A. Tashirova, Pathologist of the Department of Pathological Anatomy, Bashlyayeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; tashirova.katya@mail.ru

Zhanna R. Omarova, Pathologist of the Pathoanatomic Department, Moscow Clinical Municipal Children Hospital St. Vladimir; 1/3, Rubtsovskovo-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; ganu82@mail.ru

Дефицит лизосомной кислой липазы – недооцененная причина гиперхолестеринемии у детей

И.И. Пшеничникова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>, Pshenichnikovall@rmapo.ru

И.Н. Захарова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

Е.В. Скоробогатова², dgkb-bashlyaevoy@zdrav.mos.ru

Т.И. Бочарова², <https://orcid.org/0000-0003-1133-9141>

Ю.В. Коба¹, <https://orcid.org/0000-0001-7902-8281>, yuliakoba777@gmail.com

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125445, Россия, Москва, ул. Смольная, д. 38

² Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Резюме

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДКЛП) является редким, прогрессирующим, аутосомно-рецессивным заболеванием, в основе которого лежат нарушение деградации и последующее внутрилизосомное накопление триглицеридов и эфиров холестерина с развитием дислипидемии. Клинические проявления болезни, предположительно, зависят от остаточной активности фермента лизосомной кислой липазы. Глубокий дефицит фермента – болезнь Вольмана – проявляется в первые месяцы жизни. Болезнь представлена диспептическими нарушениями в виде рвоты и диареи, отсутствием прибавки в весе, гепатоспленомегалией, наличием кальцинатов в надпочечниках. При естественном развитии болезни Вольмана дети погибают в течение первых 6 мес. в результате истощения на фоне синдрома мальабсорбции в сочетании с прогрессирующей недостаточностью функций печени и надпочечников. Частичный дефицит лизосомной кислой липазы проявляется в более старшем возрасте и называется болезнью накопления эфиров холестерина. Ее клинические проявления включают гепатоспленомегалию, повышение трансаминаз, гиперхолестеринемия и, в некоторых случаях, гипертриглицеридемию. Основная причина смерти при естественном течении болезни накопления эфиров холестерина – печеночная недостаточность. Несвоевременная диагностика болезни приводит к ее прогрессированию с развитием необратимых повреждений печени. Для выявления малосимптомных пациентов большое значение имеет реализация программ массового скрининга с определением уровня холестерина в детском возрасте. В статье представлен клинический случай пациентки в возрасте 3 лет. В результате молекулярно-генетического исследования у нее была обнаружена мутация в экзоне 8 гена LIPA: синонимичный вариант NM_000235.3:c.894G>A в гомозиготном состоянии. Также было установлено, что оба родителя девочки имеют данный тип мутации в гетерозиготном состоянии. Пациентке был назначен прием препарата себелапаза альфа из расчета 1 мг/кг 1 раз в 14 дней. Переносимость лечения была хорошей. Благодаря ранней верификации диагноза и своевременно начатой патогенетической терапии прогноз течения ДКЛП, продолжительность и качество жизни ребенка были признаны благоприятными.

Повышение осведомленности врачей наряду с внедрением эффективных скрининговых программ по своевременному выявлению дислипидемии у детей способствуют своевременной диагностике заболевания и раннему началу патогенетической терапии, что позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов с дефицитом лизосомной кислой липазы и улучшить качество их жизни.

Ключевые слова: дети, печень, дефицит лизосомной кислой липазы, болезнь Вольмана, болезнь накопления эфиров холестерина, себелапаза альфа, клиническое наблюдение

Для цитирования: Пшеничникова И.И., Захарова И.Н., Скоробогатова Е.В., Бочарова Т.И., Коба Ю.В. Дефицит лизосомной кислой липазы – недооцененная причина гиперхолестеринемии у детей. *Медицинский совет.* 2022;16(1):250–255. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-250-255>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Lysosomal acid lipase deficiency – an underestimated cause of hypercholesterolemia in children

Irina I. Pshenichnikova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>, Pshenichnikovall@rmapo.ru

Irina N. Zakharova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

Ekaterina V. Skorobogatova², dgkb-bashlyaevoy@zdrav.mos.ru

Tatiana I. Bocharova², <https://orcid.org/0000-0003-1133-9141>

Yulia V. Koba¹, <https://orcid.org/0000-0001-7902-8281>, yuliakoba777@gmail.com

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 38, Smolnaya St., Moscow, 125445, Russia

² Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Abstract

Lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D) is a rare, progressive, autosomal recessive disease, which develops due to impaired degradation and subsequent intra-lysosomal accumulation of triglycerides and cholesterol esters causing dyslipidemia. The clin-

ical manifestations of the disease presumably depend on the residual activity of the enzyme, lysosomal acid lipase. A profound deficiency of the enzyme known as Wolman's disease has an onset in the first 6 months of life. The disease reveals itself by dyspeptic disorders in the form of vomiting and diarrhea, lack of weight gain, hepatosplenomegaly, and adrenal calcification. If the Wolman's disease is not treated, children die within the first 6 months as a result of exhaustion caused by malabsorption syndrome combined with progressive deterioration of liver and adrenal glands. Partial deficiency of lysosomal acid lipase manifests itself at a later age and is called cholesterol ester storage disease. Its clinical presentations include hepatosplenomegaly, elevated transaminases, hypercholesterolemia, and, in some cases, hypertriglyceridemia. Liver failure is the main cause of death in the natural course of cholesterol ester storage disease. Delayed diagnosis of the disease leads to its progression causing irreversible liver damage. The implementation of mass screening programs with the determination of cholesterol levels in childhood is critical to identifying asymptomatic patients.

The article presents a clinical case of a patient aged 3 years. The molecular genetic testing showed a mutation in exon 8 of the LIPA gene: NM_000235.3:c.894G>A synonymous variant in the homozygous state. It was also found that both parents of the girl had this type of mutation in the heterozygous state. The patient was prescribed sebelipase alfa in a dose of 1 mg/kg once every 14 days. The treatment was well tolerated. Due to the early verification of the diagnosis and timely pathogenetic therapy, the prognosis of the course of LAL-D, the duration and quality of life of the child were considered to be favourable.

Raising the awareness of doctors along with the introduction of effective screening programs for the timely detection of dyslipidemia in children contributes to timely diagnosis and early initiation of pathogenetic therapy, which can increase the life expectancy of patients with lysosomal acid lipase deficiency and improve their quality of life.

Keywords: children, liver, lysosomal acid lipase deficiency, Wolman's disease, cholesterol ester storage disease, sebelipase alfa, clinical observation

For citation: Pshenichnikova I.I., Zakharova I.N., Skorobogatova E.V., Bocharova T.I., Koba Yu.V. Lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D) – an underestimated cause of hypercholesterolemia in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(1):250–255. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-250-255>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) является редким, прогрессирующим, аутосомно-рецессивным заболеванием, в основе которого лежит нарушение деградации, внутрилизосомное накопление триглицеридов (ТГ) и эфиров холестерина (ЭХ) с развитием дислипидемии. Лизосомная кислая липаза (ЛКЛ) представляет собой гидролитический фермент, который расщепляет ЭХ и ТГ, полученные из частиц липопротеинов низкой плотности (ЛНП) после их рецептор-опосредованного эндоцитоза. В результате происходит высвобождение свободного холестерина (СХ) и жирных кислот (ЖК), которые выходят в цитозоль и в дальнейшем используются для сборки клеточных мембран и производства энергии. Установлено, что ЖК, образованные в результате ЛКЛ-опосредованного липолиза, оказывают функциональное влияние на альтернативную активацию макрофагов, метаболическое перепрограммирование CD8⁺ Т-клеток памяти, синтез липидных медиаторов и сборку липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [1].

При дефиците ЛКЛ нерасщепленные ТГ и ЭХ накапливаются в лизосомах клеток печени, селезенки, надпочечников, моноцитарно-макрофагальной системы, эпителии кишечных ворсин, эндотелии сосудов и других органов и тканей, вызывая нарушение их функций. Дефицит свободного холестерина в цитозоле активизирует факторы транскрипции (стериновые регуляторные элементы связывания белков). В результате возрастает экспрессия ГМГ-КоА-редуктазы, происходит активация липогенеза, нарастает синтез ЛПОНП и аполипопротеина В (Апо В).

Снижается число фарнезоидных Х-рецепторов печени, что приводит к повышению уровня холестерина в гепатоцитах и снижению продукции ЛВП. Кроме того, возрастает синтез рецепторов липопротеинов низкой плотности и опосредованное поглощение ЛНП [2].

ДЛКЛ обусловлено мутацией в гене LIPA, который расположен в хромосоме 10q23.2-q23.3 и содержит 10 экзонов. Пациенты с этим заболеванием могут быть истинными гомозиготами или компаунд-гетерозиготами, которые получили неидентичные мутантные аллели гена LIPA от каждого из родителей. К настоящему времени выявлено в общей сложности 120 мутаций, связанных с различными вариантами ДЛКЛ. Наиболее частым дефектом является мутация сайта сплайсинга в экзоне 8 (E8SIM; rs116928232: c.894G>A, p.S275_Q298del), которая обнаруживается примерно у половины всех детей и взрослых с ДЛКЛ [3, 4]. Предполагаемая распространенность заболевания составляет 1 случай на 177 000 человек [3, 5]. Согласно исследованиям отечественных авторов, расчетная частота ДЛКЛ в Москве оценивается как 1:73159, однако эти данные основаны на результатах селективного скрининга [4].

Клинические проявления ДЛКЛ зависят от остаточной активности ЛКЛ и варьируются от крайне тяжелых форм с летальным исходом в первые полгода жизни до практически бессимптомных вариантов, которые могут встречаться во взрослом возрасте и, несмотря на зачастую субклиническое течение, могут привести к трансплантации печени или к летальному исходу от печеночной недостаточности, или к фатальным сердечно-сосудистым событиям. Наиболее тяжелая инфантильная форма ДЛКЛ

носит название болезни Вольмана (БВ) по имени одного из авторов, впервые опубликовавших ее описание в 1956 г. [6]. Болезнь Вольмана или инфантильная форма ДЛКЛ характеризуется выраженным дефицитом (<1%) активности фермента ЛКЛ, имеет быстро прогрессирующее течение и при отсутствии ферментозаместительной терапии приводит к летальному исходу в течение первых 3–6 месяцев жизни.

В систематическом обзоре, выполненном бразильскими авторами, были проанализированы данные о течении болезни 206 пациентов с ДЛКЛ, из которых 73 ребенка имели болезнь Вольмана. Согласно результатам проведенного анализа, клиническая манифестация инфантильной формы ДЛКЛ может наблюдаться как сразу же после рождения, так и в течение первых 2-х месяцев жизни. К наиболее частым клиническим проявлениям относятся гепатомегалия (93%), спленомегалия (77%), образование кальцинатов в надпочечниках (74%), а также отсутствие прибавки в массе тела или потеря веса (66%). Желтуха выявляется достаточно редко (8,2%). Кроме того, у больных возможен диспептический синдром, представленный вздутием живота (52%), диареей со стеатореей (51%) и рвотой (36%). В тех случаях, когда приводились данные лабораторных исследований, у детей имела место анемия. Тромбоцитопения присутствовала у 26% больных с инфантильной формой ДЛКЛ. Также при помощи лабораторного обследования было обнаружено повышение трансаминаз (33%), гиперхолестеринемия (8%), снижение холестерина ЛВП (37%), гипертриглицеридемия (22%), повышение уровня ферритина (16,4%) [7]. Кроме этого, отечественные авторы описывают наличие интермиттирующей лихорадки, симптомы угнетения центральной нервной системы на фоне развития печеночной недостаточности, повышение в крови С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы [8–10].

Известно о наличии признаков гемофагоцитоза в биоптатах костного мозга у больных с инфантильной формой ДЛКЛ [7]. Описаны случаи манифестации болезни Вольмана с развитием вторичного гемофагоцитарного синдрома [11]. Ведущей причиной смерти больных в таких случаях становится истощение на фоне синдрома мальабсорбции в сочетании с прогрессирующей недостаточностью функций печени и надпочечников [12].

Форма ДЛКЛ у детей и взрослых исторически носит название «болезнь накопления эфиров холестерина» (БНЭХ). Она отличается вариабельной клинической картиной, которая, предположительно, зависит от остаточной активности ЛКЛ [13]. Возраст манифестации БНЭХ колеблется от 1 месяца до 8,5 лет жизни и в среднем составляет 2,5 года. К ведущим клинико-лабораторным проявлениям БНЭХ относятся гепатомегалия (88%), спленомегалия (45%), повышение трансаминаз (68%), гиперхолестеринемия (78%), гипертриглицеридемия (53%), снижение холестерина ЛВП (50%). Диспептические явления встречаются реже, чем при БВ: отмечаются боли в животе (14%), вздутие живота (11%), диарея (8%) и рвота (5%) [7]. Неспецифичность клинических проявлений зачастую является причиной несвоевременной диагностики

БНЭХ [14]. По мере прогрессирования заболевания на фоне накопления ЭХ и ТГ в гепатоцитах, клетках Купфера и макрофагах нарастает диффузный стеатоз, который индуцирует развитие фиброза и микронодулярного цирроза печени [15]. На этом фоне у больных может развиваться портальная гипертензия и варикозное расширение вен пищевода. Дислипидемия становится также причиной распространенного атеросклеротического поражения сосудов [16]. Кроме того, в зависимости от степени печеночной недостаточности могут наблюдаться вторичные нарушения, затрагивающие систему свертывания крови [17]. Согласно наиболее крупному среди опубликованных на сегодняшний день обзору пациентов с БНЭХ, в который включено 135 наблюдений, основной причиной смерти при естественном течении заболевания становится печеночная недостаточность [15].

Недавние исследования установили, что умеренный ненаследственный дефицит ЛКЛ может играть значимую роль в развитии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и криптогенного цирроза печени у детей и взрослых [18–24].

Ранняя диагностика ДЛКЛ имеет большое значение, поскольку в настоящее время разработана эффективная ферментозаместительная терапия заболевания, своевременное назначение которой может спасти жизнь и предотвратить развитие осложнений. ДЛКЛ не применяется в лечении новорожденных и детей первых месяцев жизни, которые имеют следующие клинико-лабораторные признаки: гепатоспленомегалию, отставание в физическом развитии, персистирующую рвоту и/или диарейный синдром, наличие кальцинатов в надпочечниках [8]. БНЭХ необходимо включать в дифференциально-диагностический алгоритм при наличии у ребенка любого возраста гепатоспленомегалии и повышения печеночных трансаминаз в сочетании с гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией. ДЛКЛ может быть заподозрен у больных с неалкогольной жировой болезнью печени и криптогенным циррозом печени [24]. Дислипидемия, развивающаяся у больных с ДЛКЛ, может быть ошибочно расценена как проявление семейной гиперхолестеринемии.

Большое значение для выявления малосимптомных пациентов с ДЛКЛ имеет реализация программ по выявлению повышенного уровня холестерина в детском возрасте [25]. При подозрении на наличие ДЛКЛ выполняется исследование активности ЛКЛ в высушенных пятнах крови с применением ингибитора Lalistat 2 [26]. Активность фермента может определяться в фибробластах кожи и лейкоцитах [8]. Вспомогательным методом диагностики является микроскопическое исследование мазка периферической крови, в котором у больных с ДЛКЛ могут быть обнаружены вакуолизированные лимфоциты [27]. Для дополнительной верификации диагноза рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования [28].

Ведение детей с установленным ДЛКЛ целесообразно осуществлять в условиях Детского липидного центра с использованием мультидисциплинарного подхода. Наблюдение пациента осуществляется детским липидоло-

гом, педиатром или детским гастроэнтерологом совместно с детским кардиологом, детским эндокринологом и диетологом. Младенцам с подтвержденным диагнозом инфантильной формы ДЛКЛ (болезнь Вольмана) рекомендуется отказ от грудного вскармливания. В случае выраженного нарушения пищеварительных функций необходим перевод на парентеральное питание с ограничением липидных компонентов до улучшения состояния [8]. При энтеральном питании применяется гипопиридемияческая диета, в которой жировой компонент представлен преимущественно среднецепочечными триглицеридами. Проводится также коррекция дефицита нутриентов.

В настоящее время основным методом патогенетического лечения ДЛКЛ является ферментозаместительная терапия рекомбинантной человеческой лизосомной кислотой липазой. Препарат себелипаза альфа был одобрен для лечения пациентов с дефицитом ЛКЛ в 2015 г.¹ После внутривенного введения препарат быстро поступает в клетки и путем захвата, опосредованного маннозо-6-фосфатными рецепторами, поглощается лизосомами. Результаты клинических испытаний показали хорошую переносимость себелипазы альфа и быструю устойчивую нормализацию параметров липидного обмена и печеночных ферментов у 59 пациентов с ДЛКЛ [29]. Инфузии лекарственного средства проводятся 1 раз в 2 нед. капельно внутривенно в условиях круглосуточно или дневного стационара [28]. Начальная доза препарата составляет 1 мг/кг 1 раз в нед. При необходимости возможно постепенное увеличение дозы до 3 мг/кг 1 раз в нед. Терапия продолжается пожизненно.

При наличии лабораторных признаков гепатоцитолитической используется гепатопротекторная терапия. При надпочечниковой недостаточности, которая может развиваться у больных с инфантильной формой ДЛКЛ вследствие кальциноза, назначаются системные кортикостероиды.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 3 лет направлена на обследование в Детский липидный центр на базе Московской городской клинической больницы имени З.А. Базилевича в связи с гиперхолестеринемией и жалобами на периодические боли в животе. Дислипидемия впервые выявлена в возрасте 3 лет при амбулаторном обследовании по поводу хронических запоров. Уровень общего холестерина составлял 8,18 ммоль/л (норма – <4,4 ммоль/л), холестерина ЛНП – 7,69 ммоль/л (норма – <2,8 ммоль/л). Одновременно выявлено повышение аланинаминотрансферазы до 49 ед/л (норма – <29 ед/л).

Из анамнеза известно, что родители пациентки здоровы, брак не родственник. Беременность у матери первая, протекала с угрозой прерывания в первом триместре. Роды срочные оперативные по причине тазового предлежания плода. Масса ребенка при рождении – 3115 гр, длина – 54 см. Неонатальный период протекал без осо-

бенностей. На грудном вскармливании находилась до 7 мес., прикормы ввелись с 5 мес. Вакцинирована согласно Национальному календарю профилактических прививок России. В возрасте одного года у пациентки клинически диагностирована аллергия к белку коровьего молока. Простудными заболеваниями болела редко: 1–2 раза в год. Ранними атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) семейный анамнез не отягощен. Бабушка по линии отца страдает бронхиальной астмой.

В ходе осмотра и физикального обследования выявлено, что физическое развитие ребенка среднее, гармоничное. На коже в области нижних конечностей имелись единичные эритематозно-папулезные элементы с мелкопластинчатым шелушением. Внешних признаков нарушения обмена холестерина (ксантомы, ксантелазмы, липоидная дуга роговицы) не определялось. Сердечно-легочная деятельность была удовлетворительной. Живот умеренно вздут, при пальпации отмечалась незначительная болезненность в околопупочной и правой подвздошной областях, и в эпигастрии. Печень выступала на 2 см из-под края реберной дуги, край эластичный, безболезненный. Селезенка не была увеличена. Стул с задержками до 3 дней, плотный.

Согласно результатам лабораторных методов диагностики, в клиническом анализе крови воспалительные изменения, признаки анемии и тромбоцитопении не были выявлены. В биохимическом анализе крови было отмечено повышение аспартатаминотрансферазы до 57 ед/л (норма – <31 ед/л), аланинаминотрансферазы до 41 ед/л (норма – <29 ед/л), уровня лактатдегидрогеназы до 707 ед/л (норма – <430 ед/л), щелочной фосфатазы до 794 ед/л (норма – <727 ед/л).

Была выявлена дислипидемия: уровень общего холестерина составил 5,9 ммоль/л (при норме <4,4 ммоль/л), триглицеридов – 0,96 ммоль/л (при норме <0,84 ммоль/л), холестерина ЛНП – 4,4 ммоль/л (при норме <2,8 ммоль/л), холестерина ЛВП – 1,06 ммоль/л (при норме 1,16 ммоль/л), уровень Апо В1 – 1,39 г/л (при норме <0,9 г/л).

В результате эзофагогастродуоденоскопии структурных и функциональных нарушений не выявлено. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости были выявлены эхо-признаки гепатомегалии с диффузными изменениями паренхимы печени. Селезенка не увеличена, структура однородная средней эхогенности. Обнаружены диффузные изменения поджелудочной железы. В эпигастриальной полости определялись множественные, увеличенные до 7–10 мм лимфатические узлы овальной формы с сохраненной архитектоникой.

Учитывая наличие у пациентки дислипидемии фенотипа II В, отсутствие в семейной истории ранних атеросклеротических ССЗ, жалобы на боли в животе, гепатомегалию и повышение уровня печеночных трансаминаз, были заподозрены дефицит лизосомной кислоты липазы и болезнь накопления эфиров холестерина. Для подтверждения диагноза было проведено определение активности ЛКЛ в высушенных пятнах крови, которое составило 0,00 (при норме от 0,16 до 1,80 М/час/пятно).

¹ FDA approves first drug to treat a rare enzyme disorder in pediatric and adult patients. FDA news release. WORLDPHARMANNEWS. 2015. Available at: <https://www.worldpharmanews.com/fda/3297-fda-approves-first-drug-to-treat-a-rare-enzyme-disorder-in-pediatric-and-adult-patients>.

В результате молекулярно-генетического исследования, проведенного в Медико-генетическом научном центре имени академика Н.П. Бочкова, была обнаружена мутация в экзоне 8 гена LIPA: синонимичный вариант NM_000235.3:c.894G>A в гомозиготном состоянии. Также было установлено, что оба родителя девочки имеют данный тип мутации в гетерозиготном состоянии. Пациентке был назначен препарат себелипаза альфа из расчета 1 мг/кг 1 раз в 14 дней. Была отмечена хорошая переносимость лечения. Благодаря ранней верификации диагноза и своевременно начатой патогенетической терапии прогноз течения ДЛКЛ, продолжительность и качество жизни ребенка были признаны благоприятными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит лизосомной кислой липазы представляет собой редкую наследственную болезнь лизосомного накопления. Инfantильная форма заболевания, известная как болезнь Вольмана, характеризуется глубоким дефицитом фермента ЛКЛ и при отсутствии ферментоза-

местительной терапии приводит к гибели пациентов в первые 6 мес. жизни. Форма ДЛКЛ у детей и взрослых или болезнь накопления эфиров холестерина развивается на фоне частично сохраненной функции фермента ЛКЛ и в течение длительного времени может оставаться необнаруженной, приводя к необратимым повреждениям печени и развитию атеросклеротического повреждения сосудов.

В настоящее время имеются доступные методы диагностики заболевания, разработан способ эффективной патогенетической терапии. Повышение осведомленности врачей наряду с внедрением эффективных скрининговых программ по своевременному выявлению дислипидемии у детей способствуют своевременной диагностике заболевания и раннему началу патогенетической терапии, что, в свою очередь, позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов с дефицитом лизосомной кислой липазы и улучшить качество их жизни.



Поступила / Received 08.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 21.01.2022

Принята в печать / Accepted 23.01.2022

Список литературы / References

- Zhang H. Lysosomal acid lipase and lipid metabolism: new mechanisms, new questions, and new therapies. *Curr Opin Lipidol*. 2018;29(3):218–223. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000507>.
- Боголюбова А.В., Майоров А.Ю., Мишина Е.Е., Шварц А.М., Белоусов П.В. Фарнезоидный рецептор (FXR) как потенциальная терапевтическая мишень при неалкогольной жировой болезни печени и ассоциированных заболеваниях. *Сахарный диабет*. 2017;20(6):449–453. <https://doi.org/10.14341/DM9374>.
- Bogolyubova A.V., Mayorov A.Y., Mishina E.E., Schwartz A.M., Belousov P.V. Farnesoid X receptor (FXR) as a potential therapeutic target in nonalcoholic fatty liver disease and associated syndromes. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(6):449–453. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM9374>.
- Carter A., Brackley S.M., Gao J., Mann J.P. The global prevalence and genetic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency: a rare condition that mimics NAFLD. *J Hepatol*. 2019;70(1):142–150. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.028>.
- Каменец Е.А., Печатникова Н.Л., Какаулина В.С., Михайлова С.В., Строкова Т.В., Жаркова М.С. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы у российских больных: молекулярная характеристика и эпидемиология. *Медицинская генетика*. 2019;18(8):3–16. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.08.3-16>.
- Kamenets E.A., Pechatnikova N.L., Kakaulina V.S., Mikhaylova S.V., Strokova T.V., Zharkova M.S. et al. Lysosome acid lipase deficiency in Russian patients: molecular characteristic and epidemiology. *Medical Genetics*. 2019;18(8):3–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.08.3-16>.
- Del Angel G., Hutchinson A.T., Jain N.K., Forbes C.D., Reyniers J. Large-scale functional LIPA variant characterization to improve birth prevalence estimates of lysosomal acid lipase deficiency. *Hum Mutat*. 2019;40(11):2007–2020. <https://doi.org/10.1002/humu.23837>.
- Abramov A., Schorr S., Wolman M. Generalized xanthomatosis with calcified adrenals. *AMA J Dis Child*. 1956;91(3):282–286. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1956.02060020284010>.
- Witeck C.D.R., Schmitz A.C., de Oliveira J.M.D., Porporatti A.L., Canto G. De Luca, Pires M.M.S. Lysosomal acid lipase deficiency in pediatric patients: a scoping review. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;S0021–7557(21)00056–5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.03.003>.
- Дегтярева А.В., Пучкова А.А., Жданова С.И., Дегтярев Д.Н. Болезнь Вольмана – тяжелая младенческая форма дефицита лизосомной кислой липазы. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(2):42–51. <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2019-12003>.
- Degtyareva A.V., Puchkova A.A., Zhdanova S.I., Degtyarev D.N. Wolman disease is a severe infant form of lysosomal acid lipase deficiency. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2019;7(2):42–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2019-12003>.
- Агеева Н.В., Дегтярева А.В., Михайлова С.В., Первунина Т.М., Строкова Т.В., Сурков А.Н. Новые подходы к диагностике и терапии инфантильной формы дефицита лизосомной кислой липазы: мнение экспертов. *PMJ. Медицинское обозрение*. 2019;(3):6–9. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Novyie_podhody_k_dagnostike_i_terapii_infantilnoy_formy_deficita_lizosomnoy_kisloy_lipazy_mnenie_ekspertov/.
- Ageeva N.V., Degtyareva A.V., Mikhaylova S.V., Pervunina T.M., Strokova T.V., Surkov A.N. New approaches to the diagnosis and treatment of lysosomal acid lipase deficiency infantile-onset form: experts opinion. *RMJ. Medical Review*. 2019;(3):6–9. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Novyie_podhody_k_dagnostike_i_terapii_infantilnoy_formy_deficita_lizosomnoy_kisloy_lipazy_mnenie_ekspertov/.
- Строкова Т.В., Бараева М.Э., Матинян И.А. Дефицит лизосомной кислой липазы. *PMJ*. 2017;(19):1346–1351. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Deficit_lizosomnoy_kisloy_lipazy/.
- Strokova T.V., Bagaeva M.E., Matinyan I.A. Lysosomal acid lipase deficiency. *RMJ*. 2017;(19):1346–1351. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Deficit_lizosomnoy_kisloy_lipazy/.
- Silva E.S., Klaudel-Dreszler M., Bakuta A., Oliva T., Sousa T., Fernandes P.C. et al. Early onset lysosomal acid lipase deficiency presenting as secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: Two infants treated with sebelipase alfa. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42(5):e77–e82. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.03.012>.
- Jones S.A., Valayannopoulos V., Schneider E., Eckert S., Banikazemi M., Bialer M. et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. *Genet Med*. 2016;18(5):452–458. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.108>.
- Baratta F., Pastori D., Ferro D., Carluccio G., Tozzi G., Angelico F. et al. Reduced lysosomal acid lipase activity: a new marker of liver disease severity across the clinical continuum of non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol*. 2019;25(30):4172–4180. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i30.4172>.
- Wierzbicka-Rucińska A., Jańczyk W., Ługowska A., Lebensztejn D., Socha P. Diagnostic and therapeutic management of children with lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D). Review of the literature and own experience. *Dev Period Med*. 2016;20(3):212–215. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27941191/>.
- Bernstein D.L., Hülkova H., Bialer M.G., Desnick R.J. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol*. 2013;58(6):1230–1243. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.014>.
- Burton B.K., Deegan P.B., Enns G.M., Guardamagna O., Horslen S., Hovingh G.K., et al. Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(6):619–625. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000935>.
- Botero V., Garcia V.H., Gomez-Duarte C., Aristizabal A.M., Arrunategui A.M., Echeverri G.J. et al. Lysosomal Acid Lipase Deficiency, a Rare Pathology: The First Pediatric Patient Reported in Colombia. *Am J Case Rep*. 2018;19:669–672. <https://doi.org/10.12659/AJCR.908808>.

18. Baratta F., Pastori D., Del Ben M., Polimeni L., Labbadia G., Di Santo S. et al. Reduced Lysosomal Acid Lipase Activity in Adult Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *EBioMedicine*. 2015;2(7):750–754. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.05.018>.
19. Selvakumar P.K., Kabbany M.N., Lopez R., Tozzi G., Alisi A., Alkhoury N., Nobili V. Reduced lysosomal acid lipase activity – a potential role in the pathogenesis of non alcoholic fatty liver disease in pediatric patients. *Dig Liver Dis*. 2016;48(8):909–913. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.04.014>.
20. Polimeni L., Pastori D., Baratta F., Tozzi G., Novo M., Vicinanza R. et al. Spleen dimensions are inversely associated with lysosomal acid lipase activity in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Intern Emerg Med*. 2017;12(8):1159–1165. <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1746-1>.
21. Angelico F., Corradini S.G., Pastori D., Fargion S., Fracanzani A.L., Angelico M. et al. Collaborative Research Group. Severe reduction of blood lysosomal acid lipase activity in cryptogenic cirrhosis: a nationwide multi-centre cohort study. *Atherosclerosis*. 2017;262:179–184. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.038>.
22. Vespasiani-Gentilucci U., Gallo P., Piemonte F., Riva E., Porcari A., Vorini F. et al. Lysosomal Acid Lipase Activity Is Reduced Both in Cryptogenic Cirrhosis and in Cirrhosis of Known Etiology. *PLoS One*. 2016;11(5):e0156113. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156113>.
23. Shteyer E., Villenchik R., Mahamid M., Nator N., Safadi R. Low Serum Lysosomal Acid Lipase Activity Correlates with Advanced Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2016;17(3):312. <https://doi.org/10.3390/ijms17030312>.
24. Bay L., Velasco C.C., Ciocca M., Cotti A., Cuarterolo M., Fainboim A. et al. Liver disease and dyslipidemia as a manifestation of lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D). Clinical and diagnostic aspects, and a new treatment. An update. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(3):287–293. <https://doi.org/10.5546/aap.2017.eng.287>.
25. Chora J.R., Alves A.C., Medeiros A.M., Mariano C., Lobarinhas G., Guerra A. et al. Lysosomal acid lipase deficiency: a hidden disease among cohorts of familial hypercholesterolemia? *J Clin Lipidol*. 2017;11(2):477–484.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.11.002>.
26. Hamilton J., Jones I., Srivastava R., Galloway P. a new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalistat 2. *Clin Chim Acta*. 2012;413(15–16):1207–1210. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.03.019>.
27. Anderson G., Smith V.V., Malone M., Sebire N.J. Blood film examination for vacuolated lymphocytes in the diagnosis of metabolic disorders; retrospective experience of more than 2,500 cases from a single centre. *J Clin Pathol*. 2005;58(12):1305–1310. <https://doi.org/10.1136/jcp.2005.027045>.
28. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Вишнёва Е.А. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы: клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(5):239–243. <https://doi.org/10.15690/pf.v13i3.1573>.
- Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Gundobina O.S., Mikhailova S.V., Zakharova E.U., Vishnyova E.A. et al. Deficiency of Lysosomal Acid Lipase: Clinical Recommendations for Child Health Care Delivery. *Pediatric Pharmacology*. 2016;13(3):239–243. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v13i3.1573>.
29. Burton B.K., Feillet F., Furuya K.N., Marulkar S., Balwani M. Sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency: final results of the arise study. *J Hepatol*. 2021;S0168–8278(21)02171–1. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.10.026>.

Информация об авторах:

Пшеничникова Ирина Игоревна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125445, Россия, Москва, ул. Смольная, д. 38; PshenichnikovaI@rmapo.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125445, Россия, Москва, ул. Смольная, д. 38; zakharova-rmapo@yandex.ru

Скоробогатова Екатерина Владимировна, к.м.н., заведующая педиатрическим отделением, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; dgkb-bashlyaevoy@zdrav.mos.ru

Бочарова Татьяна Ивановна, детский гастроэнтеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28;

Коба Юлия Владиславовна, ординатор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125445, Россия, Москва, ул. Смольная, д. 38; yuliakoba777@gmail.com

Information about the authors:

Irina I. Pshenichnikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Academician G.N. Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 38, Smolnaya St., Moscow, 125445, Russia; PshenichnikovaI@rmapo.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Academician G.N. Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 38, Smolnaya St., Moscow, 125445, Russia; zakharova-rmapo@yandex.ru

Ekaterina V. Skorobogatova, Cand. Sci. (Med.), Head of Pediatrics Department, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; dgkb-bashlyaevoy@zdrav.mos.ru

Tatiana I. Bocharova, Pediatric Gastroenterologist, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Yulia V. Koba, Resident Physician of Academician G.N. Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 38, Smolnaya St., Moscow, 125445, Russia; yuliakoba777@gmail.com

Роль защиты слизистой носоглотки для профилактики ОРВИ и гриппа у детей

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

Ю.А. Роднева[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9718-3808>, Rodneva.ent@gmail.com

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

Резюме

Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) – самая частая инфекция человека. Так, дети в возрасте 0–5 лет переносят, в среднем, 6–8 эпизодов ОРВИ в течение года, при посещении детского сада заболеваемость на 1–2 годах обучения на 10–15% выше, чем у детей, не посещающих дошкольные учебные заведения, но последние чаще болеют в школе. Наиболее высокий уровень заболеваемости наблюдается в период с сентября по апрель и составляет 87–91 тыс. случаев на 100 тыс. населения.

Защита организма от инфекционных агентов, осуществляемая в несколько этапов и на различных уровнях (слизистая оболочка полости носа, околоносовые пазухи, носоглотка), в первую очередь, зависит от механического барьера, который предотвращает попадание инфекции в организм. Это достигается благодаря особенностям строения слизистой – респираторному эпителию, мукоцилиарному транспорту, свойствам слизи и лимфоидным органам, ассоциированным со слизистыми. Если возбудитель проникает через этот барьер, то в борьбу включается врожденный иммунитет, на следующем этапе задействуется приобретенный иммунитет. В зависимости от строения вируса (маленький размер, невозможность размножения вне клетки) противовирусная защита может быть различной. Сформированный иммунный ответ сохраняется и после элиминации возбудителя в виде иммунной памяти, что приводит к более быстрой и сильной реакции при повторном появлении возбудителя. Особую группу риска по частоте и тяжести ОРВИ и гриппа составляют дети с первичным иммунодефицитом, генетическими, онкологическими, гематологическими заболеваниями, бронхиальной астмой, хронической ЛОР-патологией. В связи с этим, именно профилактика заболеваемости ОРВИ и гриппа представляется крайне важной.

Ключевые слова: ОРВИ, носоглотка, мукоцилиарный транспорт, интерферон, иммунодефицит, часто болеющие дети, аденоидит, синусит

Для цитирования: Карпищенко С.А., Роднева Ю.А. Роль защиты слизистой носоглотки для профилактики ОРВИ и гриппа у детей. *Медицинский совет*. 2022;16(1):257–263. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-257-263>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The importance of the nasopharyngeal mucosa protection for prevention of acute respiratory viral infections and influenza in children

Sergey A. Karpishchenko, <https://orcid.org/0000-0003-1124-1937>, karpischenkos@mail.ru

Yuliia A. Rodneva[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9718-3808>, Rodneva.ent@gmail.com

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

Abstract

ARVI is the most common children infection: children aged 0–5 years suffer, on average, 6–8 episodes of ARVI per year; and in the 1–2 years of visiting kindergarten the incidence rate is higher for 10–15% than in unorganized children, and at school the latter get sick more often. The incidence of ARVI is the highest in the period from September to April and it amounts about 87–91 thousand per 100 thousand in the population. The respiratory infectious disease protection of the organism is carried out in several stages and at various levels. It primarily depends on a mechanical barrier that prevents entering the virus agent into the organism – the mucous membrane of the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx. It can be achieved due to the peculiarities of its structure – respiratory epithelium, mucociliary transport, mucus properties and lymphoid organs associated with mucous membranes. If the pathogen nevertheless penetrates this barrier, then innate immunity starts protection activity, and after that the acquired immunity activates. Antiviral protection has differences due to the structure of the virus, its extremely small size, and the impossibility of reproduction outside the cells. The formed immune response persists even after elimination of the pathogen in the form of immune memory, which allows a faster and stronger reaction when the pathogen reappears. Children with primary immunodeficiency, genetic, oncological, hematological diseases, bronchial asthma, chronic ENT pathology are a special risk group in terms of the frequency and severity of ARVI and influenza. In this connection, the prevention of the incidence of ARVI and influenza is extremely important.

Keywords: ARVI, nasopharynx, mucociliary transport, interferon, immunodeficiency, frequently ill children, adenoiditis, sinusitis

For citation: Karpishchenko S.A., Rodneva Yu.A. The importance of the nasopharyngeal mucosa protection for prevention of acute respiratory viral infections and influenza in children. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(1):257–263. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-257-263>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Носоглотка является верхним отделом глотки и располагается от основания черепа до уровня твердого нёба. На ее боковой стенке с каждой стороны на расстоянии примерно 1,0 см от заднего конца нижней носовой раковины располагается глоточное устье слуховой трубы, которое сообщает глотку с барабанной полостью. Сверху и сзади эти отверстия ограничены трубными валиками. Сзади от устья слуховой трубы на боковой стенке носоглотки имеется Rosenmüller Fossa, где расположено скопление лимфаденоидной ткани, являющееся трубной миндалиной. На задневерхней стенке носоглотки находится 3-я миндалина лимфоидного кольца Пирогова-Вальдейера или глоточная миндалина [1, 2]. Гипертрофия этой миндалины (аденоидные разрастания) может частично или полностью перекрывать хоаны, вызывать затруднение носового дыхания, блокировать устья слуховых труб и вызывать средний отит [3, 4]. С возрастом глоточная миндалина подвергается инволюции, и у взрослых она, как правило, отсутствует [5]. Важно помнить, что отток лимфы из глотки происходит в глубокие задние шейные лимфатические узлы. Особенностью детского возраста является наличие заглоточных боковых и срединных лимфатических узлов [2]. Носоглотка как часть глотки формируется из головной кишки. Начало развития носоглоточной и трубной миндалин приходится на 6-й мес. гестационного периода. После рождения носоглоточная миндалина формируется активнее других. У 3-месячного ребенка средний размер миндалины составляет $10 \times 7 \times 4$ мм, после года – $11 \times 8 \times 5$, к 2 годам достигается полное развития миндалины [2, 5]. Однако в последнее время в медицинской практике все чаще встречаются пациенты младшего возраста (до 2 лет) со значительно увеличенной миндалиной, что приводит к нарушению функций носоглотки [2, 4]. По нашим наблюдениям, чаще всего это связано с увеличением частоты и длительности протекания вирусных инфекций – вирусов гриппа А, парагриппа (серотипы 1–3), РС-вирусов, аденовирусов (серотипы 1–4, 5, 7), риновирусов, энтеровирусов ЕСНО (серотипы 2, 4, 9) [6, 7].

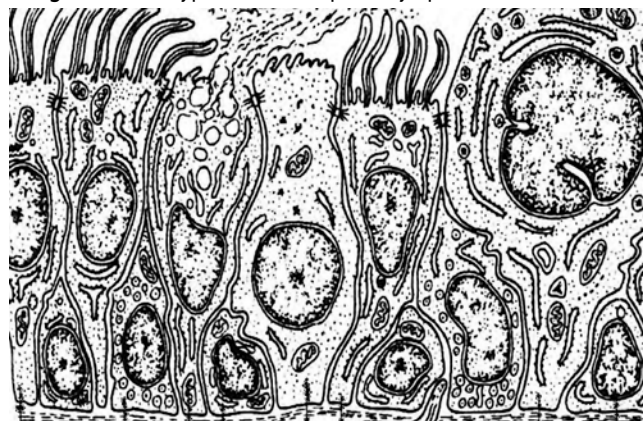
Помимо функции дыхания и резонирования голоса, крайне важной является защитная функция носоглотки, которая обеспечивается лимфаденоидным глоточным кольцом, работой мерцательного эпителия и бактерицидным свойством слизи при помощи лизоцима, IgA, медиаторов и антител. Ведущую роль в защитной функции носоглотки играет слизистая оболочка, которая является продолжением слизистой оболочки полости носа, она покрыта многорядным (псевдомногослойным) мерцательным эпителием респираторного типа и состоит из мерцательных, бокаловидных и вставочных клеток (рис. 1, рис. 2) [8]. Под

влиянием ряда факторов любые клетки приобретают черты иммуноцитов. Мерцательная клетка имеет многочисленные реснички, скорость биения которых 13–14 раз в минуту, их движения синхронны, что позволяет обеспечить продвижение слизи [1, 9]. Бокаловидные клетки выделяют значительное количество жидкого мукоидного и серозного секретов и являются эндотелиальными железами. В норме соотношение этих клеток одинаковое.

При инфекционном процессе в эпителиальном слое происходит значительное увеличение бокаловидных клеток, из-за чего изменяется соотношение мерцательных и бокаловидных клеток, что нарушает нормальную эвакуацию избыточной слизи [9, 10]. Нарушение мукоцилиарного клиренса на фоне инфекционного процесса рассматривается в качестве одного из ведущих факторов, способствующих развитию острого риносинусита у детей [11, 12]. Установлено, что при остром вирусном процессе происходит достоверное снижение относитель-

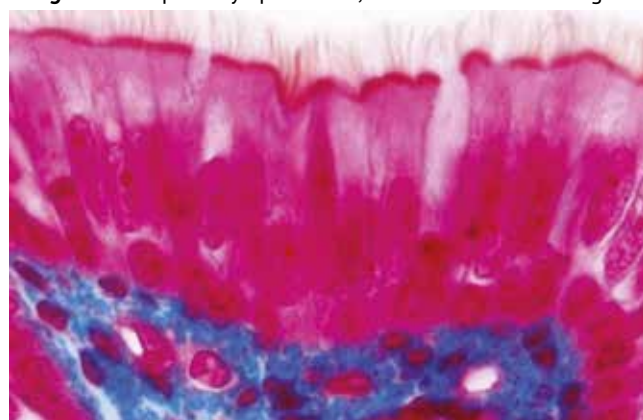
● **Рисунок 1.** Виды клеток в составе эпителия воздухоносных путей

● **Figure 1.** Cell types of the respiratory epithelium



● **Рисунок 2.** Респираторный эпителий, окраска азур-кармин

● **Figure 2.** Respiratory epithelium, azure-carmine staining



ного количества клеток с подвижными цилиями, частоты биения и длины цилий, и выживаемости клеток [12].

Сама слизь имеет важные физико-химические свойства, обеспечивающие работу защитного механизма верхних дыхательных путей: ее специфические факторы – иммуноглобулины, неспецифические – лизоцим, гликопротеины, протеазы, интерферон, комплемент [9]. Интерферон – белок с противовирусной эффективностью, который активирует клеточные гены, синтезирующие белки, а те, в свою очередь, ингибируют синтез вирусной РНК (ДНК). Белок обладает и иммуномодулирующим свойством: увеличивает активность цитотоксических Т-клеток и естественных киллеров. Это позволяет интерферону обеспечивать естественный иммунитет, но при этом влиять и на приобретенный, что определяет течение и исход вирусной инфекции [13]. Его главным свойством является препятствование размножению вируса. Интерферон активирует олигоаденилатциклазу и протеинкиназу, которые подавляют синтез новых вирусных белков и активируют белок р53, что вызывает апоптотическую смерть инфицированной клетки [13]. Стимуляция иммунной системы и координация активности всех ее звеньев достигается через синтез молекул комплекса гистосовместимости 1-го и 2-го классов, обеспечивающих высокую презентацию вирусных пептидов Т-лимфоцитами и натуральными киллерами [14].

ОРВИ вызывает морфологические преобразования в слизистой: десквамацию эпителиальных клеток, изменение респираторных клеток и самих ресничек. Через несколько часов ОРВИ наблюдается угнетение цилиарной активности, при этом бактерии, находящиеся на поверхности, получают возможность для активизации. Разрушение эпителиальных клеток открывает возможность для формирования бактериальных очагов. Все иммунные компоненты направлены на борьбу с вирусной инфекцией, что отвлекает от ответной реакции на проникновение бактериальных возбудителей [13]. Дальнейшая персистенция вируса в мерцательном эпителии ведет к нарушению проницаемости протоплазматических мембран и проникновению токсинов в клетки.

Пораженные клетки эпителия выделяют цитокины, в т. ч. интерлейкин 8 (ИЛ-8), его количество коррелирует со степенью привлечения фагоцитов в подслизистый слой и эпителий, и определяет выраженность симптомов. Увеличение назальной секреции связано с повышением проницаемости сосудов, количество лейкоцитов в слизи может значительно повышаться и менять цвет секрета с прозрачного на бело-желтый или зеленоватый, при этом нельзя считать изменение цвета назальной слизи признаком бактериальной инфекции [15, 16].

Согласно данным Педиатрического респираторного общества, слизистая содержит определенное количество иммунных клеток, которые представлены организованными тканевыми структурами и диффузной лимфоидной тканью. Мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань и мукозо-ассоциированная иммунная система – это важные компоненты защиты. Известная концепция иммунной солидарности слизистых состоит в следующем: несмотря

на некоторую разобщенность систем иммунитета с лимфоидной тканью, ассоциированной со слизистыми, все отделы иммунной системы функционируют как единое целое благодаря способности иммунных клеток к миграции и рециркуляции [13, 14].

Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой, выполняет функцию секреции иммуноглобулина А (IgA) на эпителий слизистой оболочки, который является первой линией обороны, т. к. именно он отвечает за местный иммунитет [13]. Степень защиты от вирусных инфекций коррелирует с уровнем секреторных IgA. Также в эпителии, покрывающем носоглоточную миндалину, расположены М-клетки, осуществляющие функцию поглощения и транспортировки процессинга антигенов лимфоцитами [14].

Частые вирусные инфекции приводят к увеличению количества и размера фолликул лимфоидной ткани – гипертрофии аденоид, что, в свою очередь, ведет к большому количеству сопутствующих патологий: рецидивирующему среднему отиту и снижению слуха, и, как следствие, к нарушению формирования речи ребенка; к обструктивному апноэ сна и нарушению роста и развития ребенка, т. к. максимальная выработка соматотропного гормона роста происходит в фазу глубокого сна; неправильному развитию челюстно-лицевой области; задержке психического развития, неврозу, вялости ребенка, отсутствию способности к концентрации, рассеянности, ослаблению памяти за счет гипоксии, снижению слуха и т. д. [10]. Может наблюдаться нарушение общего состояния: плаксивость, раздражительность, бледность кожных покровов, снижение аппетита, в основе чего лежит нервно-рефлекторный механизм, эпилептиформные припадки, ночное недержание мочи, склонность к воспалительным заболеваниям нижних дыхательных путей, длительный кашель на фоне постназального затекания слизи и др. симптомы [3, 17].

По статистике патология глоточной миндалины (аденоиды, аденоидит) составляет 51,8% в структуре ЛОР-заболеваний. В группе часто болеющих детей этот показатель составил от 37 до 70% [2]. Слишком короткие периоды выздоровления между эпизодами заболевания не дают организму снизить защитный потенциал аденоидной системы и уменьшить объем аденоидной ткани перед очередным воспалением. Постепенно аденоиды сами становятся источником инфекции и аллергии, и развивается хронический аденоидит.

Таким образом, острая вирусная инфекция запускает патологический процесс в полости носа и носоглотке и может приводить к инфекционным процессам всех отделов верхних и нижних дыхательных путей. Происходит это благодаря следующим механизмам: угнетается двигательная активность мерцательного эпителия, возникает отек слизистой, нарушается носовое дыхание, оно становится ротовым, что ведет к недостаточному увлажнению, согреванию и очищению воздуха, постоянному охлаждению полости рта, глотки, нижних дыхательных путей. Вдыхаемая при ротовом дыхании масса микробов и пылевых частиц оседает на слизистой оболочке горта-

ни, трахеи, бронхов, способствуя развитию инфекции нижних дыхательных путей. Нарушается функция внешнего дыхания: ограничивается экскурсия грудной клетки, дыхание становится частым и поверхностным, в результате чего уменьшается легочная вентиляция. Происходит снижение газообмена, уменьшение парциального давления кислорода в крови, что приводит к уменьшению интенсивности окислительно-восстановительных процессов. Изменяется кислотно-щелочное равновесие организма, возникает алкалоз слизи. При снижении или повышении вязкости секрета, уменьшении или увеличении его количества, синхронность колебаний ресничек и подвижность поверхностного слоя слизи нарушаются. В щелочной среде скорость движения ресничек возрастает, в кислой – уменьшается. При $pH = 3,0$ реснички разрушаются. Снижается активность лизосомальных ферментов, а персистенция транзитной микрофлоры на поверхности глоточной миндалины ведет к развитию вторичной бактериальной инфекции [2].

Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) – острая часто встречающаяся, часто самоограничивающаяся инфекция респираторного тракта, которая проявляется катаральным воспалением верхних дыхательных путей, лихорадкой, насморком, чиханием, кашлем, болью в горле, нарушениями общего состояния разной выраженности [15, 16]. В структуре респираторных заболеваний на долю вирусных инфекций приходится 97%, бактериальных – 2%, другие инфекции – 1% [2]. Основные возбудители ОРВИ: риновирусы (более 100 серотипов), вирусы парагриппа (4-й тип), аденовирусы (более 40 серотипов), бокавирус, метапневмовирус, коронавирусы, респираторно-синцитиальный вирус (2-й серовар), реовирусы (113 сероваров) [13, 14, 18].

Поскольку распространение вирусов происходит путем самоинокуляции на слизистую оболочку полости носа и носоглотку или воздушно-капельным путем при вдыхании частиц аэрозоля, содержащего вирус, целесообразно применение различных барьерных спреев, таких как спрей Назаваль® ПЛЮС. Назаваль® ПЛЮС – спрей местного действия. Основным механизмом его работы заключается в создании барьера, не позволяющего вдыхаемым инфекционным возбудителям (вирусы гриппа, парагриппа и др. вирусы) проникнуть в кровоток через микрососуды слизистой носа. Такой эффект происходит благодаря основному действующему веществу Назаваль® ПЛЮС – мелкодисперсной целлюлозе. Она покрывает слизистую тонким слоем, формируя гелеобразную пленку, которая выступает в роли фильтра. Размер частиц целлюлозы составляет всего 118 мкм, порошок оседает в носоглотке, не проникая в трахею, крупные и мелкие бронхи.

Инкубационный период большинства вирусов составляет 24–72 часа. Выделение вирусов больным максимально на 3-и сутки после заражения, к 5-му дню оно снижается и может сохраняться до 2 недель [16]. Клинические проявления вирусных заболеваний достаточно разнообразны. У грудных детей может возникнуть лихорадка, беспокойство, отделяемое из полости носа, затруднение носового дыхания, что может привести к трудностям корм-

ления. Также возможны насморк, затруднение носового дыхания (пик на 3-й день, длительность до 6–7 дней), у 1/3–1/2 доли больных – появляется чихание и/или кашель (пик в 1-й день, средняя длительность – 6–8 дней), реже – головная боль (20% случаев заболевания – в 1-й и 15% – до 4-го дня) [15]. У ряда детей после перенесенной ОРВИ некоторые симптомы, например, кашель, могут сохраняться более 10 дней, что свидетельствует о возможных осложнениях в виде синусита. Чаще всего ОРВИ протекает с субфебрильной температурой. При гриппе и аденовирусной инфекции повышение температуры тела может сохраняться до 10 дней. Наличие высокой температуры более 3 дней при отсутствии признаков гриппа или аденовирусной инфекции может свидетельствовать развитии бактериальной инфекции.

ОРВИ и особенно грипп predisполагают к инфицированию легких, в первую очередь, пневмококком с развитием пневмонии, и околоносовых пазух с развитием синусита, в т. ч. у детей младшего возраста. Кроме того, респираторная инфекция является триггером обострения хронических заболеваний: чаще всего аденоидита, бронхиальной астмы, инфекции мочевых путей.

Основой лечения является симптоматическая (поддерживающая) терапия. Согласно клиническим рекомендациям, гидратация способствует разжижению секрета и облегчает его отхождение. Элиминационная терапия эффективна и безопасна, включает в себя применение различных носовых душей и спреев, а также использование физиологического раствора в положении лежа на спине с запрокинутой головой назад для орошения носоглотки. У маленьких детей с обильным отделяемым эффективна аспирация слизи из носа ручным отсосом с последующим введением физиологического раствора, также возможно применение перемещения по Проетцу, особенно при развитии синусита и аденоидита. Положение в кровати с поднятым головным концом способствует отхождению слизи из носа. Для старших детей эффективны спреи с солевым изотоническим раствором [19]. Сосудосуживающие капли в нос (применение деконгестантов коротким курсом до 2–3 дней) не укорачивают длительность насморка, но уменьшают заложенность носа, что особенно важно при возникновении дисфункции слуховой трубы и при появлении трудностей кормления ребенка из-за отсутствия носового дыхания [6, 11]. Жаропонижающие препараты у детей ≥ 3 мес. оправданы при температуре выше $39,5^{\circ}\text{C}$, но могут использоваться при более низкой температуре при выраженном дискомфорте, связанном с лихорадкой. Регулярный (курсовой) прием жаропонижающих нежелателен, повторную дозу вводят только после нового повышения температуры. Назначение жаропонижающих при температуре $>38,0^{\circ}\text{C}$ более 3-х дней может затруднить выявление бактериальной инфекции. При ОРВИ кашель чаще всего обусловлен раздражением гортани стекающим секретом, поэтому наиболее эффективный метод его купирования – туалет полости носа. Кашель, связанный с першением в горле из-за воспаления слизистой оболочки глотки или ее пересыхании при дыхании носом,

облегчается теплым сладким питьем, использованием леденцов или пастилок с антисептиками. Ингаляции, паровые и аэрозольные, не показали эффекта в рандомизированных исследованиях и не рекомендованы Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для лечения ОРВИ. Этиотропная терапия эффективна при гриппе А, в т. ч. H1N1, и гриппе В в первые 24–48 часов болезни (рекомендуется применение ингибиторов нейраминидазы). В случае неосложненной вирусной инфекции антибактериальная терапия не только не предотвращает бактериальную суперинфекцию, но может способствовать ее развитию из-за подавления нормальной пневмотропной флоры, необходимой для сдерживания стафилококков и кишечной флоры. Антибиотики могут быть показаны детям с хронической патологией легких или иммунодефицитом, если есть риск обострения бактериального процесса [6, 11, 16].

В России применяется термин «часто болеющие дети» (ЧБД), обозначающий условную группу детей диспансерного наблюдения, которые характеризуются более высоким, чем их сверстники, уровнем заболеваемости ОРВИ. Уровень рассчитывается по частоте эпизодов ОРВИ: у детей 2–3 лет – 6 и более эпизодов заболевания в год, 4–5 лет – 5 и более эпизодов в год [20]. Согласно международным данным, частота ОРВИ до 8 раз в год является допустимой частотой заболеваемости для детей школьного возраста [13, 21]. У данного понятия есть количественная оценка в виде инфекционного индекса (ИИ), который определяется по следующей формуле: $\text{ИИ} = \text{сумма всех случаев ОРИ за год} \div \text{возраст ребенка (годы)}$. У редко болеющих детей ИИ имеет величину 0,2–0,3, у детей из группы ЧБД – 1,1–3,5. Рецидивирующие ОРИ приводят к нарушению функционального состояния детского организма, создают условия для срыва адаптации основных функциональных систем, что ведет к развитию хронической патологии, в т. ч. к хроническому аденоидиту, синуситу, отиту, тонзиллиту, бронхиту. Позднее развитие иммунной системы или генетически детерминированный «поздний иммунологический старт» выявляется у 30–35% детей и объясняет повышенную восприимчивость детей первых лет жизни к возбудителям ОРИ и несостоятельность иммунного реагирования [20].

Часто и длительно болеющие (ЧДБ) – это группа лиц всех возрастов, у которых каждый эпизод ОРВИ протекает тяжело и с бактериальными осложнениями. Частота ОРВИ у таких больных составляет более 8 раз в год, каждый эпизод длится более 14 дней. Среди этих групп пациентов крайне высока вероятность наличия респираторной аллергии – до 80% [13, 20].

Существует категория пациентов, в т. ч. детского возраста, наиболее подверженных респираторным заболеваниям, имеющих иммунодефицит – нарушение иммунной системы, позволяющее распознавать, реагировать, элиминировать, запоминать инфекционный агент. К таким состояниям относят врожденные генетические заболевания, при которых дефект генов приводит к несостоятельности разных звеньев иммунитета или иммунокомпетентных органов: дефект системы цитокинов, нарушение

Т- и В-клеточного иммунитета, дефекты комплемента, фагоцитоза, синдром Ди Джорджи, гипер-IgE-синдром и т. д. [17]. Первичные иммунодефициты встречаются с частотой 1:10000 новорожденных [13]. Позднее распознавание таких заболеваний приводит к крайне частому возникновению ОРВИ с формированием острых и хронических заболеваний разных отделов верхних и нижних дыхательных путей. Помимо первичных иммунодефицитов, существуют и аномалии иммунной системы, физиологическая недостаточность иммуноглобулинов, конституциональная задержка становления иммунного статуса, иммуносупрессивные состояния и заболевания (сахарный диабет, муковисцидоз, бронхиальная астма).

Большое место в структуре частой заболеваемости ОРВИ занимают пациенты с заболеваниями крови, онкологическими заболеваниями, генетическими синдромами, такими как острый и хронический лейкоз, полицитемия, миелолейкоз, апластическая анемия, нейробластома, мукополисахаридоз, остеопетроз, лимфома и т. п., для лечения которых используются полихимиотерапия и гормональная терапия, что приводит к нарушению естественных барьеров слизистых, цитопении и глубокому истощению иммунной функции на протяжении длительного времени. В связи с этим крайне важна профилактическая терапия, которая складывается из большого количества различных общих мероприятий, препятствующих распространению вирусов: тщательное мытье рук после контакта с больным, ношение маски, мытье поверхностей в окружении больного, соблюдение санитарно-эпидемиологического режима, обработка приборов и инструментов, использование одноразовых перчаток, быстрая изоляция заболевших детей в детских учреждениях, соблюдение режима проветривания, также рекомендуется ежегодная вакцинация детей против гриппа, начиная с возраста 6 мес. Доказано, что вакцинация детей от гриппа и пневмококковой инфекции снижает риск развития острого среднего отита у детей, т. е. уменьшает вероятность осложненного течения ОРВИ. Однако вакцины от всех респираторных вирусов не существуют [15, 16].

Согласно клиническим рекомендациям, использование иммуномодуляторов с целью профилактики острых респираторно-вирусных инфекций не целесообразно. Не доказана также и профилактическая эффективность растительных препаратов, витамина С и гомеопатических препаратов [16]. Крайне важным в профилактике заболеваемости ОРВИ и гриппа является применение средств в виде спреев, обладающих барьерными свойствами или значительно повышающих барьерные свойства слизистых. Использование таких препаратов особенно важно в осенне-зимний период, а также в любой сезон у детей группы риска. В клинической практике чаще всего мы рекомендуем применять спрей Назаваль® ПЛЮС, в т. ч. детям младшего возраста с гематологическими и онкологическими заболеваниями, пациентам с реакцией «трансплантат против хозяина» и детям других групп риска. Действие препарата обусловлено созданием гелеобразной пленки. В состав средства входит экстракт дикого

чеснока, который обеспечивает антисептический эффект, благодаря чему бактерии и вирусы, задержанные целлюлозным барьером, не могут воздействовать на слизистую носа и быстро погибают. Препарат не имеет возрастных ограничений, а его действие сохраняется до 6 часов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОРВИ и грипп у детей являются наиболее частыми причинами назначения многочисленных препаратов, которые могут иметь побочные эффекты. В связи с этим

перед врачом стоит важная задача – правильно выбрать необходимые лекарственные средства, соответствующие возрасту ребенка, группе здоровья и группе риска, степени тяжести и продолжительности ОРВИ. При частом развитии острой респираторной инфекции наиболее значимым является исключение первичного иммунодефицита, а также поиск хронических заболеваний и аллергических состояний.



Поступила / Received 27.12.2021

Поступила после рецензирования / Revised 13.01.2022

Принята в печать / Accepted 17.01.2022

Список литературы / References

- Вишняков В.В. *Оториноларингология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 328 с. Vishnyakov V.V. *Otorhinolaryngology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 328 p. (In Russ.).
- Карпищенко С.А., Болознева Е.В., Рязанцев С.В. *Избранные вопросы оториноларингологии*. М.: Ремедиум; 2021. 216 с. Karpishchenko S.A., Bolozneva E.V., Ryzantsev S.V. *Selected problems of otorhinolaryngology*. Moscow: Remedium; 2021. 216 p. (In Russ.).
- Карпищенко С.А., Скиданова И.А. Методика лазериндуцированной интерстициальной термотерапии в хирургическом лечении заболеваний носоглотки. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2011;17(4):30–38. Karpishchenko S.A., Skidanova I.A. Technique of laser-induced interstitial thermotherapy in surgical treatment of nasopharyngeal diseases. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2011;17(4):30–38. (In Russ.).
- Верещагина О.Е., Карпищенко С.А., Алексеева Д.А., Станчева О.А., Роднева Ю.А., Халилова К.А. Тактика ведения пациентов с первично выявленным новообразованием носоглотки. *Consilium Medicum*. 2021;23(3):231–235. <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.3.200584>. Vereshchagina O.E., Karpishchenko S.A., Alekseeva D.A., Stancheva O.A., Rodneva Yu.A., Khalilova K.A. An approach to the management of patients with primarily detected nasopharyngeal cancer. *Consilium Medicum*. 2021;23(3):231–235. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.3.200584>.
- Богомилский М.Р., Чистякова В.Р. *Детская оториноларингология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 624 с. Bogomilskiy M.R., Chistyakova V.R. *Pediatric otorhinolaryngology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 624 p. (In Russ.).
- Эрдес С.И., Леоневская Н.М. Риниты у детей раннего возраста. *Вопросы современной педиатрии*. 2009;8(4):106–110. Режим доступа: https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1152?locale=ru_RU. Erdes S., Leonovskaya N. Rhinitis in infants. *Current Pediatrics*. 2009;8(4):106–110. (In Russ.) Available at: https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1152?locale=ru_RU.
- Волков А.Г., Трофименко С.Л., Золотова Т.В. *Острые риниты как проявление острой респираторной вирусной инфекции*. Ростов н/Д: КОПИЦЕНТР; 2016. 96 с. Режим доступа: <http://rostgmu.ru/wp-content/uploads/2020/03/%D0%A3%D1%87%D0%B5%D0%B1%D0%BD%D0%BE%D0%B5-%D0%BF%D0%BE%D1%81%D0%BE%D0%B1%D0%B8%D0%B5-%D0%9E%D1%81%D1%82%D1%80%D1%8B%D0%B9-%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%82.pdf>. Volkov A.G., Trofimenko S.L., Zolotova T.V. *Acute rhinitis as a manifestation of acute respiratory viral infection*. Rostov-on-Don: KOPITSENTR; 2016. 96 p. (In Russ.) Available at: <http://rostgmu.ru/wp-content/uploads/2020/03/%D0%A3%D1%87%D0%B5%D0%B1%D0%BD%D0%BE%D0%B5-%D0%BF%D0%BE%D1%81%D0%BE%D0%B1%D0%B8%D0%B5-%D0%9E%D1%81%D1%82%D1%80%D1%8B%D0%B9-%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%82.pdf>.
- Рязанцев С.В., Хмельницкая Н.М., Тырнова Е.В. Роль слизистой оболочки в защите ЛОР-органов от потенциально патогенных для организма антигенных факторов. *Вестник оториноларингологии*. 2000;3(3):60–63. Режим доступа: <https://komarovskiy.net/lib/rol-sлизистой-obolochki-v-zashhite-lor-organov-ot-potencialno-patogenykh-dlya-organizma-antigenykh-faktorov.html>. Ryzantsev S.V., Khmel'nitskaya N.M., Tyrnova E.V. The role of the mucous membrane in the protection of ENT organs from antigenic factors that are potentially pathogenic for the organism. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2000;3(3):60–63. (In Russ.) Available at: <https://komarovskiy.net/lib/rol-sлизистой-obolochki-v-zashhite-lor-organov-ot-potencialno-patogenykh-dlya-organizma-antigenykh-faktorov.html>.
- Пискунов Г.З., Пискунов С.З. *Клиническая ринология*. 3-е изд. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2017. 750 с. Режим доступа: https://static-internal.insales.ru/files/1/5876/2479860/original/clinich_rinologija.pdf. Piskunov G.Z., Piskunov S.Z. *Clinical rhinology*. 3rd ed. Moscow: Medical Information Agency LLC; 2017. 750 p. (In Russ.) Available at: https://static-internal.insales.ru/files/1/5876/2479860/original/clinich_rinologija.pdf.
- Дискаленко В.В., Никитин К.А. *Хронические гнойные средние отиты*. СПб.; 2002. 18 с. Режим доступа: https://www.1spbgmu.ru/images/home/universitet/Struktura/Kafedry/Kafedra_otorinolaringologiy/otity.pdf. Diskalenko V.V., Nikitin K.A. *Chronic suppurative otitis media*. St Petersburg; 2002. 18 p. (In Russ.) Available at: https://www.1spbgmu.ru/images/home/universitet/Struktura/Kafedry/Kafedra_otorinolaringologiy/otity.pdf.
- Карпищенко С.А., Верещагина О.Е., Теплова Е.О. Клинический подход к выбору топических деконгестантов в детской оториноларингологической практике. *Медицинский совет*. 2019;2(2):168–172. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-168-172>. Karpishchenko S.A., Vereshchagina O.E., Teplova E.O. Clinical approach to the selection of topical decongestants in paediatric otolaryngology practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;2(2):168–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-168-172>.
- Алексеев С.И. Взаимосвязь нарушений мукоцилиарного клиренса и морфологии слизистой оболочки носа у детей с различными формами риносинусита. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2021;27(2):4–12. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46403834>. Alekseenko S.I. Relationship between mucociliary clearance disorders and morphology of nasal mucosa in children with various forms of rhinosinusitis. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2021;27(2):4–12. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46403834>.
- Ревякина В.А., Астафьева Н.Г., Ильина Н.И., Тенне Н.А. *ПРИМА: Педиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике*. 2-е изд. М.: ПФ-Пресс; 2017. 80 с. Режим доступа: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Pediatrichekie-rekomendatsii-po-immunomoduliruyushhim-preparatam-v-ambulatornoj-praktike-RADAR.pdf>. Revyakina V.A., Astafeva N.G., Ilina N.I., Tenne N.A. *PRIMA: Pediatric recommendations on immunomodulatory drugs in outpatient practice*. 2nd ed. Moscow: RG-Press; 2017. 80 p. (In Russ.) Available at: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Pediatrichekie-rekomendatsii-po-immunomoduliruyushhim-preparatam-v-ambulatornoj-praktike-RADAR.pdf>.
- Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Леписева И.В., Иванов В.А. Общие вопросы ведения больных детей и наблюдение за здоровым ребенком. Острые респираторные вирусные инфекции в практике врача-педиатра. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2006;8(1):19–26. Korovina N.A., Zaplatnikov A.L., Lepiseva I.V., Ivanov V.A. General issues of managing ill children and monitoring a healthy child. Acute respiratory viral infections in the paediatric practice. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2006;8(1):19–26. (In Russ.).
- Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Усков А.Н., Куличенко Т.В. и др. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей: современные подходы к диагностике и лечению. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(2):100–108. <https://doi.org/10.15690/pf.v14i2.1724>. Baranov A.A., Lobzin Yu.V., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., Uskov A.N., Kulichenko T.V. et al. Acute Respiratory Viral Infection in Children: Modern Approaches to Diagnosis and Treatment. *Pediatric Pharmacology*. 2017;14(2):100–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v14i2.1724>.
- 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.midural.ru/uploads/%D0%BD%D0%B0%D0%B7%D0%BE%D1%84%D0%B0%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%B3%D0%B8%D1%82.pdf>.
- Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Tatochenko 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.midural.ru/uploads/%D0%BD%D0%B0%D0%B7%D0%BE%D1%84%D0%B0%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%B3%D0%B8%D1%82.pdf>.
17. Плужников М.С., Лавренова Г.В., Катинас Е.Б. Основные принципы иммунокорректирующей терапии в оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии*. 2008;(4):36–44.
Pluzhnikov M.S., Lavrenova G.V., Katinas E.B. Basic principles of immunocorrective therapy in otorhinolaryngology. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2008;(4):36–44. (In Russ.).
 18. Шиленкова В.В. Рациональный подход к диагностике и лечению заболеваний носоглотки у детей. *Новости здравоохранения. Ярославль*. 2002;(2):28–32.
Shilenkova V.V. Rational approach to the diagnosis and treatment of nasopharyngeal diseases in children. *Novosti zdravookhraneniya. Yaroslavl*. 2002;(2):28–32. (In Russ.).
 19. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Власова Н.П. Возможности лечения больных с острыми респираторными вирусными инфекциями в настоящее время. *Лечащий врач*. 2013;(1):52. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2013/01/15435605>.
Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Vlasova N.P. Current treatment options for patients with acute respiratory viral infections. *Lechaschi Vrach*. 2013;(1):52. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2013/01/15435605>.
 20. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики, терапии. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2005;(1):66–74. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/chasto-boleyuschie-deti-problemy-patogeneza-diagnostiki-i-terapii/viewer>.
Samsygina G.A. Frequently ill children: problems of pathogenesis, diagnosis, therapy. *Pediatrics*. 2005;(1):66–74. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/chasto-boleyuschie-deti-problemy-patogeneza-diagnostiki-i-terapii/viewer>.
 21. Карнеева О.В. Современные возможности профилактики респираторно-вирусных инфекций и осложнений респираторных заболеваний у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2013;(1):27–30. Режим доступа: <https://omnidoc.ru/upload/iblock/35c/35c4cce515032315323c1f524daf417a.pdf>.
Karneeveva O.V. Modern possibilities for the prevention of respiratory viral infections and complications of respiratory diseases in children. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2013;(1):27–30. (In Russ.) Available at: <https://omnidoc.ru/upload/iblock/35c/35c4cce515032315323c1f524daf417a.pdf>.

Информация об авторах:

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

Роднева Юлия Андреевна, врач-оториноларинголог, клиника «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой», Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; Rodneva.ent@gmail.com

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; karpischenkos@mail.ru

Yuliia A. Rodneva, Otorhinolaryngologist, Clinic "Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation named after R.M. Gorbacheva", Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Rodneva.ent@gmail.com

Клиническое наблюдение гипотонической дегидратации с исходом в отек головного мозга у ребенка

З.Г. Тарасова[✉], <https://orcid.org/0000-0003-2480-6407>, zoya_isenalieva@mail.ru

О.К. Кирилочев, <https://orcid.org/0000-0003-2821-7896>, kirilochevoleg@gmail.com

Г.Р. Сагитова, <https://orcid.org/0000-0002-8377-6212>, sagitova-gulnara04@yandex.ru

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

Резюме

Дегидратация – одно из самых частых нарушений водно-электролитного обмена у детей раннего возраста. Причины, приводящие к дефициту воды в организме ребенка, могут быть самые разнообразные. В клинической практике необходима правильная оценка патофизиологических механизмов при различных видах обезвоженности, что позволит своевременно выявить изменения со стороны систем органов и провести рациональную регидратационную терапию. Потери воды у детей происходят в определенной последовательности: в первую очередь потерям воды подвергается внутрисосудистый подсектор внеклеточного сектора (клинические проявления дегидратации у ребенка в данном случае отсутствуют). В случае продолжения патологического процесса теряет воду межклеточный подсектор внеклеточного сектора, в результате чего у пациента появляются первые клинические симптомы: потеря массы тела, сухость и яркость слизистых, снижение тургора подкожной клетчатки, западение родничка у детей первого года жизни, снижение диуреза. В последнюю очередь теряет свой объем внутриклеточный сектор. В зависимости от осмолярности внеклеточной жидкости выделяют изотоническую, гипертоническую и гипотоническую дегидратацию. Наиболее тяжело у детей протекает гипотоническая дегидратация, которая сопровождается низкой осмолярностью внеклеточного сектора с преимущественными потерями натрия. Проведенный ретроспективный анализ клинического случая иллюстрирует водно-электролитные нарушения при гипотонической дегидратации. В результате потери натрия и воды через желудочно-кишечный тракт у ребенка возникла внеклеточная гипотоническая дегидратация. Для гипотонической дегидратации характерен дисбаланс водно-электролитного баланса крайней степени, т. е. наличие у пациента тяжелой внеклеточной дегидратации и внутриклеточной гипергидратации (отек, набухание клеток). В данном клиническом случае нарушения водно-электролитного баланса привели к летальному исходу по причине развития отека головного мозга на фоне имеющегося церебрального дефицита.

Ключевые слова: ребенок, водно-электролитные нарушения, натрий, дегидратация, отек головного мозга

Для цитирования: Тарасова З.Г., Кирилочев О.К., Сагитова Г.Р. Клиническое наблюдение гипотонической дегидратации с исходом в отек головного мозга у ребенка. *Медицинский совет.* 2022;16(1):264–267. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-264-267>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Case report of hypotonic dehydration with outcome in cerebral edema in a child

Zoya G. Tarasova[✉], <https://orcid.org/0000-0003-2480-6407>, zoya_isenalieva@mail.ru

Oleg K. Kirilochev, <https://orcid.org/0000-0003-2821-7896>, kirilochevoleg@gmail.com

Gulnara R. Sagitova, <https://orcid.org/0000-0002-8377-6212>, sagitova-gulnara04@yandex.ru

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

Abstract

Dehydration is one of the most common disorders of water and electrolyte metabolism in young children. The reasons leading to the lack of water in the child's body are very diverse. In clinical practice, a correct assessment of the pathophysiological mechanisms in various types of dehydration is necessary, which will allow timely identification of changes in various organ systems and conduct rational rehydration therapy. Water losses in children occur in a certain sequence. First of all, the intravascular subsector of the extracellular sector is subjected to water losses (clinical manifestations of dehydration in the child in this case are absent). If the pathological process continues, the intercellular subsector of the extracellular sector loses water, and then the patient first presents clinical symptoms: loss of body weight, dryness and brightness of the mucous membranes, reduction of subcutaneous fiber turgor, shrinkage of the mole in children of the first year of life, reduction of diuresis. Last of all, the intracellular sector loses its volume. Depending on the osmolarity of the extracellular fluid, isotonic, hypertonic and hypotonic dehydration are isolated. The most difficult in children is hypotonic dehydration, which is accompanied by a low osmolarity of the extracellular sector with predominant losses of sodium from the body. A retrospective analysis of a clinical case illustrates water-electrolyte disturbances in hypotonic dehydration. The child developed extracellular hypotonic dehydration because of sodium and water loss through the gastrointestinal tract. Hypotonic dehydration is characterized by an extreme degree of dissonance of the water-electrolyte balance, that is, the patient has severe extracellular dehydration and intracellular hyperhydration (edema, cell swelling). In this clinical case, violations of the water-electrolyte balance led to the development of cerebral edema against the background of the existing cerebral deficiency, and death.

Keywords: child, water-electrolyte disturbances, sodium, dehydration, cerebral edema

For citation: Tarasova Z.G., Kirilochev O.K., Sagitova G.R. Case report of hypotonic dehydration with outcome in cerebral edema in a child. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(1):264–267. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-264-267>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Дегидратация – одно из самых частых нарушений водно-электролитного обмена у детей раннего возраста [1–5]. Объем внеклеточного сектора человеческого организма поддерживается определенным содержанием растворенных ионов в плазме крови [6]. В клинической практике осмолярность внеклеточного сектора определяется суммарным количеством растворенного натрия (Na^+), мочевины и глюкозы [7]. Осмолярность внеклеточного сектора рассчитывается по следующей формуле: осмолярность (ммоль/л) = $2 \times [\text{Na}^+] + \text{глюкоза} + \text{мочевина}$ [8]. Нормальные показатели осмолярности внеклеточного сектора находятся в диапазоне 276–285 ммоль/л. Перемещение жидкости из внеклеточного сектора во внутриклеточный осуществляется на основании закона диффузии и осмоса [9]. При этом осмолярность внутриклеточного сектора равна осмолярности внеклеточного сектора. Осмолярность внутриклеточного сектора поддерживается главным внутриклеточным ионом – калием (K^+) – и макромолекулярными органическими анионами, покидающими клетки только после цитолиза, – лактатным анионом и фосфатом.

У детей раннего возраста потери воды происходят в определенной последовательности. Первым подвергается потерям воды внутрисосудистый подсектор внеклеточного сектора. В этом случае клинические проявления дегидратации у ребенка отсутствуют. Если патологический процесс продолжается, то происходит обезвоживание межклеточного подсектора внеклеточного сектора, в результате чего у пациента появляются первые классические признаки дегидратации: потеря массы тела, сухость и яркость слизистых, снижение тургора подкожной клетчатки, западение родничка у детей первого года жизни, снижение диуреза. В последнюю очередь теряет свой объем внутриклеточный сектор.

Клиническая интерпретация и лечение дегидратации должны проводиться с учетом вида дегидратации [10–12]. Различают изотоническую, гипертоническую и гипотоническую дегидратацию [13]. При изотонической дегидратации осмолярность внеклеточного сектора сохраняется в пределах нормы. В этом случае пациент теряет воду и Na^+ в эквивалентных количествах. Основные причины изотонической дегидратации: жидкий учащенный стул, необильная рвота или срыгивание, потеря жидкости через дренажные трубки, свищи или из раневых поверхностей, ожоги, применение больших доз диуретиков. При изотонической внеклеточной дегидратации потери воды умеренные. Ввиду того, что осмолярность внеклеточного сектора нормальная, признаков внутриклеточной дегидратации не наблюдается.

При гипертонической дегидратации осмолярность внеклеточного сектора высокая. Этот вид дегидратации возни-

кает у пациента при потерях «чистой» воды с перспирацией (через кожу и легкие). Основные причины гипертонической дегидратации: гипертермический синдром, дыхательная недостаточность, недостаточное поступление воды в организм [14], перегревание и т. п. Поскольку осмолярность внутриклеточного сектора нормальная, вода мигрирует из внутриклеточного во внеклеточный сектор, обуславливая у пациента одновременно внеклеточную и внутриклеточную дегидратацию. Потери воды обычно умеренные или выраженные. Возможна симптоматика со стороны центральной нервной системы (ЦНС).

Гипотоническая дегидратация – это дегидратация с низкой осмолярностью внеклеточного сектора, которая связана с преимущественными потерями Na^+ . Основными причинами гипотонической дегидратации являются упорная рвота, профузная диарея, парез кишечника крайней степени, кишечная непроходимость. В силу того, что осмолярность внеклеточного сектора низкая, а осмолярность внутриклеточного сектора нормальная, вода перемещается в клетку, вызывая внутриклеточную гипергидратацию. При гипотонической дегидратации возникает дисбаланс водно-электролитного баланса крайней степени, который характеризуется, с одной стороны, наличием у пациента тяжелой внеклеточной дегидратации, а с другой – внутриклеточной гипергидратацией (отек, набухание клеток). Одним из ведущих клинических проявлений данного вида обезвоживания является сочетание дегидратации с выраженной неврологической симптоматикой. Проведенный ретроспективный анализ клинического случая демонстрирует гипотоническую дегидратацию с исходом в отек головного мозга у ребенка.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мальчик С. родился от 3-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания на 10 и 13 неделях, анемией, преждевременной частичной отслойкой нормально расположенной плаценты. Роды прошли путем операции кесарева сечения на 32-й нед. гестации. Оценка по шкале Апгар – 7/7 баллов. Масса тела ребенка – 1950 г, длина – 43 см, окружность головы – 30 см. В связи с респираторным дистресс-синдромом ребенку проводилась респираторная поддержка с помощью неинвазивной искусственной вентиляции легких, эндотрахеально вводился порактант альфа. На 6-е сутки жизни у ребенка появились клинические симптомы некротизирующего энтероколита (НЭК). В дальнейшем, несмотря на консервативную терапию, на 23-е сутки жизни у ребенка развился перитонит, и была диагностирована пневмония. Вследствие НЭК и перитонита ребенку потребовалось оперативное вмешательство: была проведена лапаротомия и резекция тонкой кишки с наложением двойной энтеростомы.

● **Таблица.** Динамика показателей водно-электролитного и кислотно-основного состояния у пациента в период стационарного лечения

● **Table.** Dynamics of indicators of water-electrolyte and acid-base state in a patient during inpatient treatment

Дни пребывания	Показатель, единицы измерения							
	Na ⁺ , ммоль/л	K ⁺ , ммоль/л	осмолярность, ммоль/л	pH	pO ₂ , мм рт.ст.	pCO ₂ , мм рт.ст.	HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	BE, ммоль/л
1-й	105,7	7,14	267,6	7,2	66	23,3	9,1	-17,3
2-й	124	4,62	297,4	7,2	67	20,5	8,3	-18,1
3-й	132,2	1,54	297,9	6,9	34	40,6	8,4	-23,2

Впоследствии состояние ребенка приобрело положительную динамику: разрешились очаги инфекции, улучшилась двигательная активность, с 27-х суток жизни ребенок обходился без дополнительной респираторной поддержки, с 29-х суток было начато энтеральное кормление, отмечалась прибавка в весе, нормальная перистальтика кишечника, отхождение стула по стоме. В возрасте 1 месяца и 21 дня ребенок был выписан домой.

В возрасте 3 мес. ребенок вновь поступает в стационар с жалобами на многократную рвоту, отказ от еды, беспокойство, сонливость. Из анамнеза известно, что ребенок после выписки из стационара периодически срыгивал, плохо прибавлял в весе. Масса тела при поступлении – 2020 г, длина – 49 см, окружность головы – 33 см, дефицит массы тела – 44,5%, лихорадка до фебрильных цифр. Неврологический статус – снижение двигательной активности, угнетение физиологических рефлексов, мышечная гипотония. Наблюдались клинические симптомы дегидратации: западение большого родничка, сухость кожи, яркость и сухость видимых слизистых, снижение тургора подкожной клетчатки, снижение диуреза до 1 мл/кг/час. Результаты аускультации легких: дыхание ослабленное, хрипов нет, частота дыхания – 44 движения в минуту. Со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдалась артериальная гипотония (артериальное давление – 50/25 мм рт.ст.) и приглушение тонов сердца. Живот мягкий, безболезненный, печень +2,0 см из-под края реберной дуги. Стула не было.

Пациент был обследован. Результаты общего анализа крови при поступлении: эритроциты – $4,37 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 127 г/л, гематокрит – 40%, тромбоциты – $749 \times 10^9/л$, лейкоциты – $15,8 \times 10^9/л$, эозинофилы – 2%, палочки – 6%, сегменты – 27%, лимфоциты – 60%, моноциты – 5%, скорость оседания эритроцитов – 10 мм/час. Результаты общего анализа мочи: цвет желтый, прозрачность неполная, pH – 5,0, белок, глюкоза, кетоновые тела отсутствуют, лейкоциты – 2–4–4 в поле зрения, неизмененные эритроциты – 1–0–1 в поле зрения. Результаты биохимического анализа крови: общий белок – 58 г/л, альбумин – 35 г/л, креатинин – 119 мкмоль/л, мочевины – 42,2 ммоль/л, глюкоза – 14 ммоль/л. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по Schwartz GJ. [15] составила 14,9 мл/мин. Характеристика динамики водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния представлена в *табл.*

Результаты инструментальных методов исследования: электрокардиограмма – атриовентрикулярная блокада 1-й степени, выраженные метаболические изменения миокарда; нейросонограмма – несколько сглажена

паренхима головного мозга, рисунок борозд «подчеркнут», межполушарная щель расширена до 5 мм в лобных, до 3 мм в теменных и до 3 мм в затылочных долях; ультразвуковое исследование брюшной полости – реактивные изменения печени.

Была назначена интенсивная терапия: противорвотные препараты, внутривенная инфузия – 10%-я глюкоза, 10%-й альбумин, кардиотоники, антибактериальная терапия. В динамике состояние пациента ухудшалось: появилась дыхательная недостаточность, судороги с преобладанием тонического компонента, нарушение периферического кровотока. Ребенку была начата искусственная вентиляция легких и назначена противосудорожная терапия. Неврологический статус: клиника отека головного мозга с соответствующими изменениями на нейросонограмме. В гемограмме наблюдалось нарастание лейкоцитоза ($18 \times 10^9/л$), тромбоцитоз ($540 \times 10^9/л$). Результаты биохимического анализа крови: установлена гипопроотеинемия (общий белок – 23 г/л), гипоальбуминемия (12 г/л), выявлены высокие уровни креатинина (192 мкмоль/л) и мочевины (29,8 ммоль/л). СКФ – 9,2 мл/мин.

Если рассматривать приоритетность имеющихся у ребенка синдромов, то ведущее место занимала гипотоническая дегидратация, сопровождающаяся гипонатриемией в диапазоне 105–132 ммоль/л (*табл.*). Потери воды и Na⁺ произошли через желудочно-кишечный тракт в результате многократной рвоты. При подсчете осмолярности крови были получены цифры значительно ниже нормальных показателей (*табл.*). Например, при подсчете осмолярности крови в 1-е сутки пребывания получены следующие данные: Na⁺ (105,7 ммоль/л) $\times 2$ + глюкоза (14 ммоль/л) + мочевины (42,2 ммоль/л) = 267,6 ммоль/л (при норме 276–295 ммоль/л).

Несмотря на интенсивную терапию, в дальнейшем произошла смерть ребенка.

На основании жалоб по показаниям матери (многократная рвота, отказ от еды, беспокойство, сонливость), анамнеза заболевания (подострый НЭК с перфорацией кишечника, перитонит), клинических проявлений (обезвоженность организма, плохо поддающаяся лечению лихорадка до фебрильных цифр, судорожный синдром) и лабораторных методов исследования (стойкий метаболический ацидоз, лейкоцитоз, тромбоцитоз) был выставлен основной клинический диагноз (МКБ X – A41.9) – генерализованная инфекция, НЭК, менингоэнцефалит. Осложнение основного диагноза – полиорганная недостаточность. Сопутствующие диагнозы – белково-энергетическая недо-

статочность, последствия гипоксически-ишемического поражения ЦНС, задержка моторного развития.

Патологоанатомический диагноз: основной (МКБ X – G91.0) – стойкое перинатальное постгипоксическое органическое поражение ЦНС (сообщающаяся атрофическая гидроцефалия, микроцефалия); фоновое заболевание – иммунодефицитное состояние. Осложнения: белково-энергетическая недостаточность 3-й степени, отек оболочек и вещества головного мозга, ишемические инфаркты затылочных долей головного мозга, субарахноидальные кровоизлияния в теменной области справа и в затылочной области слева, вклинение миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие, дистрофические изменения паренхиматозных органов, реактивный энтероколит. Сопутствующие заболевания – носитель энтеростомы, лапаротомия, резекция тонкой кишки, двойная энтеростомия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расхождение клинического и патологоанатомического диагнозов по нозологии объясняется объективными причинами. Ошибка прижизненной диагностики заболе-

вания вызвана тяжестью состояния больного, выраженными водно-электролитными нарушениями, что препятствовало точной оценке причинно-следственных взаимодействий патогенных факторов. Категория диагностической ошибки, на наш взгляд, первая (1), т. е. в данном лечебном учреждении правильная диагностика была невозможна по объективным причинам.

Представленный ретроспективный анализ клинического случая иллюстрирует водно-электролитные изменения, происходящие при гипотонической дегидратации. В результате потери воды и натрия через желудочно-кишечный тракт у ребенка возникла внеклеточная гипотоническая дегидратация. При этом осмолярность внутриклеточного сектора была в норме, вода через полупроницаемую клеточную мембрану мигрировала во внутриклеточный сектор, что сопровождалось внутриклеточной гипергидратацией. Эти нарушения водно-электролитного баланса привели к развитию отека головного мозга на фоне имеющегося церебрального дефицита.

Поступила / Received 20.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.10.2021

Принята в печать / Accepted 15.11.2021

Список литературы / References

- Hartman S., Brown E., Loomis E., Russell H.A. Gastroenteritis in Children. *Am Fam Physician*. 2019;99(3):159–165. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30702253/>.
- Iro M.A., Sell T., Brown N., Maitland K. Rapid intravenous rehydration of children with acute gastroenteritis and dehydration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):44. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1006-1>.
- Posovszky C., Buderus S., Classen M., Lawrenz B., Keller K.M., Koletzko S. Acute Infectious Gastroenteritis in Infancy and Childhood. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(37):615–624. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0615>.
- Prisco A., Capalbo D., Guarino S., Del Giudice E.M., Marzuillo P. How to interpret symptoms, signs and investigations of dehydration in children with gastroenteritis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2021;106(2):114–119. <http://doi.org/10.1136/archdischild-2019-317831>.
- Santillanes G., Rose E. Evaluation and Management of Dehydration in Children. *Emerg Med Clin North Am*. 2018;36(2):259–273. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2017.12.004>.
- Jain A. Body fluid composition. *Pediatr Rev*. 2015;36(4):141–150;quiz151–152. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25834218/>.
- Seay N.W., Lehigh R.W., Greenberg A. Diagnosis and Management of Disorders of Body Tonicity-Hyponatremia and Hypernatremia: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(2):272–286. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.07.014>.
- Rasouli M., Kalantari K.R. Comparison of methods for calculating serum osmolality: multivariate linear regression analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(6):635–640. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2005.109>.
- Шейман Д.А. *Патофизиология почки*. М.: Бином; 2010. 205 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19554253>.
- Sheiman D.A. *Pathophysiology of the kidney*. Moscow: Binom; 2010. 205 p. (In Russ.). Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19554253>.
- Халиуллина С.В., Анохин В.А., Урманчеева Ю.П. Обезвоживание у детей при острых диареях. *Детские инфекции*. 2014;13(3):40–44. Режим доступа: <https://detinf.elpub.ru/jour/article/view/52>.
- Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Urmanceeva J.R. Dehydration in children with acute diarrhea. *Children Infections*. 2014;13(3):40–44. (In Russ.) Available at: <https://detinf.elpub.ru/jour/article/view/52>.
- Fuchs J., Adams S.T., Byerley J. Current Issues in Intravenous Fluid Use in Hospitalized Children. *Rev Recent Clin Trials*. 2017;12(4):284–289. <https://doi.org/10.2174/1574887112666170816145122>.
- Waddell D., McGrath I., Maude P. The effect of a rapid rehydration guideline on Emergency Department management of gastroenteritis in children. *Int Emerg Nurs*. 2014;22(3):159–164. <https://doi.org/10.1016/j.ienj.2013.09.004>.
- Cheuvront S.N., Kenefick R.W., Charkoudian N., Sawka M.N. Physiologic basis for understanding quantitative dehydration assessment. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(3):455–462. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.044172>.
- Bischoff A.R., Dornelles A.D., Carvalho C.G. Treatment of Hypernatremia in Breastfeeding Neonates: A Systematic Review. *Biomed Hub*. 2017;2(1):1–10. <https://doi.org/10.1159/000454980>.
- Schwartz G.J., Muñoz A., Schneider M.F., Mak R.H., Kaskel F., Warady B.A., Furth S.L. New Equations to Estimate GFR in Children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(3):629–637. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008030287>.

Информация об авторах:

Тарасова Зоя Германовна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; zoja_isenalieva@mail.ru

Кириллов Олег Константинович, д.м.н., доцент, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; kirilochevolog@gmail.com

Сагитова Гульнара Рафиковна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; sagitova-gulnara04@yandex.ru

Information about the authors:

Zoya G. Tarasova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Pediatrics with a Course of Postgraduate Education, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; zoja_isenalieva@mail.ru

Oleg K. Kirilov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; kirilochevolog@gmail.com

Gulnara R. Sagitova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics with a Course of Postgraduate Education, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; sagitova-gulnara04@yandex.ru

Развитие недоношенных детей-ЭКО, рожденных с экстремально низкой массой тела: клиническое наблюдение (краткий обзор)

Д.Р. Мерзлякова^{1,2✉}, Dinara-merzlykova@mail.ru, Н.Р. Хафизова², Г.А. Вахитова², Л.Р. Имаева^{1,2}, З.А. Шангареева², Г.Ф. Фаррахова²

¹ Республиканская детская клиническая больница; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Степана Кувыкина, д. 98

² Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3

Резюме

В современном мире, когда существенно возрастает число бесплодных браков, актуальным является вопрос об использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) – это ВРТ, которая используется наиболее часто из-за высоких положительных результатов. Изначально для исследователей приоритетными были количественные показатели, а здоровье детей, рожденных в результате ВРТ, анализировалось крайне редко. На современном этапе происходит оценка всех рисков использования ВРТ. Несмотря на успешность процедуры, бывают случаи, когда дети рождаются раньше времени. С 2012 г. в России все дети, родившиеся после 24-й нед. беременности с весом более 500 г, юридически считаются людьми, и им должна быть оказана медицинская помощь, направленная на сохранение жизни. Наблюдения показывают, что такие дети имеют значительные проблемы со здоровьем: наиболее серьезные поражения фиксируются со стороны нервной системы, органов дыхания, зрительной системы. В работе описаны случаи преждевременного рождения детей-ЭКО с критически низкими показателями массы тела, проанализировано их дальнейшее развитие. Подходы к ведению детей-ЭКО, родившихся недоношенными, должны базироваться на учете проблем экстремальной морфофункциональной незрелости, индивидуальном подборе программ реабилитации. Наблюдения должны быть комплексными (с привлечением узких специалистов по показаниям), что играет важную роль в последующем развитии детей. При правильном ведении таких детей к трем годам состояние их здоровья существенно улучшается, а физиологические показатели приближаются к нормальным.

Ключевые слова: ВРТ, дети-ЭКО, экстремально низкий показатель массы тела, недоношенные дети

Для цитирования: Мерзлякова Д.Р., Хафизова Н.Р., Вахитова Г.А., Имаева Л.Р., Шангареева З.А., Фаррахова Г.Ф. Развитие недоношенных детей-ЭКО, рожденных с экстремально низкой массой тела: клиническое наблюдение (краткий обзор). *Медицинский совет*. 2022;16(1):268–273. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-268-273>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Development of premature IVF babies with extremely low birth weight: clinical observation (summary review)

Dinara R. Merzlyakova^{1,2✉}, Dinara-merzlykova@mail.ru, Nailya R. Hafizova², Gulnaz A. Vakhitova², Liliya R. Imaeva^{1,2}, Ziliya A. Shangareeva², Guzel F. Farrakhova²

¹ Republican Children's Clinical Hospital; 98, Stepan Kuvykin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia

² Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia

Abstract

Nowadays, when the number of couples affected by infertility increases significantly, the issue of the use of assisted reproductive technologies (ART) is particularly important. In vitro fertilization (IVF) is the ART that is used most frequently due to its high positive results. Priority status initially was accorded by the researchers to quantitative indicators, and the health of children born as a result of ART was analysed extremely rarely. At the present time, all the risks of using ART are being assessed. Despite the success of the procedure, there are times when children are born prematurely. In Russia, starting from 2012 all children born after 24 weeks of gestation and weighing more than 500 grams are legally regarded as human beings and must be provided with life-saving medical care. Observations show that such children have significant health problems: the most serious damage is caused to the nervous system, respiratory organs, and visual system. The article describes cases of premature IVF babies with critically low birth weight and reviews their further development. Approaches to the management of premature IVF babies should be based on the awareness of the problems of extreme morphofunctional immaturity, individual selection of habilitation programs. Observations should be comprehensive (involving narrow specialists according to indications), which plays an important role in the subsequent development of children. If the management of such babies is arranged properly, their health status improves significantly, and physiological parameters achieve close to "normal" standards.

Keywords: VTR, IVF children, extremely low body weight, premature babies

For citation: Merzlyakova D.R., Hafizova N.R., Vakhitova G.A., Imaeva L.R., Shangareeva Z.A., Farrakhova G.F. Development of premature IVF babies with extremely low birth weight: clinical observation (summary review). *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(1):268–273. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-268-273>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Экстракорпоральное оплодотворение используется на территории РФ с 1986 г. С каждым годом количество клиник, которые оказывают услуги ВРТ, растет, а метод ЭКО становится все более популярным. В 2000 г. было только 30 клиник ВРТ, к 2011 г. их количество увеличилось в 4 раза (более 120 клиник) и продолжает расти [1, 2].

С начала 1995 г. в РФ создан и функционирует регистр результатов ВРТ, по данным которого в 2003 г. в результате использования ВРТ было рождено 1 830 детей (0,12% от общего количества новорожденных). В 2011 г. родилось 14 533 ребенка, что составило 0,81% от всех новорожденных, в 2014 г. – 24 707 детей (1,27%), в 2015 г. – 30 039 (1,5%), в 2017 г. число таких детей возросло до 16 000 и продолжает увеличиваться [2, 3].

За 30 лет использования ВРТ на территории РФ и наблюдения за детьми отечественные педиатры неоднократно отмечали, что показатели здоровья детей, рожденных в результате естественного оплодотворения, отличаются большей положительной динамикой и более высоким уровнем устойчивости, чем здоровье детей, рожденных с помощью ВРТ [4–6]. Отмечают медики и тот факт, что процесс ЭКО был слишком коммерциализирован и ориентирован на достижение основной цели – повышение количества рождений, а вопрос об уровне здоровья детей был не особо актуальным. Довольно часто в результате ЭКО рождаются дети с низким показателем массы тела, у которых отмечаются функциональные нарушения и повышенная заболеваемость. От 10 до 20% детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, в последующем становятся инвалидами [7, 8].

Рождение недоношенным – одна из причин смертей новорожденных [9–14]. 60–70% ранней неонатальной смертности приходится на недоношенных детей. Дети, не созревшие в организме матери, не способны полноценно существовать, выхаживание таких детей – сложный и длительный процесс. Необходимая работа ведется в гинекологических и акушерских стационарах, она включает профилактику преждевременных родов, создание благоприятных условий как для рождения ребенка, так и для дальнейшей его адаптации [6, 11, 14–16].

Физиология детей, рожденных раньше срока, имеет отличительные признаки: низкий уровень иммунологических реакций, проблемы с терморегуляцией, несформированность большинства органов и т. д. Каждое из перинатальных отделений имеет необходимое оборудование, чтобы вести наблюдение за такими детьми и оказывать им поддержку в дальнейшем развитии. Если недоношенным детям обеспечивается тщательный уход, то к концу

первого года жизни они по многим показателям догоняют своих сверстников [8, 12, 15–19].

Младенцы, рожденные с экстремально низкой массой тела, в большинстве случаев имеют сопутствующие нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, проблемы с органами дыхания, нередко случаи нервно-психических расстройств, проблемы со зрением [20–28]. Если тяжелых нарушений ЦНС не проявляется, существует высокая вероятность того, что ребенок будет гармонично развиваться [29–31]. В таких случаях на здоровье малыша оказывает влияние ряд факторов, среди которых и качество медицинской помощи на ранних этапах развития, полнота восстановления и реабилитационное лечение, общее эмоциональное состояние ребенка и эмоциональный фон.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

В 3,5 мес. ребенок в сопровождении матери был на приеме в кабинете катамнеза для постановки на учет и дальнейшего наблюдения.

Из анамнеза: ребенок от матери 29 лет, семья полная, проживает в одном из районов Республики Башкортостан, материально-бытовые условия удовлетворительные. Бесплодие на фоне эндометриоза. Беременность пятая, наступила в результате ЭКО, протекала на фоне ожирения 2-й ст., гипертонической болезни, фетоплацентарной недостаточности и плацентарных нарушений 2-й ст. Роды оперативные на сроке 24 нед.

При рождении поставлен диагноз: ребенок рожден раньше времени, гестационный возраст (ГВ) 24 нед., показатель массы тела в момент рождения – экстремально низкий, не соответствует гестационному возрасту. Интранатальная асфиксия, по шкале Апгар оценка 1/1/2 балла. Показатели при рождении: масса – 480 г, рост – 29 см, окружность головы – 21 см, грудной клетки – 18 см. После рождения проводились реанимационные мероприятия в связи с дыхательными нарушениями. Ребенок был переведен на аппаратное дыхание, выхаживался в кувезе, получал зондовое кормление грудным материнским молоком. Первые 30 дней жизни ребенок провел в отделении реанимации новорожденных.

При рождении у ребенка наблюдалось дыхательное расстройство, угнетение работы ЦНС, развитие бактериального сепсиса, что позволило охарактеризовать общее состояние как тяжелое. Первые 18 сут. ребенок находился на аппарате ИВЛ, с 20-х по 38-е сут. была использована вспомогательная вентиляция методом СРАР. По истечении 38 сут. ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных ГБУЗ «РКБ им. Г.Г. Куватова», где находил-

ся в течение месяца на долечивании и выхаживании. Заключительный клинический диагноз: основной – недоношенный новорожденный ГВ 24 нед., показатель массы тела экстремально низкий, вес малый для гестационного возраста. Сопутствующий: сепсис новорожденного, ранняя форма, острое течение, восстановительный период (реконвалесцент). Бронхолегочная дисплазия, новая форма, генез средней степени сложности, вне обострения, дыхательная недостаточность 0 ст. Церебральная ишемия 1-й ст., ранний восстановительный период, синдром тонусных нарушений. Пахово-мошоночная грыжа слева. Преретинопатия недоношенных. МАРС (ООО, ОАП), аневризма МПП. Ретинопатия недоношенных 3-й ст. (лазеркоагуляция сетчатки). Дефицитная анемия легкой степени тяжести. Бессимптомная кандидурия, оксалатурия. ПКВ 39 нед.

Ребенок был выписан домой с весом 2 700 кг, рост 33 см.

До трех лет ребенок состоял на учете в кабинете катамнеза РДКБ, г. Уфа. За ним велось регулярное наблюдение. Все лабораторные и инструментальные исследования и осмотры узких специалистов были проведены в кабинете катамнеза. Физическое развитие: соответствует скорректированному возрасту (на конец первого года жизни масса тела составила 7,320 кг, рост – 77 см, окружность головы – 41 см. К двум годам масса тела увеличилась до 11,300 кг, рост – 82 см. К третьему году жизни – масса достигла 13,4 кг, рост – 89 см, зафиксированные физические показатели были гармоничными.

Динамика нервно-психического развития: сосредоточенность на зрительных объектах и звуках с 3,5 мес., начало гуления – 4 мес., способность самостоятельно удерживать голову – 4 мес. Перевероты: со спины на живот – 7,5 мес., с живота на спину – 8 мес., научился самостоятельно садиться – 9,5 мес.; навык самостоятельной ходьбы – 1,7 года. Приведенные показатели в целом соответствуют скорректированному возрасту. Наличие патологии в процессе перинатального развития (гипоксическо-ишемическое поражение головного мозга) послужило причиной постоянного контроля со стороны невролога. Наблюдения свидетельствуют о наличии низких темпов прироста навыков психомоторного типа, проявляются симптомы сопровождающей мышечной дистонии, поэтому был назначен курс непрерывной ноотропной терапии, физиотерапия и массаж.

Помимо перечисленных выше проблем со здоровьем, у ребенка зафиксированы патологические отклонения в работе зрительной системы. На основании регулярных наблюдений выявлено, что ребенок хорошо видит предметы, расположенные рядом с ним, но плохо видит предметы, находящиеся далеко.

К 3-му году речевые навыки ребенка развиты слабо, издаваемые звуки нечеткие, различие в отдельных гласных отсутствует, хотя попытки связной речи проявляются в достаточной мере. Ребенок наблюдается у невролога, кардиолога, офтальмолога, пульмонолога, хирурга, логопеда.

Клинический диагноз: последствие перинатального поражения центральной нервной системы гипоксическо-ишемического генеза (лейкомаляционные кисты), восстановительный период.

Сопутствующий диагноз: бронхолегочная дисплазия, новая форма, среднее течение, МАРС (ООО), ретинопатия недоношенных 3-й ст., миопия высокой степени, сложный миопический астигматизм, пахово-мошоночная грыжа слева, задержка речевого развития.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Ребенок родился у матери в возрасте 34 лет. Беременность шестая, все предыдущие завершались самопроизвольным абортom. Невынашивание сочеталось с подтвержденной врожденной формой тромбофилии 2-го типа, выявленным антифосфолипидным синдромом. Для оплодотворения были использованы экстракорпоральные технологии. Роды начались на 24-й нед., прошли в перинатальном центре г. Уфы. Ребенок стабилен, но общее состояние крайне тяжелое. Для дальнейшего наблюдения и лечения ребенок направлен в отделение реанимации и хирургии новорожденных и детей раннего возраста.

Масса ребенка на момент родов – 488 г, рост – 30 см. Окружность головы – 22 см, груди – 19 см. Оценка по шкале Апгар – 1/1/2 балла. Общее состояние – крайне тяжелое. После рождения и на протяжении последующих 24 сут. ребенок был на ИВЛ. Следующие 22 сут. находился на вспомогательной вентиляции методом СРАР.

Диагноз при рождении: язвенно-некротический энтероколит 4-й ст. Некроз и перфорация подвздошной кишки. Осложненный: некроз и перфорация подвздошной кишки. Перитонит. Сопутствующий: крайне малая масса при рождении (488 г). Крайняя незрелость (ГВ 24 нед.). Врожденная пневмония, тяжелое течение. Бронхолегочная дисплазия новой формы в тяжелом генезе. Гипоксическо-геморрагическое поражение ЦНС. ВЖК 3-й ст. Состояние после дренирования по Арентду справа. Перинатальное гипоксическо-ишемическое поражение ЦНС, острый период, синдром двигательных нарушений. Гипотрофия. Тимомегалия. Гидроцеле слева. Пахово-мошоночная грыжа справа. Реактивный гепатит. Ретинопатия недоношенных 1–2-й стадии, 2-я зона, стабилизация процесса. Ребенку было проведено оперативное лечение, в дальнейшем по результатам клинко-лабораторных исследований ребенку были назначены: коррекция водно-электролитного баланса, курс антибиотиков, иммуноглобулин, произведено переливание эритроцитарной массы, препараты, нормализующие обмен веществ в тканях, использовалось парентеральное питание. По истечении 14 нед. вес ребенка достиг 2,17 кг, а рост – 33 см, общее состояние было признано удовлетворительным, что послужило поводом для выписки. Далее ребенок был поставлен на учет в кабинет катамнеза ГБУЗ «РДКБ» г. Уфы. Параллельно контроль развития ребенка осуществлял педиатр по месту жительства.

Дальнейшее физическое развитие ребенка соответствовало скорректированному возрасту. Первый год: масса – 7,020 кг, рост – 76 см, окружность головы – 41,5 см; второй год: масса – 11,150 кг, рост – 82,5 см; третий год: масса – 13,600 кг, рост – 90 см. Показатели физического развития – гармоничные.

Нервно-психическое развитие: концентрация на визуальных объектах и звуках – 4,5 мес., начало гуления – 5 мес., способность самостоятельно удерживать голову – 7,5 мес., повороты: со спины на живот – 7,5 мес., с живота на спину – 8,5 мес. Самостоятельно сидеть научился в 11,5 мес., ходить – в 1 год и 8 мес. Все перечисленные показатели соответствуют скорректированному возрасту. Наблюдения невролога свидетельствуют о задержке в развитии психомоторных функций, но к трем годам ребенок в основном сумел преодолеть это отставание.

Для совершенствования речевых навыков ребенок был направлен на консультацию к логопеду, за счет систематических занятий динамика была положительной, уровень развития речи – близкий к нормальному, в соответствии с его возрастными особенностями.

Ребенок наблюдается неврологом, хирургом, офтальмологом, гастроэнтерологом, иммунологом, урологом и пульмонологом в условиях поликлиники ГБУЗ «РДКБ» г. Уфы.

До 3 лет ребенок проходил систематически длительную абилитацию, включавшую массаж (до года), бобат-терапию, занятия с логопедом, плавание, фитбол в домашних условиях. Все рекомендации мамой выполнялись в полном объеме.

К третьему году клинический диагноз: последствия перинатального поражения ЦНС гипоксически-ишемического генеза, гидроцефальный синдром (компенсированный), восстановительный период.

Сопутствующий диагноз: бронхолегочная дисплазия в новой форме, среднее течение, ретинопатия 2А-стадии – регресс, задержка речевого развития.

Рекомендовано дальнейшее наблюдение педиатром по месту жительства, неврологом, пульмонологом и логопедом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные примеры наблюдения детей-ЭКО, рожденных с весом меньше 500 г, свидетельствуют, что, несмотря на столь низкую массу тела при рождении и общее тяжелое состояние, при оказании правильной медицинской помощи такие дети способны выживать и развиваться. Их общее состояние постепенно улучшается, и к 3 годам количество диагнозов, связанных с физическим развитием, существенно уменьшается. У детей сохраняются неврологические, офтальмические расстройства, проявляются нарушения речи, которые требуют своевременного выявления и проведения комплекса мероприятий по их преодолению, улучшению общего состояния здоровья.

Подходы к ведению детей-ЭКО, родившихся недоношенными, должны базироваться на учете проблем экстремальной морфофункциональной незрелости, индивидуальном подборе программ абилитации. Наблюдения должны быть комплексными (с привлечением узких специалистов по показаниям), что играет важную роль в последующем развитии детей. В большинстве случаев именно первичные наблюдения позволяют выявить все проблемы со здоровьем у новорожденных. Это помогает медикам далее проводить коррекционную работу и способствует общему развитию ребенка, улучшению его состояния. Некоторые проблемы со здоровьем первично не проявляются, а выявить их можно лишь в течение первого года жизни, поэтому от того, насколько ответственно к своей работе относится педиатр, зависит не только общее состояние недоношенного ребенка, но и его жизнь.

Поступила / Received 04.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 28.12.2021
Принята в печать / Accepted 05.01.2022

Список литературы / References

1. Плаксина А.Н., Ковтун О.П., Блохина С.И. Оценка показателей качества жизни детей, рожденных при помощи вспомогательных репродуктивных технологий. *Системная интеграция в здравоохранении*. 2011;(1):83–89. Режим доступа: <http://www.sys-int.ru/journals/2011/1-11/ocenka-pokazateley-kachestva-zhizni-detey-rozhdenyih-pri-pomoshchi-vspomogatelnyh>.
2. Solovieva E.V. Children conceived by IVF: specifics of mental development. *Psychological Science and Education*. 2014;(1):261–272. (In Russ.) Available at: http://psyjournals.ru/psyedu_ru/2014/n1/68094.shtml.
3. Sandin S., Nygren K.G., Iliadou A., Hultman C.M., Reichenberg A. Autism and mental retardation among offspring born after in vitro fertilization. *JAMA*. 2013;310(1):75–84. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.7222>.
4. Faleh AL, Liew K., Anabrees K., Thevathasan J., Paes K. Success rate and neonatal morbidities associated with early extubation in ex-tremely low birth w eight infants. *Ann Saudi Med*. 2011;31(6):577–580. <https://doi.org/10.4103/0256-4947.87092>.
5. Ахмадеева Э.Н., Валиуллина А.Я., Крыкина Н.Н. Влияние неонатальной реанимации на соматический статус и психомоторное развитие недоношенных детей, перенесших критические состояния. *Вестник современной клинической медицины*. 2013;(1):12–16. Режим доступа: http://vskmjournall.org/images/Files/Issues_Archive/2013/Issue_1/VSKM_2013_N_1_p12-16.pdf.
6. Антонова Л.К., Близнетова Е.А., Герасимов В.В., Кольцова С.Ю. Выхаживание недоношенных детей с экстремально низкой массой тела в перинатальном центре г. Твери. *Верхневолжский медицинский журнал*. 2012;(2):38–40. Режим доступа: <http://medjournal.tvergma.ru/74/1/10-2-9.pdf>.
7. Деникина О.А., Блохина А.И. Антропометрические особенности недоношенных новорожденных со сроком гестации до 32 недель. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2013;(3):718. Режим доступа: <https://medconfer.com/node/2312>.
8. Деникина О.А., Блохина А.И. Anthropometric features of premature newborns with gestational age up to 32 weeks. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2013;(3):718. (In Russ.) Available at: <https://medconfer.com/node/2312>.
9. Дружина Н.А., Ширяева Г.П., Мерзлякова Д.Р. Клинический пример ведения недоношенного ребенка, рожденного после ЭКО. *Медицинский совет*. 2019;(11):141–145. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-141-145>.
10. Дружина Н.А., Мерзлякова Д.Р., Ширяева Г.П. A clinical example of the management of a premature baby born after IVF. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(11):141–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-141-145>.
11. Жирнов В.А., Дмитриева М.В., Рустанов Д.Р. Анализ соматического статуса новорожденных детей, зачатых посредством экстракорпорального оплодотворения. В: Красовская Н.Р. (ред.). *Молодой ученый: вызовы*

- и перспективы. Сборник статей по материалам VI международной научно-практической конференции. М.: Интернаука; 2016. С. 67–71. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25734260>.
- Zhirnov V.A., Dmitrieva M.V., Rustianova D.R. Analysis of the somatic status of newborns conceived through in vitro fertilization. In: Krasovskaya N.R. (ed.). *Young scientist: challenges and prospects. Collection of articles based on the materials of the VI International Scientific and Practical Conference*. Moscow: Internauka; 2016, pp. 67–71. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25734260>.
10. Зюзикова З.С., Волеводз Н.Н., Григорян О.Р., Дегтярева Е.И., Дедов И.И. Состояние здоровья детей, рожденных в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий: позиция эндокринолога. *Проблемы эндокринологии*. 2018;(4):235–243. <https://doi.org/10.14341/probl9470>.
 - Zyuzikova Z.S., Volevodz N.N., Grigoryan O.R., Degtyareva E.I., Dedov I.I. Health status of children conceived by assisted reproductive technologies: endocrinologist's position. *Problemy Endokrinologii*. 2018;(4):235–243. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl9470>.
 11. Коломенская А.Н., Ляхович А.В., Долгов Ю.А., Болшакова Н.П., Данейкин А.А. К вопросу об эффективности профилактики инвалидности у новорожденных с низкой массой тела при рождении. *Врач и информационные технологии*. 2011;(3):51–57. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-ob-effektivnosti-profilaktiki-invalidnosti-u-novorozhdennyh-s-nizkoj-massoy-tela-pri-rozhdenii>.
 - Kolomenskaya A.N., Lyakhovich A.V., Dolgov Yu.A., Bolshakova N.P., Daneikin A.A. To the question of the effectiveness of prevention of invalidism of the newborns with low birth weight of baby. *Medical Doctor and Information Technology*. 2011;(3):51–57. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-ob-effektivnosti-profilaktiki-invalidnosti-u-novorozhdennyh-s-nizkoj-massoy-tela-pri-rozhdenii>.
 12. Мерзлова Н.Б., Курносов Ю.В., Винокурова Л.Н. Батурин В.И. Катамнез детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Фундаментальные исследования*. 2013;(3):121–125. Режим доступа: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=31160>.
 - Merzlova N.B., Kurnosov Yu.V., Vinokurova L.N., Baturin V.I. Catamnesis of child which were born with very low baby weight and extremely low baby weight. *Fundamental Research*. 2013;(3):121–125. (In Russ.) Available at: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=31160>.
 13. Кешиян Е.С., Царегородцев А.Д., Зиборова М.И. Состояние здоровья и развития детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014;(5):15–25. Режим доступа: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/230>.
 - Keshishyan E.S., Tsaregorodtsev A.D., Ziborova M.I. The health status of children born after in vitro fertilization. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014;(5):15–25. (In Russ.) Available at: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/230>.
 14. Киншт Д.А., Соболева М.К., Айзикович И.В. Индуцированная беременность: антенатальный период и здоровье новорожденных (обзор литературы). *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2015;(3):65–72. Режим доступа: http://vestnikural.ru/uploads/2015_3/academia-3_2015_65-72.pdf.
 - Kinsht D.A., Soboleva M.K., Aizikovich I.V. Induced pregnancy: antenatal period and neonatal health (literature review). *Vestnik Ural'skoi Meditsinskoi Akademicheskoi Nauki*. 2015;(3):65–72. (In Russ.) Available at: http://vestnikural.ru/uploads/2015_3/academia-3_2015_65-72.pdf.
 15. Коваленко Т.В., Зернова Л.Ю., Бабинцева Н.В. Результаты выхаживания детей с экстремально низкой массой тела. *Практическая медицина*. 2013;(6):84–89. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-vykhazhivaniya-detey-s-ekstremalno-nizkoj-massoy-tela>.
 - Kovalenko T.V., Zernova L.Yu., Babintseva N.V. Results of nursing infants with extremely low body weight. *Practical Medicine*. 2013;(6):84–89. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-vykhazhivaniya-detey-s-ekstremalno-nizkoj-massoy-tela>.
 16. Копылова И.Б., Витязева И.И. Здоровье и эндокринный статус детей, рожденных с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). *Проблемы эндокринологии*. 2012;(1):54–60. <https://doi.org/10.14341/probl10258154-60>.
 - Kopylova I.B., Vityazeva I.I. The health and endocrine status of the children born through assisted reproductive technologies (a literature review). *Problemy Endokrinologii*. 2012;(1):54–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl10258154-60>.
 17. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр центров ВРТ в России. Отчет за 2015 г. *Проблемы репродукции*. 2017;(5):8–22. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/problem-reproduksii/2017/5/downloads/ru/1102572172017051008>.
 - Korsak V.S., Smirnova A.A., Shurygina O.V. Russian art register, 2015. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;(5):8–22. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/problem-reproduksii/2017/5/downloads/ru/1102572172017051008>.
 18. Ахмадеева Э.Н., Валиуллина А.Я., Нурлыгаянова Л.Р. Коэффициент развития по шкале CAT/CLAMS у детей, перенесших неонатальную реанимацию. В: *Актуальные проблемы педиатрии: сборник материалов XII конгресса педиатров России. Москва, 19–22 февраля, 2008*. М.: Центр развития межсекторальных программ; 2008. 240 с.
 - Akhmadeeva E.N., Valiullina A.Ya., Nurligayanova L.R. The coefficient of development on the CAT/CLAMS scale in children who underwent neonatal resuscitation. In: *Actual problems of pediatrics: collection of materials of the 12th Congress of Pediatricians of Russia. Moscow, February 19–22, 2008*. Moscow: Tsentr razvitiya mezhsektoral'nykh programm; 2008. 240 p. (In Russ.)
 19. Соловьева Е.В. Особенности развития детей, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий. *Современная зарубежная психология*. 2014;3(4):33–48. Режим доступа: <https://psyjournals.ru/jmfp/2014/n4/75366.shtml>.
 - Solovyova E.V. Developmental Characteristics of Children Conceived. *Sovremennaya Zarubezhnaya Psikhologiya*. 2014;3(4):33–48. (In Russ.) Available at: <https://psyjournals.ru/jmfp/2014/n4/75366.shtml>.
 20. Мансимова В.О. Современное состояние проблемы здоровья детей, рожденных в результате вспомогательных репродуктивных технологий. *Педиатрическая фармакология*. 2011;(2):27–31. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1215>.
 - Mansimova V.O. The current state of the problem of children health born in result of the assisted reproductive technologies. *Pediatric Pharmacology*. 2011;(2):27–31. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1215>.
 21. Малышкина А.И., Матвеева Е.А., Филькина О.М., Ермакова И.С. Состояние здоровья детей первого года жизни, родившегося после экстракорпорального оплодотворения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;(1):39–45. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-39-45>.
 - Malyshkina A.I., Matveeva E.A., Filkina O.M., Ermakova I.S. The health status of children born after in vitro fertilization in their first 12 months of life. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;(1):39–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-39-45>.
 22. Михеева Е.М., Пенкина Н.И. Здоровье детей, рожденных с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. *Практическая медицина*. 2014;(9):47–51. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/zdorovie-detey-rozhdennyh-s-ispolzovaniem-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologiy>.
 - Mikheeva E.M., Penkina N.I. The health status of children conceived with assisted reproductive technologies. *Practical Medicine*. 2014;(9):47–51. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/zdorovie-detey-rozhdennyh-s-ispolzovaniem-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologiy>.
 23. Богданова Г.С., Зайдиева З.С., Магомедханова Д.М., Якин В.А., Назарова Е.А. Невынашивание беременности: общий взгляд на проблему. *Медицинский совет*. 2012;(3):67–71. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/nevynashivanie-beremennosti-obshchiy-vzglyad-na-problemu>.
 - Bogdanova G.S., Zaidieva Z.S., Magometkhanova D.M., Shchekin V.A., Nazarova E.A. Miscarriage of pregnancy: a general view of the problem. *Meditsinskiy Sovet*. 2012;(3):67–71. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/nevynashivanie-beremennosti-obshchiy-vzglyad-na-problemu>.
 24. Сковрцова М.Ю., Прилуцкая С.Г. Особенности течения и перинатальные исходы беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения. *Фарматека*. 2016;(3):28–32. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/32696>.
 - Skvortsova M.Yu., Prilutskaia S.G. The course and perinatal outcomes of pregnancy occurring as a result of in vitro fertilization. *Pharmateka*. 2016;(3):28–32. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/32696>.
 25. Соловьева А.В., Оленев А.С., Хапова Т.В., Кузнецова О.А. Невынашивание и недонашивание: спорные и нерешенные вопросы. *Доктор.Ру*. 2013;(7-1):70–74. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/nevynashivanie-i-nedonashivanie-spornye-i-nereshennyye-voprosy>.
 - Solovyova A.V., Olenov A.S., Khapova T.V., Kuznetsova O.A. Miscarriage and preterm labor: controversy and unresolved issues. *Doktor.Ru*. 2013;(7-1):70–74. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/nevynashivanie-i-nedonashivanie-spornye-i-nereshennyye-voprosy>.
 26. Печенина В.А., Орлова О.С., Арзамасцева Л.В. Результаты применения вспомогательных репродуктивных технологий в различных регионах России и их влияние на состояние здоровья новорожденных. *Логопедия*. 2015;(1):89–92. Режим доступа: http://www.logo-mpgu.ru/assets/files/orlova_rezultaty-primeneniya-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologij.pdf.
 - Pechenina V.A., Orlova O.S., Arzamastseva L.V. The results of the use of assisted reproductive technologies in different regions of Russia and their impact on the health status of newborns. *Logopediya*. 2015;(1):89–92. (In Russ.) Available at: http://www.logo-mpgu.ru/assets/files/orlova_rezultaty-primeneniya-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologij.pdf.
 27. Стасова Ю.В., Терещенко В.А. Показатели здоровья недоношенных детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*.

- 2015;(5):367–370. Режим доступа: <https://medconfer.com/node/5095>. Stasova Yu.V., Tereshchenko V.A. Health indicators of premature babies born with the help of assisted reproductive technologies. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2015;(5):367–370. (In Russ.) Available at: <https://medconfer.com/node/5095>.
28. Эверт Л.С., Галонский В.Г., Теппер Е.А., Волюнкина А.И., Тарасова Н.В. Исходы беременности и состояние здоровья детей, рожденных после применения вспомогательных репродуктивных технологий. *Сибирский медицинский журнал*. 2013;(1):65–69. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ishody-beremennosti-i-sostoyanie-zdorovya-detey-rozhdennyh-posle-primeneniya-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologiy>. Evert L.S., Galonsky V.G., Tepper E.A., Volynkina A.I., Tarasova N.V. Pregnancy outcomes and health of children born following assisted reproductive technologies. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2013;(1):65–69. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ishody-beremennosti-i-sostoyanie-zdorovya-detey-rozhdennyh-posle-primeneniya-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologiy>.
29. Кузьмичев К.А., Тюмина О.В., Чертухина О.Б. Врожденные пороки развития и хромосомные аномалии у детей после ЭКО. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2018;(1):82–86. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vrozhdynnyye-poroki-razvitiya-i-hromosomnye-anomalii-u-detey-posle-eko/viewer>. Kuzmichev K.A., Tyumina O.V., Chertukhina O.B. Tongenital malformations and chromosomal abnormalities in children born after IVF. *Health and Education Millennium*. 2018;(1):82–86. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vrozhdynnyye-poroki-razvitiya-i-hromosomnye-anomalii-u-detey-posle-eko/viewer>.
30. Филькина О.М., Пыхтина Л.А., Воробьева Е.А., Кочерова О.Ю., Долотова Н.В., Шанина Т.Г. Факторы риска отклонений физического развития у детей раннего возраста с перинатальными поражениями центральной нервной системы. *Лечение и профилактика*. 2015;(1):16–21. Режим доступа: https://www.lechprof.ru/catalog/article/original_research/risk_factors_of_deviation_of_physical_development_in_children_of_early_age_with_perinatal_lesions_of/. Filkina O.M., Pykhtina L.A., Vorobyeva E.A., Kocherova O.Yu., Dolotova N.V., Shanina T.G. The risk factors of dapartures in physical development in children of early age with perinatal affection of central nervous system. 2015;(1):16–21. *Disease Treatment and Prevention*. (In Russ.) Available at: https://www.lechprof.ru/catalog/article/original_research/risk_factors_of_deviation_of_physical_development_in_children_of_early_age_with_perinatal_lesions_of/.
31. Лищинская В.Н., Туркина Н.В. Некоторые аспекты выхаживания новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии. *Медицинская сестра*. 2014;(7):47–52. Режим доступа: <https://medsestra-journal.ru/ru/25879979-2014-07-09>. Leshchinskaya V.N., Turkina N.V. Improvement of the quality of neonatal nursing care. *Meditsinskaya Sestra*. 2014;(7):47–52. (In Russ.) Available at: <https://medsestra-journal.ru/ru/25879979-2014-07-09>.

Информация об авторах:

Мерзлякова Динара Рафкатовна, врач-педиатр кабинета катамнеза, Республиканская детская клиническая больница; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Степана Кувыкина, д. 98; аспирант кафедры педиатрии с курсом Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-9037-7124>; Dinara-merzlykova@mail.ru

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

Вахитова Гульназ Абрековна, 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/0000-0001-9452-0901>; vgafn@bk.ru

Имаева Лилия Разифовна, к.м.н., врач-нефролог, Республиканская детская клиническая больница; 450054, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Степана Кувыкина, д. 98; 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/0000-0002-6735-4896>; Liliya@mail.ru

Шангареева Зилия Асгатовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-8745-9989>; shangareeva2001@mail.ru

Фаррахова Гузель Фанисовна, ординатор кафедры педиатрии с курсом Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-6193-9984>; farrahova94@inbox.ru

Information about the authors:

Dinara R. Merzlyakova, Pediatrician of the Catamnesis Office, Republican Children's Clinical Hospital; 98, Stepan Kuvykin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; Postgraduate Student of the Department of Pediatrics with the Course of the Institute of Advanced Training and Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9037-7124>; Dinara-merzlykova@mail.ru

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

Gulnaz A. Vakhitova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics with the Course of the Institute of Advanced Training and Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9452-0901>; vgafn@bk.ru

Liliya R. Imaeva, Cand. Sci. (Med.), Nephrologist, Republican Children's Clinical Hospital; 98, Stepan Kuvykin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; Associate Professor of the Department of Pediatrics with the Course of the Institute of Advanced Training and Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9452-0901>; <https://orcid.org/0000-0002-6735-4896>; Liliya@mail.ru

Ziliya A. Shangareeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics with the Course of the Institute of Advanced Training and Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8745-9989>; shangareeva2001@mail.ru

Guzel F. Farrahova, Resident of the Department of Pediatrics with the Course of the Institute of Advanced Training and Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6193-9984>; farrahova94@inbox.ru

Характеристика корреляционных взаимосвязей структурных изменений головного мозга при пневмонии у младенцев

К.Р. Дильмурадова, <https://orcid.org/0000-0002-8408-0233>, vmofneonatologiya.km@mail.ru

Самаркандский государственный медицинский институт; 140100, Узбекистан, Самарканд, ул. Амира Темура, д. 18

Резюме

Введение. Пневмония остается острой проблемой не только пульмонологии, но и педиатрии в целом. Прогноз неонатальной пневмонии зависит от течения перинатального периода. Предиктором риска при этом является состояние головного мозга – основного органа, регулирующего работу всего организма. Наиболее доступным методом оценки состояния головного мозга у детей на первом году жизни является нейросонография. Способность головного мозга восстанавливать нарушенные функции очень велика в период младенчества. Ранняя диагностика и лечение нарушений корреляционных взаимосвязей структур головного мозга при пневмонии новорожденных поможет предотвратить неблагоприятный исход болезни.

Цель. Изучить особенности корреляционных взаимосвязей структурных изменений головного мозга при пневмонии у младенцев.

Материалы и методы. Нейросонографическое исследование проведено у 57 детей аппаратом SonoScape 1000: при пневмониях без сопутствующих заболеваний (17 детей – 1-я группа), на фоне перинатальных поражений нервной системы (17 человек – 2-я группа), желтухи (16 пациентов – 3-я группа), врожденных пороков сердца (7 детей – 4-я группа). Нейросонография и эхокардиография проводились секторным датчиком с частотой 7,5 МГц. Дана оценка всем 377 корреляционным связям по 25 изученным параметрам.

Результаты. При изучении корреляционных связей обнаружено преимущественное участие отделов правого бокового желудочка и проточной системы головного мозга. Степень выраженности синхронной функциональной активности (количество корреляций) характеризует степень функциональной напряженности, стрессовой реакции изучаемой структурной части и имеет сравнительно больший риск истощения и, как следствие, большую вероятность деструктуризации. В процессе адаптации и формирования компенсаторных механизмов преимущественная функциональная нагрузка приходится на правые отделы головного мозга (правый боковой желудочек).

Выводы. Наиболее выраженные изменения структур мозга при нейросонографии выявлены у младенцев с пневмонией, развившейся на фоне неонатальной желтухи и врожденных пороков сердца. У всех групп больных с неонатальной пневмонией выявлены корреляционные связи между параметрами структуры и проточной системы головного мозга, лабораторными показателями, свидетельствующими о напряжении компенсаторных механизмов органов и систем. Выявленные изменения характеризовали развивающуюся гидроцефалию при отсутствии у больных патогномичной клинико-неврологической симптоматики.

Ключевые слова: корреляции, взаимосвязь, пневмония, младенцы, нейросонография, головной мозг

Для цитирования: Дильмурадова К.Р. Характеристика корреляционных взаимосвязей структурных изменений головного мозга при пневмонии у младенцев. *Медицинский совет.* 2022;16(1):274–280. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-274-280>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Performance of the correlation relationships of structural changes in the brain during pneumonia in infants

Klara R. Dilmuradova, <https://orcid.org/0000-0002-8408-0233>, vmofneonatologiya.km@mail.ru

Samarkand State Medical Institute; 18, Amir Temur St., Samarkand, 140100, Republic of Uzbekistan

Abstract

Introduction. Pneumonia remains an acute problem not only in pulmonology, but also in pediatrics in general. The prognosis of neonatal pneumonia depends on the perinatal period course. In this case, the predictor of risk is the state of the brain, the main organ that regulates the whole organism's work. The most available method for brain condition' assessing in children of the first year of life is neurosonography. The ability of the brain to restore impaired functions is very high during infancy. Early diagnosis and treatment of the correlation relationships' violations of brain structures in pneumonia of newborns will help prevent an unfavorable outcome of the disease.

Aim. To study the features of the correlation relationships of structural changes of the brain in pneumonia in infants.

Materials and methods. Neurosonographic study was carried out at 57 children: with pneumonia without concomitant diseases (17 children – group 1), against the background of: perinatal lesions of the nervous system (group 17 – 2), jaundice (group 16 – 3), congenital heart defects (group 7 – 4) with SonoScape 1000 apparatus. Neurosonography and echocardiography were performed with a sector transducer with a frequency of 7.5 MHz. All 377 correlations were assessed for 25 studied parameters.

Results. The study of correlations revealed the predominant participation of the sections of the right lateral ventricle and the flow system of the brain. The severity of synchronous functional activity (the number of correlations) characterizes the degree of functional tension, stress reaction of the studied structural part and has a relatively greater risk of depletion and, as a consequence, a greater likelihood of destructuring. In the process of adaptation and the formation of compensatory mechanisms, the predominant functional load falls on the right parts of the brain (right lateral ventricle).

Conclusions. The most pronounced changes in brain structures during neurosonography were found in infants with pneumonia, which developed against the background of neonatal jaundice and congenital heart defects. In all groups of patients with neonatal pneumonia, correlations were found between the parameters of the structure and flow system of the brain, laboratory parameters indicating the tension of the compensatory mechanisms of organs and systems. The revealed changes characterized the developing of the hydrocephalus in the absence of pathognomonic clinical and neurological symptoms in patients.

Keywords: correlations, interconnection, pneumonia, infants, neurosonography, brain

For citation: Dilmuradova K.R. Performance of the correlation relationships of structural changes in the brain during pneumonia in infants. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(1):274–280. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-274-280>

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется около 155 млн случаев заболевания пневмонией у детей, причем из них погибает примерно 1,4 млн в возрасте до пяти лет, т. е. это заболевание является одной из ведущих причин детской смертности во всем мире [1–4]. Несмотря на то что за последние десятилетия достигнуты существенные успехи в ее диагностике и лечении, это заболевание по-прежнему остается острой проблемой не только пульмонологии, но и педиатрии в целом. Врожденная пневмония – инфекционное заболевание, развивающееся в первые дни жизни ребенка, диагностируется у 10–15% младенцев [2, 5–7]. Негативный прогноз при воспалении легких у младенцев формируют следующие симптомы: гипоксия головного мозга с замедлением двигательной функции и мыслительной активности; нарушение глубины дыхательных движений и расстройства его ритма; неравномерность сердечных сокращений; накопление токсинов в крови и появление вторичных изменений в других органах [8–11]. Пневмония может давать последствия как в раннем периоде течения болезни, так и на фоне общего улучшения. Особо опасна пневмония у младенцев первых трех месяцев жизни: последствия этого процесса часто приводят к его гибели [12–14]. Больничная летальность в РФ снизилась до 0,6%, однако у 70% детей до одного года причиной смерти в стационаре стала именно пневмония, причем досуточная летальность при ней составила 40%, и этот показатель, к сожалению, не снижается [4, 5, 15]. Прогноз неонатальной пневмонии зависит от пренатального анамнеза, течения родов и раннего неонатального периода. Отягощающими факторами при этом является состояние головного мозга – основного органа, регулирующего работу всего организма, сердечно-сосудистой системы и других органов и систем.

В последнее время наиболее доступным и широко используемым методом обследования детей на первом году жизни является нейросонография (ультразвуковое исследование головного мозга). Нейросонография позволяет оценить состояние вещества мозга и ликворных

путей (структуры мозга, заполненные жидкостью, – ликвором), выявить пороки развития, а также предположить возможные причины повреждения нервной системы (гипоксия, кровоизлияние, инфекции) [1, 7, 16–18]. Способность детского мозга восстанавливать нарушенные функции, как и возможности всего организма в целом, очень велики именно в период младенчества. Именно в первые месяцы жизни еще возможно созревание нервных клеток мозга взамен погибших после гипоксии, образование между ними новых связей, за счет которых в будущем и будет обусловлено нормальное развитие организма в целом. Даже минимальные проявления перинатальных поражений ЦНС требуют соответствующего лечения для предотвращения неблагоприятных исходов болезни.

Цель исследования – изучить характер корреляционных взаимосвязей структурных изменений головного мозга при пневмонии у младенцев.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 57 детей с пневмониями в возрасте с рождения до 3 месяцев: без сопутствующих заболеваний (1-я группа) – 17 детей в возрасте в среднем $29,9 \pm 11,7$ дней; на фоне перинатальных поражений нервной системы (ППНС) травматического генеза (2-я группа) – 17 детей в возрасте $36,6 \pm 11,6$ дней; желтухи (3-я группа) – 16 детей в возрасте в среднем $47,4 \pm 11,1$ дней; врожденных пороков сердца (ВПС) – 7 детей в возрасте в среднем $32,4 \pm 19,0$ дней (4-я группа). Нейросонография проводилась аппаратом SonoScare 1000. Нейросонография (НСГ) и эхокардиография (ЭхоКГ) проводились секторным датчиком с частотой 7,5 МГц. Оценены 377 корреляционных связей по 25 изученным параметрам. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ Microsoft Excel.

Клиническая картина пневмонии у младенцев с внутричерепным кровоизлиянием характеризовалась атипичностью течения. Изначально преобладала неврологическая симптоматика: нарастала вялость, адинамия, снижение рефлексов, мышечная гипотония, усиливалась

бледность, цианоз, срыгивание, рвота. Температура чаще нормальная или субфебрильная с периодическими подъемами до фебрильных цифр. Одышка с поверхностным дыханием. Гематологические показатели были малоинформативны. Течение пневмонии на фоне перинатальной энцефалопатии гипоксического генеза существенно зависело от выраженности неврологического дефекта. Чаще развивался нейротоксикоз, быстрая манифестация процесса с нарушением микроциркуляции, водно-солевого обмена, нередко развивалась сердечно-сосудистая недостаточность. При наличии миотонического синдрома наблюдалась склонность к торпидному течению, с длительным сохранением физикальных изменений из-за нарушения дренажной функции бронхов. На рентгенограмме – усиление рисунка в прикорневых зонах и паравертебрально, нередко обнаруживались ателектазы. Тоны сердца приглушены, живот вздут. В крови анемия, лейкопения, СОЭ в норме или повышена. При гипотрофии клинические симптомы стерты. Даже при выраженной дыхательной недостаточности цианоз был малозаметен из-за анемии, дыхание поверхностное, гипотермия, единичные хрипы в легких при глубоком вдохе. У 5 пациентов выявлены бактериальные осложнения – отит, у 1 – пиелонефрит, у 6 – сепсис.

Пневмония на фоне желтухи характеризовалась вялостью течения, выраженным цианозом носогубного треугольника (78% случаев), вздутием живота (87%), увеличением печени (77%) и развитием дыхательной недостаточности (98% случаев). У всех 7 детей с врожденными пороками сердца пневмония протекала очень тяжело: с признаками дыхательной (100%) и сердечной недостаточности (71%).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 17 детей, поступивших в связи с тяжелой пневмонией без сопутствующих заболеваний по результатам НСГ, выявлено: последствия перивентрикулярных кровоизлияний (ПВК) 2-й ст. – у 12 больных, ПВК 4-й ст. – у 1 больного, вентрикулодилатация – у 13, мультикитоз – у 2; гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) по типу перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) – у 6, отек мозга – у 3, последствия ПВЛ – у 3, атрофия головного мозга – у 3, дилатация межжелудочкового пространства (МЖП) на уровне затылочных рогов – у 1, в боковом желудочке тромб в стадии лизиса – у 2 (табл. 1). При пневмонии, развившейся на фоне ППНС, выявлены: последствия внутримозгового кровоизлияния (ВЧК) – у 3, последствия ПВК – 8, ПВЛ – 5, тромб в области затылочного рога бокового желудочка – 1, мультикитоз – 5, субэпендимальные кисты – 2, вентрикулодилатация – 10, незрелость головного мозга – 4. При пневмонии на фоне неонатальной желтухи нейросонографические исследования позволили выявить: последствия ВЧК – у 6, последствия ПВК – 9, микрогрия – 1, вентрикулодилатация – 8, ГИЭ в ПВЛ – 7, отек головного мозга – 3, незрелость головного мозга – 5, тромб в ВЖК в стадии рассасывания – 2. При пневмонии на фоне ВПС обнаружены следующие структурные изменения головного мозга: последствия ВЧК – у 2, мультикитоз – 3, вентрикулодилатация – 4, дилатация субарахноидального пространства (САП) – у 1, незрелость головного мозга – 2, ГИЭ по типу ПВЛ – 2.

По представленным нормативным данным из книги О.А. Змитровича [16], наиболее выраженные отклонения

● **Таблица 1.** Результаты нейросонографического исследования обследованных детей

● **Table 1.** Neurosonographic findings in the examined children

Параметры	Группы обследованных	1-я группа (n = 17)	2-я группа (n = 17)	3-я группа (n = 16)	4-я группа (n = 7)
Последствия ПВК 2-й и 4-й ст.		70% (12)	46% (8)	55% (9)	
Последствия ВЧК			17% (3)	37% (6)	28% (2)
ГИЭ по типу ПВЛ		35% (6)	17% (3)	44% (7)	28% (2)
Вентрикулодилатация		76% (13)	58% (10)	50% (8)	57% (4)
Дилатация САП					14% (1)
Отек мозга		17% (3)		18% (3)	
Незрелость головного мозга			23% (4)	31% (5)	28% (2)
Мультикитоз		11% (2)	28% (5)		42% (3)
Последствие ПВЛ		17% (3)			
Атрофия головного мозга		17% (3)			
Дилатация МЖП на уровне затылочных рогов		5% (1)			
Тромб в стадии лизиса в боковом желудочке		10% (2)	5% (1)	12% (2)	
Субэпендимальные кисты			10% (2)		
Микрогрия				6% (1)	

● **Таблица 2.** Ультразвуковая оценка структурных изменений головного мозга
 ● **Table 2.** Sonographic assessment of brain structural changes

Показатели	Группы обследованных	Здоровые дети (n = 21)	1-я группа (n = 17)	2-я группа (n = 17)	3-я группа (n = 16)	4-я группа (n = 7)
Возраст в днях		28,2 ± 10,9	29,89 ± 11,67	35,6 ± 11,6	47,4 ± 11,1	32,4 ± 19,0
Межполушарная щель, мм		5 ± 1,0	5,41 ± 3,14	5,5 ± 3,2	9,0 ± 1,7*	4,7 ± 2,4
Субарахноидальное пространство, мм		5,5 ± 0,5	8,33 ± 1,18*	7,1 ± 3,0	11,4 ± 0,1*	7,0 ± 0,06
Глубина правого переднего рога бокового желудочка, мм		3,5 ± 0,5	6,77 ± 3,14	5,7 ± 1,2	6,4 ± 2,0*	5,5 ± 2,7
Глубина левого переднего рога бокового желудочка, мм		3,5 ± 0,5	7,31 ± 3,15*	6,0 ± 1,8	7,7 ± 2,4*	5,8 ± 2,7
Ширина 3-го желудочка, мм		3,5 ± 0,5	4,99 ± 1,73	4,8 ± 1,0	4,5 ± 1,5	3,9 ± 1,0
Ширина 4-го желудочка, мм		3,5 ± 0,5	4,18 ± 1,54	3,6 ± 0,5	3,6 ± 0,6	3,1 ± 0,5
Большая цистерна, мм		4,5 ± 0,5	4,59 ± 0,63	4,6 ± 0,3	4,8 ± 0,5	4,4 ± 0,8
Правый боковой желудочек, мм		3,5 ± 0,5	7,88 ± 1,29*	7,7 ± 0,6*	8,4 ± 1,7*	8,4 ± 1,6*
Левый боковой желудочек, мм		3,5 ± 0,5	7,58 ± 1,40*	8,1 ± 1,8*	9,0 ± 1,8*	9,0 ± 2,2*
Ассиметрия величин сплетений		4,5 ± 0,5	6,15 ± 2,33	4,9 ± 0,7		4,3 ± 0,3
Межжелудочковое отверстие Монро, мм		Не визуал.	4,75 ± 0,88	3,2 ± 0,03	3,0 ± 0,3	3,0 ± 0,0
Глубина тела правого бокового желудочка, мм		3,5 ± 0,5	4,56 ± 1,81	4,0 ± 1,0	4,7 ± 1,2	3,4 ± 1,2
Глубина тела левого бокового желудочка, мм		3,5 ± 0,5	5,19 ± 1,62	4,1 ± 1,9	5,8 ± 1,2*	4,3 ± 1,6
Полость прозрачной перегородки, мм		Не визуал.	5,90 ± 0,30	5,0 ± 0,07	8,1 ± 1,2	6,2 ± 1,2

*Отклонение достоверно относительно нормы.

показателей нейросонографии выявлены у детей с пневмонией на фоне неонатальной желтухи (табл. 2). Так, статистически достоверно увеличенными оказались межполушарная щель – на 80%, субарахноидальное пространство – на 108%, глубина правого и левого рогов боковых желудочков – на 82% и 120% соответственно, правый и левый боковой желудочек – на 140% и 130% соответственно, глубина тела левого бокового желудочка – на 65% ($p < 0,05$). Увеличение межжелудочкового отверстия Монро и полости прозрачной перегородки было недостоверным.

Следует отметить, что даже при отсутствии сопутствующихотягощающих факторов (1-я группа) имели место недиагностированные ранее структурные изменения головного мозга, такие как увеличение субарахноидального пространства на 50%, глубины левого переднего рога бокового желудочка на 108%, правого и левого боковых желудочков на 125 и 116% соответственно, асимметрия величин сплетений в среднем до $6,15 \pm 2,33$ мм (отличие недостоверно ввиду большого разброса показателей в группе), межжелудочкового отверстия Монро в среднем до $4,75 \pm 0,88$ мм (в норме не визуализируется). При этом отклонения в 1-й и 2-й группах детей были почти идентичны – не имели статистически достоверной разницы.

Выявленные изменения структурных параметров головного мозга соответствовали признакам, характеризующим нарушение ликвородинамики с повышением внутричерепного давления и расширением полостей черепа, в первую очередь глубины передних рогов правого и левого боковых желудочков, увеличение отверстия

Монро, полости прозрачной перегородки, субарахноидального пространства. Они характеризовали развивающуюся гидроцефалию, хотя внешние признаки, свойственные неврологической клинической симптоматике, у большей части больных еще отсутствовали.

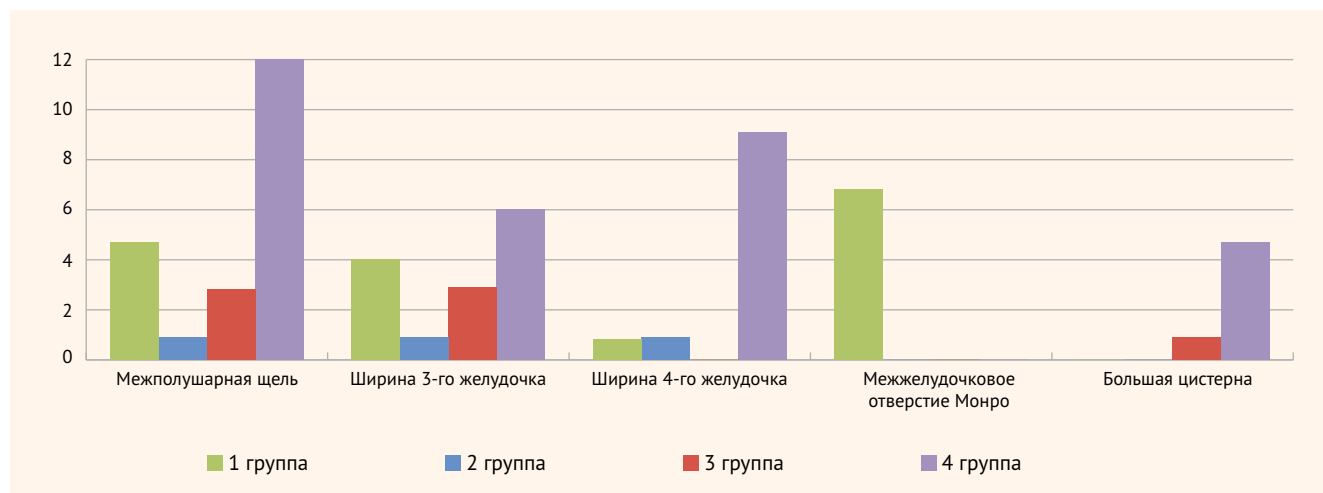
Корреляционные связи, как известно, позволяют получить представление о степени выраженности функционально зависимых или функционально связанных изменений активности компенсаторных механизмов органов и систем.

При их исследовании в 1-й группе выявлено 36, во 2-й – 33, в 3-й группе – 41, в 4-й – 68 достоверных корреляционных связей. Наиболее выраженные функциональные взаимосвязи выявлены у детей с пневмонией на фоне ВПС, т. е. у них наблюдается реальный риск развития декомпенсации в связи с высоким риском истощения компенсаторных и адаптивных ресурсов. Менее выраженные связи функциональной активности компенсаторного характера наблюдались у младенцев при сопутствующей неонатальной желтухе. Степень мобилизации синхронных изменений были в 1-й и 2-й группах. Вероятно, преобладание хронических, относительно не очень больших повреждений структуры головного мозга позволяли организму ребенка в какой-то степени адаптироваться к этим нарушениям и сохранить сравнительно более сбалансированную функциональную активность.

Как видно из рис. 1, функционально в формировании компенсаторных механизмов во всех группах была задействована межполушарная щель и ширина 3-го желудочка и в меньшей степени – 4-го желудочка (кроме

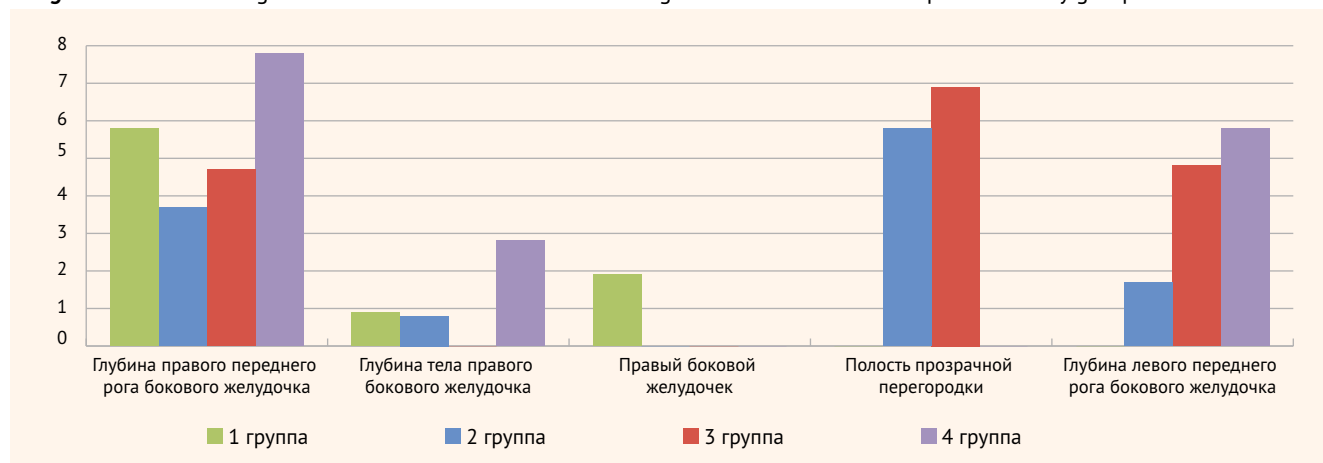
● **Рисунок 1.** Сравнительная оценка количества достоверных корреляционных связей параметров проточной системы головного мозга по группам

● **Figure 1.** Comparative assessment of the number of significant correlations between the brain flow system parameters by groups



● **Рисунок 2.** Количество достоверных корреляционных связей изменений структурных параметров головного мозга по группам

● **Figure 2.** Number of significant correlations between the changes in the brain structural parameters by groups



группы больных с неонатальной желтухой). Компенсаторная функциональная активность межжелудочкового отверстия Монро наблюдалась только у детей с пневмонией без сопутствующих факторов. Из всех групп, преимущественно при ВПС, в формировании корреляционных связей участвовали практически все структуры мозга (кроме отверстия Монро). Таким образом, при тяжелой пневмонии в формировании компенсаторных механизмов выявлена наиболее выраженная функциональная значимость межполушарной щели, 3-го, 4-го желудочков, межжелудочкового отверстия Монро, большой цистерны.

На рис. 2 отражено количество достоверно значимых корреляционных связей размеров полостей головного мозга. В наибольшей степени во всех группах детей с тяжелой пневмонией функциональную значимость имели отделы правого бокового желудочка (передний рог, тело, ширина). Наибольшее количество функциональных корреляций наблюдалось у глубины правого переднего рога бокового желудочка во всех 4 группах детей. Глубина тела правого бокового желудочка имела меньшее количество достоверных корреляций в 1, 2, 4-й груп-

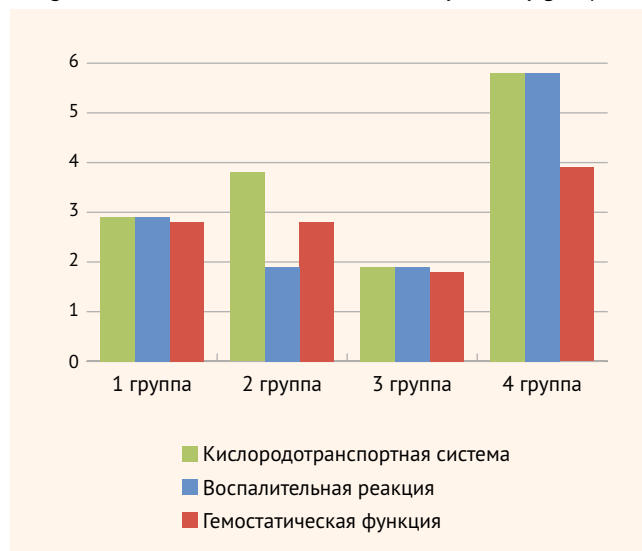
пах, при сопутствующей неонатальной желтухе достоверные корреляции вовсе отсутствовали.

Наибольшее количество корреляционных связей выявлено между глубиной левого переднего рога бокового желудочка во 2, 3, 4-й группах, в 1-й группе они отсутствовали. Возникает предположение, что при острой пневмонии без сопутствующей патологии левый боковой желудочек функционально участвует существенно меньше правого, а при сопутствующих заболеваниях (2, 3, 4-я группы) в формировании компенсаторных механизмов защиты головного мозга участвуют оба боковых желудочка, причем правый функционально более активен, чем левый. Полость прозрачной перегородки функционально связана с другими структурами головного мозга во 2-й и 3-й группах детей.

Таким образом, с помощью изучения корреляционных связей можно получить представление о функциональной значимости различных структур головного мозга в развитии компенсаторных и адаптивных изменений различных отделов головного мозга. Обнаружено преимущественное участие отделов правого бокового

● **Рисунок 3.** Корреляционные связи лабораторных данных по группам

● **Figure 3.** Correlations between laboratory data by groups



желудочка и проточной системы головного мозга. Степень выраженности синхронной функциональной активности (количество корреляций) характеризует степень функциональной напряженности, стрессовой реакции изучаемой структурной части и, соответственно, имеет сравнительно больший риск истощения и, как следствие, большую вероятность деструктуризации. В процессе адаптации и формирования компенсаторных механизмов преимущественная функциональная нагрузка приходится на правые отделы головного мозга (правый боковой желудочек).

По данным изучения корреляционных связей лабораторных показателей (рис. 3) получено представление о степени функционального участия кислородтранспортной (гемоглобин, эритроциты, гематокрит) системы. Воспалительная реакция оценивалась по корреляционным связям показателей количества лейкоцитов, палочкоядерных, сегментоядерных, эозинофилов, моноцитов крови, СОЭ, также был проведен сравнительный анализ

по группам. Гемостатическая активность оценена по данным тромбоцитов, уровню кальция. Обнаружена одинаково выраженная степень активности кислородтранспортной функции, системной воспалительной реакции и системы гемокоагуляции у детей с тяжелой пневмонией без сопутствующих заболеваний. Во 2-й группе (ППНС) несколько преобладала функциональная компенсаторная активность красной части крови и была снижена степень воспалительной реакции организма. Минимально выраженными были компенсаторные связи при неонатальной желтухе, т. е. токсичность непрямого билирубина проявляется нарушением гемопоэтической функции организма, что обуславливает и недостаточную воспалительную реакцию, и худшие гемостатические характеристики крови в первые месяцы жизни. Максимально выраженными оказались корреляционные связи, характеризующие кислородтранспортную систему, что при ВПС является практически главным механизмом, поддерживающим до определенного времени компенсацию функции органов и систем. При этом рост активности системы гемокоагуляции свидетельствует о повышении риска тромбообразования.

ВЫВОДЫ

Наиболее выраженные изменения структур мозга при нейросонографии выявлены у младенцев с пневмонией, развившейся на фоне неонатальной желтухи и врожденных пороков сердца.

У всех групп больных с неонатальной пневмонией выявлены корреляционные связи между параметрами структуры и проточной системы головного мозга, лабораторными показателями, свидетельствующими о напряжении компенсаторных механизмов органов и систем.

Выявленные изменения характеризовали развивающуюся гидроцефалию при отсутствии у больных патогномичной клинко-неврологической симптоматики.

Поступила / Received 30.07.2021

Поступила после рецензирования / Revised 10.09.2021

Принята в печать / Accepted 05.10.2021

Список литературы / References

1. Зелинская Д.И., Терлецкая Р.Н. Больничная летальность среди детей первого года жизни в Российской Федерации и перспективы ее снижения. *Вопросы современной педиатрии*. 2007;(6):13–18. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1302/0>. Zelinskaya D.I., Terletskaia R.N. Hospital infant mortality in the Russian Federation and perspectives for its reduction. *Current Pediatrics*. 2007;(6):13–18. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1302/0>.
2. Заплатников А.Л. Внебольничные пневмонии у детей раннего возраста: принципы антимикробной терапии. *Лечащий врач*. 2007;(7):60–64. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2007/07/4535450>. Zaplatnikov A.L. Community-acquired pneumonia in young children: principles of antimicrobial therapy. *Lechaschi Vrach*. 2007;(7):60–64. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2007/07/4535450>.
3. Webber S., Wilkinson A.R., Lindsell D., Hope P.L., Dobson S.R.M., Isaacs D. Neonatal pneumonia. *Arch Dis Child*. 1990;65(2):207–211. <https://doi.org/10.1136/adc.65.2.207>.
4. Duke T. Neonatal pneumonia in developing countries. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(3):F211–F219. <https://doi.org/10.1136/adc.2003.048108>.
5. Царькова С.А., Кузнецов П.В., Купреева Н.Г. Пневмонии у детей: старые проблемы и новые возможности. *Педиатрическая фармакология*. 2011;(1):12–16. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/741/0>. Tsarkova S.A., Kuznetsova P.V., Kupreeva N.G. Pneumonia in children: old challenges and new opportunities. *Pediatric Pharmacology*. 2011;(1):12–16. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/741/0>.
6. Журавлева Л.Н. Пневмонии у новорожденных: особенности этиологии, клинической картины, диагностики. *Охрана материнства и детства*. 2016;(2):64–68. Режим доступа: https://elib.vsmu.by/bitstream/123/11347/1/omd_2016_2_64-68.pdf. Zhuravleva L.N. Pneumonia in newborns: peculiarities of etiology, clinical aspect. *Okhrana Materinstva i Detstva*. 2016;(2):64–68. (In Russ.) Available at: https://elib.vsmu.by/bitstream/123/11347/1/omd_2016_2_64-68.pdf.
7. Зубков В.В., Байбарина Е.Н., Рюмина И.И. Диагностическая значимость признаков пневмонии у новорожденных детей. *Акушерство и гинекология*. 2012;(7):68–73. Режим доступа: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Diagnosticheskaya-znachimost-priznakov-pnevmonii-u-novorozhdennyh-detei.html>. Zubkov V.V., Baybarina E.N., Ryumina I.I. Diagnostic significance of signs of pneumonia in newborns. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*.

- 2012;(7):68–73. (In Russ.) Available at: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Diagnosticheskaya-znachimost-priznakov-pnevmonii-u-novorozhdennyh-detei.html>.
8. Таточенко В.К. Пневмония у детей: диагностика и лечение. *Лечащий врач*. 2008;(8):5–9. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2008/08/5613383>. Tatochenko V.K. Pneumonia in children: diagnosis and treatment. *Lechaschi Vrach*. 2008;(8):5–9. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2008/08/5613383>.
 9. Чучалин А.Г., Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Козлова Л.В., Малахов А.Б. и др. *Внебольничная пневмония у детей: клинические рекомендации*. М.; 2015. 64 с. Режим доступа: https://minzdrav.midural.ru/uploads/%D0%9A%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5%20%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8%20%D0%92%D0%BD%D0%B5%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%BD%D0%B0%D1%8F%20%D0%BF%D0%BD%D0%B5%D0%B2%D0%BC%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D1%8F%20%D1%83%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B5%D0%B9%202015_cory.pdf.
 10. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Принципы антибактериальной терапии внебольничных пневмоний у детей раннего возраста. *Вопросы современной педиатрии*. 2007;(1):55–61. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/997>. Korovina N.A., Zaplatnikov A.L., Zakharova I.N. Principles of the antibacterial therapy for the community-acquired pneumonia among infants. *Current Pediatrics*. 2007;(1):55–61. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/997>.
 11. Perepelitsa S.A., Smerdova E.F. Differential Diagnosis of Congenital Pneumonia in Newborns with Low and Extremely Low Body Weight (Morphological Study). *General Reanimatology*. 2018;14(4):4–14. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-4-4-14>.
 12. Rath C., Suryawanshi P. Point of Care Neonatal Ultrasound – Head, Lung, Gut and Line Localization. *Indian Pediatr*. 2016;53(10):889–899. <https://doi.org/10.1007/s13312-016-0954-5>.
 13. Hintz S.R., O'Shea M. Neuroimaging and neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *Semin Perinatol*. 2008;32(1):11–19. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2007.12.010>.
 14. Tolia V.N., Clark R.H., Ellsbury D.L., Ho T., Zupancic J.A.F., Ahmad K. Ten-year trends in infant neuroimaging from US Neonatal Intensive Care Units. *J Perinatol*. 2020;40(9):1389–1393. <https://doi.org/10.1038/s41372-020-0667-4>.
 15. Kinikar U., Dhanawade S. Study of cranial ultrasound its correlation with perinatal risk factors and its outcome in preterm neonates admitted to Neonatal intensive care unit. *Int J Pediatr Res*. 2018;(5):4:169–174. <https://doi.org/10.17511/ijpr.2018.i04.03>.
 16. Змитрович О.А. *Ультразвуковая диагностика в цифрах*. 2-е изд. СПб.: СпецЛит; 2014. 87 с. Режим доступа: <https://speclit.ru/image/catalog/978-5-299-00627-8/978-5-299-00627-8.pdf>. Zmitrovich O.A. *Ultrasound diagnostics in figures*. 2nd ed. St Petersburg: SpecLit; 2014. 87 p. (In Russ.) Available at: <https://speclit.ru/image/catalog/978-5-299-00627-8/978-5-299-00627-8.pdf>.
 17. Малюжинская Н.В., Полякова О.В., Петрова И.В., Кожевникова К.В. Пневмония у детей: диагностика и лечение. *Лекарственный вестник*. 2015;(1):16–20. Режим доступа: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1431432875-drugs-bulletin-2015-1-2357.pdf>. Malyuzhinskaya N.V., Polyakova O.V., Petrova I.V., Kozhevnikova K.V. Pneumonia at the children: diagnostics and therapy. *Lekarstvennyi Vestnik*. 2015;(1):16–20. (In Russ.) Available at: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1431432875-drugs-bulletin-2015-1-2357.pdf>.
 18. Claessens L.C., Zonnenberg I.A., van den Dungen F.A.M., Vermeulen R.J., van Weissenbruch M.M. Cerebral ultrasound abnormalities in preterm infants caused by late-onset sepsis. *PLoS ONE*. 2017;12(3):e0173227. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173227>.

Информация об авторе:

Дильмурадова Клара Равшановна, д.м.н., доцент, заведующая курсом неонатологии, Самаркандский государственный медицинский институт; 140100, Республика Узбекистан, Самарканд, ул. Амира Темура, д. 18; vmofneonatologiya.km@mail.ru

Information about the author:

Klara R. Dilmuradova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Neonatology Course, Samarkand State Medical Institute; 18, Amir Temur St., Samarkand, 140100, Republic of Uzbekistan; vmofneonatologiya.km@mail.ru

Оценка антенатальных факторов риска формирования врожденных пороков развития органов мочевой системы у детей

Е.В. Сергеева[✉], Sergeeva.elenav@mail.ru, А. Ни, Т.А. Шуматова, О.Г. Быкова, Н.Г. Приходченко, Е.С. Зернова

Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2

Резюме

Введение. В Российской Федерации за год регистрируется более 1 000 новых выявленных случаев аномалий развития и хромосомных нарушений среди детей от рождения до 14 лет на 100 000 населения. Поэтому актуальность проблемы диагностики и профилактики врожденных пороков развития не вызывает сомнений.

Цель исследования. Оценить влияние антенатальных факторов риска на формирование врожденных пороков органов мочевой системы у детей.

Материалы и методы. Исследование проведено методом «случай – контроль». В основную группу включили 126 матерей, родивших детей с пороками почек и мочевыводящих путей, а в контрольную – 40 женщин, имеющих здоровых детей. Оценка достоверности полученных результатов проводилась с помощью расчета отношения шансов с 95%-ным доверительным интервалом.

Результаты. Наиболее значимыми факторами в формировании пороков органов мочевой системы были: возраст матерей старше 35 лет (OR = 3,264, 95% CI: 1,079–9,875), отягощенный акушерский анамнез (OR = 2,380, 95% CI: 1,012–5,594), отягощенный гинекологический анамнез (OR = 2,825, 95% CI: 1,319–6,051), преэклампсия (OR = 2,910, 95% CI: 1,057–8,010), обострение оппортунистических инфекций во время беременности (OR = 2,833, 95% CI: 1,103–7,280), наличие хронической фетоплацентарной недостаточности (OR = 3,413, 95% CI: 1,405–8,290), пассивное курение во время беременности (OR = 2,711, 95% CI: 1,110–6,618), отягощенный нефрологический анамнез у матери (OR = 3,462, 95% CI: 1,148–10,442), наличие нейрциркуляторной дистонии (OR = 4,703, 95% CI: 1,062–20,822). В работе выявлена роль полиморфизмов генов фолатного обмена в формировании пороков почек, а также обнаружена достоверная связь развития пороков почек и мочевыводящих путей с отсутствием прегравидарной подготовки, а также несвоевременным приемом препаратов фолиевой кислоты.

Выводы. Проведенное исследование позволило выявить наиболее значимые факторы антенатального периода, влияющие на развитие врожденных пороков органов мочевой системы. Полученные результаты необходимо учитывать на этапах планирования беременности в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: врожденные пороки органов мочевой системы, антенатальный период, факторы риска, полиморфизмы генов фолатного обмена

Для цитирования: Сергеева Е.В., Ни А., Шуматова Т.А., Быкова О.Г., Приходченко Н.Г., Зернова Е.С. Оценка антенатальных факторов риска формирования врожденных пороков развития органов мочевой системы у детей. *Медицинский совет.* 2022;16(1):281–287. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-281-287>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assessment of antenatal risk factors for the formation of congenital defects of the development of the urinary system in children

Elena V. Sergeeva[✉], Sergeeva.elenav@mail.ru, Antonina Nee, Tatyana A. Shumatova, Olga G. Bykova, Nelly G. Prikhodchenko, Ekaterina S. Zernova

Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave, Vladivostok, 690002, Russia

Abstract

Introduction. In the Russian Federation, the number of new cases of congenital malformations and chromosomal abnormalities reported among children from birth to 14 years of age each year is over 1,000 per 100,000 population. Therefore, the urgency of the problem of diagnosis and prevention of congenital malformations does not admit of doubt.

Purpose of the study. To study the influence of antenatal risk factors on the formation of the urinary system's congenital malformations in children.

Materials and methods. The study carried out by the “case – control” method. The main group included 126 mothers who gave birth to children with kidney and urinary tract defects, and the control group included 40 women with healthy children. The assessment of the results reliability the obtained carried out by calculating the odds ratio with a 95% confidence interval.

Results. The most significant factors in the formation of malformations of the urinary system were: the age of mothers over 35 years old (OR 3.264, 95% CI: 1.079–9.875), a burdened obstetric history (OR 2.380, 95% CI: 1.012–5.594), a burdened gynecological anamnesis (OR 2.825, 95% CI: 1.319–6.051), preeclampsia (OR 2.910, 95% CI: 1.057–8.010), exacerbation of opportunistic

infections during pregnancy (OR 2.833, 95% CI: 1.103–7.280), the presence of chronic placental insufficiency (OR 3.413, 95% CI: 1.405–8.290), passive smoking during pregnancy (OR 2.711, 95% CI: 1.110–6.618), a burdened nephrological history in the mother (OR 3.462, 95% CI: 1.148–10.442), the presence of neurocirculatory dystonia (OR 4.703, 95% CI: 1.062–20.822). The work revealed the role of folate metabolism genes polymorphisms in the formation of kidney defects. In addition, a reliable relationship between the development of kidney and urinary tract defects with the absence of pregravid preparation was found, as well as untimely intake of folic acid preparations.

Conclusions. The study made it possible to identify the most significant factors of the antenatal period, influencing the development of congenital malformations of the urinary system. The results obtained must be taken into account at the stages of planning pregnancy in an outpatient setting.

Keywords: congenital malformations of the urinary system, antenatal period, risk factors, polymorphisms of folate metabolism genes

For citation: Sergeeva E.V., Nee A., Shumatova T.A., Bykova O.G., Prikhodchenko N.G., Zernova E.S. Assessment of antenatal risk factors for the formation of congenital defects of the development of the urinary system in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(1):281–287. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-281-287>.

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

ВВЕДЕНИЕ

По данным официальной статистики, ежегодно в мире около 303 000 детей от всех новорожденных ежегодно умирают от различных врожденных пороков развития (ВПР)¹ [1]. В Российской Федерации за год регистрируется более 1 000 новых выявленных случаев аномалий развития и хромосомных нарушений среди детей от рождения до 14 лет на 100 000 населения². Поэтому актуальность проблемы диагностики и профилактики ВПР не вызывает сомнений.

Среди хромосомных аномалий и пороков, по данным различных авторов, от 20 до 50% приходится на врожденные аномалии развития органов мочевой системы (ВАРМС) [2–4]. Большинство вовремя не диагностированных ВПР органов мочевой системы (ОМС) долгое время не имеют клинической симптоматики, при этом у части пациентов (от 30 до 60%) они приводят к развитию хронической болезни почек (ХБП) и хронической почечной недостаточности (ХПН) [2–5].

Известно, что развитие ВПР, в т. ч. и ВАРМС, связано с воздействием множества внешних и внутренних факторов [6, 7]. Чаще всего возникновение ВПР ОМС происходит при нарушении нефрогенеза под воздействием экзогенных факторов и дисфункции генов [8, 9]. Большинство исследований сходится во мнении, что на развитие пороков почек могут влиять региональные социально-экономические, экологические и бытовые факторы, воздействие химических и биологических агентов, а также немаловажное значение имеют наследственность и здоровье родителей. Этиологически значимыми в развитии аномалий почек и мочевых путей являются материнские факторы, такие как возраст, наличие эндокринной патологии, гормональные нарушения, заболевания во время беременности и прием некоторых противовоспалительных и антибактериальных препаратов [8–12]. Таким обра-

зом, нет четких критериев и факторов, которые однозначно влияют на нефрогенез и формирование ВПР ОМС.

Цель работы – оценить влияние антенатальных факторов риска в формировании ВПР ОМС у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На первом этапе работы проведено сплошное ретроспективное исследование 126 случаев рождения детей с ВПР ОМС (I или основная группа), находящихся на диспансерном учете в Детской городской поликлинике №2 г. Владивостока за период с 2013 по 2019 г. Анализировались данные историй родов матерей, амбулаторных карт развития ребенка 112/у, а также специально разработанных анкет, уточняющих характер прегравидарной подготовки, особенности семейного и акушерско-гинекологического анамнезов. В группу контроля (II группа) методом случайной выборки включили 40 медицинских карт детей, не имеющих в анамнезе и на момент обследования ВПР ОМС и инфекции мочевыводящих путей (ИМВП).

На втором этапе работы проводилось молекулярно-генетическое исследование сыворотки крови матерей (20 человек основной группы и 10 человек контрольной) на содержание генов фолатного обмена локусов C677T и A1298C гена MTHFR, локуса A66G гена MTRR, локуса A919G гена MTR с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) на базе генетической лаборатории ГАУЗ ККЦ СВМП г. Владивостока. Работа выполнена согласно рекомендациям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, а также одобрена на заседании независимого этического комитета ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол №3 от 04.06.18 г.).

Перед началом работы всеми участниками было подписано разрешение на обработку персональных данных и проведение генетических исследований.

Обработка полученных данных производилась с помощью программы Statistica version 8.0. Для определения характера распределения в выборках использовали тесты Колмогорова – Смирнова. Количественные показатели были представлены как среднее ± стандартное

¹ World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2018. 100 p. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>.

² Здравоохранение в России. 2019: Стат. сб. Росстат. М.; 2019. 170 с. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooхран-2019.pdf>.

отклонение. При нормальном распределении данных сравнения в группах проводили с помощью t-критерия Стьюдента, при ненормальном распределении использовали критерий Манна – Уитни. Достоверность изучаемых генетических факторов оценивали с помощью анализа произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Оценка влияния антенатальных факторов риска на развитие ВПР ОМС рассчитывалась с помощью показателя отношения шансов (OR) с определением границы 95%-ного доверительного интервала. Если значение OR и доверительного интервала было больше или меньше единицы – взаимосвязь исхода и исследуемого фактора считалась доказанной, а если равно единице – связь отсутствовала. Во всех исследованиях при $p < 0,05$ полученные данные считались статистически достоверными.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В структуре ВПР ОМС преобладали пиелозктазии, которые были выявлены у 82 ($65,08 \pm 4,25\%$) детей, на втором месте гидронефроз – у 15 ($11,90 \pm 2,89\%$) детей, реже встречалось удвоение чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) – у 9 ($7,14 \pm 2,29\%$) человек, гидрокаликоз – у 5 ($3,97 \pm 1,74\%$) детей, пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) – у 5 ($3,97 \pm 1,74\%$), гипоплазия почки – у 3 ($2,38\%$), агенезия почки – у 2 ($1,59\%$). В единичных случаях были зафиксированы такие аномалии, как подковообразная почка, поликистоз почек, поясничная дистопия, сочетание подвздошной дистопии и гипоплазии почки, гидронефроза и кисты почки ($0,79\%$). В основной группе ВПР ОМС были зарегистрированы у 65 девочек ($51,59 \pm 4,45\%$) и у 61 мальчика ($48,41 \pm 4,45\%$), установлено, что гендерные различия между исследуемыми группами не имели значимых различий ($p = 1,98$).

Согласно данным отечественных и зарубежных источников, возраст матерей младше 19–20 и старше 35 лет тесно коррелирует с риском рождения детей с ВПР и хромосомными аномалиями [13, 14]. В нашем исследовании средний возраст женщин в основной и контрольной группах не выявил статистически значимых отличий и составил $29,51 \pm 0,53$ и $28 \pm 0,77$ года соответственно ($p = 0,147$). При этом наблюдалась различная структура распределения матерей в зависимости от возрастных периодов. Так, в I группе было зарегистрировано 2 ($1,59\%$) человека младше 18 лет и 33 ($26,19 \pm 3,92\%$) – старше 35 лет. В группе сравнения не было зафиксировано несовершеннолетних женщин, а старше 35 лет – выявлено 4 (10%) человека. При оценке влияния возраста рожениц на рождение детей с ВПР ОМС установлено, что статистически значимым признаком является только возраст матерей старше 35 лет (OR 3,264, 95% CI: 1,079–9,875). Значительный интерес представляет тот факт, что большинство детей ($72,22 \pm 3,99\%$) с ВПР ОМС рождены женщинами в возрасте от 20 до 34 лет, что согласуется с теорией U-образного распределения рисков для ВПР нехромосомной этиологии, согласно которой причины развития пороков мультифакториальны, связаны с влиянием

других экзогенных факторов (химических, физических, биологических и т.д.) и частота их варьирует в зависимости от возрастного периода [15].

Аntenатальные факторы имеют немаловажное значение в течение всех периодов беременности и могут оказать существенное влияние на развитие ВПР, в т. ч. ОМС [8, 13, 14]. Результаты оценки влияния антенатальных факторов в нашем исследовании представлены в *табл. 1*. С помощью расчета показателя OR было определено, что отягощенный акушерский анамнез (ОАА) (включал такие состояния, как самопроизвольные выкидыши, аборт, неразвившиеся беременности в анамнезе); отягощенный гинекологический анамнез (ОГА) (воспалительные заболевания органов малого таза, эндометриоз); преэклампсия; наличие хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН); обострение оппортунистических инфекций во время беременности (вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа, цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ), вирусы герпеса 5-го и 6-го типа); пассивное курение во время беременности являются наиболее значимыми факторами антенатального периода, увеличивающими шансы развития ВПР ОМС у детей (*табл. 1*).

По нашему мнению, наличие факторов отягощенного акушерского и гинекологического анамнезов, преэклампсии, пассивного курения приводит к нарушению

- **Таблица 1.** Оценка влияния антенатальных факторов на развитие врожденных пороков развития органов мочевой системы с помощью расчета отношения шансов с 95%-ной доверительным интервалом
- **Table 1.** Assessment of the influence of antenatal factors on the development of congenital malformations of CHI by calculating the odds ratio with a 95% confidence interval

Фактор риска	I группа, n = 126	II группа, n = 40	OR ± S	CI
ОАА	47	8	$2,380^* \pm 0,436$	1,012–5,594
ОГА	69	12	$2,825^* \pm 0,389$	1,319–6,051
Токсикоз	25	14	$0,530 \pm 0,393$	0,245–1,146
Преэклампсия	37	5	$2,910^* \pm 0,517$	1,057–8,010
Многоводие/маловодие	12	2	$2,000 \pm 0,786$	0,428–9,342
ОРВИ	38	11	$1,138 \pm 0,404$	0,516–2,512
Оппортунистические инфекции	42	6	$2,833^* \pm 0,481$	1,103–7,280
Прием а/б препаратов	26	6	$1,473 \pm 0,495$	0,559–3,884
Угроза выкидыша	27	12	$0,636 \pm 0,408$	0,286–1,415
ХФПН	52	11	$3,413^* \pm 0,453$	1,405–8,290
Анемия	22	8	$0,846 \pm 0,460$	0,344–2,083
Тромбоцитопения	19	1	$6,925 \pm 1,043$	0,897–53,476
Вредные привычки	18	4	$1,5 \pm 0,585$	0,476–4,724
Пассивное курение	46	7	$2,711^* \pm 0,455$	1,110–6,618

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$). OR – отношение шансов; S – стандартная ошибка отношения шансов; CI – доверительный интервал.

защитной функции фетоплацентарной системы, развитию оксидантного стресса, хронической гипоксии и воспалению, длительное влияние которых способствует повреждению почечной ткани и нарушению структуры органов. Это согласуется с гипотезой о влиянии патологических молекулярных реакций на развитие оксидантного стресса, приводящих к формированию обструктивных пороков ОМС [16]. Согласно литературным данным, плацентарная недостаточность может привести к обратному развитию метанефрических клеток и изменению экспрессии генов у плода [8, 17]. Результаты нашей работы также подтверждают, что наличие ХФПН у женщин во время беременности увеличивает шансы рождения детей с ВПР ОМС ($p < 0,05$).

Заражение матерей во время беременности инфекционными агентами может приводить к нарушению органогенеза [18, 19]. Вирусы различной этиологии обладают тропностью к эмбриональной ткани и способны менять генетический материал в клетке. Значительным тератогенным эффектом обладают вирусы семейства *Herpesviridae*. Например, ЦМВ способен вызывать кисты почек, дисплазию мочеточников и почек [19]. В нашей работе фактор заражения вирусами, вызывающими респираторную инфекцию, во время беременности одинаково часто встречался как в первой, так и второй группе и не имел статистического значения ($30,16 \pm 4,09$ и $27,50 \pm 7,06\%$ соответственно при $p > 0,05$). Прогностической значимостью обладал фактор «обострение оппортунистических инфекций во время беременности». Заболевания герпес-вирусными инфекциями в первой когорте были зафиксированы у каждой третьей беременной ($33,33 \pm 4,20\%$), что в 2,2 раза чаще, чем во второй когорте (15%).

Известно, что злоупотребление алкоголем и курение приводят к нарушению функции плаценты, также в отдельных работах доказана взаимосвязь между наличием вредных привычек и развитием ВПР ОМС [8, 17, 20]. В нашем исследовании не выявлена статистически значимая роль вредных привычек в развитии ВПР ОМС, но доказана роль пассивного курения во время беременности ($OR = 2,711$, 95% CI: 1,11–6,618), что согласуется с данными И. Антоновой, в работе которой информативность фактора пассивного курения у матерей детей с пиелозктазиями составила 27,20 при $p < 0,05$ [21].

При анализе сопутствующей патологии у матерей установлено, что влияние на развитие ВПР ОМС оказывает наличие отягощенного нефрологического анамнеза (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, пороки почек и мочевых путей), а также нейроциркуляторной дистонии (НЦД). Наличие аллергопатологии (бронхиальная астма, аллергический ринит, аллергический дерматит, экзема), заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка, дисфункция гепатобилиарной системы), миопии, хронической лор-патологии (хронический тонзиллит, синусит), гипотиреоза не было статистически значимо и не увеличивало шансы рождения детей с пороками почек и мочевыводящих путей (табл. 2).

Большинство исследователей сходятся во мнении, что наличие у родителей детей, родственников первой и вто-

• **Таблица 2.** Оценка влияния заболеваний матери на развитие врожденных пороков развития органов мочевой системы с помощью расчета отношения шансов с 95%-ным доверительным интервалом

• **Table 2.** Assessment of the impact of maternal diseases on the development of congenital malformations of CHI by calculating the odds ratio with a 95% confidence interval

Фактор риска	I группа, n = 126	II группа, n = 40	OR $\pm$ S	CI
Заболевания почек	35	4	$3,462^* \pm 0,563$	1,148–10,442
НЦД	25	2	$4,703^* \pm 0,759$	1,062–20,822
Аллергопатология	19	1	$6,925 \pm 1,043$	0,897–53,476
Заболевания ЖКТ	24	10	$0,706 \pm 0,430$	0,304–1,639
Миопия	28	14	$0,531 \pm 0,395$	0,245–1,150
Лор-патология	18	8	$0,667 \pm 0,470$	0,265–1,675
Гипотиреоз	10	1	$3,362 \pm 1,065$	0,417–27,112

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$). OR – отношение шансов; S – стандартная ошибка отношения шансов; CI – доверительный интервал.

рой линии заболеваний почек увеличивает шансы рождения детей с пороками почек [22, 23]. В нашей работе данный факт также был подтвержден: в основной группе в $27,78 \pm 3,99\%$ случаев были выявлены заболевания почек, что в 2,7 раза чаще, чем в контрольной (10,00%).

Роль НЦД в формировании пороков почек у плода практически не изучена. Мы полагаем, что влияние данного заболевания на развитие ВПР ОМС обусловлено расстройством нейрогормональной регуляции, запускающим каскад метаболических, гормональных и обменных изменений, исходом которых может быть хроническая гипоксия, ведущая к повреждению чувствительных к кислороду клеток плода. На связь ВСД, анемии и ХФПН указывает работа 2007 г. Ф. Аушева с соавт.: в своем исследовании авторы выявили, что у плодов, чьи матери страдали НЦД и анемией, размеры почек достоверно были меньше по сравнению с физиологическими нормами [24].

Известно, что прегравидарная подготовка снижает риски осложнений беременности и родов, а также вероятность рождения детей с врожденными пороками. Также немаловажным фактором является применение препаратов, содержащих фолиевую кислоту, во время прегравидарной подготовки и первые двенадцать недель беременности [8, 13, 17, 25]. Поэтому в нашем исследовании мы изучили влияние вышеперечисленных факторов на развитие ВПР ОМС у плодов. В основной группе количество незапланированных беременностей было зарегистрировано у 47 ($37,30 \pm 4,31\%$) женщин, а в контрольной группе – у 6 (15%). Не принимали препараты фолиевой кислоты на этапах планирования и первые 8–12 нед. беременности 54 ($42,86 \pm 4,41\%$) человека основной группы, а в группе контроля – 8 (20%) матерей. Таким образом, отсутствие прегравидарной подготовки, а также несвоевременный прием препаратов фолиевой кислоты достоверно увеличивают шансы рождения детей с ВПР ОМС ($OR = 3,371$, 95% CI: 1,317–8,631 и $OR = 3,0$, 95% CI: 1,281–7,028 соответственно).

● **Таблица 3.** Оценка влияния полиморфизма генов фолатного обмена на развитие врожденных пороков развития органов мочевой системы с помощью расчета отношения шансов с 95%-ным доверительным интервалом

● **Table 3.** Assessment of the influence of polymorphism of folate metabolism genes on the development of the urinary system congenital malformations

Ген	Генотип	OR	95% CI	χ^2	p
MTHFR C677T	CC	0,111*	0,016–0,075	6,429*	0,041*
	CT	4,0	0,765–20,920		
	TT	–	–		
MTHFR A1298C	AA	1,556	0,318–7,597	0,240	0,625
	AC	0,643	0,132–3,140		
	CC	–	–		
MTRR A66G	AA	0,375	0,070–1,999	1,393	0,499
	AG	1,500	0,322–6,991		
	GG	1,714	0,278–10,590		
MTR A919G	AA	0,063*	0,009–0,417	13,765*	0,002*
	AG	36,000*	3,473–373,193		
	GG	–	–		

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

OR – отношение шансов; CI – доверительный интервал.

Недостаток фолиевой кислоты (витамина B9) в рационе матери является известной причиной формирования дефектов нервной трубки плода, а также фактором риска развития ВПР ОМС [26]. Нарушение метаболизма фолатов в организме связывают с различными дефектами у основных ферментов, участвующих в реализации цикла фолатов – метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), метионин-синтазы (MTR) и метионин-синтазы-редуктазы (MTRR) [27, 28].

В нашей работе мы изучили распределение генотипов локусов MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR A66G, MTR A919G и оценили их ассоциации с риском развития ВПР ОМС у детей (табл. 3).

При рассмотрении распределения генотипов C677T гена MTHFR выявлено, что в первой когорте реже фиксировался благоприятный гомозиготный генотип (CC) – $10,44 \pm 1,8\%$, в то время как во второй когорте – $50,33 \pm 4,5$ ($\chi^2 = 6,429$; $p < 0,05$). Значит, шансы развития ВПР ОМС будут выше, если в локусе гена MTHFR C677T реже будет встречаться генотип (CC) по отношению к генотипам TT и CT (OR = 0,111, 95% CI: 0,016–0,075). Частота гомозигот по неблагоприятному T-аллелю (TT) в основной группе составила $10,79 \pm 1,7\%$, а в группе контроля сочетания по аллелю (TT) не было зафиксировано. Частота встречаемости гетерозигот (CT) в группах обследуемых достоверных отличий не имела.

Анализ распределения по генотипу MTHFR A1298C и MTRR A66G не выявил влияние данных локусов на развитие ВПР ОМС у детей ($\chi^2 = 0,240$; $p = 0,625$ и $\chi^2 = 1,393$; $p = 0,499$ соответственно).

Анализ распределения генотипа по A919 G-полиморфизму гена MTR показал, что во второй когорте

достоверно чаще встречался благоприятный гомозиготный генотип (AA) – $80,00 \pm 4,6\%$ ($\chi^2 = 13,765$; $p = 0,002$), а во второй когорте он встречался у $20,62 \pm 1,7\%$. В основной группе не было зафиксировано гомозигот по G-аллелю (GG). Частота гетерозигот (AG) в основной группе была в 8 раз выше, чем в контрольной ($80,02 \pm 5,7\%$ и $10,14 \pm 0,7\%$ соответственно). Таким образом, шансы развития ВПР ОМС будут выше, если в локусе гена MTR A919 G в меньшей степени будет встречаться генотип AA (OR = 0,111, 95% CI: 0,009–0,417), а в большей степени – генотип AG (OR = 36,0, 95% CI: 3,473–373,193).

ВЫВОДЫ

Таким образом, особенности антенатального анамнеза имеют значение в патогенезе формирования ВПР ОМС. Результаты нашего исследования продемонстрировали, что наибольшее значение в развитии ВПР ОМС у детей имеют следующие факторы: возраст матерей старше 35 лет (OR = 3,264, 95% CI: 1,079–9,875), отягощенный акушерский анамнез (OR = 2,380, 95% CI: 1,012–5,594), отягощенный гинекологический анамнез (OR = 2,825, 95% CI: 1,319–6,051), преэклампсия (OR = 2,910, 95% CI: 1,057–8,010), обострение оппортунистических инфекций во время беременности (OR = 2,833, 95% CI: 1,103–7,280), наличие хронической фетоплацентарной недостаточности (OR = 3,413, 95% CI: 1,405–8,290), пассивное курение во время беременности (OR = 2,711, 95% CI: 1,110–6,618). Рассчитанные нами отношения шансов указанных выше факторов достоверно свидетельствуют в пользу сильной связи между ними и развитием ВАРМС у плодов. Полученные результаты показывают необходимость оптимизировать наблюдение за женщинами группы риска по развитию ВАРМС, имеющими отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, заболевания почек (OR = 3,462, 95% CI: 1,148–10,442) и/или НЦД (OR = 4,703, 95% CI: 1,062–20,822), особенно в возрастном периоде после 35 лет.

В проведенной работе установлено, что генотип AG локуса A919G гена MTR повышает риски развития ВПР ОМС, а генотип AA локуса A919G гена MTR и генотип CC локуса C677T гена MTHFR, предположительно, оказывают протективное действие (OR = 0,111, 95% CI: 0,016–0,075 и OR = 0,111, 95% CI: 0,009–0,417 соответственно). Но в настоящее время не известен точный патогенетический механизм взаимосвязи мутаций в генах фолатного обмена и формирования ВПР ОМС, поэтому необходимо дальнейшее изучение данного вопроса.

Нами установлено, что отсутствие прегравидарной подготовки и несвоевременный прием препаратов фолиевой кислоты повышают шансы рождения ребенка с ВПР ОМС (OR = 3,371, 95% CI: 1,317–8,631 и OR = 3,0, 95% CI: 1,281–7,028 соответственно). Поэтому внимание врачей должно быть направлено на необходимость обязательного проведения прегравидарной подготовки супружеских пар с целью планирования беременности.

Поступила / Received 02.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 20.08.2021
Принята в печать / Accepted 10.09.2021

Список литературы / References

- Elghanmi A., Razine R., Jou M., Berrada R. Congenital malformations among newborns in Morocco: A retrospective study. *Pediatr Rep.* 2020;12(1):7405. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32308967>.
- Первунина Т.М., Кручина Т.К., Костарева А.А., Злотина А.М., Грехов Е.В. Современный взгляд на проблему врожденных пороков развития сердца и почек. *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга.* 2017;(1):26–31. Режим доступа: <https://www.ag-journal.ru/jour/article/view/9/9>.
Pervunina T.M., Kruchina T.K., Kostareva A.A., Zlotina A.M., Grekhov E.V. A view on the problem of heart and kidney congenital diseases nowadays. *Obstetrics and Gynaecology of Saint-Petersburg.* 2017;(1):26–31. (In Russ.) Available at: <https://www.ag-journal.ru/jour/article/view/9/9>.
- Stonebrook E., Hoff M., Spencer J.D. Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: A Clinical Review. *Curr Treat Options Pediatr.* 2019;5(3):223–235. <https://doi.org/10.1007/s40746-019-00166-3>.
- Talati A.N., Webster C.M., Vora N.L. Prenatal genetic considerations of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Prenat Diagn.* 2019;39(9):679–692. <https://doi.org/10.1002/pd.5536>.
- Harada R., Hamasaki Y., Okuda Y., Hamada R., Ishikura K. Epidemiology of pediatric chronic kidney disease/kidney failure: learning from registries and cohort studies. *Pediatr Nephrol.* 2021;10:1007/s00467-021-05145-1. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05145-1>.
- Mishra O.P., Prasad R. Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: Challenges and Future Prospects. *Indian J Pediatr.* 2020;87:680–681. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03387-9>.
- Abebe S., Gebru G., Amenu D., Mekonnen Z., Dube L. Risk factors associated with congenital anomalies among newborns in southwestern Ethiopia: A case-control study. *PLoS ONE.* 2021;16(1):e0245915. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245915>.
- Murugapopathy V., Gupta I.R. A Primer on Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tracts (CAKUT). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(5):723–731. <https://doi.org/10.2215/CJN.12581019>.
- Kohl S., Habbig S., Weber L.T., Liebau M.C. Molecular causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Mol Cell Pediatr.* 2021;8:2. <https://doi.org/10.1186/s40348-021-00112-0>.
- Nicolaou N., Renkema K., Bongers E., Giles R.H., Knoers N.V.A.M. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11:720–731. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.140>.
- Sanna-Cherchi S., Westland R., Ghiggeri G.M., Gharavi A.G. Genetic basis of human congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J Clin Invest.* 2018;128(1):4–15. <https://doi.org/10.1172/JCI95300>.
- Rosenblum S., Pal A., Reidy K. Renal development in the fetus and premature infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(2):58–66. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.01.001>.
- Пустотина О.А. Прегравидарная подготовка. *Медицинский совет.* 2017;(13):64–70. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-64-70>.
Pustotina O.A. Preconception preparation. *Meditsinskiy sovet.* 2017;(13):64–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-64-70>.
- Ciancimino L., Laganà A. S., Chiofalo B., Granese R., Grasso R., Triolo O. Would it be too late? A retrospective case-control analysis to evaluate maternal-fetal outcomes in advanced maternal age. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(6):1109–1114. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3367-5>.
- Демикова Н.С., Подольная М.А., Лапина А.С. Возраст матери как фактор риска врожденных пороков развития. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020;65(2):34–39. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-2-34-39>.
Demikova N.S., Podolnaya M.A., Lapina A.S. Mother's age as a risk factor of birth defects. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2020;65(2):34–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-2-34-39>.
- Суздальцева Л.В., Степанов С.С., Машков А.Е., Машарина Н.Ю. Современные представления о причинах развития врожденных пороков мочеточника. *Детская хирургия.* 2017;21(5):273–276. Режим доступа: <http://www.medlit.ru/journalsview/childsurg/view/journal/2017/issue-5/483-sovremennye-predstavleniya-o-prichinah-razvitiya-vrozhdennyh-porokov-mochetochnika>.
Suzdal'tseva L.V., Stepanov S.S., Mashkov A.E., Masharina N.Yu. Modern views of the causes of congenital ureteral malformation. *Russian Journal of Pediatric Surgery.* 2017;21(5):273–276. (In Russ.) Available at: <http://www.medlit.ru/journalsview/childsurg/view/journal/2017/issue-5/483-sovremennye-predstavleniya-o-prichinah-razvitiya-vrozhdennyh-porokov-mochetochnika>.
- Hei M.Y., Yi Z.W. Environment and congenital urinary system malformations. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2014;16(4):339–344. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24750826/>.
- Racicot K., Mor G. Risks associated with viral infections during pregnancy. *J Clin Invest.* 2017;127(5):1591–1599. <https://doi.org/10.1172/JCI87490>.
- Антонов О.В., Антонова И.В., Добаш О.В. Внутритрунные инфекции и врожденные пороки развития у плода и новорожденных детей. *Детские инфекции.* 2005;4(2):64–66. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vnutritrubnyie-infektsii-i-vrozhdennyye-poroki-razvitiya-u-ploda-i-novorozhdennyh-detey>.
Antonov O.V., Antonova I.V., Dobash O.V. Intrauterine infections and congenital malformations in the fetus and newborn children. *Children Infections.* 2005;4(2):64–66. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vnutritrubnyie-infektsii-i-vrozhdennyye-poroki-razvitiya-u-ploda-i-novorozhdennyh-detey>.
- Groen In 't Woud S., Renkema K.Y., Schreuder M.F., Wijers C.H., van der Zanden L.F., Knoers N.V. et al. Maternal risk factors involved in specific congenital anomalies of the kidney and urinary tract: A case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016;106(7):596–603. <https://doi.org/10.1002/bdra.23500>.
- Антонова И.В. Факторы риска и особенности клинических проявлений у детей с врожденной стойкой пиелоктазией. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2011;100(1):13–16. Режим доступа: <https://smj.ismu.baikal.ru/index.php/osn/issue/view/53/2011-1>.
Antonova I.V. Risk factors and features of clinical manifestations in children with congenital persistent pyeloectasia. *Siberian Medical Journal (Irkutsk).* 2011;100(1):13–16. (In Russ.) Available at: <https://smj.ismu.baikal.ru/index.php/osn/issue/view/53/2011-1>.
- Capone V.P., Morello W., Taroni F., Montini G. Genetics of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: The Current State of Play. *Int J Mol Sci.* 2017;18(4):796. <https://doi.org/10.3390/ijms18040796>.
- Bulum B., Özçakar Z.B., Ustüner E., Düşünceli E., Kavaz A., Duman D. et al. High frequency of kidney and urinary tract anomalies in asymptomatic first-degree relatives of patients with CAKUT. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(11):2143–2147. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2530-8>.
- Аушева Ф.Х., Летифов Г.М. Развитие почек и процессы свободнорадикального окисления у новорожденных и детей раннего возраста, рожденных у матерей с неблагоприятным течением беременности. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2007;86(6):2. Режим доступа: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=287§ion=1976>.
Ausheva F.Kh., Letifov G.M. Development of the kidneys and the processes of free radical oxidation in newborns and young children born to mothers with an unfavorable course of pregnancy. *Pediatria.* 2007;86(6):2. (In Russ.) Available at: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=287§ion=1976>.
- Myszczyński A., Krajewski R., Ostapów M., Hirnle L. Folic acid – role in the body, recommendations and clinical significance. *Pielęgniactwo XXI wieku. Nursing in the 21st Century.* 2019;18(1):50–59. <https://doi.org/10.2478/pielxxiw-2019-0007>.
- Kerr S.M., Parker S.E., Mitchell A.A., Tinker S.C., Werler M.M. Folic acid antagonist use before and during pregnancy and risk for selected birth defects. *Birth Defects Research.* 2020;112:1526–1540. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1789>.
- Кушнарченко Н.Н., Мишко М.Ю., Медведев Т.А. Полиморфизм генов фолатного цикла у больных подагрой в популяции русских Забайкальского края. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2020;35(1):142–150. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-142-150>.
Kushnarenko N.N., Mishko M.Yu., Medvedeva T.A. Polymorphism in folate cycle genes in patients with gout in the Russian population of Trans-Baikal Territory. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2020;35(1):142–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-142-150>.
- Шуматова Т.А., Приходченко Н.Г., Оденбах Л.А., Ефремова И.В. Роль метилирования ДНК и состояния фолатного обмена в развитии патологических процессов в организме человека. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2013;(4):39–43. Режим доступа: <https://www.tmj-vgm.ru/jour/article/view/743>.
Shumatova T.A., Prikhodchenko N.G., Odenbakh L.A., Efremova I.V. Role of DNA methylation and folate metabolism in the development of pathological processes in the human body. *Pacific Medical Journal.* 2013;(4):39–43. (In Russ.) Available at: <https://www.tmj-vgm.ru/jour/article/view/743>.

Информация об авторах:

Сергеева Елена Васильевна, аспирант, ассистент Института педиатрии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-4465-3471>; Sergeeva.elenav@mail.ru

Ни Антонина, д.м.н., профессор Института педиатрии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-6926-3341>; neeant56@mail.ru

Шуматова Татьяна Александровна, д.м.н., профессор, директор Института педиатрии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2668-8483>; shumatov@mail.ru

Быкова Ольга Геннадьевна, к.м.н., доцент Института педиатрии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2413-4022>; lis822007@mail.ru

Приходченко Нелли Григорьевна, д.м.н., доцент Института педиатрии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2106-2572>; prikhodchenko_n@mail.ru

Зернова Екатерина Сергеевна, к.м.н., ассистент Института педиатрии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0748-5819>; kate-zernova@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Sergeeva, Postgraduate Student, Assistant of the Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave, Vladivostok, 690002, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4465-3471>; Sergeeva.elenav@mail.ru

Antonina Nee, Dr. Sci. (Med.), Professor of Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave, Vladivostok, 690002, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6926-3341>; neeant56@mail.ru

Tatyana A. Shumatova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave, Vladivostok, 690002, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2668-8483>; shumatov@mail.ru

Olga G. Bykova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave, Vladivostok, 690002, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2413-4022>; lis822007@mail.ru

Nelly G. Prikhodchenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave, Vladivostok, 690002, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2106-2572>; prikhodchenko_n@mail.ru

Ekaterina S. Zernova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave, Vladivostok, 690002, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0748-5819>; kate-zernova@mail.ru

Готов ли подросток с хронической болезнью почек к переходу во взрослую службу здравоохранения: перевод и адаптация опросников

Е.Н. Кулакова^{1✉}, elena.n.kulakova@mail.ru, М.П. Колтакова¹, Т.Л. Настаушева¹, А.О. Стеблецова¹, Т.Г. Звягина^{1,2}, А.О. Ледовских¹

¹ Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

² Воронежская областная детская клиническая больница №1; 394024, Россия, Воронеж, ул. Бурденко, д. 1

Резюме

Введение. Тема готовности подростков с хронической болезнью почек (ХБП) к переходу во взрослую службу здравоохранения в условиях российской системы остается неизученной. Одной из причин этой проблемы является отсутствие русских инструментов для оценки готовности пациентов.

Цель. Разработать русскоязычные опросники для оценки готовности подростков к переходу во взрослую службу здравоохранения на основании англоязычных оригиналов.

Материалы и методы. Выполнен поиск литературных источников с целью идентификации английских опросников, а также рекомендаций для их перевода и адаптации. Разработка русских версий опросников включала следующие основные этапы: подготовку, два прямых перевода, их согласование, адаптацию и формирование промежуточной версии, обратный перевод на английский язык, когнитивное интервьюирование подростков, корректуру и одобрение итоговой версии авторами оригинальных английских опросников. Когнитивное интервьюирование выполнено с десятью подростками с ХБП в возрасте 15–17 лет.

Результаты. Идентифицированы четыре английских опросника. Проведено их изучение и сравнительный анализ. Выявлены переведенные версии этих опросников на иностранные языки. Определены два наиболее перспективных опросника для перевода на русский язык: UNC TRxANSITION Index и STARx. На основании международных рекомендаций разработаны русские версии этих опросников. Когнитивное интервьюирование обеспечило дополнительную адаптацию и лингвистическую валидацию переведенных версий на основании мнения подростков. Опросник UNC TRxANSITION Index заполняется медицинским работником в ходе интервьюирования подростка и включает 32 вопроса. Опросник STARx содержит 18 вопросов и используется для опросов с самостоятельным заполнением анкеты пациентом.

Выводы. Русские версии опросников для оценки готовности подростков к переходу во взрослую службу здравоохранения доступны для использования медицинскими и социальными работниками. Требуется дальнейшее изучение их психометрических показателей и подтверждение валидности их результатов в условиях российской системы здравоохранения.

Ключевые слова: подросток, переход, хроническая болезнь почек, готовность, опросник, культурная адаптация, когнитивное интервьюирование

Благодарности. Авторы выражают искреннюю благодарность Марии Феррис (Maria Diaz-Gonzalez de Ferris, MD, MPH, PhD, Professor and Director of The UNC Self-management and Transition (STARx) Program at the UNC School of Medicine) и Олегу Акчурину (Oleh Akchurin, MD, Assistant Professor of Pediatrics, Pediatric Nephrology, Weill Cornell Medicine) за экспертную помощь и поддержку на протяжении всего проекта.

Для цитирования: Кулакова Е.Н., Колтакова М.П., Настаушева Т.Л., Стеблецова А.О., Звягина Т.Г., Ледовских А.О. Готов ли подросток с хронической болезнью почек к переходу во взрослую службу здравоохранения: перевод и адаптация опросников. *Медицинский совет*. 2022;16(1):288–300. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-288-300>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Is an adolescent with chronic kidney disease ready for the transition to an adult health service: translation and adaptation of questionnaires

Elena N. Kulakova^{1✉}, elena.n.kulakova@mail.ru, Maria P. Koltakova¹, Tatiana L. Nastaushcheva¹, Anna O. Stebletsova¹, Tatiana G. Zvyagina^{1,2}, Anastasija O. Ledovskikh¹

¹ Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

² Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1; 1, Burdenko St., Voronezh, 394024, Russia

Abstract

Introduction. The issue of the readiness of adolescents with chronic kidney disease (CKD) for the transition to the adult service in the Russian healthcare system remains unexplored. One of the reasons of this problem is the lack of Russian tools for evaluating patient transition readiness.

The goal of this study is to develop Russian-language questionnaires to evaluate the readiness of adolescents for the transition to an adult health service based on the English-language originals.

Materials and methods. A literature search was carried out to identify English questionnaires, as well as recommendations for their translation and adaptation. Development of the Russian versions of the questionnaires included the following major stages: preparation, two forward tra

nslations, their reconciliation, adaptation and creation of an intermediate version, back-translation into English, cognitive interviewing of the adolescents, proofreading and approval of the final version by the authors of the original English questionnaires. Cognitive interviewing was performed with 10 adolescents with CKD aged 15–17 years.

Results. Four English questionnaires were identified. They were studied and comparatively analysed. Translated versions of these questionnaires into foreign languages were revealed. Two most promising questionnaires for translation into Russian were identified: UNC TRxANSITION Index and STARx. Russian versions of these questionnaires were developed based on the international recommendations. Cognitive interviewing provided additional adaptation and linguistic validation of the translated versions based on the adolescents' opinions. UNC TRxANSITION Index is a provider-administered questionnaire and includes 32 questions. STARx is a self-report questionnaire and includes 18 questions.

Conclusions. Russian versions of questionnaires for evaluating adolescents' transition readiness are available for use by health professionals and social workers. A further study of their psychometric properties and confirmation of the validity of their results in the context of the Russian healthcare system is required.

Keywords: adolescent, transition, chronic kidney disease, readiness, questionnaire, cultural adaptation, cognitive interviewing

Acknowledgments. Authors express their sincere gratitude to Maria Diaz-Gonzalez de Ferris, MD, MPH, PhD, Professor and Director of The UNC Self-management and Transition (STARx) Program at the UNC School of Medicine, and to Oleh Akchurin, MD, Assistant Professor of Pediatrics, Pediatric Nephrology, Weill Cornell Medicine, for their expert advice and help along this project.

For citation: Kulakova E.N., Koltakova M.P., Nastaushcheva T.L., Stebletsova A.O., Zvyagina T.G., Ledovskih A.O. Is an adolescent with chronic kidney disease ready for the transition to an adult health service: translation and adaptation of questionnaires. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(1):288–300. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-288-300>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Готов ли подросток с хронической болезнью почек (ХБП), который длительный период наблюдался в педиатрических учреждениях, начать полноценное наблюдение во взрослой службе здравоохранения? В какое время после перехода состоится его первый самостоятельный визит к терапевту или нефрологу? Сможет ли он представить полноценный анамнез своего заболевания? Эти и другие вопросы были сформулированы нами в ходе систематического обзорного исследования международной литературы о проблемах перехода подростков с ХБП во взрослую службу здравоохранения [1]. По данным проведенного исследования установлено, что интерес к этой теме в зарубежной медицинской практике стал формироваться с 1980-х гг. и количество соответствующих английских публикаций продолжает увеличиваться с каждым годом. При этом, несмотря на систематический поиск, статей об особенностях перехода подростков в российской нефрологической практике выявить не удалось. Однако русские авторы обсуждали в своих публикациях проблемы преемственности оказания медицинской помощи подросткам с нефрологическими заболеваниями, а также эта тема неоднократно рассматривалась в контексте других специальностей, например, в ревматологии и гастроэнтерологии [2–4].

Одной из ключевых тем изученных нами зарубежных публикаций являлась оценка готовности подростков к переходу во взрослую службу здравоохранения с использованием стандартизированных опросников [1]. Этот метод позволяет задать вопросы непосредственно под-

росткам, узнать их мнение, определить пробелы в знаниях и навыках, разработать индивидуальные программы подготовки и мониторировать прогресс [5, 6]. Эта тема связана с такими актуальными направлениями клинической науки и практики, как непрерывное совершенствование медицинской помощи (quality improvement) и пациентоориентированный подход [7, 8]. В положении Общества подростковой медицины 2020 г. отмечена важность динамической оценки готовности подростков для оптимизации процесса перехода и достижения наилучших клинических результатов [8]. Подобный опыт в условиях российской системы здравоохранения в доступной нам литературе опубликован не был, что затрудняет изучение этой темы и формирует необоснованное мнение об отсутствии проблем.

Использование переведенных зарубежных опросников, несмотря на принципиальные различия систем здравоохранения, может стать важной основой для изучения этой темы и позволит в последующем разработать оригинальные русские инструменты, которые будут учитывать уникальные особенности российских условий.

Практико-ориентированной целью этого исследования определена разработка русскоязычных опросников для оценки готовности подростков с ХБП к переходу во взрослую службу здравоохранения на основании англоязычных оригиналов.

В контексте данной цели сформулированы следующие научно-исследовательские вопросы:

1. Какие опросники для оценки готовности подростков с ХБП к переходу во взрослую службу здравоохранения опубликованы в литературе и какова их сравнительная характеристика?

2. Какие руководства по выполнению перевода и культурной адаптации опросников представлены в литературе и каковы особенности их применения на практике?

3. Какие результаты когнитивного интервьюирования подростков получены в ходе адаптации и лингвистической валидации переведенных версий опросников?

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено сотрудниками ВГМУ им. Н.Н. Бурденко и ВОДКБ №1 на базе областного детского стационара в структуре «Программы совершенствования процесса перехода пациентов с заболеваниями почек из детской во взрослую службу», одобренной этическим комитетом ВГМУ им. Н. Н. Бурденко.

На первом этапе был выполнен вторичный анализ базы данных систематического обзорного исследования литературы «Переход подростков с хронической болезнью почек во взрослую службу здравоохранения». Методология отбора публикаций для указанного обзорного исследования представлена в предыдущей статье авторов [1], а база литературных источников находится в свободном доступе¹. Из общей базы в 185 публикаций отобраны статьи о разработке инструментов для оценки готовности подростков с ХБП к переходу во взрослую службу здравоохранения, а также о переводе и культурной адаптации этих опросников на иностранные языки. Для поиска публикаций, не вошедших в базу, выполнен дополнительный поиск в PubMed² с использованием следующих двух запросов: «“readiness”, и “questionnaire”, и “translation”», а также («“UNC TRxANSITION Scale”, или “UNC TRxANSITION Index”, или TRAQ, или STARx, или RTQ) и translation». Наряду с этим, изучены списки литературы отобранных статей. Для поиска неопубликованных переведенных версий просмотрены официальные сайты разработчиков опросников, а также выполнен произвольный поиск в системе Google Scholar. Затем изучены индивидуальные характеристики каждого из опросников, а также выполнен их сравнительный анализ.

Для ответа на второй вопрос этого исследования из статей о переводе опросников на иностранные языки и их культурной адаптации извлечена информация о рекомендациях и руководствах, которые использовали авторы. Для выявления дополнительных рекомендаций выполнен поиск публикаций в базе PubMed по следующим ключевым словам: “cultural adaptation” и “translation” AND (“consensus” или “recommendation” или “guideline”). Также поиск выполнен в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU³ по русским ключевым словам: «перевод», «адаптация», «опросник». На основании отобранных публикаций разработан проект перевода, культурной адаптации и лингвистической валидации опросников, реализация которого в контексте этого исследования представлена на рисунке.

Когнитивное интервьюирование на основании переведенной и адаптированной версии опросников проводилось

на базе нефрологического отделения им. В. П. Ситниковой ВОДКБ №1 с марта по июль 2021 г. Критерии включения в исследование были следующие: возраст 15–17 лет; повторная госпитализация в нефрологическое отделение; диагноз «ХБП 1–5-й стадии». Критерии исключения: наличие сопутствующих заболеваний, которые значительно нарушали качество жизни пациентов. Интервьюирование выполнялось с использованием техники поисковых/уточняющих вопросов (verbal probing) в соответствии с рекомендуемой методологией [9–11]. Основной целью когнитивного интервьюирования была культурная адаптация и лингвистическая валидация переведенных опросников на основании мнения подростков. Интервьюирование выполнялось одним исследователем после получения добровольного информированного согласия, при индивидуальной беседе с подростком, без аудио- или видеозаписи, с использованием разработанного протокола. Интервьюер задавал заранее составленные поисковые, а затем уточняющие вопросы и письменно регистрировал ответы пациентов. Основными вопросами когнитивных интервью были следующие: «Этот вопрос понятен для Вас? О чем спрашивается в этом вопросе? Что для Вас означает слово “...”? Насколько легко или сложно было ответить на этот вопрос? Почему Вы так думаете? Насколько Вы уверены в своем ответе?» и др. Записывались как дословные ответы пациентов, так и собственные комментарии интервьюера. Кроме того, выполнялось параллельное кодирование ответов пациентов на основании следующих разработанных до начала интервьюирования кодов: понятность вопроса, легкость ответа, уверенность в ответе, дискомфорт при ответе, а также может ли респондент повторить/перефразировать вопрос, объяснить его и ответить. Анализ результатов когнитивных интервью включал комбинацию методов: качественный (индуктивный) анализ зарегистрированных цитат из ответов пациентов и количественный (дедуктивный) анализ кодов [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Опросники для оценки готовности подростков с хронической болезнью почек к переходу во взрослую службу здравоохранения

Из базы публикаций «Переход подростков с хронической болезнью почек во взрослую службу здравоохранения» [1] для цели этого исследования отобрано девять статей. В шести из этих публикаций были представлены оригинальные исследования по разработке семи англоязычных опросников для оценки готовности подростков [12–17], в трех – исследования по переводу этих инструментов на иностранные языки [18–20]. Поиск в базе PubMed не выявил дополнительных релевантных публикаций. Изучение списков литературы отобранных статей, произвольный поиск в Google Scholar и анализ информации официальных сайтов разработчиков позволили идентифицировать дополнительно 11 версий вышеуказанных инструментов⁴ [21–25]. Переведенных на рус-

¹ <https://osf.io/j6uvd/>.

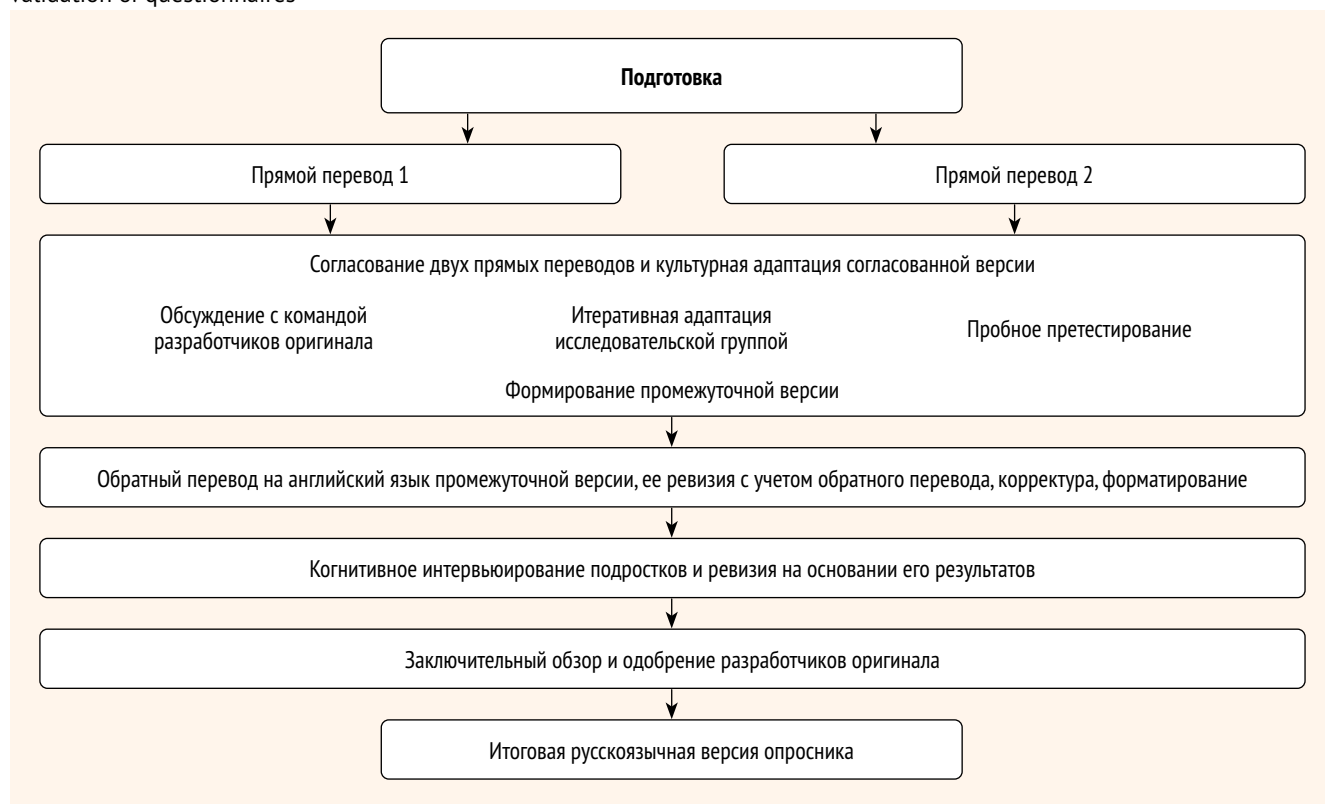
² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>.

³ <https://www.elibrary.ru>.

⁴ Versions of The TRxANSITION IndexTM. UNC STARx Program. Available at: <https://www.med.unc.edu/transition/transition-tools/starx-questionnaire/versions-of-the-trxansition-indexhtm>; Transition Readiness Assessment Questionnaire. Available at: <https://www.etsu.edu/com/pediatrics/traq/default.php>.

● **Рисунок.** Основные этапы научно-исследовательского проекта по переводу на русский язык, культурной адаптации и лингвистической валидации опросников

● **Figure.** The main stages of the scientific research project on translation into Russian, cultural adaptation and linguistic validation of questionnaires



ский язык опросников выявить не удалось. Отобранные англоязычные опросники и их переведенные на иностранные языки версии представлены в *табл. 1*.

Опросник UNC TRxANSITION Index (University of North Carolina (UNC); T – Type of chronic health condition; Rx – Medications; A – Adherence; N – Nutrition; S – Self-management skills; I – Issues of reproduction; T – Trade/School; I – Insurance; O – Ongoing support; N – New health care providers; предыдущее название – UNC TRxANSITION Scale) разрабатывался для подростков с ХБП, но в последующем стал использоваться как универсальный инструмент для оценки готовности пациентов с разными хроническими заболеваниями. Имеет три версии: для подростков, родителей и взрослых пациентов после перехода во взрослую службу. Медицинский работник должен заполнять бланк опросника в ходе структурированного интервьюирования соответствующих респондентов [12].

Опросник RTQ (The Readiness for Transition Questionnaire) также имеет три версии: RTQ-teen, RTQ-parent и RTQ-Provider, которые предназначены для опросов с самостоятельным заполнением анкет пациентами, их родителями или медицинскими работниками соответственно. Они разрабатывались для оценки готовности подростков с трансплантированной почкой [13, 14].

Опросник TRAQ (Transition Readiness Assessment Questionnaire) является универсальным инструментом оценки готовности подростков с различными заболева-

● **Таблица 1.** Опросники для оценки готовности подростков к переходу во взрослую службу здравоохранения

● **Table 1.** Questionnaires to evaluate the adolescents' readiness for transition to adult health services

Название англоязычного опросника и его версии	Языки перевода
UNC TRxANSITION Index [12]	
для подростков	Испанский [18], малайский [25], филиппинский
для родителей	Испанский, филиппинский
для взрослых пациентов	–
STARx [16, 17]	
для подростков	Корейский [24], испанский, датский
для родителей	–
для взрослых пациентов	–
TRAQ [15] для подростков	Японский [19], немецкий [20], испанский [21], португальский [22], турецкий [23], французский
RTQ [13, 14]	
для подростков	–
для родителей	–
для медицинских работников	–

ниями. Этот опросник используется для самооценки подростками своих навыков самоконтроля заболевания и навыков полноценного использования ресурсов и услуг системы здравоохранения [15].

Опросник STARx (The Self-Management and Transition to Adulthood with Rx = Treatment) также является универсальным инструментом самооценки готовности подростков к переходу. Опросник также имеет дополнительные версии для родителей и взрослых пациентов и рекомендуется не только для балльной оценки готовности, но и для выявления пробелов и проблем подростков с последующей разработкой индивидуальных программ подготовки [16, 17]. Сравнительная характеристика отобранных опросников представлена в *табл. 2*.

Учитывая отсутствие единого общепризнанного стандарта оценки готовности подростков [26], а также проведенный сравнительный анализ доступных вариантов, нашей группой исследователей принято решение о целесообразности перевода на русский язык двух опросников: UNC TRxANSITION Index и STARx, которые разработаны под руководством Марии Феррис (Maria Diaz-Gonzalez de

● **Таблица 2.** Сравнение базовых характеристик опросников
● **Table 2.** Comparison of the questionnaires basic characteristics

Особенности оценки	UNC TRxANSITION Index	STARx	TRAQ	RTQ
Знания о заболевании	+	+		+
Знания о получаемых лекарственных препаратах	+	+	+	+
Знания об особенностях рекомендуемой диеты	+			
Знания о репродуктивном здоровье в контексте своего заболевания	+			
Эффективность общения с медицинскими работниками и участие в принятии решений		+	+	+
Самостоятельность, ответственность за свое здоровье, приверженность рекомендациям	+	+	+	+
Наличие планов в отношении учебы/работы	+			
Знание базовых вопросов медицинского страхования	+		+	+
Знание основных аспектов перехода во взрослую службу здравоохранения	+			
Степень вовлеченности родителей				+
Готовность перейти во взрослую службу (персональная субъективная оценка)		+		+
Количество вопросов	32	18	20	22
Структурированное интервью	+			
Анкетный опрос		+	+	+

Ferris, MD, MPH, PhD, Professor and Director, The UNC Self-management and Transition (STARx) Program) (*прил. 1, 2*). Основные преимущества этих опросников, которые определили наш выбор, были следующие:

UNC TRxANSITION Index рекомендован Международным обществом нефрологов (International Society of Nephrology) и Международным обществом детских нефрологов (International Pediatric Nephrology Association) для практического использования в период перехода подростков из детской во взрослую нефрологическую службу [27].

UNC TRxANSITION Index является единственным опросником, бланк которого должен заполнять медицинский работник на основании ответов пациента в ходе структурированного интервью. Такая тактика оставляет возможность для уточняющих вопросов, снижает вероятность искажения ответов подростками, что повышает валидность результатов опроса.

Опросник STARx может дополнять информацию, полученную в ходе интервьюирования с использованием UNC TRxANSITION Index, а также может использоваться отдельно для получения быстрой самооценки пациента, что является высоковопросовым в клинической практике.

Валидность результатов обоих опросников подтверждена в научных исследованиях, которые обобщены в систематическом обзоре [26].

Рекомендации по выполнению перевода и культурной адаптации опросников и особенности их применения на практике

В соответствии с данными раздела «Методы» отобранных статей установлено, что авторы использовали разные рекомендации для перевода и культурной адаптации опросников, опубликованные с 2000 по 2011 г. [28–31]. Учитывая отсутствие единых рекомендаций и принимая во внимание опубликованную практику, в т. ч. российские литературные источники [32, 33], а также результаты поиска в PubMed и eLIBRARY.RU, определены три руководства [30, 34, 35], которые стали основой для выполнения текущего проекта.

Для перевода на русский язык использовались английские версии опросников, а также сопровождающие их материалы, представленные на официальном сайте разработчиков, после получения соответствующего разрешения. Прямой и обратный переводы выполнялись профессиональными переводчиками. Особенностью данного проекта явилось вовлечение носителя русского языка из группы разработчиков, проживающего в США, который внес значительный вклад в разработку промежуточных версий. Дальнейшая адаптация осуществлялась итеративно в ходе группового обсуждения участниками нашей исследовательской группы, в т. ч. с учетом пробного претестирования. Мы стремились адаптировать опросники к пациентам подросткового возраста, а также к контексту российской системы здравоохранения, но сохранив концептуальную, функциональную, структурную и операционную эквивалентность русского опросника английскому оригиналу [35]. При этом мы старались использовать простой язык, максимально точно переда-

вать смысл вопросов, не стремясь к дословному переводу [35]. Наибольшие изменения для целей культурной адаптации опросника UNC TRxANSITION Index были необходимы в разделе о медицинском страховании, учитывая различия систем здравоохранения в США и России. Опросник STARx не потребовал значительных изменений в ходе культурной адаптации на этапе формирования промежуточных версий.

Результаты когнитивного интервьюирования подростков

Когнитивное интервьюирование проведено с десятью подростками (медиана возраста – 17 лет; женский пол – 50% (n = 5)) с ХБП 1–4-й стадии. Исследование позволило проверить понимание вопросов респондентами, выяснить, какую информацию им необходимо извлечь из долговременной памяти для ответа, как они анализируют и оценивают адекватность этой информации и как подростки в итоге формулируют ответ или выбирают вариант из предложенных. Однако для целей этого исследования регистрировались преимущественно те данные, которые были необходимы для принятия решения об изменении формулировок вопросов, а также для изучения мнения подростков о теме исследования. Важно отметить, что участие пациентов в этом исследовании стало стимулом для формирования их интереса к таким темам, как переход во взрослую службу здравоохранения, здоровый образ жизни, коммуникативные навыки и особенности течения их заболевания в будущем.

В соответствии с дизайном опросника UNC TRxANSITION Index исследователь сначала задавал вопрос опросника, получал на него ответ пациента, регистрировал его, а затем задавал вопросы в соответствии с протоколом когнитивного интервьюирования. Важно отметить, что для объективного начисления баллов за ответы интервьюер должен был знать основную информацию о пациенте (диагноз, анамнез заболевания, проводимая лекарственная терапия и др.). Вся беседа осуществлялась устно, пациенту не предоставлялось никаких распечатанных материалов.

Установлено, что если вопросы были применимы к пациенту с учетом его возраста, особенностей заболевания и терапии, то формулировки были понятны подросткам. При этом возникающие трудности при ответах, недостаточная уверенность и дискомфорт были преимущественно связаны с отсутствием информации по исследуемой теме и не свидетельствовали о недостатках перевода. Наибольшие трудности у пациентов были при ответах на вопросы о репродуктивном здоровье, страховании и медицинских работниках взрослой службы здравоохранения. Было подтверждено мнение разработчиков о необходимости дифференцированного подхода к вопросам раздела «Репродуктивное здоровье». Часть пациентов были не готовы обсуждать эту тему, даже если имели необходимую информацию для ответов. Беседы с первыми пятью пациентами позволили уточнить формулировки четырех вопросов (№11, 16, 29, 32). Интервьюирование во втором раунде последующих пяти пациентов не выявило необходимости дальнейших изменений.

Когнитивное интервьюирование по опроснику STARx выполнялось, в отличие от UNC TRxANSITION Index, ретроспективно, т. е. после того, как подросток сам ответил на все вопросы и самостоятельно заполнил бланк опросника. Во время исследования заполненный бланк также оставался перед глазами пациента. По результатам интервьюирования первых пяти подростков были внесены изменения в восемь вопросов опросника (№2, 6, 9, 11, 14, 15, 17, 18). Все изменения были эффективно протестированы с пятью другими пациентами во втором раунде исследования. Результаты анализа кодов ответов пациентов по итоговым версиям опросников представлены в *табл. 3*.

Интервьюером зарегистрированы отдельные цитаты из ответов пациентов, которые отражали их мнение по теме исследования и о заданных вопросах. Примерами этих цитат были следующие: «Я никогда не думала/думал про свое заболевание в будущем»; «Все как-то выяснится... мама, наверное, должна знать»; «На первый прием к взрослому врачу, конечно, сначала пойду с мамой»; «Думаю, что я смогу найти взрослого врача через поиск в интернете»; «Думать о моих проблемах и принимать решения должен врач, я не могу в этом участвовать»; «Мне приносят историю болезни или выписку, там есть план. Я считаю, что я не должна планировать что-то вместе со своим врачом»; «Я не знаю точно, насколько сложно мне будет перейти к новому врачу, но я беспокоюсь об этом»; «Я думаю, что переход под наблюдение нового врача – длительный и сложный процесс» и др. Беседы с пациентами стали дополнительным стимулом для нашей группы исследователей для изучения этой темы и разработки программ по поддержке подростков в период их перехода под наблюдение врачей взрослой службы здравоохранения.

● **Таблица 3.** Основные количественные результаты когнитивного интервьюирования для оценки итоговых версий опросников UNC TRxANSITION Index и STARx (2-й раунд)

● **Table 3.** The main quantitative results of cognitive interviewing to evaluate the final versions of the questionnaires UNC TRxANSITION Index and STARx (2 round)

Количественный показатель	UNC TRxANSITION Index	STARx
Количество вопросов в опроснике	32	18
Общее количество заданных вопросов*	154	90
Процент положительных ответов на следующие вопросы:		
Вопрос был понятен для Вас?	100%	100%
Легко было ответить на вопрос?	64,3%	94,4%
Вы уверены в своем ответе?	58,9%	91,0%
Пациент может объяснить/перефразировать вопрос**	99,4%	100%

* Респондентам задавались все вопросы, за исключением тех, которые были в разделе о репродуктивном здоровье (UNC TRxANSITION Index). Выбор вопросов этого раздела выполнялся в зависимости от пола пациента. При этом отвечали пациенты только на применимые к ним вопросы.

** Оценивал интервьюер.

Итоговые русские версии опросников одобрены руководителем команды разработчиков английских оригиналов. Текст этих опросников представлен в приложении к этой статье. Все материалы данного проекта: отформатированные в соответствии с оригиналами версии опросников; сравнительные таблицы, содержащие оригинальный английский текст опросника, его русскую версию, а также обратный перевод итоговой русской версии носителем английского языка на язык оригинала; таблица начисления баллов по опроснику STARx; автоматизированный расчет баллов опросника UNC TRxANSITION Index в программе Microsoft Excel и другие – находятся в свободном доступе по ссылке osf.io/7gh4z.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования на основании английских оригиналов разработаны два русских опросника для оценки готовности подростков к переходу во взрослую службу здравоохранения. Проект выполнен мультидисциплинарной группой исследователей в соответствии с международными рекомендациями.

Опросник UNC TRxANSITION Index потребовал наибольшей адаптации к российским условиям. Учитывая необходимость обеспечения эквивалентности русской версии английскому оригиналу, в опроснике UNC TRxANSITION Index остались вопросы, ответы на которые могут вызвать затруднения у российских подростков. Но благодаря его гибкому дизайну данный инструмент позволяет не оценивать вопросы/разделы, которые неприменимы к конкретному пациенту. Например, решение о целесообразности обсуждения с подростком раздела, посвященного репродуктивному здоровью, необходимо принимать индивидуально, и у многих пациентов он может остаться неоцененным. Интервьюирование подростка, а не самостоятельное заполнение бланка пациентом, с одной стороны, повышает достоверность получаемых результатов, позволяет задавать уточняющие вопросы и отвечать на текущие вопросы респондента, но, с другой стороны, требует дополнительных затрат времени и человеческих ресурсов.

Для текущей регулярной самооценки готовности подростков к переходу более применим опросник STARx. Он не потребовал значительной адаптации к российским условиям, заполняется подростком самостоятельно в течение короткого промежутка времени, но тем не менее обеспечивает информацией о потребностях пациента и необходимости дополнительной поддержки в период перехода во взрослую службу здравоохранения.

Ограничения исследования

Ограничения валидности результатов данного исследования обусловлены причинами разного уровня, а именно: концепция готовности подростков к переходу во взрослую службу системы здравоохранения все еще остается недостаточно сформированной, например, по сравнению с концепцией качества жизни; нет согласованного определения и содержания понятия «готовность»; не разработан обще-

признанный стандарт оценки, что затрудняло выбор конкретного опросника для перевода на русский язык [36–39]. Данное исследование проводилось в одном регионе. Когнитивное интервьюирование выполнял один исследователь. Не проводилась аудио- и видеозапись, что возможно в соответствии с опубликованными рекомендациями, но могло привести к потере части информации, которую не удалось записать интервьюеру.

Разработанные версии опросников требуют пилотного тестирования с целью изучения валидности их результатов в условиях российской системы здравоохранения и определения их основных психометрических показателей. После получения результатов таких исследований, возможно, потребуются дальнейшая адаптация переведенных версий, что является обоснованной и допустимой практикой в контексте изучаемой темы [40].

Направления для дальнейших научных исследований и значение для клинической практики

Несмотря на все ограничения, эти опросники могут использоваться при выполнении международных сравнительных исследований, что важно для обмена опытом и формирования международного сотрудничества в этой области. Кроме того, возможна организация опросов российских пациентов и сравнение результатов с ранее опубликованными зарубежными данными, полученными на основании оригинальных английских версий. Для клинической практики ценность этих опросников не столько в начислении баллов каждому пациенту перед переходом, сколько в обеспечении стандартизированной основы для бесед с подростками и выявлении направлений для поддержки и помощи. Переведенные и адаптированные опросники являются универсальными, т. е. после подтверждения валидности их результатов в российских условиях они могут быть использованы для оценки готовности пациентов с различной хронической патологией.

Нашей группой исследователей запланирован перевод других оценочных инструментов. Наличие разных методов и средств позволит выбрать наиболее предпочтительные варианты с учетом конкретных локальных условий, а также обеспечит полноценную разработку оригинального русского опросника. Авторы будут благодарны за все критические замечания и надеются на плодотворное сотрудничество с другими исследовательскими группами.

ВЫВОДЫ

Русские версии опросников для оценки готовности подростков к переходу во взрослую службу здравоохранения, которые переведены и адаптированы в соответствии с международными рекомендациями, доступны для использования медицинскими и социальными работниками. Требуется дальнейшее изучение их психометрических показателей и подтверждение валидности их результатов в условиях российской системы здравоохранения. 

Поступила / Received 26.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 10.10.2021
Принята в печать / Accepted 10.12.2021

Список литературы / References

- Кулакова Е.Н., Настаушева Т.Л., Кондратьева И.В., Звягина Т.Г., Колтакова М.П. Переход подростков с хронической болезнью почек во взрослую службу здравоохранения: систематическое обзорное исследование литературы. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(1):38–50. <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i1.2235>.
- Kulakova E.N., Nastaushva T.L., Kondratjeva I.V., Zvyagina T.G., Koltakova M.P. Transition of Adolescents with Chronic Kidney Disease to Adult Health Service: Scoping Review. *Current Pediatrics*. 2021;20(1):38–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i1.2235>.
- Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Куликова Н.И., Баринов В.Н., Базранова Ю.Ю. Совершенствование нефрологической помощи в регионе на основе мониторинга заболеваемости и эволюции болезней почек у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2011;(1):37–41. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15595977>.
- Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Куликова Н.И., Баринов В.Н., Базранова Ю.Ю. Improvement of nephrological care in a region, by monitoring of the incidence of childhood kidney diseases and their evolution. *Current Pediatrics*. 2011;(1):37–41. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15595977>.
- Никишина И.П., Костарева О.М. Ювенильный артрит в детской и взрослой ревматологической службе – проблема преемственности в ведении пациентов. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):138–143. Режим доступа: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2517>.
- Nikishina I.P., Kostareva O.M. Juvenile arthritis in pediatric and adult rheumatology service: the problem of continuity in the management of patients. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):138–143. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2517>.
- Ганич Е.Г., Шукина О.Б., Габрусская Т.В., Горбачева Д.Ш., Григорян В.В., Филиппов Д.В. Зачем нужен процесс перехода ребенка с воспалительным заболеванием кишечника во взрослую сеть. *Доктор.Ру*. 2017;(12):36–40. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/upload/iblock/b3b/6.pdf>.
- Ganich E.G., Shchukina O.B., Gabrusskaya T.V., Gorbacheva D.Sh., Grigoryan V.V., Filippov D.V. Why a Formal Procedure Is Needed for Inflammatory Bowel Disease Patients Transitioning from Pediatric to Adult Care. *Doktor.Ru*. 2017;(12):36–40. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/upload/iblock/b3b/6.pdf>.
- Schwartz L.A., Daniel L.C., Brumley L.D., Barakat L.P., Wesley K.M., Tuchman L.K. Measures of readiness to transition to adult health care for youth with chronic physical health conditions: a systematic review and recommendations for measurement testing and development. *J Pediatr Psychol*. 2014;39(6):588–601. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsu028>.
- Zhang L.F., Ho J.S.W., Kennedy S.E. a systematic review of the psychometric properties of transition readiness assessment tools in adolescents with chronic disease. *BMC Pediatr*. 2014;14(1):1–10. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-4>.
- Кулакова Е.Н., Настаушева Т.Л. Методология улучшения качества медицинской деятельности (quality improvement): основы теории и особенности применения в клинической практике. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2017;(11–12):10–16. <http://doi.org/10.26347/1607-2502201711-12010-016>.
- Kulakova E.N., Nastaushva T.L. Quality improvement methodology: the basics of the theory and features of its application in clinical practice. *Health Care Standardization Problems*. 2017;(11–12):10–16. (In Russ.) <http://doi.org/10.26347/1607-2502201711-12010-016>.
- Transition to Adulthood for Youth With Chronic Conditions and Special Health Care Needs. *J Adolesc Heal*. 2020;66(5):631–634. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2020.02.006>.
- Willis G.B. *Cognitive Interviewing and Questionnaire Design: a Training Manual. Cognitive Methods Staff Working Paper Series, No. 7*. U.S. Department of Health and Human Services; 1994. 56 p. Available at: <https://www.worldcat.org/title/cognitive-interviewing-and-questionnaire-design-a-training-manual/oclc/40438992>.
- Willis G.B. *Analysis of the Cognitive Interview in Questionnaire Design: Understanding Qualitative Research*. Oxford: Oxford University Press; 2015. 274 p. Available at: <https://globaloup.com/academic/product/analysis-of-the-cognitive-interview-in-questionnaire-design-9780199957750?cc=us&lang=en&>.
- Tse E.T.Y., Lam C.L.K., Wong C.K.H., Chin W.Y., Etz R.S., Zyzanski S.J., Stange K.C. Cultural adaptation and content validity of a Chinese translation of the "Person-Centered Primary Care Measure": Findings from cognitive debriefing. *Fam Med Community Heal*. 2020;8(4):e000621. <https://doi.org/10.1136/fmch-2020-000621>.
- Ferris M.E., Harward D.H., Bickford K., Layton J.B., Ferris M.T., Hogan S.L. et al. a clinical tool to measure the components of health-care transition from pediatric care to adult care: The UNC TRxANSITION scale. *Ren Fail*. 2012;34(6):744–753. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2012.678171>.
- Gilleland J., Amaral S., Mee L., Blount R. Getting ready to leave: Transition readiness in adolescent kidney transplant recipients. *J Pediatr Psychol*. 2012;37(1):85–96. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsr049>.
- Gilleland Marchak J., Reed-Knight B., Amaral S., Mee L., Blount R.L. Providers' assessment of transition readiness among adolescent and young adult kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2015;19(8):849–857. <https://doi.org/10.1111/petr.12615>.
- Wood D.L., Sawicki G.S., Miller M.D., Smotherman C., Lukens-Bull K., Livingood W.C. et al. The Transition Readiness Assessment Questionnaire (TRAQ): Its factor structure, reliability, and validity. *Acad Pediatr*. 2014;14(4):415–422. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2014.03.008>.
- Ferris M., Cohen S., Haberman C., Javalkar K., Massengill S., Mahan J.D. et al. Self-Management and Transition Readiness Assessment: Development, Reliability, and Factor Structure of the STARx Questionnaire. *J Pediatr Nurs*. 2015;30(5):691–699. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2015.05.009>.
- Nazareth M., Hart L., Ferris M., Rak E., Hooper S., van Tilburg M.A.L. a Parental Report of Youth Transition Readiness: The Parent STARx Questionnaire (STARx-P) and Re-evaluation of the STARx Child Report. *J Pediatr Nurs*. 2018;38:122–126. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2017.08.033>.
- Canú-Quintanilla G., Ferris M., Otero A., Gutiérrez-Almaraz A., Valverde-Rosas S., Velázquez-Jones L. et al. Validation of the UNC TRxANSITION ScaleTM Version 3 Among Mexican Adolescents With Chronic Kidney Disease. *J Pediatr Nurs*. 2015;30(5):e71–e81. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2015.06.011>.
- Sato Y., Ochiai R., Ishizaki Y., Nishida T., Miura K., Taki A. et al. Validation of the Japanese Transition Readiness Assessment Questionnaire. *Pediatr Int*. 2020;62(2):221–228. <https://doi.org/10.1111/ped.14086>.
- Culen C., Herle M., König M., Hemberger S.-H., Seferagic S., Talaska C. et al. Be on TRAQ – Cross-cultural adaptation of the Transition Readiness Assessment Questionnaire (TRAQ 5.0) and pilot testing of the German Version (TRAQ-GV-15). *J Transit Med*. 2019;1(1). <https://doi.org/10.1515/jtm-2018-0005>.
- De Cunto C.L., Eymann A., Britos M.D.L.A., González F., Roizen M., Celin M.D.L.M.R., Guppy E.S. Cross-cultural adaptation of the Transition Readiness Assessment Questionnaire to Argentinian Spanish. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(2):181–186. <https://doi.org/10.5546/aap.2017.eng.181>.
- Anelli C.G., Len C.A., Terreri M.T.R.A., Russo G.C.S., Reiff A.O. Translation and validation of the Transition Readiness Assessment Questionnaire (TRAQ). *J Pediatr (Versão em Português)*. 2019;95(2):180–187. <https://doi.org/10.1016/j.jpdp.2018.03.011>.
- Kiziler E., Yildiz D., Eren Fidanci B. Validation of transition readiness assessment questionnaire in Turkish adolescents with diabetes. *Balkan Med J*. 2018;35(1):93–100. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.2016.1415>.
- Kim G., Choi E.K., Kim H.S., Kim H., Kim H.S. Healthcare Transition Readiness, Family Support, and Self-management Competency in Korean Emerging Adults with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Pediatr Nurs*. 2019;48:e1–e7. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2019.03.012>.
- Chong D.L.S., Azim E., Latiff Z., Zakaria S.Z.S., Wong S.W., Wu L.L. et al. Transition care readiness among patients in a tertiary paediatric department. *Med J Malaysia*. 2018;73(6):382–387. Available at: <http://maile-mjm.org/2018/v73n6/transition-care-readiness.pdf>.
- Parfeniuk S., Petrovic K., MacIsaac P.L., Cook K.A., Rempel G.R. Transition readiness measures for adolescents and young adults with chronic health conditions: a systematic review. *J Transit Med*. 2020;2(1). <https://doi.org/10.1515/jtm-2020-0020>.
- Watson A.R., Harden P., Ferris M., Kerr P.G., Mahan J., Ramzy M.F. Transition from pediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). *Pediatr Nephrol*. 2011;26(10):1953–1957. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1981-z>.
- Sousa V.D., Rojjanasrirat W. Translation, adaptation and validation of instruments or scales for use in cross-cultural health care research: a clear and user-friendly guideline. *J Eval Clin Pract*. 2011;17(2):268–274. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2010.01434.x>.
- Beaton D.E., Bombardier C., Guillemin F., Ferraz M.B. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine*. 2000;25(24):3186–3191. <https://doi.org/10.1097/00007632-200012150-00014>.
- Wild D., Grove A., Martin M., Eremenco S., McElroy S., Verjee-Lorenz A., Erikson P. Principles of good practice for the translation and cultural adaptation process for patient-reported outcomes (PRO) measures: Report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Heal*. 2005;8(2):94–104. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2005.04054.x>.
- Gjersing L., Caplehorn J.R., Clausen T. Cross-cultural adaptation of research instruments: Language, setting, time and statistical considerations. *BMC Med Res Methodol*. 2010;10(1):1–10. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-10-13>.
- Ионова Т.И., Никитина Т.П., Маевская Е.А., Черемушкина Н.В., Шабуров Р.И., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Разработка русской версии опросника для оценки качества жизни у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью – GERD-HRQL. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):12–17. <https://doi.org/10.26442/00043660.2020.08.000658>.
- Ionova T.I., Nikitina T.P., Mayevskaya E.A., Cheremushkina N.V., Shaburov R.I., Kucheryavyy Yu.A., Maev I.V. Development of the Russian version of quality

- of life questionnaire in patients with GERD – GERD-HRQL. *Terapevticheskie arkhiv*. 2020;92(8):12–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000658>.
33. Лазаренко В.А., Антонов А.Е., Кидакоев Р.-Г., Smith J.J., Силина Л.В. Перевод и культурно-лингвистическая адаптация опросника Charing Cross Venous Ulceration Questionnaire (CCVUQ). *Флебология*. 2018;12(4):280–283. <https://doi.org/10.17116/flebo201812041280>. Lazarenko V.A., Antonov A.E., Kidakoev R.-G., Smith J.J., Silina L.V. Validation of the Charing Cross Venous Ulceration Questionnaire in Russia. *Flebologiya*. 2018;12(4):280–283. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/flebo201812041280>.
 34. Eremenco S., Pease S., Mann S., Berry P. Patient-reported outcome (PRO) consortium translation process: Consensus development of updated best practices. *J Patient-Reported Outcomes*. 2018;2(1):1–11. <https://doi.org/10.1186/s41687-018-0037-6>.
 35. Ионова Т.И. Принципы языковой и культурной адаптации опросников оценки качества жизни. *Вестник Межнционального центра исследования качества жизни*. 2018;(31–32):12–17. Режим доступа: <http://www.quality-life.ru/1810.php>. Ionova T.I. Principles of linguistic and cultural adaptation of quality of life questionnaires. *Bulletin of the Multinational Center of Quality of Life Research*. 2018;(31–32):12–17. (In Russ.) Available at: <http://www.quality-life.ru/1810.php>.
 36. Кулакова Е.Н., Насташева Т.Л., Савченко А.П., Звягина Т.Г. Готовность к переходу во взрослую службу здравоохранения подростков с хронической болезнью почек: описательный обзор международной литературы. *Вопросы практической педиатрии*. 2021;16(3):62–70. <https://10.20953/1817-7646-2021-3-62-70>.
 - Kulakova E.N., Nastaushcheva T.L., Savchenko A.P., Zvyagina T.G. Readiness to transition to adult healthcare services among adolescents with chronic kidney disease. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2021;16(3):62–70. (In Russ.) <https://10.20953/1817-7646-2021-3-62-70>.
 37. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в клинической медицине. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2006;1(1):91–99. Режим доступа: https://www.pirogov-vestnik.ru/upload/uf/152/magazine_2006_1.pdf. Novik A.A., Ionova T.I. The study of quality of life in clinical medicine. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2006;1(1):91–99. (In Russ.) Available at: https://www.pirogov-vestnik.ru/upload/uf/152/magazine_2006_1.pdf.
 38. Курьянинова В.А., Стоян М.В., Захарова И.Н., Климов Л.Я., Кашников В.С., Атанесян Р.А. и др. Эффективность нутритивной поддержки детей с целиакией, находящихся на безглютеновой диете. *Медицинский совет*. 2019;(17):138–46. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-138-146>. Kur'yaninova V.A., Stoyan M.V., Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Kashnikov V.S., Atanesyan R.A. et al. Effectiveness of nutritional supplementation for children with coeliac disease who are on a gluten-free diet. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(17):138–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-138-146>.
 39. Straus E.J. Challenges in measuring healthcare transition readiness: Taking stock and looking forward. *J Pediatr Nurs*. 2019;46:109–117. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2019.03.016>.
 40. Johnson K., McBee M., Reiss J., Livingood W., Wood D. TRAQ changes: Improving the measurement of transition readiness by the Transition Readiness Assessment Questionnaire. *J Pediatr Nurs*. 2021;59:188–195. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2021.04.019>.

Информация об авторах:

Кулакова Елена Николаевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0001-9880-1188>; elena.n.kulakova@mail.ru

Колтакова Мария Павловна, студент 6-го курса педиатрического факультета, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0001-6178-2016>; merikolt@yandex.ru

Насташева Татьяна Леонидовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0001-6096-1784>; nastat53@mail.ru

Стеблецова Анна Олеговна, д.ф.н., доцент, заведующая кафедрой иностранных языков, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0002-4682-4887>; annasteb@vrngmu.ru

Звягина Татьяна Гениевна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; заведующая нефрологическим отделением имени В.П. Ситниковой, Воронежская областная детская клиническая больница №1; 394024, Россия, Воронеж, ул. Бурденко, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6301-4723>; tatiana_zvyagina@mail.ru

Ледовских Анастасия Олеговна, студент 6-го курса педиатрического факультета, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0002-3071-4317>; anastasiia-ledovskikh2012@yandex.ru

Information about the authors:

Elena N. Kulakova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9880-1188>; elena.n.kulakova@mail.ru

Maria P. Koltakova, Sixth Year Medical Student, Pediatric Faculty, Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6178-2016>; merikolt@yandex.ru

Tatiana L. Nastaushcheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6096-1784>; nastat53@mail.ru

Anna O. Stebletsova, Dr. Sci. (Philol.), Associate Professor, Head of the Department of Foreign Languages, Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4682-4887>; annasteb@vrngmu.ru

Tatiana G. Zvyagina, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; Head of the Nephrology Department named after V.P. Sitnikova, Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1; 1, Burdenko St., Voronezh, 394024, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6301-4723>; tatiana_zvyagina@mail.ru

Anastasija O. Ledovskikh, Sixth Year Medical Student, Pediatric faculty, Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3071-4317>; anastasiia-ledovskikh2012@yandex.ru

Вопросы опросника UNC TRxANSITION Index для оценки готовности подростков к переходу во взрослую службу здравоохранения*
(отформатированная в соответствии с оригиналом русская версия находится в свободном доступе по ссылке <https://osf.io/7gh4z/>)
Questions of the UNC TRxANSITION Index to evaluate the adolescents' readiness for transition to adult health services*
(The Russian version formatted according to the original is freely available at osf.io/7gh4z/)

Инструкция. Прочитайте вопрос пациенту и обведите в колонке справа соответствующий оценочный балл, который лучше всего характеризует ответ пациента. Суммируйте баллы для каждого раздела в строке «Промежуточный результат». Не все вопросы могут быть применимы к каждому пациенту. Разделите промежуточный результат каждого раздела на количество вопросов, которые были заданы пациенту. Это позволит получить итоговый балл раздела.

Вопросы опросника

Раздел 1. Общая характеристика хронического заболевания (верно – 1 балл; неконкретно – 0,5 балла; не знает – 0 баллов)

☐

1. Как называется Ваше заболевание?

☐

2. Какие симптомы/характерные признаки [название заболевания] есть у Вас?

☐

3. Как [название заболевания] может повлиять на Ваше здоровье в будущем?

Раздел 2. Лекарственные препараты

(может назвать все – 1 балл; может назвать некоторые – 0,5 балла; не может назвать ни одного – 0 баллов; если пациент не получает лекарственные препараты, то отметить «неприменимо»)

☐

4. Какие лекарственные препараты рекомендовал Вам принимать врач в связи с Вашим заболеванием?

☐

5. Когда и как Вы должны принимать [назовите каждый лекарственный препарат, который должен принимать пациент]?

☐

6. С какой целью необходимо принимать [назовите каждый лекарственный препарат, который должен принимать пациент]?

☐

7. Как может измениться Ваше здоровье, если Вы не будете принимать [назовите каждый лекарственный препарат, который должен принимать пациент] так, как назначил врач?

Раздел 3. Соблюдение рекомендаций

(для вопросов 8–9: да – 0 баллов; иногда – 0,5 балла; нет – 1 балл; для вопроса 10: да – 1 балл; иногда – 0,5 балла; нет – 0 баллов; для всех вопросов раздела есть возможность отметить «неприменимо»)

☐

8. Является ли это обычным для Вас, что один раз в неделю Вы пропускаете прием всех своих лекарств, потому что забываете или не хотите?

☐

9. Вам обычно сложно соблюдать режим приема/введения лекарственных препаратов каждый день?

☐

10. Вы обычно приходите на прием к врачу, если прием запланирован?

Раздел 4. Питание

(точно знает – 1 балл; что-то знает – 0,5 балла; не знает – 0 баллов; для вопроса 13 есть возможность отметить «неприменимо»)

☐

11. При выборе продуктов питания и напитков должны ли Вы читать этикетки на них, чтобы узнать, полезны ли они для Вас?

☐

12. Должны ли Вы соблюдать специальную диету в связи с тем, что у Вас [название заболевания]?

☐

13. [Если пациент находится на специальной диете.] Какие продукты и/или напитки Вам рекомендовано употреблять и какие ограничивать в соответствии с Вашей диетой?

Раздел 5. Навыки самоконтроля

(для вопросов 14, 16–20: да – 1 балл; иногда – 0,5 балла; нет – 0 баллов; для вопроса 15: да – 0 баллов; иногда – 0,5 балла; нет – 1 балл; для всех вопросов раздела есть возможность отметить «неприменимо»)

☐

14. Вы обычно сами вспоминаете, что пора принимать лекарства?

☐

15. Должен ли Вам кто-то напоминать, что пора принимать лекарства?

☐

16. Вы обычно сами контролируете наличие у себя необходимого запаса лекарств?

☐

17. Вы обычно сами получаете/покупаете свои лекарства в аптеке?

☐

18. Вы обычно сами звоните или пишете по электронной почте своему врачу, когда у Вас есть вопрос или необходимо поговорить с ним/ней?

☐

19. Вы обычно сами записываетесь на прием к своему врачу?

☐

20. [Если пациенту необходимо выполнять определенные медицинские процедуры.] Вы обычно самостоятельно выполняете медицинские процедуры (катетеризация, введение инсулина и т. д.)?

Раздел 6. Вопросы репродуктивного здоровья

Примечание. Некоторые пациенты, учитывая их возраст, могут быть не готовы к вопросам следующего раздела. Поставьте этим пациентам 0 баллов, т. к. они еще не имеют достаточных знаний по этой теме.
(точно знает – 1 балл; что-то знает – 0,5 балла; не знает – 0 баллов; для вопросов 22, 23 есть возможность отметить «неприменимо»)

☐

21. Может ли Ваше заболевание как-то повлиять на Вашу способность в будущем:

- [для женщин] забеременеть?
- [для мужчин] зачать ребенка?

☐

22. [Только для женщин.] Если в будущем Вы забеременеете, то с какими проблемами Вы, возможно, столкнетесь в связи с тем, что у Вас [название заболевания]?

☐

23. [Только для женщин.] Получаете ли Вы какие-либо лекарственные препараты, прием которых во время беременности мог бы причинить вред Вашему будущему ребенку?

☐

24. Вы можете назвать способы предохранения от нежелательной беременности или заболеваний, передающихся половым путем?

Раздел 7. Работа/образование

(точно знает – 1 балл; что-то знает – 0,5 балла; не знает – 0 баллов)

☐

25. Какие у Вас планы на будущее в отношении учебы и/или работы?

Раздел 8. Медицинское страхование

(точно знает – 1 балл; что-то знает – 0,5 балла; не знает – 0 баллов; для вопроса 28 есть возможность отметить «неприменимо»)

☐

26. Что такое полис медицинского страхования и почему важно его наличие?

☐

27. Как называется страховая медицинская организация, полис которой Вы имеете в настоящее время?

☐

28. С какого возраста Вы будете иметь право самостоятельно выбрать или заменить страховую медицинскую организацию?

☐

29. Должны ли Вы получить новый полис медицинского страхования, когда Вам исполнится 18 лет?

Раздел 9. Поддержка после перехода во взрослую службу здравоохранения
(самостоятельно – 1 балл; родители/друзья – 0,5 балла; не знает – 0 баллов)

☐

30. Когда Вы станете взрослым, кто будет следить за Вашим здоровьем, например: напомнит принять лекарства, закажет, получит или купит лекарства в аптеке, запишет Вас на прием к врачу?

Раздел 10. Новые медицинские работники после перехода во взрослую службу здравоохранения
(точно знает – 1 балл; что-то знает – 0,5 балла; не знает – 0 баллов)

☐

31. Когда подойдет время обратиться к врачу, который оказывает медицинскую помощь взрослым, как Вы его найдете?

☐

32. Как Ваш новый врач сможет узнать об особенностях Вашего заболевания, а также о результатах обследования и лечения за период Вашего наблюдения у педиатра?

Суммарный результат: суммируйте все промежуточные результаты по всем разделам (максимум 32 балла)

Оценка готовности TRxANSITION Score: суммируйте итоговые баллы всех разделов (максимум 10 баллов)

* Начисление баллов осуществляется медицинским работником, выполняющим интервьюирование, в соответствии с ответами подростка.

Приложение 2

Вопросы опросника STARx для оценки готовности подростков к переходу во взрослую службу здравоохранения (подростковая версия) (отформатированная в соответствии с оригиналом русская версия и таблица начисления баллов находятся в свободном доступе по ссылке <https://osf.io/7gh4z/>)

Questions of the STARx Questionnaire to evaluate the adolescents' readiness for transition to adult health services (adolescent version) (The Russian version formatted according to the original and the scoring table are freely available at osf.io/7gh4z/)

Инструкция. Пациенты с хроническими заболеваниями должны иметь специальные знания и умения, чтобы заботиться о своем здоровье. На следующих страницах поставьте галочки под ответами, которые лучше всего описывают то, что знаете и умеете Вы. Если у Вас возникнут вопросы, обратитесь, пожалуйста, за помощью. Мы рядом, чтобы помочь.

Вопросы опросника

Раздел 1. Как часто Вы выполняли следующие действия за ПОСЛЕДНИЕ 3 МЕСЯЦА? Пожалуйста, отвечая на каждый вопрос, поставьте галочку под ответом, который лучше всего описывает Вас.
(варианты ответов: никогда, почти никогда, иногда, почти всегда, всегда; для вопросов 2, 5, 6, 8 есть возможность отметить «я не принимаю сейчас никаких лекарств»)

☐

1. Как часто Вы старались понять, что сказал Вам врач?

☐

2. Как часто Вы самостоятельно принимали лекарства, которые рекомендовал Вам врач?

☐

3. Как часто Вы задавали вопросы врачу или медсестре о своем заболевании, лекарствах или других аспектах медицинской помощи?

☐

4. Как часто Вы сами записывались на прием к врачу?

☐

5. Как часто Вам было необходимо, чтобы кто-то напомнил Вам принять лекарства?

☐

6. Как часто Вы использовали таблетницу (контейнер для лекарств), расписание или будильник, чтобы напомнить себе принять лекарства вовремя?

☐

7. Как часто Вы использовали интернет, книги или другие источники, чтобы узнать больше о своем заболевании?

☐

8. Как часто Вы забывали принять лекарства?

☐

9. Как часто Вы обсуждали со своим врачом возникшие проблемы со здоровьем, чтобы вместе найти их решение?

Раздел 2. Некоторые пациенты знают много о состоянии своего здоровья, а некоторые нет. Пожалуйста, отвечая на каждый вопрос, укажите, как много знаете Вы.
(варианты ответов: ничего, мало, немного, достаточно, много; для вопроса 12 есть возможность отметить «я не принимаю сейчас никаких лекарств»)

☐

10. Как много Вы знаете о своем заболевании?

☐

11. Как много Вы знаете о том, как надо заботиться о своем здоровье, чтобы предотвратить ухудшение заболевания?

☐

12. Как много Вы знаете о том, как изменится Ваше здоровье, если Вы не будете принимать лекарства?

Раздел 3. Некоторым пациентам может быть сложно выполнять определенные действия. Пожалуйста, выберите ответ, который лучше всего описывает то, насколько это легко или сложно для Вас.
(варианты ответов: очень сложно, сложно, не сложно/не легко, легко, очень легко; для вопроса 16 есть возможность отметить «я не принимаю сейчас никаких лекарств»)

☐

13. Насколько легко или сложно для Вас поговорить с Вашим врачом?

☐

14. Насколько легко или сложно для Вас вместе со своим врачом планировать то, что Вам необходимо сделать для Вашего здоровья?

☐

15. Насколько легко или сложно для Вас прийти на прием к врачу самостоятельно?

☐

16. Насколько легко или сложно для Вас принимать лекарства так, как Вам рекомендовано?

☐

17. Насколько легко или сложно для Вас заботиться о своем здоровье самостоятельно?

☐

18. Как Вы думаете, легко или сложно будет для Вас перейти от детского врача к врачу, который оказывает медицинскую помощь взрослым?

Герпетиформный дерматит Дюринга как одна из форм глютено-ассоциированной патологии: обзор литературы и описание клинического случая

Л.Я. Климов¹, klimov_leo@mail.ru, В.А. Курьянинова^{1,2,3}, Ю.А. Дмитриева⁴, Я.Д. Миронова¹, А.В. Ягупова^{1,2}, С.В. Долбня^{1,5}, М.В. Стоян^{1,2}, С.Н. Кашникова¹, Т.А. Ивенская¹, Е.А. Черкасова¹

¹ Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

² Городская детская клиническая больница имени Г.К. Филиппского; 355002, Россия, Ставрополь, ул. Пономарева, д. 5

³ Международный медицинский центр «СОГАЗ»; 191186, Россия, Санкт-Петербург, ул. М. Конюшенная, д. 8

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

Резюме

В представленном обзоре приводятся сведения о распространенности, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и лечении герпетиформного дерматита Дюринга. Несмотря на то что впервые заболевание было клинически описано в 1884 г. американским дерматологом Л.А. Дюрингом, изучение его патогенеза и поиск прогностических маркеров возникновения продолжают. На фоне существенного расширения представлений о глютено-зависимых заболеваниях и состояниях детализируются взгляды на механизмы аутоиммунного повреждения кожи при герпетиформном дерматите. Выявлены тесная взаимосвязь с наследственной предрасположенностью за счет главного комплекса гистосовместимости лейкоцитов человека (HLA) DQ2 и DQ8, роль эпидермальной трансглутаминазы как основного аутоантигена при герпетиформном дерматите. Комментируются гипотезы, объясняющие снижение частоты герпетиформного дерматита в течение последних десятилетий на фоне расширения и повышения эффективности серологического скрининга и обусловленной этим более ранней диагностики целиакии. Приведены сведения о типичной клинической картине герпетиформного дерматита, при котором выявляются эритематозные папулы, бляшки, везикулы, сгруппированные, как правило, на разгибательных поверхностях конечностей. Вторичными элементами являются эрозии, эксфолиации и корки, возникающие из-за разрыва волдырей и вследствие расчесов на фоне интенсивного зуда. Показан в целом благоприятный прогноз в отношении жизни и заболевания при соблюдении безглютеновой диеты и использования препаратов диафенилсульфона (дапсона), глюкокортикоидов, а при их неэффективности – иммунодепрессантов. Авторами описан клинический пример развития заболевания у девочки-подростка с типичным анамнезом и характерными высыпаниями на разгибательных поверхностях конечностей. Показано, что медикаментозная терапия заболевания без соблюдения безглютеновой диеты не может считаться эффективной, а диета при герпетиформном дерматите, как и при целиакии, носит пожизненный характер. Наблюдающееся в последние десятилетия расширение представлений о глютено-ассоциированной патологии, к числу которой относится герпетиформный дерматит, создает предпосылки для интенсивного поиска диагностических и прогностических маркеров, а также разработки направлений коррекции этой группы заболеваний, в т.ч. не связанной с пожизненной элиминацией проламинов злаковых растений.

Ключевые слова: целиакия, герпетиформный дерматит, антитела к трансглутаминазе, дети, безглютеновая диета, дапсон

Для цитирования: Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Дмитриева Ю.А., Миронова Я.Д., Ягупова А.В., Долбня С.В., Стоян М.В., Кашникова С.Н., Ивенская Т.А., Черкасова Е.А. Герпетиформный дерматит Дюринга как одна из форм глютено-ассоциированной патологии: обзор литературы и описание клинического случая. *Медицинский совет.* 2022;16(1):301–311. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-301-311>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dermatitis herpetiformis Duhring as one of the forms of gluten-associated pathology: a review of the literature and a description of a clinical case

Leonid Ya. Klimov¹, klimov_leo@mail.ru, Victoriya A. Kuryaninova^{1,2,3}, Yulia A. Dmitrieva⁴, Yanina D. Mironova¹, Anastasia V. Yagupova^{1,2}, Svetlana V. Dolbnya^{1,5}, Marina V. Stoyan^{1,2}, Svetlana N. Kashnikova¹, Tatyana A. Ivenskaya¹, Elizaveta A. Cherkasova¹

¹ Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia

² Filippitskiy City Children's Clinical Hospital; 5, Ponomarev St., Stavropol, 355002, Russia

³ SOGAZ International Medical Center; 8, M. Konyushennaya St., St Petersburg, 191186, 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

Abstract

This review presents information on the prevalence, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of Duhring's dermatitis herpetiformis. Although the disease was first clinically described in 1884 by the American dermatologist L.A. Duhring, the study of its pathogenesis and the search for prognostic markers of its occurrence continue. Against the background of a significant expansion of ideas about gluten-dependent diseases and conditions, views on the mechanisms of autoimmune skin damage in dermatitis herpetiformis are detailed. A strong association with hereditary predisposition through the major human leukocyte histocompatibility complex (HLA) DQ2 and DQ8, and a role of epidermal transglutaminase as a major autoantigen in dermatitis herpetiformis are shown. The hypotheses explaining the decline in the incidence of dermatitis herpetiformis in recent decades against the background of increased and more effective serological screening and the resulting earlier diagnosis of celiac disease are commented on. A typical clinical picture of dermatitis herpetiformis, in which erythematous papules, plaques, vesicles are seen, usually clustered on the flexural surfaces of the extremities. Secondary elements are erosions, excoriations and crusts due to rupture of blisters and due to scratching caused by intense itching. A generally favourable prognosis for life and disease is shown with a gluten-free diet and the use of dapsone, glucocorticoids and, if these are ineffective, immunosuppressants. The authors describe a clinical case of the disease in an adolescent girl with a typical clinical history and characteristic rashes on the extensor surfaces of the limbs. The authors show that drug therapy without a gluten-free diet cannot be considered effective, and that the diet for dermatitis herpetiformis, like that for celiac disease, is lifelong. The growing understanding of gluten-associated pathology, which includes dermatitis herpetiformis, in recent decades has led to an intensive search for diagnostic and prognostic markers, as well as the development of ways to correct this group of diseases, including those not related to the lifelong elimination of cereal prolamines.

Keywords: celiac disease, dermatitis herpetiformis, transglutaminase antibodies, children, gluten-free diet, dapsone

For citation: Klimov L.Ya., Kuryaninova V.A., Dmitrieva Yu.A., Mironova Ya.D., Yagupova A.V., Dolbnya S.V., Stoyan M.V., Kashnikova S.N., Ivenskaya T.A., Cherkasova E.A. Dermatitis herpetiformis Duhring as one of the forms of gluten-associated pathology: a review of the literature and a description of a clinical case. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(1):301–311. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-301-311>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Герпетиформный дерматит – это воспалительное заболевание кожи, считающееся специфическим кожным проявлением целиакии. Примерно у 5% пациентов с целиакией в течение жизни развивается герпетиформный дерматит [1]. Этот редкий дерматоз характеризуется хроническим рецидивирующим течением, наличием зудящих полиморфных высыпаний, типичными гистологическими и иммуноморфологическими признаками [2, 3].

И герпетиформный дерматит, и целиакия встречаются у лиц, чувствительных к глютену, имеют одни и те же гаплотипы лейкоцитарного антигена человека (HLA) (DQ2 и DQ8) и благоприятный прогноз после введения безглютеновой диеты. Более того, почти у всех пациентов с герпетиформным дерматитом наблюдаются типичные для целиакии изменения при биопсии тонкой кишки, начиная от ворсинчатой атрофии до увеличения количества интраэпителиальных лимфоцитов, а также образования циркулирующих аутоантител против тканевой трансглутаминазы (tTG) [4].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГЕРПЕТИФОРМНОГО ДЕРМАТИТА

Герпетиформный дерматит является редким заболеванием, которое встречается преимущественно у людей, проживающих на Кавказе. В Европе и США его распространенность колеблется от 11,2 до 75,3 на 100 000 чел., причем самый высокий показатель зарегистрирован в Финляндии, в то время как заболеваемость колеблется от 0,4 до 2,6 на 100 000 чел. в год [5, 6].

Заболевание чрезвычайно редко встречается среди африканских и азиатских популяций. Причины, объясняющие низкую распространенность герпетиформного дерматита среди таких групп населения, включают отсутствие предрасполагающих гаплотипов лейкоцитов человека (HLA) DQ2 и DQ8, которые всегда встречаются у европейских и кавказских пациентов с герпетиформным дерматитом, а также низкое потребление пшеницы в этих географических районах [7, 8].

Среди зудящих дерматозов герпетиформный дерматит Дюринга встречается существенно реже, чем экзема или атопический дерматит. Возможно, это является одной из причин, почему этот диагноз верифицируется не столь часто [9].

В течение последних десятилетий общая заболеваемость герпетиформным дерматитом значительно снизилась, хотя заболеваемость целиакией увеличивается. Одними из объяснений противоположных тенденций в эпидемиологии целиакии и герпетиформного дерматита могут служить точка зрения о повышении осведомленности о целиакии среди врачей и пациентов и широкое назначение скрининговых тестов даже у пациентов без типичных желудочно-кишечных проявлений, что приводит к заметно более раннему выявлению пациентов с латентными формами глютенной энтеропатии [10].

Герпетиформный дерматит может возникать в любом возрасте, но обычно развивается у взрослых, в основном между третьим и четвертым десятилетиями жизни [11].

Более того, выявлено, что герпетиформный дерматит изменчив. Сообщалось о снижении заболеваемости герпетиформным дерматитом, вероятно, из-за раннего распознавания целиакии, так что для развития герпетиформ-

ного дерматита было недостаточно времени. Кроме того, данные из японской литературы выявили отсутствие поражения кишечника, а также типичных серологических маркеров целиакии (антител против tTG) у японских пациентов с герпетиформным дерматитом [4].

Сообщалось также, что герпетиформный дерматит встречается в детском возрасте, но точная заболеваемость неизвестна. В одном исследовании, проведенном в 2013 г. и включающем 159 пациентов с герпетиформным дерматитом, около 36% случаев были диагностированы в возрасте до 20 лет. Другие авторы предположили возможную недооценку педиатрического герпетиформного дерматита из-за клинического перекрытия признаков atopическим дерматитом, который по-прежнему является наиболее распространенным дерматологическим заболеванием среди детей. В отличие от целиакии, герпетиформный дерматит, по-видимому, чаще всего встречается у мужчин, хотя соотношение мужчин и женщин, как сообщается, колеблется от 2 : 1 до 1 : 1, согласно различным исследованиям [12].

ПАТОГЕНЕЗ ГЕРПЕТИФОРМНОГО ДЕРМАТИТА

Герпетиформный дерматит представляет собой модель аутоиммунного заболевания, обусловленного известным внешним раздражителем – глютеном.

Патогенез герпетиформного дерматита, опирающийся на сложную воспалительную сеть вдоль оси «кишечник – кожа», в настоящее время остается лишь частично понятным. Важнейшим этиологическим фактором является генетическая предрасположенность [13]. В ходе исследований была обнаружена связь между герпетиформным дерматитом и молекулами HLA класса I и II, включая HLA A1, B8, DR3 и DPB1. Однако наиболее близкая связь происходит с HLA-DQ2 и HLA-DQ8, которые можно найти примерно у 85 и 15% пациентов соответственно. Другие исследования пытались изучить роль более 40 других полиморфизмов генов, не являющихся HLA, в патогенезе как целиакии, так и герпетиформного дерматита, но ни одно из них не дало убедительных результатов [14].

И HLA-DQ2, и DQ8, гены которых находятся на хромосоме 6, имеют решающее значение в обработке глютенного антигена глиаина, соответствующего тем же предрасполагающим гаплотипам, обнаруженным у больных целиакией. При целиакии тканевая TG (tTG) катализирует дезамидирование глиаина, создавая эпитопы, которые увеличивают сродство связывания глютена с пептидами к HLA-DQ2 и DQ8, экспрессируемыми на поверхности клеток, представляющих антиген, что приводит к адаптивной иммунной реакции против tTG и глиаина. Параллельно активация врожденного иммунитета приводит к характерным изменениям тонкой кишки, включая обратимую ворсинчатую атрофию в верхней части тощей кишки, гиперплазию крипт и выраженный интраэпителиальный лимфоцитоз [15].

Эпидермальная трансглутаминаза (eTG) является Ca^{2+} -зависимым ферментом, способствующим образованию ковалентных поперечных связей между белками. Она экспрессируется в шиповидном слое эпидермиса и способствует окончательной дифференцировке эпидермиса,

образованию слоя роговых чешуек и защите кератиноцитов от UVB-индуцированного (UVB – средние ультрафиолетовые лучи) апоптоза.

В то время как было показано, что tTG является основным аутоантигеном целиакии, eTG была идентифицирована как основной аутоантиген герпетиформного дерматита. В частности, у пациентов с целиакией и герпетиформным дерматитом верифицированы аутоантитела, нацеленные как на tTG, так и на eTG. Однако аутоантитела IgA, связывающиеся избирательно с eTG, были обнаружены только у пациентов с герпетиформным дерматитом. Кроме того, было обнаружено, что аутоантитела IgA к eTG локализируются в виде зернистых отложений в сосочковом слое дермы у пациентов с герпетиформным дерматитом [16, 17].

За последние 30 лет значительные усилия привели к идентификации eTG в качестве основного аутоантигена и к характеристике развития воспалительной среды, лежащей в основе поражений кожи при герпетиформном дерматите. Тем не менее сохраняются споры о механизмах, с помощью которых запускается процесс синтеза аутоантител против eTG, аутоантитела образуют типичные зернистые агрегаты на кончиках кожных сосочков и в конечном счете вызывают появление поражений кожи.

Механизм, с помощью которого у пациентов с целиакией и герпетиформным дерматитом развивается аутоиммунный ответ против eTG, остается неясным. Одна из предложенных гипотез связана с распространением эпитопов. Это явление включает в себя развитие со временем гуморального или клеточно-опосредованного иммунного ответа от исходного доминантного эпитопа к вторичному, принадлежащему к тому же (внутримолекулярному) или другому (межмолекулярному) антигену.

Доказательства, подтверждающие теорию распространения эпитопа при герпетиформном дерматите, включают:

- высокую гомологию tTG и eTG между собой;
- наличие аутоиммунитета против нейрональной TG (или TG6), которая также очень похожа на tTG и eTG, как при целиакии, так и при герпетиформном дерматите;
- более низкая распространенность аутоантител анти-eTG IgA у детей по сравнению со взрослыми пациентами с целиакией, что соответствует более низкой заболеваемости герпетиформным дерматитом в детском возрасте [18].

Механизм, лежащий в основе образования агрегатов eTG/IgA в коже, изучен не до конца. Одна из гипотез предполагает, что в областях повреждения происходит выделение eTG из шиповидного слоя эпидермиса в верхний слой дермы, где фермент связывается с циркулирующим анти-eTG IgA.

Альтернативная гипотеза заключается в том, что агрегаты eTG/IgA существуют как циркулирующие иммунные комплексы. Соответственно, у пациентов с герпетиформным дерматитом может наблюдаться бессимптомное отложение иммунных комплексов в поверхностных и глубоких кожных сосудах [19].

До настоящего времени лишь частично понятны механизмы, приводящие к повреждению тканей при герпетиформном дерматите. Скопления нейтрофилов в сосочковом слое дермы и реакция пораженной кожи на дапсон подтвержда-

ют их ключевую роль в генезе воспаления. Активированные нейтрофилы высвобождают нейтрофильную эластазу и гранзим В, которые индуцируют субэпидермальный распад путем расщепления молекул адгезии базальной мембраны, таких как коллаген VII типа. Иммунологическое картирование показало, что дермо-эпидермальная отслойка при герпетиформном дерматите в основном происходит внутри базальной мембраны, между коллагеном VII типа и ламинином-332 и, вероятно, включает разрушение последнего. Кроме того, базальные кератиноциты чрезмерно экспрессируют коллагеназу, стромелизин-1 и активатор плазминогена типа урокиназы, которые способствуют деградации белков базальной мембраны [20].

Активация каскада коагуляции считается дополнительным патологическим механизмом развития герпетиформного дерматита. В частности, обнаружена высокая распространенность криофибриногенемии у нелеченых пациентов с герпетиформным дерматитом [21].

Патогенез зуда включает нейрогенное воспаление, механические дезестезирующие факторы и высвобождение воспалительных цитокинов. Среди воспалительных цитокинов, участвующих в развитии зуда, вызывает интерес роль интерлейкина-31 (IL-31), который взаимодействует с гетеродимерным рецептором, содержащим рецептор IL-31A (IL-31RA) и рецептор онкостатина М и экспрессируется на различных иммунных клетках, включая Т-клетки, кератиноциты, дендритные клетки, эозинофилы, базофилы, макрофаги. Несколько исследований продемонстрировали чрезмерную экспрессию IL-31 в коже при различных зудящих дерматозах, включая атопический дерматит, псориаз, кожные Т-клеточные лимфомы, нефрогенный зуд и мастоцитоз [22, 23].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Полиморфизм и симметричное распределение поражений являются основными клиническими признаками герпетиформного дерматита. Заболевание обычно проявляется сгруппированными эритематозными папулами, крапивничными бляшками, преобладающими везикулами. Последние могут затем сливаться в небольшие напряженные волдыри с серозно-геморрагическим содержимым [24]. Эрозии, эксфолиации и корки, вероятно, возникают из-за разрыва волдырей и царапин, вторичных по отношению к связанному с ними зуду. Кожные дефекты в конечном счете заживают, оставляя поствоспалительную гипо- и гиперпигментацию [25, 26].

Как правило, поражения кожи при герпетиформном дерматите симметрично локализируются на разгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей, преимущественно на локтях и коленях, ягодицах, крестцовой области; живот, верхняя часть спины, плечи, область затылка и кожа головы также могут быть вовлечены, тогда как лицо и пах редко поражаются [27].

Поражение слизистой оболочки полости рта при герпетиформном дерматите Дюринга – относительно редко встречающаяся патология. По данным литературы, обнаруживается в 9,6–10% случаев [28].

Оральные проявления герпетиформного дерматита в основном состоят из эрозий, поражающих как слизистую оболочку полости рта, так и язык; ассоциированные симптомы включают боль и жжение. Однако неясно, следует ли рассматривать оральные проявления как специфичные для герпетиформного дерматита или скорее как признак, лежащий в основе целиакии, так как оральные афтозы, эрозии и (или) изъязвления полости рта также часто обнаруживаются при целиакии [29].

Ведущим симптомом герпетиформного дерматита является зуд, и его отсутствие служит значимым аргументом против диагноза. В исследовании, включавшем когорту из 159 пациентов, почти все жаловались на сильный зуд, который оказал значительное негативное влияние на качество жизни. Более того, во многих случаях зуд наряду с жжением был ведущим признаком заболевания, предшествующим появлению через 12–24 ч кожных симптомов. Примечательно, что зуд, как сообщается, возникает даже за несколько месяцев до начала поражений кожи [30].

В литературе описано несколько атипичных случаев герпетиформного дерматита. Бессимптомные ладонно-подошвенные петехии, встречающиеся либо отдельно, либо в связи с характерными клиническими симптомами заболевания, были зарегистрированы в некоторых случаях герпетиформного дерматита у детей. Обнаружено, что петехии встречаются преимущественно на доминирующей руке или ноге, что предполагает повторный микротравматизм в качестве возможного провоцирующего фактора [31].

Кроме того, представлены данные о пациенте с герпетиформным дерматитом, являющимся по сути псевдоваккулитом, характеризующимся диффузным петехиальным приливом и большой язвой на разгибательной поверхности предплечья. Возможной гипотезой о связи между герпетиформным дерматитом и повреждением сосудов может быть наличие периваскулярных иммунных комплексов IgA, приводящих к воспалению мелких сосудов [32].

Наконец, также сообщалось о случаях герпетиформного дерматита, проявляющегося как ладонно-подошвенный кератоз, пурпурные поражения с хронической крапивницей и пигментные поражения, подобные почесухе [33].

ДИАГНОСТИКА ГЕРПЕТИФОРМНОГО ДЕРМАТИТА

Герпетиформный дерматит является трудным для диагностики заболеванием. Задержка между появлением первых симптомов или клинических признаков и постановкой диагноза обычно составляет несколько месяцев или даже лет, хотя, как сообщается, в последние десятилетия она уменьшается, вероятно, из-за значительной осведомленности как о самом герпетиформном дерматите, так и о целиакии.

Эта диагностическая задержка вызвана редкостью развития герпетиформного дерматита и полиморфными кожными проявлениями, которые могут быть ошибочно диагностированы как другие хронические зудящие дерматозы, такие как буллезный пемфигоид или линейный IgA буллезный дерматоз, а также атопический дерматит, экзема, пруриго, крапивница или чесотка [34, 35]. Более того, в последние годы кожные проявления нецелиакической чувстви-

тельности к глютену стали новой диагностической проблемой у пациентов с непереносимостью глютена, поскольку они могут клинически напоминать герпетиформный дерматит и иметь сходную кишечную симптоматику [36].

Диагностика заболевания должна проводиться у пациентов, не придерживающихся безглютеновой диеты или через месяц после ее отмены [37].

После сбора анамнеза и клинического обследования первым шагом к постановке диагноза является анализ биоптата кожи, который направляется на гистопатологическое исследование. Типичными признаками герпетиформного дерматита являются субэпидермальные везикулы и волдыри, связанные с накоплением нейтрофилов на сосочках. В трети случаев гистопатология кожи неспецифична, при этом сообщается об атипичных находках, включающих акантолиз, приводящий к диагностическим ошибкам и необходимости дифференцировать элементы с пузырьчаткой [38]. Именно поэтому золотым стандартом диагностики по-прежнему считается прямая иммунофлуоресценция кожи по периферии очага поражения. Основным результатом является наличие зернистых отложений IgA на кожных сосочках и (или) в дермально-эпидермальном соединении в некоторых случаях, у ряда пациентов может быть обнаружено фибриллярное отложение IgA.

Помимо IgA, в зоне дермально-эпидермального соединения и в кожных сосочках могут быть найдены и другие иммунные комплексы. Среди них часто обнаруживаются гранулярные отложения IgM и C3, несколько реже гранулярные отложения IgG. В некоторых случаях может наблюдаться только гранулярное отложение C3 при отсутствии IgA, IgG или IgM [39].

Несмотря на диагностическую эффективность прямой иммунофлуоресценции, из-за высокой чувствительности и специфичности данный метод может иметь некоторые ограничения. Сообщалось о пациентах с диагнозом «герпетиформный дерматит» в соответствии с типичными клиническими признаками, гистопатологией, сопутствующим присутствием целиакии, ответом на безглютеновую диету или дапсон и рецидивом кожных поражений после приема глютена, но показывающих отрицательные результаты прямой иммунофлуоресценции.

В некоторых случаях метод прямой иммунофлуоресценции может быть ложноотрицательным вследствие неверного места биопсии: если образец кожи берется в пораженном участке или слишком далеко от пораженной кожи, в нем могут отсутствовать отложения IgA. В некоторых подтвержденных случаях герпетиформного дерматита даже выполненные в разное время повторные биопсии дали отрицательные результаты прямой иммунофлуоресценции [40, 41].

Диагноз герпетиформного дерматита должен являться результатом комплексного анализа, включающего клинические, гистологические и иммунопатологические результаты, и не может опираться только на результаты прямой иммунофлуоресценции.

Среди других методов, которые могут помочь в диагностике герпетиформного дерматита, первостепенную роль, используемую в основном в качестве инструмента скринин-

га, играет серологическое исследование. Как и в случае с целиакией, у пациентов с герпетиформным дерматитом в большинстве случаев выявляются положительные результаты теста на анти-tTG, анти-ЕМА и деамидированные пептиды глиадина, чувствительность этих методов находится в диапазоне от 50 до 95%, а специфичность выше 90% [3, 42].

Более того, в последние годы после выявления eTG в качестве основного аутоантигена при герпетиформном дерматите определение антител против eTG является наиболее перспективным методом серологической диагностики герпетиформного дерматита. Несмотря на то что их чувствительность и специфичность близки к таковым к антителам против tTG, анти-eTG могут быть обнаружены примерно у 30–50% пациентов с целиакией и, следовательно, не помогают дифференцировать герпетиформный дерматит и другие дерматозы, встречающиеся у пациентов с целиакией [43].

Дуоденальная биопсия у пациентов с герпетиформным дерматитом обычно не требуется, но поскольку она является золотым стандартом для диагностики целиакии, ее следует выполнять, если клиническая картина или другие результаты очень напоминают герпетиформный дерматит, но результаты прямой иммунофлуоресценции отрицательны. В этом случае наличие ворсинчатой атрофии при гистопатологии важно для подтверждения (или исключения) диагноза «целиакия» и введения безглютеновой диеты, по крайней мере, у пациентов, проживающих на Кавказе [44].

Поскольку практически все пациенты с целиакией и герпетиформным дерматитом, по крайней мере, в западных странах, имеют гаплотипы HLA-DQ2 или DQ8, тестирование HLA может быть полезным из-за его высокой отрицательной прогностической ценности, чтобы исключить диагноз «герпетиформный дерматит» и избежать повторения ненужных исследований [42].

Наконец, в последние годы для герпетиформного дерматита были предложены другие потенциальные диагностические инструменты. Например, дерматоскопия оказалась полезной при дифференциальной диагностике аутоиммунных буллезных заболеваний, связанных с кожей головы. В частности, у больных целиакией обычно отсутствуют желтые чешуйки, которые более характерны для больных пузырьчаткой, но проявляются экстравазация и кластеризованные пунктирные сосуды, которые, по-видимому, являются специфическим признаком заболевания и обнаруживаются даже в петехиальных поражениях ладоней и подошв [45].

Другие более сложные исследования, такие как анализ микробиоты и метаболической сигнатуры пациентов [46], могут предоставить некоторую информацию о пациентах с герпетиформным дерматитом. Однако хотя они были подробно исследованы у пациентов с целиакией с целью потенциального использования в клинических условиях, очень скудные данные доступны для герпетиформного дерматита, и необходимы дальнейшие исследования для решения вопросов, которые все еще открыты в этой области [47].

В качестве примера приводим наблюдаемый нами клинический случай.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка П., возраст 17 лет, 02.10.2019 г. поступила в гастроэнтерологическое отделение городской детской клинической больницы имени Г.К. Филиппского (Ставрополь) с жалобами на сыпь, локализирующуюся на локтях, наружной поверхности предплечий, наружной поверхности голени, ягодицах, межлопаточной области (рис.), зуд, повышение температуры тела до субфебрильных цифр в течение всего дня, потерю веса.

Со слов матери, сыпь беспокоила в течение нескольких лет. Отмечались локализованные высыпания на внутренней поверхности стоп. Сыпь купировалась самостоятельно в летний период.

В декабре 2018 г. отмечено усиление сыпи: появление на внешней поверхности предплечий, передней поверхности голени, на ягодицах. Обратились к врачу-ревматологу, кардиологу, но диагноз ревматологической патологии не подтвердился.

Обращались к дерматологу, рекомендовано: местная терапия, «болтушки». На фоне терапии без динамики отправлены дерматологом на консультацию к гастроэнтерологу. Гастроэнтерологом заподозрен диагноз «герпетиформный дерматит Дюринга», проведен анализ крови на антитела к тканевой трансглутаминазе, выявлен положительный результат. В связи с этим рекомендована госпитализация в гастроэнтерологическое отделение городской детской клинической больницы имени Г.К. Филиппского.

Ранее к гастроэнтерологу обращались в 2015 г., поставлен диагноз «хронический гастрит».

Наследственный анамнез: отягощен по линии матери по гипертонической болезни.

Аллергологический анамнез не отягощен.

Объективно: состояние при поступлении средней степени тяжести, сознание ясное, положение активное, телосложение правильное, астенической конституции. Вес 51 кг, рост 171 см, индекс массы тела 17,4 кг/м². Кожные покровы бледно-розовые, подкожно-жировой слой развит умеренно, тургор тканей не снижен, периферические лимфоузлы не увеличены.

Видимые слизистые обычной окраски, сыпь полиморфная, разной степени цветения: герпетиформные пузырь-

ки, эрозированные пузырьки, заживающие под струпом, локализирующиеся на локтях, наружной поверхности предплечий, наружной поверхности голени, ягодицах, межлопаточной области.

Склеры белые. Костно-мышечная система без видимой грубой деформации. Носовое дыхание не затруднено.

Грудная клетка обычной формы, симметрична, нормостеническая. Перкуторно: с двух сторон ясный легочный звук. Аускультативно: дыхание везикулярное. Частота дыхательных движений 20 в мин.

Область сердца визуально не изменена. Перкуторно границы относительной сердечной тупости: в пределах возрастной нормы. Аускультативно: тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 84 в мин. Артериальное давление 119/67 мм рт. ст. Язык влажный, налета нет.

Живот правильной формы, не вздут, при пальпации мягкий во всех отделах, болезненный в эпигастриальной области. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Мочеиспускание контролирует, свободное. Стул регулярный, 4-й тип по Бристольской шкале.

По данным лабораторного обследования: на момент поступления у ребенка в общем анализе крови отмечался лейкоцитоз ($13,1 \times 10^9/\text{л}$) с ядерным сдвигом формулы влево; в биохимическом анализе крови повышенная активность лактатдегидрогеназы (337,4 ед/л); в общем анализе мочи олигурия (90 мл/сут), протеинурия (0,2 г/л); в копрограмме амилорея (крахмал внеклеточный ++), растительная клетчатка непереваренная (+), переваренная (++), креаторея (мышечные волокна непереваренные +), каловый детрит (+++).

Аутоантитела с целью диагностики целиакии: антитела к деамидированным пептидам глиадина IgG 38,27 RU/ml, антитела к рекомбинантной тканевой трансглутаминазе 2 IgA 52,73 RU/ml.

В ходе диагностического поиска проведены следующие обследования.

Ультразвуковое исследование брюшной полости с функциональной нагрузкой: контурная деформация желчного пузыря. Показатель двигательной функции 0,93. Дискинезия желчного пузыря по гипокинетическому типу.

Эзофагогастродуоденоскопия: *Helicobacter pylori* ассоциированный поверхностный гастродуоденит. Дуоденогастральный рефлюкс.

● **Рисунок.** Вид кожи при герпетиформном дерматите Дюринга

● **Figure.** Skin view in Dühring's dermatitis herpetiformis



а) сыпь на локтях и наружной поверхности предплечий, б) сыпь на наружной поверхности голени, в) сыпь на ягодицах.

Консультации специалистов: рекомендована консультация генетика – HLA-типирование аллелей предрасположенности к целиакии.

Диагноз клинический: основной – герпетиформный дерматит Дюринга, осложнения – нарушение всасывания на фоне целиакии; сопутствующий – хронический *Helicobacter pylori* ассоциированный поверхностный гастродуоденит, стадия обострения, дуодено-гастральный рефлюкс.

Рекомендации: строгая пожизненная безглютеновая диета, контроль уровня анти-ТТГ антител, наблюдение педиатра, гастроэнтеролога по месту жительства, аквадетрим 2000 МЕ (4 капли / 4 таблетки в день), вне зависимости от приема пищи постоянно.

Выводы. Таким образом, в наблюдаемом нами случае диагноз «герпетиформный дерматит Дюринга» был верифицирован на основании типичных клинических данных, подтвержден лабораторными методами исследования.

Ведущими синдромами являлись зуд, полиморфная сыпь разной степени цветения (герпетиформные пузырьки, эрозированные пузырьки, заживающие под струпом), локализуемая на локтях, наружной поверхности предплечий, наружной поверхности голеней, ягодицах, межлопаточной области, наличие антител к тканевой трансглутаминазе, характерные изменения копрограммы вследствие нарушения всасывания.

ЛЕЧЕНИЕ ГЕРПЕТИФОРМНОГО ДЕРМАТИТА

Поскольку герпетиформный дерматит является специфическим кожным проявлением целиакии, по крайней мере, у лиц, проживающих на Кавказе, всем пациентам требуется безглютеновая диета [48]. Хотя некоторые авторы предположили, что у ряда пациентов герпетиформный дерматит может перейти в ремиссию и, следовательно, безглютеновая диета может быть прекращена [49], другие исследования показали, что герпетиформный дерматит связан с повышенным риском сопутствующих заболеваний, таких как неходжкинские лимфомы [50]. Следовательно, поскольку безглютеновая диета при герпетиформном дерматите является способом профилактики осложнений, а не просто симптоматическим лечением поражений кожи, ее необходимо соблюдать на протяжении всей жизни [42].

Безглютеновая диета требует строгого контроля всех потребляемых продуктов, она отнимает много времени и социально ограничивает, а ее соблюдение пациентом зависит от различных индивидуальных и экологических факторов, при этом у взрослых пациентов с целиакией колеблется от 36 до 96%. Пациенты с герпетиформным дерматитом, по-видимому, лучше соблюдают безглютеновую диету с общей приверженностью 98%. Однако поскольку содержание так называемого скрытого глютена возможно даже в предполагаемой безглютеновой пище, мониторинг питания рекомендуется для пациентов как с целиакией, так и с герпетиформным дерматитом.

В соответствии с ограничениями безглютеновой диеты, о которых сообщалось выше, в настоящее время исследуются новые подходы к лечению пациентов с цели-

акией и герпетиформным дерматитом. Такие новые методы лечения основаны на блокировании на разных этапах патогенного процесса, происходящего при чувствительных к глютену расстройствах [51].

Например, снижение иммуногенности глютена за счет производства генетически модифицированных зерен может привести к уменьшению числа пациентов, способных вырабатывать аутоиммунитет к глиадин-тканевым TG-комплексам. РНК-интерференция (РНК – рибонуклеиновая кислота) является еще одним способом, который может быть применен для снижения токсичности глютена. Кроме того, воздействие глютена может быть уменьшено с помощью некоторых связующих веществ, которые позволяют его секвестрировать в просвете кишечника, или путем гидролиза пептидов глютена, устойчивых к протеолизу в физиологических условиях с использованием перорально вводимых глутеназ.

Наконец, воздействие иммуногенных пептидов можно предотвратить, изменив проницаемость кишечника; в связи с этим блокада белка зонулина, регулирующего эпителиальный транзит молекул, с такими ингибиторами, как ларазотид, как оказалось, смягчает симптомы у пациентов с целиакией [52].

Другие способы, которые могут быть нацелены на пациентов с целиакией, связаны с активацией иммунного ответа. Ингибирование активности tTG, блокирование HLA-DQ2 аналогами глютеиновых пептидов или индукция иммунной толерантности с использованием специфических эпитопов глютена изучаются или тестируются у пациентов с целиакией [53].

Все подходы, о которых сообщалось выше, разрабатываются для пациентов с целиакией, но поскольку они ориентированы на предотвращение сенсибилизации к глютену или восстановление толерантности к нему, они могут быть эффективны и для пациентов с герпетиформным дерматитом.

Последний, однако, характеризуется некоторыми специфическими нюансами, которые отличаются от проблем, связанных с целиакией. В то время как кишечные симптомы обычно проходят через несколько недель, кожные проявления могут длиться месяцы или даже годы после введения безглютеновой диеты. Поэтому в большинстве случаев пациентам с герпетиформным дерматитом наряду с диетой требуется фармакологическое лечение для того, чтобы контролировать зуд, а также кожную сыпь [54].

В качестве медикаментозной терапии герпетиформного дерматита применяется препарат дапсон, который оказывает влияние на иммунную систему и обладает анальгезирующим и противовоспалительным свойством [55].

Несмотря на отсутствие рандомизированных контролируемых исследований, дапсон считается препаратом первой линии для лечения герпетиформного дерматита на протяжении более 70 лет. Обычно для ликвидации кожной сыпи достаточно дозировки от 50 до 100 мг в день, при которой побочные эффекты редки. Однако гемолитическая анемия и метгемоглобинемия, которые являются дозозависимыми побочными эффектами, могут

наблюдаться у некоторых пациентов. В результате все пациенты, принимающие препарат, должны часто проверять уровни гемоглобина и ретикулоцитов. Пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы лечение дапсоном противопоказано [44].

Также было показано, что местный 5%-й гель дапсон эффективен в качестве вспомогательного метода лечения герпетиформного дерматита, которое адекватно не обеспечивается безглютеновой диетой или пероральным введением дапсона. По сравнению с пероральным аналогом местное применение дапсона демонстрирует более низкую частоту побочных эффектов и может безопасно назначаться пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [56].

Возможными альтернативами дапсону являются так называемые сульфаниламиды, включающие сульфасалазин, сульфапиридин и сульфаметоксипиридазин, которые потенциально могут вызывать гемолитическую анемию и расстройство желудочно-кишечного тракта, но требуют менее строгого контроля, чем дапсон. Кроме того, было высказано предположение, что комбинированная терапия дапсоном и сульфасалазином может быть эффективной у пациентов, которые не переносят увеличение доз при монотерапии дапсоном [44].

Было также предложено несколько других фармакологических методов лечения герпетиформного дерматита. Существуют отчеты о случаях, показывающие, что циклоспорин А, азатиоприн, колхицин, гепарин, тетрациклины, никотинамид и микофенолат могут контролировать острую сыпь у пациентов с герпетиформным дерматитом. Некоторые авторы предположили, что колхицин может быть использован в качестве препарата второго выбора после дапсона из-за его антинейтрофильной и антитромботической активности, поскольку сообщалось, что герпетиформный дерматит связан со снижением фибринолитического потенциала.

Помимо этих «старых» препаратов, биологические препараты могут стать следующим шагом в фармакологическом лечении герпетиформного дерматита. Так, было доказано, что ритуксимаб эффективен у пациентов, резистентных к безглютеновой диете, дапсону, сульфасалазину и обычным иммунодепрессивным агентам, таким как азатиоприн, и был предложен в качестве жизнеспособного варианта лечения неподдающегося терапии герпетиформного дерматита [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Герпетиформный дерматит является аутоиммунным буллезным кожным заболеванием, связанным с хронической, обычно бессимптомной, аутоиммунной энтеропатией, которая возникает у генетически восприимчивых лиц в присутствии белков глютена, потребляемых в обычных зерновых продуктах [58].

Одна из основных проблем герпетиформного дерматита по-прежнему представлена ошибочным диагнозом из-за его редкости, возрастающих атипичных клинических проявлений и возможного возникновения отложе-

ний IgA при кожных заболеваниях, не связанных с герпетиформным дерматитом. В ближайшем будущем проблема диагностики, как ожидается, даже увеличится из-за падения заболеваемости герпетиформным дерматитом. Это отражается в довольно длительной диагностической задержке, обнаруженной даже в районах с высокой распространенностью [6].

В последние годы в качестве нового объекта в спектре расстройств, связанных с глютенем, появилась нецелиакичная гиперчувствительность к глютену. Сходство как в клинических, так и в иммунопатологических результатах может усилить диагностическую задачу и иметь важные терапевтические последствия. Фактически хотя безглютеновая диета является первой линией лечения как герпетиформного дерматита, так и нецелиакичной гиперчувствительности к глютену, пациенты с герпетиформным дерматитом должны тщательно отслеживаться на предмет соблюдения диеты, дефицита питательных веществ и потенциальных осложнений [36].

Последние достижения в расшифровке патогенеза герпетиформного дерматита проложили путь для разработки новых методов лечения, которые будут использоваться во временное окно между началом безглютеновой диеты и полным разрешением поражений кожи. Например, недавнее открытие повышенных сывороточных уровней IL-17 и IL-36 у пациентов с герпетиформным дерматитом подтвердило их возможную роль в активации нейтрофилов и NK-клеток, сделав их возможными мишенями для новых терапевтических стратегий. Кроме того, участие IL-31 в патогенезе заболевания предполагает связь между иммунной, нервной системами, а также зудом, и его применение является многообещающим в лечении таких пациентов [59].

Обнаружение зернистых отложений IgA в эпидермальном слое путем прямой иммунофлуоресценции кожи по периферии очага поражения представляет собой наиболее специфический диагностический инструмент. Кроме того, оценка титров аутоантител сыворотки против эпидермальной трансглутаминазы (eTG) – предполагаемого аутоантигена герпетиформного дерматита также может служить ключом к диагнозу [4].

Следовательно, герпетиформный дерматит – заболевание, для которого характерны:

- 1) симметричные полиморфные поражения, локализованные в типичных областях, таких как разгибательные поверхности конечностей и крестцовая область;
- 2) преобладающий нейтрофильный инфильтрат в кожных сосочках при гистопатологии;
- 3) зернистые отложения IgA вдоль дермально-эпидермального соединения;
- 4) неизменная связь с целиакией и позитивный ответ на пожизненную безглютеновую диету [44].

Однако несмотря на растущие знания о болезни, некоторые вопросы еще предстоит прояснить. В частности, специфичность отложений IgA в коже по периферии очага поражения у пациентов с герпетиформным дерматитом может быть поставлена под сомнение, и диагностический алгоритм должен быть пересмотрен, принимая

также во внимание наличие в спектре расстройств, связанных с глютеном, нецелиакийную глютеночувствительность. В дальнейшем исследовании нуждаются патогенетическая роль и специфичность антител IgA против eTG, поскольку они могут встречаться и у пациентов без герпетиформного дерматита. Сохраняется дискуссионность в вопросе целесообразности пожизненного характера безглютеновой диеты, поскольку некоторые авторы предполагают, что она может быть прекращена в случаях ремиссии герпетиформного дерматита [60].

Несмотря на расширение наших представлений о возможных клинических вариантах патологических реакций на глютен, герпетиформный дерматит Дюринга

наряду с целиакией устойчиво занимает место в ряду аутоиммунных заболеваний, связь которых с употреблением в пищу злаков не подвергается сомнению. Дальнейшее повышение эффективности скрининга целиакии в группах генетического риска, а в последующем, возможно, и в общей популяции с переводом детей на безглютеновую диету, по-видимому, будет способствовать превенции манифестации герпетиформного дерматита, однако насколько эта точка зрения подтвердится, покажет время.



Поступила / Received 14.12.2021

Поступила после рецензирования / Revised 11.01.2022

Принята в печать / Accepted 15.01.2022

Список литературы / References

1. Карякина Л.А., Кукушкина К.С. Кожные маркеры целиакии. *Медицина: теория и практика*. 2019;4(1):114–119. Режим доступа: <http://ojs5.gpmu.org/index.php/med-theory-and-practice/article/view/454/456>.
2. Karyakina L.A., Kukushkina K.S. Skin markers of celiac disease. *Medicine: Theory and Practice*. 2019;4(1):114–119. (In Russ.) Available at: <http://ojs5.gpmu.org/index.php/med-theory-and-practice/article/view/454/456>.
3. Новиков Ю.А., Заславский Д.В., Правдина О.В., Зыкова Е.А., Липатникова А.С., Большакова Е.С. и др. Герпетиформный дерматит Дюринга в детской дерматологии: вопросы диагностики и лечения. *Педиатрия*. 2020;11(6):79–86. <https://doi.org/10.17816/PED11679-86>.
4. Novikov Yu.A., Zaslavskiy D.V., Pravdina O.V., Zyкова E.A., Lipatnikova A.S., Bolshakova E.S. et al. Düring's herpetiform dermatitis in pediatric dermatology: issues of diagnostics and treatment. *Pediatrician (St Petersburg)*. 2020;11(6):79–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PED11679-86>.
5. Бутов Ю.С., Скрипкин Ю.К., Иванов О.Л. (ред.). *Клиническая дерматовенерология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 896 с. Режим доступа: http://library.zsmu.edu.ua/cgi/irbis64r_14/fulltext/Dermatovenerologija/ButovJuS13_Dermat_Nacio_ruk.pdf.
6. Butov Yu.S., Skripkin Yu.K., Ivanov O.L. (eds.). *Clinical dermatovenerology: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 896 p. (In Russ.) Available at: http://library.zsmu.edu.ua/cgi/irbis64r_14/fulltext/Dermatovenerologija/ButovJuS13_Dermat_Nacio_ruk.pdf.
7. Antiga E., Maglie R., Quintarelli L., Verdelli A., Bonciani D., Bonciolini V., Caproni M. Dermatitis Herpetiformis: Novel Perspectives. *Front Immunol*. 2019;10:1290. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01290>.
8. Bolotin D., Petronic-Rosic V. Dermatitis herpetiformis. Part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(6):1017–1024. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.09.777>.
9. Salmi T.T., Hervonen K., Kautiainen H., Collin P., Reunala T. Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: a 40-year prospective study from Finland. *Br J Dermatol*. 2011;165(2):354–359. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10385.x>.
10. Zhang F., Yang B., Lin Y., Chen S., Zhou G., Wang G. et al. Dermatitis herpetiformis in China: a report of 22 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(7):903–907. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04204.x>.
11. Ohata C., Ishii N., Niizeki H., Shimomura Y., Furumura M., Inoko H. et al. Unique characteristics in Japanese dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol*. 2016;174(1):180–183. <https://doi.org/10.1111/bjd.13965>.
12. Ткаченко С.Б., Теплюк Н.П., Алленова А.С., Лепехова А.А. К вопросу о классификации буллезных дерматозов. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015;18(2):11–14. Режим доступа: <https://rjvsd.com/1560-9588/article/view/36927>.
13. Tkachenko S.B., Teplyuk N.P., Allenova A.S., Lepekhova A.A. On the classification of bullous dermatoses. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2015;18(2):11–14. (In Russ.) Available at: <https://rjvsd.com/1560-9588/article/view/36927>.
14. West J., Fleming K.M., Tata L.J., Card T.R., Crooks C.J. Incidence and prevalence of celiac disease and dermatitis herpetiformis in the UK over two decades: population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(5):757–768. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.55>.
15. Тлиш М.М., Кузнецова Т.Г., Наатыж Ж.Ю., Тикеева Р.М. Полиморбидность: взгляд на сочетанную патологию. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019;26(5):125–134. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-125-134>.
16. Tlish M.M., Kuznetsova T.G., Naatyzh Zh.Yu., Tikeeva R.M. Polymorbidity: a view on combined pathology. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019;26(5):125–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-125-134>.
17. Collin P., Salmi T.T., Hervonen K., Kaukinen K., Reunala T. Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease. *Ann Med*. 2017;49(1):23–31. <https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1222450>.
18. Свечникова Е.В., Маршани З.Б., Пюрвеева К.В. Клинический полиморфизм герпетиформного дерматита и atopического дерматита как заболеваний, ассоциированных с целиакией. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(1):61–64. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15013>.
19. Svechnikova E.V., Marshani Z.B., Pyurveeva K.V. Clinical polymorphism of dermatitis herpetiformis and atopic dermatitis, as diseases associated with celiac disease. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(1):61–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15013>.
20. Alshiekh S., Zhao L.P., Lernmark Å., Geraghty D.E., Nalwai Å.T., Agardh D. Different DRB1*03:01-DQB1*02:01 haplotypes confer different risk for celiac disease. *HLA*. 2017;90(2):95–101. <https://doi.org/10.1111/tan.13065>.
21. Black K.E., Murray J.A., David C.S. HLA-DQ determines the response to exogenous wheat proteins: a model of gluten sensitivity in transgenic knockout mice. *J Immunol*. 2002;169(10):5595–5600. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.10.5595>.
22. Kárpáti S., Sárdy M., Németh K., Mayer B., Smyth N., Paulsson M., Traupe H. Transglutaminases in autoimmune and inherited skin diseases: The phenomena of epitope spreading and functional compensation. *Exp Dermatol*. 2018;27(8):807–814. <https://doi.org/10.1111/exd.13449>.
23. Eckert R.L., Sturniolo M.T., Broome A.M., Ruse M., Rorke E.A. Transglutaminase function in epidermis. *J Invest Dermatol*. 2005;124(3):481–492. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23627.x>.
24. Jaskowski T.D., Hamblin T., Wilson A.R., Hill H.R., Book L.S., Meyer L.J. et al. IgA anti-epidermal transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis and pediatric celiac disease. *J Invest Dermatol*. 2009;129(11):2728–2730. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.142>.
25. Görög A., Németh K., Kolev K., Zsone J.J., Mayer B., Silló P. et al. Circulating Transglutaminase 3-Immunoglobulin A Immune Complexes in Dermatitis Herpetiformis. *J Invest Dermatol*. 2016;136(8):1729–1731. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.03.039>.
26. Graeber M., Baker B.S., Garioch J.J., Valdimarsson H., Leonard J.N., Fry L. The role of cytokines in the generation of skin lesions in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol*. 1993;129(5):530–532. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1993.tb00479.x>.
27. Bognár P., Görög A., Kárpáti S. High prevalence of cryofibrinogenemia in dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(3):517–518. <https://doi.org/10.1111/jdv.12913>.
28. Rabenhorst A., Hartmann K. Interleukin-31: a novel diagnostic marker of allergic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(4):423. <https://doi.org/10.1007/s11882-014-0423-y>.
29. Malek M., Gleń J., Rębała K., Kowalczyk A., Sobjanek M., Nowicki R. et al. IL-31 does not correlate to pruritus related to early stage cutaneous T-cell lymphomas but is involved in pathogenesis of the disease. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(3):283–288. <https://doi.org/10.2340/00015555-1958>.
30. Короткий Н.Г., Наринская Н.М., Бельмер С.В. Кожные проявления патологии органов пищеварения. *Лечащий врач*. 2014;(2):66. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/02/15435898>.
31. Korotkiy N.G., Narinskaya N.M., Belmer S.V. Cutaneous manifestations of the pathology of the digestive system. *Lechaschi Vrach*. 2014;(2):66. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/02/15435898>.
32. Zone J.J. Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl. 1):S87–S91. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.02.026>.
33. Reunala T., Salmi T.T., Hervonen K., Kaukinen K., Collin P. Dermatitis Herpetiformis: A Common Extraintestinal Manifestation of Coeliac Disease. *Nutrients*. 2018;10(5):602. <https://doi.org/10.3390/nu10050602>.
34. Позднякова О.Н., Немчинова О.Б., Соколовская А.В., Ерёмина Т.А., Осипенко М.Ф., Лыкова С.Г. и др. Внекишечные (дерматологические) проявления синдрома мальабсорбции и целиакии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(10):107–111. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-182-10-107-111>.

- Pozdnyakova O.N., Nemchaninova O.B., Sokolovskaya A.V., Eryomina T.A., Osipenko M.F., Lykova S.G. et al. Extraintestinal (dermatological) manifestations of malabsorption syndrome and celiac disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(10):107–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-182-10-107-111>.
28. Рувинская Г.Р., Силантьева Е.Н., Анохина А.В. Необходимость междисциплинарного подхода к диагностике и лечению изолированного поражения слизистой оболочки рта при герпетиформном дерматите Дюринга. *Российский стоматологический журнал*. 2020;24(2):99–103. <https://doi.org/10.17816/1728-2802-2020-24-2-99-103>.
 29. Ruvinskaya G.R., Silantjeva E.N., Anokhina A.V. The need for a multidisciplinary approach to the diagnosis and treatment procedures of isolated lesions of the oral mucosa in dermatitis herpetiformis Duhring. *Russian Journal of Dentistry*. 2020;24(2):99–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/1728-2802-2020-24-2-99-103>.
 30. Nicolas M.E., Krause P.K., Gibson L.E., Murray J.A. Dermatitis herpetiformis. *Int J Dermatol*. 2003;42(8):588–600. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2003.01804.x>.
 31. Mistry A., Mistry N. Persistent pruritic papulovesicles. Dermatitis herpetiformis. *Am Fam Physician*. 2014;90(6):407–408. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2014/0915/p407.html>.
 32. Hofmann S.C., Nashan D., Bruckner-Tuderman L. Petechiae on the fingertips as presenting symptom of dermatitis herpetiformis Duhring. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(6):732–733. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03200.x>.
 33. Kern M., Kim K.H., Johnson G., Hawkins S.D., Wong H.K. Dermatitis herpetiformis presenting as pseudovascularitis. *JAAD Case Rep*. 2017;3(5):444–447. <https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2017.06.033>.
 34. Saito M., Böer A., Ishiko A., Nishikawa T. Atypical dermatitis herpetiformis: a Japanese case that presented with initial lesions mimicking prurigo pigmentosa. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31(2):290–291. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2005.02009.x>.
 35. Колос Ю.В. Буллезный пемфигоид и герпетиформный дерматоз Дюринга: клиника, диагностика, лечение. *Реценз.* 2014;(5):88–97. Режим доступа: <https://www.bsmu.by/files/89b9f10fd79bf0abb9b6713d41093a5f>.
 36. Kolos Yu.V. Bullous pemphigoid and dermatitis herpetiformis Duhring: clinical picture, diagnosis, treatment. *Recipe*. 2014;(5):88–97. (In Russ.) Available at: <https://www.bsmu.by/files/89b9f10fd79bf0abb9b6713d41093a5f>.
 37. Теплюк Н.П., Белоусова Т.А., Грабовская О.В., Пятилова П.М., Алленова А.С. Линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015;18(1):40–45. <https://doi.org/10.17816/dv36957>.
 38. Teplyuk N.P., Belousova T.A., Grabovskaya O.V., Pyatlova P.M., Allenova A.S. Linear IgA-dependent bullous dermatosis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2015;18(1):40–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/dv36957>.
 39. Faina V., Paolino G., Bavastrelli M., Calvieri S., Grieco T. Classification of cutaneous manifestations in patients with nonceliac gluten sensitivity and wheat allergy. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(2):469–472. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.12.013>.
 40. Катина М.А., Тихоновская И.В. Субэпидермальные буллезные дерматозы. Часть I. Герпетиформный дерматит Дюринга, линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2019;18(2):7–15. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2019.2.7>.
 41. Katina M.A., Tikhonovskaya I.V. Subepidermal bullous dermatoses. Part I. Dermatitis herpetiformis Duhring, linear IgA-dependent bullous dermatosis. *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2019;18(2):7–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2019.2.7>.
 42. Ziemer M., Pempler S., Simon J.C., Treudler R. Acantholytic variant of Duhring's disease. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14(2):186–188. <https://doi.org/10.1111/ddg.12746>.
 43. Hashimoto T., Tsuruta D., Yasukochi A., Imanishi H., Sekine H., Fujita T. et al. Granular C3 Dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(6):748–753. <https://doi.org/10.2340/00015555-2379>.
 44. Bresler S.C., Granter S.R. Utility of direct immunofluorescence testing for IgA in patients with high and low clinical suspicion for dermatitis herpetiformis. *Am J Clin Pathol*. 2015;144(6):880–884. <https://doi.org/10.1309/AICPXS6OZK1HU>.
 45. Huber C., Trüeb R.M., French L.E., Hafner J. Negative direct immunofluorescence and nonspecific histology do not exclude the diagnosis of dermatitis herpetiformis Duhring. *Int J Dermatol*. 2013;52(2):248–249. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.04909.x>.
 46. Antiga E., Caproni M. The diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2015;8:257–265. <https://doi.org/10.2147/CCID.S69127>.
 47. Salmi T.T., Kurppa K., Hervonen K., Laurila K., Collin P., Huhtala H. et al. Serum transglutaminase 3 antibodies correlate with age at celiac disease diagnosis. *Dig Liver Dis*. 2016;48(6):632–637. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.03.003>.
 48. Caproni M., Antiga E., Melani L., Fabbri P. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(6):633–638. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03188.x>.
 49. Criado P.R., Criado R.F., Aoki V., Belda W.Jr, Halpern I., Landman G., Vasconcellos C. Dermatitis herpetiformis: relevance of the physical examination to diagnosis suspicion. *Can Fam Physician*. 2012;58(8):843–847. Available at: <https://www.cfp.ca/content/58/8/843.long>.
 50. Биткина О.А., Кривоногова П.Л., Мартусевич А.К., Пантелеева Г.А. Физико-химические параметры биологических жидкостей при герпетиформном дерматите Дюринга. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012;15(4):11–15. <https://doi.org/10.17816/dv42731>.
 51. Bitkina O.A., Krivonogova P.L., Martusevich A.K., Pantelieva G.A. Physicochemical parameters of biological fluids in dermatitis herpetiformis Duhring. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2012;15(4):11–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/dv42731>.
 52. Wacklin P., Kaukinen K., Tuovinen E., Collin P., Lindfors K., Partanen J. et al. The duodenal microbiota composition of adult celiac disease patients is associated with the clinical manifestation of the disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(5):934–941. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e31828029a9>.
 53. Опрятин Л.А. Целиакия у детей с патологией кожи: мультидисциплинарная проблема. *Российский педиатрический журнал*. 2020;23(6):407–408. Режим доступа: <https://www.medlit.ru/journalsview/pediatrics/view/journal/2020/issue-6/1129-celiakiya-u-detey-s-patologiy-kozhi-mul-tidisciplinarnaya-problema/>.
 54. Opryatyn L.A. Celiac disease in children with skin pathology: a multidisciplinary problem. *Current Pediatrics*. 2020;23(6):407–408. (In Russ.) Available at: <https://www.medlit.ru/journalsview/pediatrics/view/journal/2020/issue-6/1129-celiakiya-u-detey-s-patologiy-kozhi-mul-tidisciplinarnaya-problema/>.
 55. Paek S.Y., Steinberg S.M., Katz S.I. Remission in dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Arch Dermatol*. 2011;147(3):301–305. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2010.336>.
 56. Grainge M.J., West J., Solaymani-Dodaran M., Card T.R., Logan R.F. The long-term risk of malignancy following a diagnosis of coeliac disease or dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(6):730–739. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.04998.x>.
 57. Hervonen K., Salmi T.T., Ilus T., Paasikivi K., Vornanen M., Laurila K. et al. Dermatitis Herpetiformis Refractory to Gluten-free Dietary Treatment. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(1):82–86. <https://doi.org/10.2340/00015555-2184>.
 58. Makharia G.K. Current and emerging therapy for celiac disease. *Front Med (Lausanne)*. 2014;1:6. <https://doi.org/10.3389/fmed.2014.00006>.
 59. Daveson A.J.M., Ee H.C., Andrews J.M., King T., Goldstein K.E., Dzuris J.L. et al. Epitope-Specific Immunotherapy Targeting CD4-Positive T Cells in Celiac Disease: Safety, Pharmacokinetics, and Effects on Intestinal Histology and Plasma Cytokines with Escalating Dose Regimens of Nexx2 in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 1 Study. *EBioMedicine*. 2017;26:78–90. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.11.018>.
 60. Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф., Чикин В.В. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных дерматитом герпетиформным. М.; 2015. 13 с. Режим доступа: https://www.cniki.ru/docs/clinic_rec/boleznikozhi-i-pridatkov-kozhi/Dermatit-gerpetiformnyy.doc.
 61. Karamova A.E., Znamenskaya L.F., Chikin V.V. *Federal clinical guidelines for the management of patients with dermatitis herpetiformis*. Moscow; 2015. 13 p. (In Russ.) Available at: https://www.cniki.ru/docs/clinic_rec/boleznikozhi-i-pridatkov-kozhi/Dermatit-gerpetiformnyy.doc.
 62. Агафонова Е.Е., Буткалюк А.Е., Мельниченко О.О., Корсунская И.М. Подходы к терапии герпетиформного дерматита Дюринга. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;(2):38–41. Режим доступа: <https://umedpr.ru/upload/iblock/e4a/e4a76db0f999acdde1d5290f901cf237.pdf>.
 63. Agafonova E.E., Butkalyuk A.E., Melnichenko O.O., Korsunskaya I.M. Approaches to the therapy of dermatitis herpetiformis Duhring. *Effective Pharmacotherapy*. 2012;(2):38–41. (In Russ.) Available at: <https://umedpr.ru/upload/iblock/e4a/e4a76db0f999acdde1d5290f901cf237.pdf>.
 64. Burbidge T., Haber R.M. Topical Dapsone 5% Gel as an Effective Therapy in Dermatitis Herpetiformis. *J Cutan Med Surg*. 2016;20(6):600–601. <https://doi.org/10.1177/1203475416651053>.
 65. Albers L.N., Zone J.J., Stoff B.K., Feldman R.J. Rituximab Treatment for Recalcitrant Dermatitis Herpetiformis. *JAMA Dermatol*. 2017;(3):315–318. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.4676>.
 66. Невозинская З.А., Денисова Е.В., Сакания Л.Р., Гусева С.Д., Корсунская И.М. Герпетиформный дерматит Дюринга: в помощь практикующему врачу. *Consilium Medicum. Дерматология (Прил.)*. 2016;(1):16–17. Режим доступа: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2016/derma2016_prii/derma2016_1_prii/gerpetiformnyy-dermatit-dyuringa-v-pomoshch-praktikuyushchemu-vrachu/.
 67. Nevoinskaya Z.A., Denisova E.V., Sakaniia L.R., Guseva S.D., Korsunskaya I.M. Dermatitis herpetiformis Duhring: a guide for the practitioner. *Consilium Medicum. Dermatology (Suppl.)*. 2016;(1):16–17. (In Russ.) Available at: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2016/derma2016_prii/derma2016_1_prii/gerpetiformnyy-dermatit-dyuringa-v-pomoshch-praktikuyushchemu-vrachu/.
 68. Żebrowska A., Woźniacka K., Juczyńska K., Ociepa K., Waszykowska E., Szymczak I., Pawliczak R. Correlation between IL36α and IL17 and Activity of the Disease in Selected Autoimmune Blistering Diseases. *Mediators Inflamm*. 2017;8980534. <https://doi.org/10.1155/2017/8980534>.
 69. Leonard M.M., Sapone A., Catassi C., Fasano A. Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity: A Review. *JAMA*. 2017;318(7):647–656. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.9730>.

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

Курьянинова Виктория Александровна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; заведующая гастроэнтерологическим отделением, 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

Дмитриева Юлия Андреевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0668-7336>; jadmitrieva@mail.ru

Миронова Янина Дмитриевна, студентка педиатрического факультета, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0002-4250-8190>; ianina.mironova.2000@yandex.ru

Ягупова Анастасия Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии, 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; <https://orcid.org/0000-0002-3503-306X>; yagupova.anastasya@yandex.com

Долбня Светлана Викторовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач-пульмонолог, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-2056-153X>; svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Стоян Марина Валерьевна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии, 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; <https://orcid.org/0000-0002-7390-6204>; marina-stoyan@mail.ru

Кашникова Светлана Николаевна, к.м.н., ассистент кафедры поликлинической педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0002-8845-5872>; snkashnikova@gmail.com

Ивенская Татьяна Андреевна, ординатор кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0003-1265-3124>; ivenskaya.tatyana95@mail.ru

Черкасова Елизавета Андреевна, ординатор кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0001-5676-215X>; elisabetacherckasowa@yandex.ru

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

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; Head of the Gastroenterology Department, 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

Yulia A. Dmitrieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Head of the Speransky Department of Pediatrics with a Course of Outpatient Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0668-7336>; jadmitrieva@mail.ru

Yanina D. Mironova, Student of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4250-8190>; ianina.mironova.2000@yandex.ru

Anastasia V. Yagupova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Gastroenterologist, Filippskiy City Children's Clinical Hospital; 5, Ponomarev St., Stavropol, 355002, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3503-306X>; yagupova.anastasya@yandex.com

Svetlana V. Dolbnya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Pulmonologist, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2056-153X>; svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Marina V. Stoyan, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Gastroenterologist, Filippskiy City Children's Clinical Hospital; 5, Ponomarev St., Stavropol, 355002, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7390-6204>; marina-stoyan@mail.ru

Svetlana N. Kashnikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8845-5872>; snkashnikova@gmail.com

Tatyana A. Ivenskaya, Resident of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1265-3124>; ivenskaya.tatyana95@mail.ru

Elizaveta A. Cherkasova, Resident of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5676-215X>; elisabetacherckasowa@yandex.ru

Оперативное лечение кист костей у детей

А.А. Овечкина^{1✉}, asha83@yandex.ru, К.В. Жердев^{1,2}, О.Б. Челпаченко¹, Л.А. Семёнова¹, А.А. Петельгузов¹, И.В. Тимофеев¹, С.П. Яцык¹

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

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

Резюме

Введение. Кисты костей являются одними из самых распространенных опухолеподобных заболеваний костей детского возраста, которые наиболее часто встречаются в 1-й и 2-й декадах жизни ребенка. В мировом медицинском сообществе до сих пор нет единого мнения об оптимальных методах лечения кист костей.

Цель – оценить эффективность оперативного лечения аневризмальных кист костей (АКК) у детей с применением аллотрансплантатов биологического (животного и человеческого) происхождения.

Материалы и методы. В нейроортопедическом отделении с ортопедией Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей с 2007 по 2020 гг. находились на лечении 56 пациентов с АКК. 37 больным с аневризмальными костными кистами (из них 29 активных АКК, 8 неактивных АКК) было выполнено оперативное лечение. Наблюдение за больными осуществлялось от 12 мес. до 80 мес. В послеоперационном периоде обследование проводилось на сроках 3, 6, 12, 18 и 24 мес. и далее – раз в год, при этом оценивалось наличие/отсутствие рецидива заболевания (рентгенологически), сроки функционального восстановления оперированного сегмента, сроки рентгенологической перестройки трансплантата, также выполнялась оценка физической и эмоциональной составляющих качества жизни пациентов по опроснику PedsQL при поступлении и по прошествии 12 мес. с момента операции.

Результаты и обсуждение. Из 37 случаев оперативного лечения АКК с применением аллотрансплантатов биологического происхождения рецидив заболевания произошел у 7 больных (19%, пациенты с активными АКК), что потребовало проведения повторных оперативных вмешательств. Средний срок полной репарации костной ткани в очаге поражения составил от 9 мес. до 22 мес. (в среднем 14 мес.). Функциональное восстановление оперированных сегментов составило в среднем 10 мес. для верхних конечностей и 12 мес. для нижних конечностей.

Заключение. Применение аллотрансплантатов биологического происхождения эффективно в случае неактивных АКК. Эффективность пластики аллотрансплантатами биологического происхождения, вне зависимости от типа трансплантата, снижается при АКК, которые располагаются в непосредственной близости от зоны роста кости.

Ключевые слова: аневризмальная киста кости, внутрикостное давление, пункционное лечение, краевая резекция, костнозамещающие имплантаты, аллотрансплантаты, аллопластика

Для цитирования: Овечкина А.А., Жердев К.В., Челпаченко О.Б., Семёнова Л.А., Петельгузов А.А., Тимофеев И.В., Яцык С.П. Оперативное лечение кист костей у детей. *Медицинский совет.* 2022;16(1):312–318. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-312-318>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Surgical treatment of aneurysmal bone cysts

Anna A. Ovechkina^{1✉}, asha83@yandex.ru, Konstantin V. Zherdev^{1,2}, Oleg B. Chelpachenko¹, Ludmila A. Semenova¹, Alexandr A. Petelguzov¹, Igor V. Timofeev¹, Sergey P. Yatsyk¹

¹ National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119296, Russia

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

Abstract

Introduction. Bone cysts are one of the most common tumor-like bone diseases of childhood, most often occurring in the 1st and 2nd decade of life. According to the world medical literature, there is still no consensus on the best methods of treating bone cysts.

Aim – to evaluate the effectiveness of surgical treatment of aneurysmal bone cysts (ABC) in children with the use of allografts of biological (animal and human) origin.

Materials and methods. This study included 56 pediatric patients with ABC treated at The National Medical Research Center for Children's Health, Russia, Moscow. 37 patients with aneurysmal bone cysts (29 active ABC, 8 inactive ABC) underwent surgical treatment. Our follow-up period ranged from 12 months to 80 months. In the postoperative period, the examination was carried out at a period of 3, 6, 12, 18, 24 months and then once a year, while assessing: the presence/absence of the recurrence (radiologically), the timing of functional recovery of the operated segment, the timing of X-ray reconstruction of the graft, the assessment of physical and emotional components of the patients' quality of life were evaluated using the PedsQL questionnaire at admission and within 12 months from the date of surgery.

Results and discussion. In 37 cases of surgical treatment of ABC with the use of allografts of biological origin, the recurrence presented in 7 patients (19%) – these patients, who had an active ABC, required repeated surgical interventions. The average time

of complete bone repair in the lesion site ranged from 9 months to 22 months (14 months on average). Functional recovery of the operated segments was on average 10 months for the upper extremities and 12 months for the lower extremities.

Conclusion. The use of allografts of biological origin is effective in the case of inactive aneurysmal bone cysts. In case of active ABC the effectiveness of bone grafting with allografts of biological origin is reduced.

Keywords: aneurysmal bone cyst, intraosseous pressure, biopsy treatment, marginal resection, curettage, bone graft, allografts

For citation: Ovechkina A.A., Zherdev K.V., Chelpachenko O.B., Semenova L.A., Petelguzov A.A., Timofeev I.V., Yatsyk S.P. Surgical treatment of aneurysmal bone cysts. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(1):312–318. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-312-318>.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Кисты костей являются одними из самых распространенных опухолеподобных заболеваний костей детского возраста [1, 2]. Они наиболее часто встречаются в 1-й и 2-й декадах жизни ребенка, и, по мнению многих авторов, при раннем возникновении течение деструктивного процесса более агрессивно [1, 3–5]. Может быть поражена любая кость организма, но наиболее типичные локализации – это длинные кости, позвонки, пяточная кость и кости таза. Выделяют три самостоятельных формы костных кист: солитарные (СКК), аневризмальные (АКК) и солидный вариант аневризмальной кисты кости. Каждый вид костной кисты имеет отличительные рентгенологические, патоморфологические свойства и особенности клинической картины. Общей чертой всех кист костей является наличие очага деструкции костной ткани. При увеличении патологического очага происходит истончение кортикального слоя и повышается угроза патологического перелома пораженной кости [1–7].

В течении патологического процесса кисты кости выделяют три фазы:

1. Фаза остеолиза – киста активна, располагается в непосредственной близости от зоны роста, характеризуется высокой остеолитической активностью содержимого патологической полости и высокими цифрами внутрикостного давления (ВКД).

2. Фаза отграничения – активность кисты снижается, она постепенно отделяется от зоны роста прослойкой здоровой костной ткани, характеризуется некоторым снижением остеолитических процессов и ВКД, и появлением ободка остеосклероза по границам патологической полости.

3. Фаза репарации – киста неактивна, она располагается, как правило, в диафизе и характеризуется значительным снижением остеолитической активности содержимого полости кисты и показателей ВКД, а также преобладанием процессов репарации костной ткани и постепенным уменьшением очага поражения вплоть до полного его замещения костной тканью (репарация костной ткани).

Солитарные кисты костей при рентгенологическом исследовании представляют собой однородный очаг деструкции костной ткани. Кортикальный слой такой кисты может быть веретенообразно вздут, истончен, но непрерывен (исключение – наличие патологического

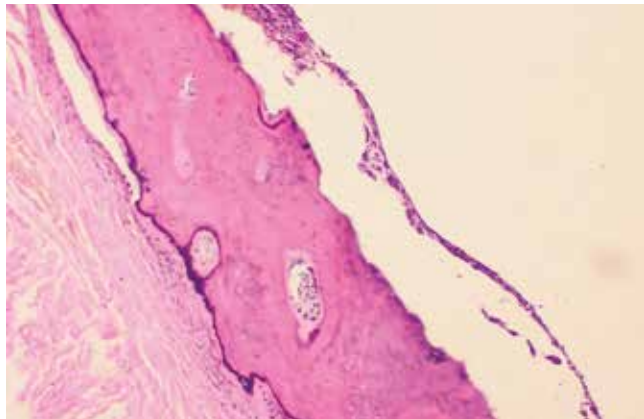
перелома). Реакции надкостницы и окружающих тканей не наблюдается. Клинические проявления такого типа кисты, как правило, не выражены. В 75% случаев первые симптомы обнаруживаются при возникновении патологического перелома пораженной кости или являются случайной рентгенологической находкой при проведении рентгенологического исследования по другим показаниям. При возникновении такого рода кист возможны невыраженные болевые ощущения неопределенного характера или случайно обнаруженное утолщение пораженной кости [8–10]. При морфологическом исследовании при помощи микроскопа отмечается, что стенка полости солитарной кисты кости представлена тонкой пластинкой кости любого типа строения (кортикальная, губчатая, компактная, пластинчатая и др.). Изнутри полость выстлана тонким слоем рыхлой волокнистой соединительной ткани (рис. 1). В этой ткани могут присутствовать многоядерные гигантоклеточные остеокласты, встречаются также отложения масс остеоида (рис. 2).

Аневризмальные кисты костей представляют собой очаг деконструкции костной ткани ячеистой структуры с веретенообразным вздутием пораженной кости, истончением и возможным частичным нарушением кортикального слоя. Клинически характерны жалобы на боль в пораженном сегменте, нарушение функции близлежащих суставов, местное усиление сосудистого рисунка кожи и локальная гипертермия [1, 2, 4, 5, 10].

Солидный вариант аневризмальной кисты кости (гигантоклеточная репаративная гранулема) представляет собой полость, заполненную тканевым компонентом, и характеризуется агрессивным течением деструктивного процесса в кости. За счет множества небольших полостей аневризмальная киста кости имеет ячеистый вид, напоминающий соты. В этих полостях можно обнаружить небольшое количество темно-вишневой жидкости или эластичные, гладкие, блестящие свертки крови вишневого цвета. Перегородки полостей мягко-эластичные или с костными включениями. При микроскопическом исследовании в полостях видны скопления эритроцитов. Стенки ячеек-полостей состоят из волокнистой соединительной ткани различной толщины: от тонких прослоек до обширных полей (рис. 3). В соединительной ткани присутствуют сосудистоподобные полости различного диаметра, в стенках которых можно обнаружить выстилку из эндотелиоци-

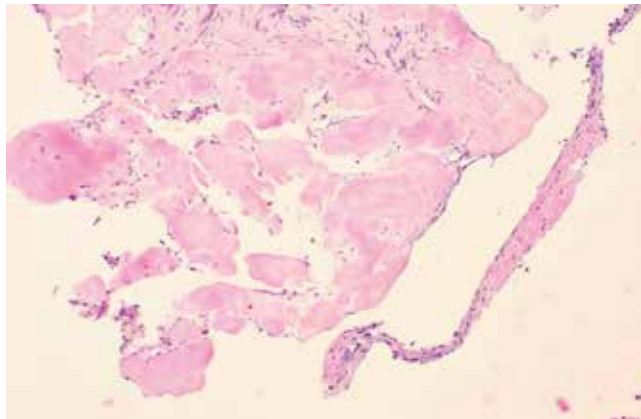
● **Рисунок 1.** Гистологический препарат. Киста кости. Стенка кисты – компактизированная костная пластинка, соединительно-тканная выстилка полости, гигантские многоядерные клетки. Окраска гематоксилином и эозином. X 100

● **Figure 1.** Histology slides. Bone cyst. The cyst wall – compacted bone plate, connective-tissue lining of the cavity, multinucleated giant cells. Hematoxylin and eosin staining. X 100



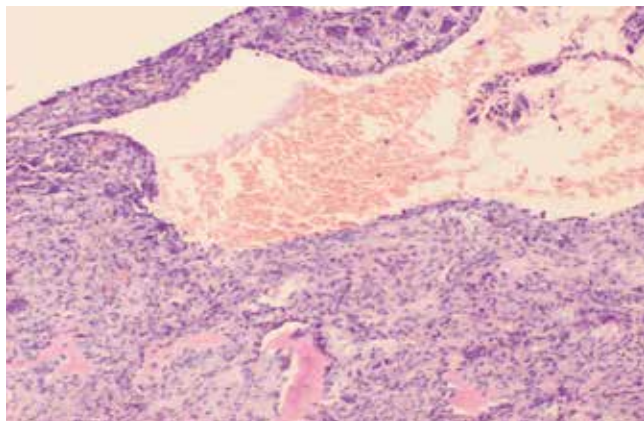
● **Рисунок 2.** Гистологический препарат. Киста кости. Соединительно-тканная выстилка полости кисты. Отложения масс остеоида. Окраска гематоксилином и эозином. X 200

● **Figure 2.** Histology slides. Bone cyst. Connective-tissue lining of the cyst cavity. Deposits of osteoid masses. Hematoxylin and eosin staining. X 200



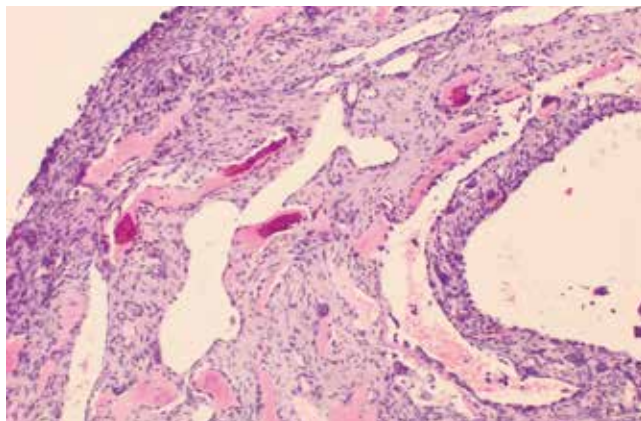
● **Рисунок 3.** Гистологический препарат. Аневризмальная киста кости: полости заполнены эритроцитами, присутствуют отложения остеоида, гигантские многоядерные клетки. Окраска гематоксилином и эозином. X 200

● **Figure 3.** Histology slides. Aneurysmal bone cyst: the cavities are filled with erythrocytes, there are deposits of osteoid, giant multinucleated cells. Hematoxylin and eosin staining. X 200



● **Рисунок 4.** Гистологический препарат. Аневризмальная киста кости: полости разноразмерные, видны отложения масс остеоида, новообразованные костные балки. Окраска гематоксилином и эозином. X 100

● **Figure 4.** Histology slides. Aneurysmal bone cyst: cavities of differing sizes, deposits of osteoid masses, newly formed bone rods are seen. Hematoxylin and eosin staining. X 100



топодобных клеток. Обязательным компонентом аневризмальных кист являются многоядерные гигантские клетки (единичные или множественное скопление), которые могут имитировать гигантоклеточную опухоль. В стенках кисты присутствует остеоид, могут встречаться новообразованные костные балочки и балки (рис. 4). Иногда в стенках аневризмальной кисты возможно обнаружить островки гиалиновой хрящевой ткани. Кроме этого, может присутствовать воспалительная реакция.

На данный момент существует два основных способа лечения кист костей у детей: пункционный метод, основанный на введении в полость веществ, способствующих уменьшению литических процессов в очаге поражения, снижению ВКД [4, 7, 11] и стимуляции регенерации костной ткани; и хирургическое лечение, включающее в себя

краевую резекцию пораженной кости, удаление оболочек кисты и аллопластику с применением различных видов костнозамещающих имплантатов [4, 12–14].

В мировом медицинском сообществе до сих пор нет единого мнения об оптимальных методах лечения кист костей. Одни авторы склоняются к выжидательной тактике в надежде на саморепарацию после перенесенных патологических переломов, другие же предлагают операции в радикальном объеме, вплоть до сегментарной резекции пораженной кости [1, 15, 16]. В настоящее время самыми распространенными методами лечения являются лечебно-диагностическая пункция (ЛДП) и краевая резекция кости с удалением патологической ткани до здоровой кости и с аллопластикой образовавшейся полости. Зарубежные авторы при проведении лечебной пункции рекомендуют

введение в полость кисты полидоканола, глюкокортико-стероидов, кальцитонина [13, 14, 17], нативного костного мозга, нативной плазмы, обогащенной тромбоцитами, доксициклина [11, 18, 19]. Российские ортопеды более склонны к промыванию полости аминокапроновой кислотой и введению поливалентных ингибиторов протеиназ (апротинина) для уменьшения литических процессов в очаге поражения [1, 4, 7]. Также описан опыт системного применения деносумаба при лечении аневризальных кист костей сложной локализации [20, 21]. Целью каждого метода является подавление патологического процесса и стимуляция регенерации костной ткани в патологическом очаге. Каждый метод направлен на определенный патогенетический фактор (блокада интерлейкинов, местный гемостаз, блокада протеиназ, стимуляция местного процесса костеобразования и т.д.).

Цель работы – оценить эффективность оперативного лечения аневризальных кист костей у детей с применением аллотрансплантатов биологического (животного и человеческого) происхождения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В нейроортопедическом отделении с ортопедией Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей с 2007 по 2020 г. находились на лечении 56 пациентов с аневризальными костными кистами. Средний возраст больных составил 9,6 года $\pm$ 3 года. Поражение костей верхних конечностей наблюдалось у 21 больного (37,5%), нижних конечностей – у 29 человек (52%), в т.ч. заболевание пяточной кости было диагностировано у 8 пациентов, в других локализациях кисты были обнаружены у 6 больных (10,5%), из них кости таза были поражены у 5 пациентов, ребер – у 1 больного. Распределение пациентов по полу было следующим: прошли лечение 21 девочка и 35 мальчиков. Всем больным было выполнено комплексное клинично-лабораторное обследование, включая интраоперационное измерение внутрикостного давления (ВКД), рентгенографическое исследование пораженного сегмента и проведение КТ-исследования по показаниям. Все диагнозы были подтверждены морфологическими исследованиями. Активные аневризальные костные кисты были выявлены у 48 пациентов, неактивные – у 8 больных.

Сроки нашего наблюдения составили от 12 мес. до 80 мес. В раннем послеоперационном периоде контрольные рентгенограммы проводились на 2–3 сутки после операции, далее осуществлялось динамическое наблюдение и выполнение контрольных рентгенографий на сроках 3, 6, 12, 18, 24 мес. и далее – раз в год.

37 больным с аневризальными костными кистами (из них 29 активных АКК, 8 неактивных АКК) было выполнено оперативное лечение в следующем объеме: проведена краевая резекция, удаление патологической ткани, аллопластика полости аллотрансплантатами биологического (животного и человеческого) происхождения. При повышении ВКД в полости аневризальной кисты кости более 350 мм вод. ст. киста расценивалась как активная. Поскольку проведение открытого оперативного вмешательства

● **Таблица 1.** Характеристика перестройки трансплантата по шкале И.А. Касымова

● **Table 1.** Characteristics of graft reconstruction according to I.A. Kasymova scale

	Баллы
1. Контуры трансплантата:	
а) отсутствие контура (переход костных балок)	5
б) нечеткие контуры	3
в) четкие контуры	1
2. Структура трансплантата:	
а) регенерация очага с перестройкой трансплантата	5
б) неравномерная, с участками перестройки	3
в) равномерно плотная	1

на активных аневризальных кистах костей значительно повышает риск рецидива заболевания [1, 7], в данных случаях нами проводилась серия ЛДП с введением в полость кисты ингибиторов протеаз (апротинин). Целью операции было снижение ВКД минимум в 2 раза. В 20 случаях для снижения внутрикостного давления мы применяли селективную эмболизацию питающих сосудов. После этого выполнялось оперативное лечение в объеме краевой резекции кости, удаление патологической ткани и аллопластика образовавшейся полости костнозамещающими материалами. Удаление патологической ткани и обработка полости кисты при ее расположении в непосредственной близости от зоны роста производились очень аккуратно под интраоперационным рентген-контролем для исключения повреждения ростковой пластинки и дальнейшей деформации пораженной конечности.

Для лечения 8 пациентов с неактивными аневризальными кистами костей выжидательная тактика не применялась: сразу после постановки диагноза (после первой ЛДП) проводилась краевая резекция с аллопластикой кортикальными или губчатыми трансплантатами в зависимости от локализации и объема поражения.

В послеоперационном периоде обследование проводилось на сроке 3, 6, 12, 18 и 24 мес. и далее – раз в год, при этом оценивались наличие/отсутствие рецидива заболевания (рентгенологически), сроки функционального восстановления оперированного сегмента, сроки рентгенологической перестройки трансплантата. Проводилась оценка физической и эмоциональной составляющих качества жизни пациентов по опроснику PedsQL при поступлении и по прошествии 12 мес. с момента операции.

Рентгенологическая перестройка трансплантатов оценивалась нами по шкале, предложенной И.А. Касымовым в 2000 г.¹, в контрольные сроки (3, 6, 12 и 18 мес.).

Оценка качества жизни пациентов по опроснику PedsQL Generic Core проводилась с использованием 1-го и 2-го модулей опросника (физическое и эмоциональное здоровье).

¹ Касымов И.А. Костно-пластические оперативные вмешательства у детей с костной патологией: автореф. дис... д-ра мед. наук. Москва; 2000

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 37 случаях (из них 8 неактивных АКК и 29 активных АКК) открытое оперативное лечение выполнялось с применением аллотрансплантатов биологического (животного и человеческого) происхождения. Рецидив заболевания в данной группе пациентов произошел у 7 больных (19%): все пациенты с активными АКК потребовали проведения повторных оперативных вмешательств. Из 8 пациентов с неактивными АКК в 1 случае отмечалась остаточная полость размером до $\frac{1}{4}$ поперечника кости, не потребовавшая проведения повторной операции.

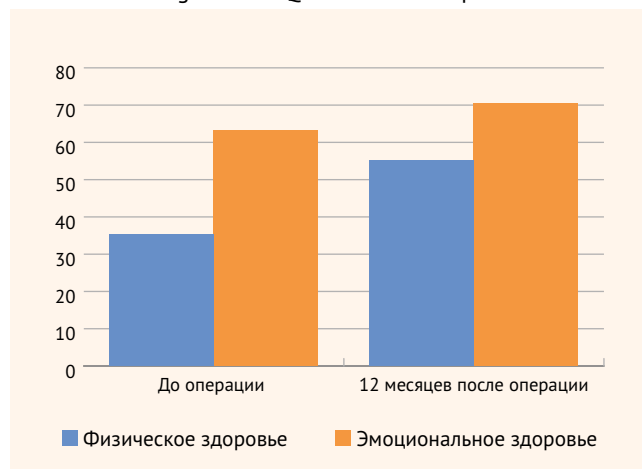
Средний срок полной репарации костной ткани в очаге поражения составил от 9 мес. до 22 мес. (в среднем 14 мес.). Функциональное восстановление оперированных сегментов составило в среднем 10 мес. для верхних конечностей и 12 мес. для нижних конечностей. Средние значения индекса перестройки трансплантата на сроке 3 мес. составляли 3,2, на сроке 6 мес. – 7,2, на сроке 12 мес. – 9,2, на сроке 18 мес. – 10.

Оценка физической и эмоциональной составляющих качества жизни пациентов выполнялась при поступлении и на сроке 12 мес. с момента операции по опроснику PedsQL Generic Core. Результаты представлены на диаграмме (рис. 5).

Аневризмальные кисты костей имеют более агрессивное течение и большую склонность к рецидиву заболевания, чем солитарные кисты [1, 5, 10], поэтому применение выжидательной тактики и малоинвазивное оперативное лечение мы не считаем методом выбора для лечения данной патологии. Оптимальным методом лечения аневризмальных кист кости, по нашему мнению, является проведение оперативного лечения в объеме краевой резекции кости с последующим удалением патологической ткани и аллопластикой образовавшейся полости костнозамещающими материалами. По сравнению с выжидательной малоинвазивной тактикой данный способ позволяет сократить сроки течения патологического процесса, ускорить темпы восстановления структуры костной ткани в зоне поражения и функционального восстановления пораженного сегмента.

● **Рисунок 5.** Результаты оценки физического и эмоционального здоровья по опроснику PedsQL Generic Core

● **Figure 5.** Results of the physical and emotional health assessment using the PedsQL Generic Core questionnaire



Проведение лечебно-диагностических пункций (ЛДП) для постановки диагноза и снижения активности процесса в полости кисты выполнялось в качестве подготовительного этапа к проведению открытого оперативного вмешательства. Несмотря на подготовительное лечение, направленное на снижение ВКД, рецидив заболевания в данной группе пациентов произошел у 7 больных (19%). Во всех случаях это были пациенты с активными аневризмальными кистами костей, которые располагались в непосредственной близости от зоны роста, поэтому пункционное снижение ВКД представлялось затруднительным. У детей с неактивными аневризмальными кистами костей не было отмечено рецидивов заболевания, которые могли бы потребовать повторных операций.

Аллотрансплантаты биологического (животного и человеческого) происхождения обладают остеиндуктивными и остеоиндуктивными свойствами, высокими остеointegrативными характеристиками [22–25], и, в зависимости от формы препарата (губчатые, кортикальные, кортикально-губчатые), имеют различные прочностные свойства и сроки перестройки. При оценке рентгенологической перестройки трансплантатов по шкале, предложенной И.А. Касымовым, полная остеоинтеграция трансплантатов отмечалась по истечении 12–18 мес. (рис. 6).

При использовании кортикальных трансплантатов перестройка была более длительной, по сравнению с губчатыми трансплантатами, и в среднем составила 17 мес. (в губчатых костях – 12 мес.). Преимуществом использования кортикальных трансплантатов при проведении пластики дефекта сегмента, несущего осевую нагрузку, были выраженные армирующие свойства.

Функциональное восстановление оперированных сегментов составило в среднем 10 мес. для верхних конечностей и 12 мес. для нижних конечностей, при этом наличие рецидива заболевания продлевало срок функционального восстановления в среднем на 6 мес.

Было отмечено значительное улучшение показателей физического и эмоционального здоровья, по данным опросника PedsQL, на сроке 12 мес. после операции ($p < 0,05$).

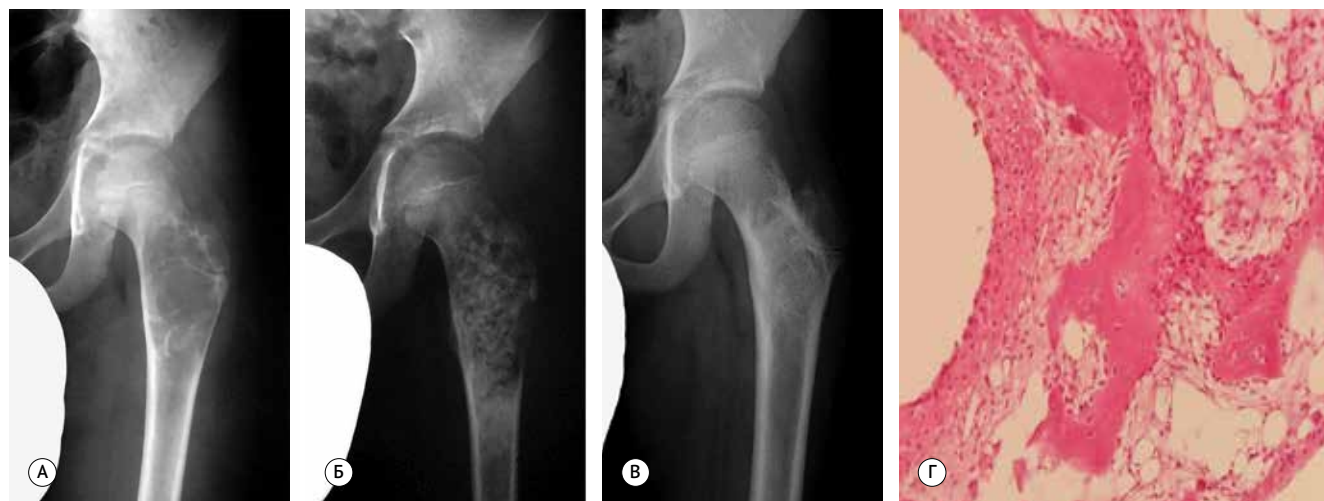
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение сегментарных резекций патологически измененного участка кости при кистах костей исключает риск рецидива заболевания, но является калечащей операцией (особенно при обширных поражениях), и, по нашему мнению, не должно применяться при современных возможностях медицины.

Проведение краевых резекций кости должно проводиться при наличии объемных дефектов костной ткани и только после снижения интенсивности литических процессов, что увеличивает успешность проводимого открытого хирургического вмешательства. При проведении операций на теряющих активность кистах костей, которые по данным рентгенологических методов исследований «отделены» от ростковой зоны относительно тонкой прослойкой здоровой костной ткани, должно проводиться крайне аккуратное удаление оболочек кисты кости

● **Рисунок 6.** Рентгенограммы пациента А., 8 лет, диагноз: неактивная аневризальная киста проксимального отдела левой бедренной кости

● **Figure 6.** X-rays of 8-year-old patient A. with diagnosis: an inactive aneurysmal cyst in the left proximal femur



А. До операции (очаг деструкции костной ткани в межвертельной области отделен от ростковой зоны прослойкой здоровой кости)

Б. После операции (выполнена краевая резекции проксимального отдела бедренной кости и аллопластика дефекта кортикальными чипсами)

В. Через 18 мес. после операции (полная перестройка трансплантата, восстановление структуры костной ткани)

Г. Морфологическое подтверждение диагноза. Гистологический препарат. Аневризальная киста бедренной кости. Костные балочки в стенке кисты. Окраска гематоксилином и эозином. X 200

с проведением интраоперационного рентген-контроля для исключения повреждения ростковой зоны.

Применение аллотрансплантатов биологического происхождения эффективно в случае неактивных аневризальных кист костей. При пластике дефекта сегмента, несущего осевую нагрузку, целесообразно применять кортикальные и кортикально-губчатые трансплантаты, обладающие более выраженными прочностными характеристиками. Эффективность пластики

аллотрансплантатами биологического происхождения, вне зависимости от типа трансплантата, снижается при активных аневризальных кистах, которые располагаются в непосредственной близости от зоны роста кости и плохо поддаются пункционному лечению (медленное снижение ВКД в результате пункций и введения аprotинина).

Поступила / Received 20.10.2021
Поступила после рецензирования / Revised 20.12.2021
Принята в печать / Accepted 23.01.2022

Список литературы / References

1. Бережный А.П. Кисты костей у детей и подростков (клиника, диагностика и лечение). М.: ЦИТО; 1985. Bereznyy A.P. Bone cysts in child and adolescence (clinic, diagnosis and treatment). Moscow: CITO; 1985. (In Russ.).
2. Волков М.В. Болезни костей у детей. М.; 1985. Volkov M.V. Bone diseases in children. Moscow; 1985. (In Russ.).
3. Семенова Л.А., Малахов О.А., Жердев К.В. Аневризальная киста кости у детей. *Архив патологии*. 2010;72(4):55–58. Semenova L.A., Malahov O.A., Zherdev K.V. Aneurysmal bone cyst in children. *Arkhiv Patologii*. 2010;72(4):55–58. (In Russ.).
4. Малахов О.А., Жердев К.В., Семенова Л.А. Диагностика и лечение аневризальных кист костей у детей и подростков. *Российский педиатрический журнал*. 2009;5(4):48–51. Malahov O.A., Zherdev K.V., Semenova L.A. Diagnosis and treatment aneurysmal bone cysts in children and adolescents. *Current Pediatrics*. 2009;5(4):48–51. (In Russ.).
5. Muratori F., Mondanelli N., Rizzo A.R., Beltrami G., Giannotti S., Capanna R., Campanacci D.A. Aneurysmal Bone Cyst: a Review of Management. *Surg Technol Int*. 2019;35:325–335. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31476792/>.
6. Жилицын Е.В., Чугуй Е.В., Воропаев В.Н., Илюшенко Ю.К. Наш клинический опыт лечения детей с костными кистами при возникновении патологического перелома. *Травма*. 2009;10(1):63–66. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/20091>. Zhilitsyn E.V., Chuguy E.V., Voropaev V.N. Our clinical experience in the treatment of children with bone cysts in the event of a pathological fracture. *Trauma*. 2009;10(1):63–66. (In Russ.). Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/20091>.
7. Шевцов В.И., Митрофанов А.И., Борзунов Д.Ю. Комплексный подход к лечению костных кист. *Травматология и ортопедия России*. 2007;1(43):59–62. Режим доступа: https://www.researchgate.net/profile/Dmitry-Borzunov/publication/284169047_Comprehensive_approach_to_the_treatment_of_osteocystoma/links/564da41708aefe619b0e05f1/Comprehensive-approach-to-the-treatment-of-osteocystoma.pdf. Shevtsov V.I., Mitrofanov A.I., Borzunov D.Yu. a comprehensive approach to the treatment of bone cysts. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2007;1(43):59–62. (In Russ.) Available at: https://www.researchgate.net/profile/Dmitry-Borzunov/publication/284169047_Comprehensive_approach_to_the_treatment_of_osteocystoma/links/564da41708aefe619b0e05f1/Comprehensive-approach-to-the-treatment-of-osteocystoma.pdf.
8. Жердев К.В., Овечкина А.А., Челпаченко О.Б., Малахов О.А., Анисимов М.В., Морев С.Ю., Семенова Л.А. Алгоритм диагностики и лечения солитарных кист костей у детей. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2013;5(3):34–37. Zherdev K.V., Ovechkina A.A., Chelpachenko O.B., Malahov O.A., Anisimov M.V., Morev S.Yu., Semenova L.A. Algorithm for diagnosis and treatment of solitary bone cysts in children. *Pediatric Diagnostics*. 2013;5(3):34–37. (In Russ.).
9. Поздеев А.П., Белоусова Е.А. Солитарные кисты у детей. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2017;5(2):65–74. <https://doi.org/10.17816/PTORS5265-74>. Pozdeev A.P., Belousova E.A. Simple bone cysts. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2017;5(2):65–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PTORS5265-74>.
10. Mascard E., Gomez-Brouchet A., Lambot K. Bone cysts: unicameral and aneurysmal bone cyst. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2015;101(1 Suppl):S119–S127. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2014.06.031>.
11. Mankin H.J., Hornicek F.J., Ortiz-Cruz E., Villafuerte J., Gebhardt M.C. Aneurysmal bone cyst: a review of 150 patients. *J Clin Oncol*. 2005;23(27):6756–6762. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.15.255>.
12. Зубаиров Т.Ф., Поздеев А.П. Хирургическое лечение аневризальных костных кист таза у детей. *Травматология и ортопедия России*. 2014;2(72):100–106. Режим доступа: <file:///C:/Users/gover/Downloads/68-96-1-PB.pdf>. Zubairov T.F., Pozdeev A.P. Surgical treatment of pelvic aneurysmal bone cysts in children. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2014;2(72):100–106. (In Russ.) Available at: <file:///C:/Users/gover/Downloads/68-96-1-PB.pdf>.
13. Rapp T.B., Ward J.P., Alaia M.J. Aneurysmal bone cyst. *J Am Acad Orthop Surg*. 2012;20(4):233–241. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-20-04-233>.
14. Bavan L., Wijendra A., Kothari A. Efficacy of treatment interventions for primary aneurysmal bone cysts: a systematic review. *Bone It Open*. 2021;2(2):125–133. <https://doi.org/10.1302/2633-1462.22.BJO-2020-0168>.
15. Абакаров А.А. Результаты хирургического лечения доброкачественных опухолей и диспластических процессов костей. *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии*. 2014;11(2):52–56. Режим

- доступна: http://vestnikdgm.ru/sites/default/files/poslednyaya_kopiya_vestnik_2_11_2014.pdf.
- Abakarov A.A. Results of surgical treatment of benign tumors and bone dysplastic processes. *Bulletin of Dagestan State Medical Academy*. 2014;11(2):52–56. (In Russ.) Available at: http://vestnikdgm.ru/sites/default/files/poslednyaya_kopiya_vestnik_2_11_2014.pdf.
16. Wang E.H., Marfori M.L., Serrano M.V., Rubio D.A. Is curettage and high-speed burring sufficient treatment for aneurysmal bone cysts? *Clin Orthop Relat Res*. 2014;472(11):3483–3488. <https://doi.org/10.1007/s11999-014-3809-1>.
 17. Chang C.Y., Kattapuram S.V., Huang A.J., Simeone F.J., Torriani M., Bredella M.A. Treatment of aneurysmal bone cysts by percutaneous CT-guided injection of calcitonin and steroid. *Skeletal Radiol*. 2017;46(1):35–40. <https://doi.org/10.1007/s00256-016-2503-7>.
 18. Woon J.T.K., Hoon D., Graydon A., Flint M., Doyle A.J. Aneurysmal bone cyst treated with percutaneous doxycycline: is a single treatment sufficient? *Skeletal Radiol*. 2019;48(5):765–771. <https://doi.org/10.1007/s00256-019-03188-y>.
 19. Liu X., Han S.B., Si G., Yang S.M., Wang C.M., Jiang L. et al. Percutaneous albumin/doxycycline injection versus open surgery for aneurysmal bone cysts in the mobile spine. *Eur Spine J*. 2019;28(6):1529–1536. <https://doi.org/10.1007/s00586-018-5836-1>.
 20. Dürr H.R., Grahneis F., Baur-Melnyk A., Knösel T., Birkenmaier C., Jansson V., Klein A. Aneurysmal bone cyst: results of an off label treatment with Denosumab. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):456. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2855-y>.
 21. Lange T., Stehling C., Fröhlich B., Klingenhöfer M., Kunkel P., Schneppenheim R. et al. Denosumab: a potential new and innovative treatment option for aneurysmal bone cysts. *Eur Spine J*. 2013;22(6):1417–1422. <https://doi.org/10.1007/s00586-013-2715-7>.
 22. Кирилова И.А., Садовой М.А., Подорожная В.Т. Сравнительная характеристика материалов для костной пластики: состав и свойства. *Хирургия позвоночника*. 2012;(3):72–83. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitel'naya-harakteristika-materialov-dlya-kostnoy-plastiki-sostav-i-svoystva>.
 23. Лекишвили М.В., Балберкин А.В., Колондаев А.Ф., Васильев М.Г., Баранецкий А.Л., Буклемишев Ю.В. Первый опыт применения в клинике костной патологии биокомпозиционного материала «ОСТЕОМАТРИКС». *Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова*. 2002;(4):80–83. Режим доступа: <https://www.eurolab-portal.ru/encyclopedia/565/44399>.
 24. Лекишвили М.В., Касымов И.А., Юрасова Ю.Б., Васильев М.Г., Понкратов А.С. Аллопластика как метод восстановления костной ткани. *Технологии живых систем*. 2006;3(2):3–8.
 25. Лекишвили М.В., Васильев М.Г. Свойства остеопластических материалов, импрегнированных сульфатированными гликозаминогликанами. *Трансплантология*. 2013;1(13):10–17. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/svoystva-osteoplasticheskikh-materialov-impregnirovannyh-sulfatirovannymi-glikozaminoglikanami>.

Информация об авторах:

Овечкина Анна Александровна, врач травматолог-ортопед, аспирант по специальности «детская хирургия», Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0001-8720-9728>; asha83@yandex.ru

Жердев Константин Владимирович, д.м.н., заведующий нейроортопедическим отделением с нейроортопедией, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, корп. 1; профессор кафедры детской хирургии и урологии-андрологии имени профессора Л.П. Александрова, Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3698-6011>; drzherdev@mail.ru

Челпаченко Олег Борисович, д.м.н., врач травматолог-ортопед, заместитель заведующего по лечебной работе, ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0333-3105>; Chelpachenko81@mail.ru

Семёнова Людмила Алексеевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории эндоскопических, морфологических и патологоанатомических исследований, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0002-1782-7763>; lu.kk@yandex.ru

Петельгузов Александр Александрович, врач травматолог-ортопед, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6139-3520>; petelguzov@nczd.ru

Тимофеев Игорь Викторович, доцент, к.м.н., врач-хирург, травматолог-ортопед нейроортопедического отделения с нейроортопедией, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4662-2089>; doktor_timofeev@mail.ru

Яцык Сергей Павлович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, руководитель Института детской хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6966-1040>; makadamia@yandex.ru

Information about the authors:

Anna A. Ovechkina, Traumatologist-Orthopedist, Postgraduate Student, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119296, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8720-9728>; asha83@yandex.ru

Konstantin V. Zherdev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119296, Russia; Professor of the Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3698-6011>; drzherdev@mail.ru

Oleg B. Chelpachenko, Dr. Sci. (Med.), Lead Research, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119296, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0333-3105>; Chelpachenko81@mail.ru

Ludmila A. Semanova, Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119296, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1782-7763>; lu.kk@yandex.ru

Alexandr A. Petelguzov, Research Assistant, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119296, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6139-3520>; petelguzov@nczd.ru

Igor V. Timofeev, Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119296, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4662-2089>; doktor_timofeev@mail.ru

Sergey P. Yatsyk, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119296, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6966-1040>; makadamia@yandex.ru

Зависимость концентрации тимического стромального лимфопоэтина от уровня контроля бронхиальной астмы и функциональных показателей легких у пациентов разных возрастных групп

А.В. Камаев^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>, andykkam@mail.ru

Ю.Л. Мизерницкий², <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>, yulmz@mail.ru

О.В. Трусова¹, <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>, o-tru@mail.ru

И.А. Камаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-2027-9216>, kkami@inbox.ru

Н.Л. Шапорова¹, <https://orcid.org/0000-0002-6457-5044>, shapnl@mail.ru

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

² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

Резюме

Введение. Воспаление бронхиальной стенки, лежащее в основе патогенеза бронхиальной астмы (БА), служит основной мишенью терапии.

Цель. Изучить зависимость у пациентов с неконтролируемой БА концентрации тимического стромального лимфопоэтина (ТСЛП) в сыворотке крови и назальной браш-биопсии от возраста, степени нарушения показателей спирометрии и уровня эозинофилов периферической крови.

Материалы и методы. Три возрастные группы пациентов с неконтролируемой БА: дети (6–11 лет, $n = 38$), подростки (14–17 лет, $n = 35$) и взрослые (25–50 лет, $n = 31$) наблюдались в течение одного года. На визите включения осуществляли сбор анамнеза, оценивали контроль заболевания по вопросам АСТ/сАСТ, исследовали функцию внешнего дыхания (ФВД), данные клинического анализа крови, получали сыворотку крови и назальный материал для исследования ТСЛП при условии отсутствия острой респираторной инфекции в течение ≥ 14 дней. По результатам осмотра корректировали базисную терапию. На повторных визитах через 6 и 12 мес. оценивали объективные данные, показатели ФВД, данные вопросника контроля БА и содержания эозинофилов периферической крови. Различия между группами оценивали методом ANOVA (критерий Краскела – Уоллиса) и считали их значимыми при $p < 0,05$. Для оценки корреляционных связей определяли коэффициент Пирсона.

Результаты. Концентрация ТСЛП сыворотки крови не различалась в разных возрастных группах. Показана сильная прямая корреляция между уровнем этого маркера и длительностью неконтролируемого течения БА за год наблюдения ($r = 0,74$). У пациентов с атопической БА концентрация ТСЛП была максимальной в группе с клещевой сенсibilizацией ($792,6 \pm 114,1$ пг/мл). Содержание ТСЛП сыворотки крови было более высоким среди пациентов, не достигших нормальных значений ОФВ₁ на фоне оптимальной терапии БА к визиту 3. Содержание эозинофилов периферической крови произвольно менялось в пределах нормальных значений и не коррелировало с контролем БА и уровнем ТСЛП.

Выводы. Прогноз риска будущих обострений БА и снижения показателей ФВД менее благоприятен у пациентов с высокой концентрацией ТСЛП в сыворотке крови.

Ключевые слова: бронхиальная астма, контроль, тимический стромальный лимфопоэтин, дети, подростки, взрослые, биомаркеры

Благодарности: авторы благодарят врачей-аллергологов Кривскую С.А. и Ляшенко Н.Л. за направление пациентов для включения в настоящую работу.

Для цитирования: Камаев А.В., Мизерницкий Ю.Л., Трусова О.В., Камаева И.А., Шапорова Н.Л. Зависимость концентрации тимического стромального лимфопоэтина от уровня контроля бронхиальной астмы и функциональных показателей легких у пациентов разных возрастных групп. *Медицинский совет*. 2022;16(1):319–326. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-319-326>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dependence of thymic stromal lymphopoietin serum concentration from bronchial asthma control level and lung function results in patients of different age groups

Andrey V. Kamaev^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>, andykkam@mail.ru

Yuri L. Mizernitsky², <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>, yulmz@mail.ru

Olga V. Trusova¹, <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>, o-tru@mail.ru

Irina A. Kamaeva¹, <https://orcid.org/0000-0003-2027-9216>, kkami@inbox.ru

Nataliia L. Shaporova¹, <https://orcid.org/0000-0002-6457-5044>, shapnl@mail.ru

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

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

Abstract

Introduction. Bronchial asthma (BA) pathogenesis is settled by bronchial wall inflammation, which is the main treatment target. **Aim.** To study the dependence of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) concentration in serum and nasal brush-biopsies from age, spirometry data deterioration and blood eosinophils in patients with uncontrolled BA.

Materials and methods. Patients with uncontrolled BA of three age groups: children (6–11 y.o., n = 38), adolescents (14–17 y.o., n = 35) and adults (25–50 y.o., n = 31) were included in 1-year long open prospective study. Clinical history, ACT/cACT questionnaires, lung function test (LFT), common blood count, serum and nasal material to evaluate TSLP were obtained during first visit, if there were no any signs of acute respiratory infection for not less than 14 days. Maintenance therapy was revised based on first visit findings. Patient were consequently examined twice with 6 months intervals, examination data, LFT readings, ACT results and eosinophil counts were collected. Statistical analyses included ANOVA (Kruskal-Wallis test) and Pearson's correlation (r). Differences accepted significant with $p < 0,05$.

Results. Serum TSLP levels did not differ between age groups. TSLP concentration correlate directly and significantly with duration of uncontrolled BA in previous 12 months ($r = 0.74$). In patients with atopic BA, maximum TSLP level was in dust mites sensitized group (792.6 ± 114.1 pg/ml). We have found greater serum TSLP concentration in patients who demonstrated FEV1 below normal even on optimal controller therapy at Visit 3. Eosinophil count randomly changed inside normal values and did not correlate with asthma control or TSLP level.

Conclusion. Prognosis of future asthma exacerbations and LFT decrease is less favourable in patients with high serum TSLP level.

Keywords: bronchial asthma, control, biomarkers, children, adolescent, adults, thymic stromal lymphopoietin

Acknowledgements: the authors thank the allergists Krivskaya S.A. and Lyashenko N.L. for referring patients for inclusion in this work.

For citation: Kamaev A.V., Mizernitsky Yu.L., Trusova O.V., Kamaeva I.A., Shaporova N.L. Dependence of thymic stromal lymphopoietin serum concentration from bronchial asthma control level and lung function results in patients of different age groups. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(1):319–326. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-319-326>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА), для которой характерна широкая распространенность (до 5–7% популяции) в разных возрастных группах, от дошкольников до взрослых пациентов, в настоящее время неизлечима, но может и должна иметь контролируемое течение [1–3]. Объем ежедневной базисной терапии и возможность уменьшения лекарственной нагрузки определяют не только текущие симптомы, но и факторы риска будущих обострений [1, 3]. В настоящее время они представлены преимущественно анамнестическими маркерами и функциональными показателями, однако роль биомаркеров в прогнозировании течения БА активно обсуждается¹ [4].

Хроническое воспаление бронхиальной стенки, которое лежит в основе патогенеза БА, в большой степени определяется дисбалансом цитокинов, выделяемых различными иммунокомпетентными клетками. В настоящее время воспаление классифицируют не по клеткам, источникам цитокинов, а по преобладающим регуляторным молекулам. Наиболее изучен и распространен Т2-эндотип, где ведущую роль играют интерлейкины 4, 5 и 13 [4, 5]. Стартовым событием Т2-поляризации иммунного ответа, вовлекающим компоненты врожденного и приобретенного иммунного ответа, выступает повреждение эпителия

дыхательных путей [6]. Показано, что эпителиоциты в ответ на нарушение целостности своего слоя секретируют медиаторы-алармины, среди которых в патогенез БА наиболее вовлечен тимический стромальный лимфопоэтин (ТСП) [6, 7].

Физиологическая роль ТСП состоит в привлечении врожденных лимфоидных и фагоцитирующих клеток для активации защитной воспалительной реакции. При чрезмерном синтезе этого хемоаттрактанта воспалительный процесс принимает хронический характер и вовлекает также клетки адаптивного иммунного ответа, которые приобретают Th2-поляризацию (дендритные клетки и Т-хелперы 2-го типа) [7]. Опосредованно ТСП влияет и на активность клеток – эффекторов аллергического воспаления, таких как эозинофилы и тучные клетки [8]. Выраженная провоспалительная направленность иммунного ответа, индуцируемого ТСП, связана с сочетанной активацией как врожденного, так и приобретенного звеньев иммунного ответа и вовлечением в синтез регуляторных цитокинов Th2-воспаления большого числа иммунокомпетентных клеток (врожденные лимфоидные клетки 2-го типа, дендритные клетки, Т-хелперы 2-го типа) [9]. Особенностью действия именно ТСП (в сравнении с другими аларминами, такими как интерлейкины-25 или -31) является эффект как на уровне ткани, так и на уровне организма в целом (созревание и дифференцировка дендритных клеток и лимфоцитов в красном костном

¹ Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2021. Available at: www.ginasthma.org.

мозге) [9]. Внутриклеточные сигнальные пути ТСЛП включают системы JAK-STAT и NF- κ B, что способствует более длительному выживанию активированных клеток и запускает как синтез новых регуляторных молекул, так и секрецию пресинтезированных ферментов и медиаторов гранулами клеток-эффекторов [10].

Применительно к хроническому воспалению при БА в опубликованных работах показана более высокая концентрация ТСЛП в биопсийном материале бронхиальной стенки у пациентов с БА в сравнении со здоровыми добровольцами [10]. Известно, что уровень ТСЛП повышен у пациентов с БА, у которых определялись более высокие концентрации интерлейкина-5 и других медиаторов, характерных для Th2-воспаления [10, 11]. В отдельных публикациях отмечена корреляция между более высоким содержанием ТСЛП сыворотки крови и большей выраженностью клинических признаков тяжести БА [11]. Данные по взаимному влиянию концентрации ТСЛП сыворотки крови и функциональных показателей спирометрии (объему форсированного выдоха за первую секунду, пиковой скорости выдоха) неоднозначны, но для отдельных групп пациентов описана обратная умеренная корреляция [9, 12].

Изучение концентрации ТСЛП у пациентов с БА имеет не только фундаментальное, но и прикладное значение. В мире проводятся клинические испытания моноклонального антитела, ориентированного на рецепторы к ТСЛП (тезепелумаб), в ходе которых показана его высокая клиническая эффективность при тяжелой неконтролируемой БА как в отношении частоты тяжелых обострений астмы, так и в виде улучшения спирометрических показателей в сравнении с плацебо [13].

Среди причин выраженных клинических проявлений БА, несмотря на назначение высоких доз ИГКС с дополнительными контролирующими препаратами, выделяют низкую приверженность терапии, неудовлетворительную технику ингаляций, продолжающееся воздействие причинно-значимого аллергена и индивидуальные особенности иммунологического ответа [1, 13]. Именно регулирующие интенсивность и направление иммунного ответа цитокины рассматриваются сейчас как приоритетная мишень для направленного терапевтического воздействия при тяжелой неконтролируемой БА. Пациенты, не в полной мере отвечающие на стандартную ингаляционную противовоспалительную терапию, кроме инновационных препаратов, могут требовать также и особого алгоритма мониторинга, включающего, наряду с функциональными показателями (ОФВ₁, ПСВ, их прирост после бронхолитика), и биологические маркеры.

Лабораторные показатели, оценивающие активность аллергического воспаления (эозинофилы периферической крови, общий иммуноглобулин класса E), в клинической практике применяются преимущественно в процессе установления диагноза БА [1, 3, 14]. В то же время именно долгосрочный динамический мониторинг с использованием различных маркеров, в первую очередь неконтролируемой БА, помогает индивидуализировать терапию, оценить ответ на лечение и глубже понять патогенез

БА [15–17]. В зависимости от возраста и степени тяжести БА доля пациентов, не полностью отвечающих на лечение, может составлять от 5 до 30% [18]. По крайней мере, у части «трудных для ведения» пациентов с тяжелой БА использование маркеров позволяет достигать лучшего контроля астмы как стандартными фармакологическими препаратами, так и с подключением в терапию препаратов моноклональных антител [19]. Корреляция функциональных показателей и лабораторных маркеров как инструмент долгосрочного мониторинга пациентов с трудной для ведения БА предлагается перспективной стратегией, но публикаций по данной проблеме, в частности, включающих данные реальной клинической практики, особенно российских, немного [1, 14].

Исходя из возрастной эволюции БА Th2-эндотипа, наиболее трудными для выбора терапии и профилактики риска будущих обострений представляются периоды дебюта заболевания (чаще в дошкольном возрасте), подростковый и возраст «молодых взрослых», для которых описана крайне низкая приверженность назначенному лечению и воздействие множества провоцирующих факторов [20, 21]. Только комплексный анализ анамнестических, лабораторных и инструментальных критериев течения БА может помочь эффективно снизить будущие риски обострений заболевания [20].

Цель настоящего исследования – изучить зависимость у пациентов с неконтролируемой БА концентрации ТСЛП в сыворотке крови и назальной браш-биопсии от возраста, степени нарушения показателей спирометрии и уровня эозинофилов периферической крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование было открытым наблюдательным проспективным протоколом реальной клинической практики.

На основании критериев включения: диагноз бронхиальной астмы, установленный более 12 мес. назад, отсутствие контроля БА согласно критериям GINA и результатам вопросника АСТ/сАСТ, и критериев невключения: признаки острой респираторной инфекции (ОРИ) в течение предшествующих 14 дней, курение, в настоящую работу включили 104 пациента. Сформировали три возрастных группы: «Дети» в возрасте от 6 до 11 лет ($n = 38$), «Подростки» в возрасте от 14 до 17 лет ($n = 35$) и «Взрослые» в возрасте от 25 до 49 лет ($n = 31$). Доля пациентов мужского пола снижалась с увеличением возраста (от 71% в группе «Дети» до 45,5% в группе «Взрослые»), что соответствует ранее описанным возрастным закономерностям БА и отражает репрезентативность набранной популяции.

Данные анамнеза, объективных осмотров, клинического анализа крови и аллергообследования объединяли и хранили в виде формализованной истории болезни. С учетом выявленной сенсibilизации к ингаляционным аллергенам, подтвержденной данными анамнеза, и/или сопутствующего аллергического ринита и атопического дерматита выделяли атопический и непотвержденный

атопией фенотипы БА. С помощью оригинального вопросника изучали триггеры обострений БА за предшествовавшие первому визиту 12 мес. (аллергены, респираторные инфекции, физическая нагрузка, стресс или контакт с табачным дымом), а также объем базисной терапии БА. Отдельно учитывали наличие у пациентов индекса массы тела выше 90-го перцентиля. Наблюдение продолжалось один год и включало три визита в клинику (0 мес., 6 мес. $\pm$ 2 нед. и 12 мес. $\pm$ 2 нед.), на каждом из которых проводили объективный осмотр, заполнение валидизированного вопросника по контролю БА за предшествовавшие 4 нед. (АСТ/сАСТ) и исследование функции внешнего дыхания. Из показателей функционального исследования учитывали результаты ОФВ₁ до и после бронхолитика (сальбутамол 200 мкг в возрасте младше 12 лет и 400 мкг в старшем возрасте), которые выражали в процентах к должным согласно Quanier (GLI-ERS, 2012) [22].

На первом визите от всех пациентов получали биоматериалы – сыворотку крови и назальный браш-биопат по методу И.Н. Григорьевой [23]. Полученные биоматериалы замораживали при -20°C и хранили до завершения набора пациентов. Концентрацию тимического стромального лимфопоэтина (пг/мл) в биоматериалах исследовали лабораторным набором Abcam human ELISA kit (Кат. № ab155444, Abcam, Великобритания) с калибровкой и внутритестовым контролем в соответствии с рекомендациями производителя, диапазон измерения 10–800 пг/мл, погрешность измерения не более 3 пг/мл.

В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями и принятой практикой, по результатам выявленных на первом визите отклонений меняли базисную терапию БА, проводили лечение коморбидного аллергического ринита, бытовые элиминационные мероприятия и ограничение физической нагрузки. Все пациенты и/или их законные представители заполняли информированное согласие на использование личных и медицинских данных.

Представленное наблюдение является частью многолетнего наблюдательного протокола реальной клинической практики естественного течения БА (3029GP48APP7), одобренного Этическим комитетом ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (заседание от 21.11.2017).

Статистическую обработку данных проводили в программном комплексе Statistica for Windows 10.0 (Statsoft Inc., USA). Для подтверждения нормальности распределения количественных показателей применяли критерий Шапиро. При положительном результате описательная статистика приведена как среднее (M) и его среднее квадратичное отклонение ($\pm$ SD); если распределение отличалось от нормального, использовали медиану и крайние квартили Me [Q_{25} ; Q_{75}]. Для оценки различий между группами использовали дисперсионный анализ ANOVA по критерию Краскела – Уоллиса, а вслед за ним критерий Уилкоксона (w-test). Различия по качественным признакам изучали, применяя критерий хи-квадрат с поправкой Бонферрони. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Наличие, направление и выраженность корреляций оценивали по коэффициенту Пирсона (r).

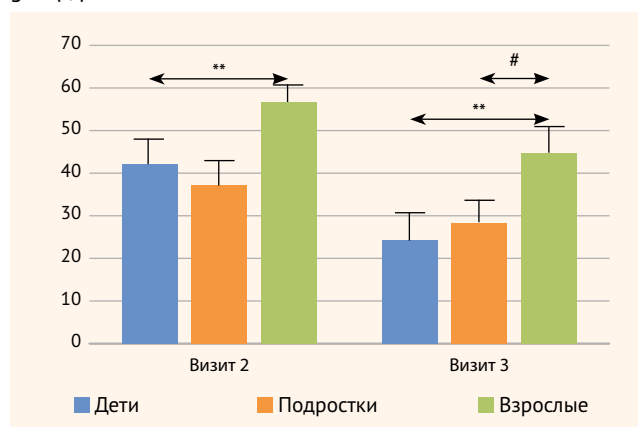
РЕЗУЛЬТАТЫ

После увеличения объема или изменения средства доставки базисной терапии, а также назначения лечения коморбидного аллергического ринита и/или коррекции элиминационных мероприятий в соответствии с рутинной клинической практикой, доля пациентов, достигших контролируемого течения БА, различалась между возрастными группами. В ходе всего периода наблюдения количество пациентов, не достигших контроля БА, уменьшалось в каждой группе, однако для пациентов из возрастной группы «Взрослые» оно оставалось статистически значимо большим, чем в группе «Дети», на обоих визитах последующего наблюдения (рис. 1).

Полученные данные по распределению доли пациентов с неконтролируемой БА между возрастными группами ожидаемо подтверждаются и увеличением частоты в старших возрастных группах известных фенотипических маркеров риска потери контроля астмы (фенотип с неподтвержденной атопией, коморбидное ожирение, неполная обратимость обструктивных нарушений). Так, для фенотипа с неподтвержденной атопией частота встречаемости составила 5,3, 8,6 и 19,4% (для групп «Дети», «Подростки» и «Взрослые» соответственно). Статистическая значимость различий установлена при сравнении по этому показателю групп «Дети» и «Взрослые» ($p = 0,02$). Частота регистрации диагноза ожирения независимо от степени также существенно нарастала с возрастом: от 2,6 до 14,3% и 22,6%, соответственно для групп «Дети», «Подростки» и «Взрослые». Различия статистически значимы как при сравнении групп «Дети» и «Подростки» ($p = 0,01$), так и при сравнении групп «Дети» и «Взрослые» ($p = 0,001$). Количество пациентов, не достигавших нижней границы нормальных значений ОФВ₁ после ингаляции бронхолитика, было небольшим, но тоже имело отчетливый восходящий возрастной тренд (2,6, 5,7 и 9,7% для групп «Дети», «Подростки» и «Взрослые» соответственно), различия между группами «Дети» и «Взрослые» были значимыми ($p = 0,015$).

● **Рисунок 1.** Доля пациентов (%) с неконтролируемой астмой в группах по визитам

● **Figure 1.** Patients with controlled asthma share (%) per group, per visit



* $p = 0,029$; ** $p = 0,018$; # $p = 0,035$

При исследовании биоматериала, полученного методом назальной браш-биопсии, у всех пациентов, включенных в исследование, содержание ТСЛП оказалось недостаточным для детекции лабораторным набором, который использовался в настоящей работе.

При оценке концентрации ТСЛП сыворотки крови внутри возрастных групп наблюдалось распределение, отличное от нормального, и отмечалась выраженная дисперсия показателя. При этом медианные значения (Me [Q25; Q75], пг/мл) концентрации ТСЛП в сыворотке крови для групп «Дети» (715,6 [490,8; 883,7] пг/мл), «Подростки» (763,3 [508,3; 913,5] пг/мл) и «Взрослые» (852,2 [516,4; 971,2] пг/мл) различались статистически незначимо. В этой связи для дальнейшего анализа концентрации ТСЛП в сыворотке крови предложено группировать пациентов по критериям, не связанным с возрастом.

В подгруппе пациентов с atopической БА (93 пациента, 89,4% от включенных) чаще всего встречалась полисенситизация (68 пациентов, 73,1%). Среди отдельных аллергенов наиболее распространенной была чувствительность к шерсти кошки (58 пациентов, 62,4%), клещам домашней пыли (*D. pteronyssinus* и/или *D. farinae*) (53 пациента, 56,9%) и шерсти собаки (36 пациентов, 38,7%). Интересно, что пациенты, сенситизированные к клещам домашней пыли (вместе или к любому из двух, в виде моносенситизации или в комбинации с аллергией к шерсти домашних животных), имели более высокий уровень ТСЛП сыворотки (Me = 804,7 [713,5; 1003,9] пг/мл), чем пациенты с atopической БА с любой другой формой сенситизации, кроме клещевой (Me = 549,7 [426,3; 692,7] пг/мл) ($p = 0,0034$) (рис. 2).

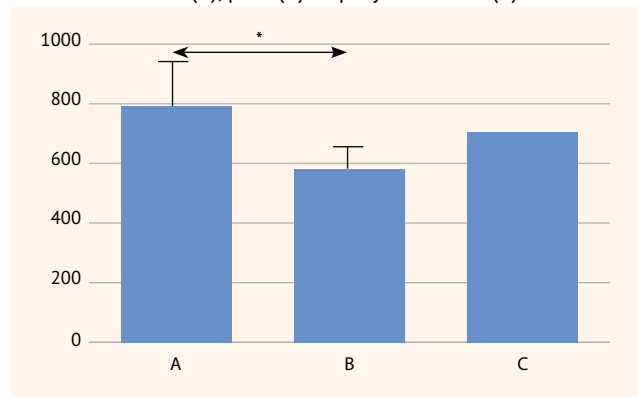
При ретроспективном исследовании длительности периодов потери контроля БА в неделях за год, по данным анкет, заполненных пациентами на визите 1, не выявлено различий между возрастными группами. Продолжительность этих периодов колебалась от 18 до 39 нед. в год, составив в среднем $23,7 \pm 5,1$ нед. для группы «Дети», $24,5 \pm 4,6$ нед. для группы «Подростки» и $25,9 \pm 6,5$ нед. для группы «Взрослые».

Выделена группа пациентов, для которых продолжительность неконтролируемого течения БА за предшествующий год превышала 30 нед.: 31 человек, в т. ч. 7 пациентов из группы «Дети», 10 из группы «Подростки» и 14 из группы «Взрослые». Отличительными анамнестическими особенностями пациентов с более длительным неконтролируемым течением БА были контакты с домашними животными или табачным дымом и другими агрессивными аэрозолями (активное/пассивное курение, контакты с нагревателями табака или испарителями курительных смесей), более высокая частота респираторных инфекций. Установлена сильная прямая корреляционная связь показателей «Длительность периода потери контроля БА за год до включения» и «Концентрация ТСЛП сыворотки крови» ($r = 0,74$).

Выделена подгруппа пациентов независимо от возрастной категории, у которых концентрация ТСЛП в сыворотке крови относилась к верхнему квартилю (Q_{75}), более 816,3 пг/мл, в составе 29 человек (10 пациентов из груп-

● **Рисунок 2.** Медианы концентраций тимического стромально-го лимфопоэтина сыворотки крови у пациентов с atopической астмой, сенситизированных к клещам домашней пыли (А), эпидермальным аллергенам (В) и полисенситизацией (С)

● **Figure 2.** Thymic stromal lymphopoietin median serum concentrations in atopical asthma patients, sensitized to house dust mites (A), pets (B) or polysensitized (C)



* $p = 0,009$

пы «Дети», 12 из группы «Подростки» и 7 из группы «Взрослые»). Эта подгруппа отличалась более выраженными проявлениями неконтролируемого течения БА, чем остальные включенные в исследование пациенты. В таблице приведены сравнения клинических и функциональных характеристик пациентов этой подгруппы в сравнении с показателями подгруппы пациентов, имевших меньшие концентрации алармина в сыворотке крови, с оценкой статистической значимости различий.

Абсолютное содержание эозинофилов в периферической крови колебалось в широких пределах от 82 до 937 клеток в микролитре; как высокие (>500 кл/мкл), так и низкие (≤ 150 кл/мкл) значения эозинофилов встречались в произвольных пропорциях во всех трех обследованных возрастных группах. Более того, как высокое,

● **Таблица.** Характеристики подгруппы пациентов с высокой концентрацией ТСЛП (Q_{75}) в сыворотке крови в сравнении с показателями пациентов 1–3-го квартилей

● **Table.** High serum TSLP level (Q_{75}) patients' features compared to first three quartiles patients

Показатель	Группа	Высокая концентрация ТСЛП (Q_{75}), $n = 29$	Остальные пациенты, $n = 75$	p
Результат АСТ/САСТ на визите 1, баллы, $M \pm SD$		$11,3 \pm 3,6$	$15,8 \pm 2,9$	0,053
ОФВ1 на визите 1, % от должного, $M \pm SD$		$69,7 \pm 9,2$	$82,5 \pm 10,6$	0,047
Прирост ОФВ1 за год наблюдения, % от результата визита 1, $M \pm SD$		$8,3 \pm 6,5$	$11,8 \pm 4,2$	0,62
Доля пациентов с показателем ОФВ1 менее 80% от должного на визите 3, n (%)		10 (34,5)	6 (8)	0,001
Доля пациентов, требовавших третьего препарата базисной терапии на визите 3, n (%)		18 (62,1)	27 (36)	0,001

так и низкое содержание эозинофилов не было постоянной характеристикой пациентов: на протяжении трех визитов большинство пациентов с крайними значениями либо пришли к среднему содержанию (в интервале 150–500 кл/мкл), либо вообще сменили высокие (>500 кл/мкл) значения на визите 1 на низкие (≤ 150 кл/мкл) на визитах 2 и 3. На визите 1 отмечена умеренная обратная корреляция между длительностью использования препаратов базисной терапии БА за предшествовавшие 12 мес. и содержанием эозинофилов периферической крови ($r = -0,51$). Никакой значимой корреляции между абсолютным числом эозинофилов периферической крови и концентрацией ТСЛП сыворотки крови не установлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании наиболее широко во всех возрастных группах был представлен atopический фенотип БА, что согласуется с известными данными литературы [1, 3, 17, 24]. В то же время этот фенотипом является неоднородным как по клиническим (доля пациентов, контролирующим БА, коморбидность с другими atopическими заболеваниями дыхательных путей и кожи), так и по функциональным (степень выраженности снижения ОФВ₁ и обратимости обструкции на визите 1, доля пациентов, нормализовавших эти показатели в ходе исследования) характеристикам. Это наблюдение подчеркивает условность концепции фенотипической группировки и необходимость учета дополнительных индивидуальных факторов анамнеза при персонализации терапии БА. Среди терапевтических опций, обеспечивших контролируемое течение БА и нормализацию показателей ФВД, было увеличение дозы ИГКС, добавление титотропия или монтелукаста, смена ингаляционного устройства. В настоящей работе показано, что пациенты с atopической БА, независимо от возрастного интервала, при использовании препаратов стандартной (ингаляционной) базисной терапии и коррекции комплаенса достигают контролируемого течения основного заболевания. Похожие выводы ранее были опубликованы для отдельных возрастных групп [19], либо по результатам поперечно-срезовых исследований [18], либо на основании ограниченного числа наблюдений [17]. Публикуемое проспективное наблюдение укрепляет наши представления о большей эффективности традиционной ингаляционной противовоспалительной терапии у пациентов с atopическим фенотипом БА.

Данные о содержании ТСЛП в сыворотке крови пациентов с БА в актуальной медицинской литературе представлены недостаточно широко [10–12]. Видится, что для лучшего понимания механизмов и траектории воспалительного ответа при БА будет полезным сопоставление концентрации обсуждаемого алармина со степенью контроля БА и функциональными показателями, а также его оценка у пациентов разных возрастных групп. Традиционно ТСЛП рассматривается как маркер неспецифического повреждения бронхиальной стенки [10, 25], что подтверждается значительной частотой контактов пациентов с высоким ТСЛП в нашем протоколе с неспецифическими триггерами (курение, ОРИ и т. п.). В то же время значитель-

ной оказалась концентрация ТСЛП в группе больных atopической БА с сенсibilизацией к клещам домашней пыли. Можно предположить, что такая сенсibilизация оказывает травмирующее действие на бронхиальную стенку за счет выраженной протеиназной активности клещевых аллергенов [26]. В экспериментальных работах была показана способность экстракта клещей домашней пыли, вводимого эндотрахеально, усиливать секрецию ТСЛП дендритными клетками бронхиального дерева мышей в сравнении с клетками животных, которые были обработаны плацебо (фосфатным буфером) [26].

Публикаций, описывающих концентрацию ТСЛП в назальном материале, в изученной литературе нами не обнаружено. Возможность оценки провоспалительных медиаторов, участвующих в патогенезе БА, в материале эпителиальных клеток носовых ходов, обсуждалась при моделировании аллергических реакций дыхательного эпителия на назальных клетках, а также поддерживается известной теорией «единых дыхательных путей», в свое время предложенной J. Bousquet [27, 28]. Гипотеза настоящей работы предполагала большую достоверность и изменчивость концентрации ТСЛП *in situ* на материале респираторного эпителия в сравнении с данными сыворотки крови. Публикуемые сведения об отсутствии ТСЛП в назальных браш-биоптатах не вызвано погрешностями отбора биоматериала, т. к. другие аликваты этого же назального супернатанта содержали в достаточном для детекции количестве периостин [29] и защитный белок утероглобин (собственные неопубликованные данные). Таким образом, полученные результаты не укладываются в распространенную гипотезу единства верхних и нижних дыхательных путей в отношении патогенеза аллергического воспаления. Остается необъяснимым также факт, что ТСЛП в назальном материале не был обнаружен, в т. ч. у пациентов с коморбидным БА аллергическим ринитом.

В русскоязычной литературе к настоящему времени опубликовано только одно исследование, изучавшее концентрацию ТСЛП в сыворотке крови педиатрических пациентов с аллергическим заболеванием [30]. В этой работе использовался другой способ лабораторного тестирования и оценивались данные пациентов с другой нозологией (atopическим дерматитом), поэтому прямое сравнение концентраций ТСЛП представляется некорректным. Тем не менее различие концентраций ТСЛП в сыворотке крови у пациентов с аллергическим заболеванием и здоровых лиц, а также связь более тяжелого течения atopического дерматита и большей концентрации ТСЛП в сыворотке крови позволяет говорить о значении ТСЛП для патогенеза аллергического воспаления [30]. Это согласуется с нашими результатами: у пациентов, не достигших контроля БА к визиту 3, и у пациентов с выраженными функциональными нарушениями отмечены максимальные концентрации ТСЛП в сыворотке крови.

В условиях реальной клинической практики показана достижимость контролируемого течения БА в 75% случаев у пациентов младшего возраста, более 70% – у подростков и более чем в половине случаев исходно неконтролируемой БА у взрослых пациентов. Принципиально, что такие

результаты получены при относительно редких (1 раз в 6 мес.) визитах и без использования моноклональных антител, за счет оптимизации ингаляционной терапии, лечения коморбидного АР и АтД, а также мероприятий по снижению аллергенной и триггерной нагрузки.

Подтверждена более высокая активность хронического аллергического воспаления у пациентов с легко дифференцируемыми в клинических условиях фенотипами: мультиморбидностью (сочетание БА с АР, особенно БА с АР и АтД), сенсибилизацией к клещевым аллергенам, выраженной и фиксированной обструкцией дыхательных путей. Эти результаты помогут более точному определению сроков коррекции традиционной базисной терапии БА у пациентов разных возрастных групп. Комплексная оценка течения БА, в т. ч. с использованием различных биомаркеров, включая ТСП, может быть востребована при отборе пациентов для усиления терапии как уже зарегистрированными в РФ моноклональными антителами, так и тезепелумабом, который завершает предрегистрационные испытания [13, 31, 32].

ВЫВОДЫ

Отсутствие контроля бронхиальной астмы обуславливает нарушение качества жизни пациента, высокий риск падения функции легких, госпитализаций и даже летального исхода. Индивидуализация базисной терапии, контроль за приверженностью назначением и мониторинг воспаления в бронхах существенно улучшают прогноз течения БА. Для врача реальной клинической, особенно амбулаторной, практики компонентами такого слежения могут стать детальный анализ анамнеза, повторные функциональные исследования, а также определение ТСП в сыворотке крови. Выделение группы пациентов с БА, независимо от возраста, имеющих повышенный уровень этого алармина, актуально для более длительного сохранения высокодозной противовоспалительной терапии и ее усиления таргетными препаратами.



Поступила / Received 28.12.2021

Поступила после рецензирования / Revised 14.01.2022

Принята в печать / Accepted 26.01.2022

Список литературы / References

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А. и др. *Клинические рекомендации. Бронхиальная астма*. М.; 2021. 114 с. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/rekomendacyi_bronh_astma_21_23.pdf.
2. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevsky A.S., Vasilyeva O.S., Geppe N.A. et al. *Clinical recommendations. Bronchial asthma*. Moscow; 2021. 114 p. (In Russ.) Available at: https://spulmo.ru/upload/rekomendacyi_bronh_astma_21_23.pdf.
3. Батожагалова Б.Т., Мизерницкий Ю.Л., Подольная М.А. Метаанализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам ISAAC). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;(4):59–69. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69>.
4. Batozhagalova B.Ts., Mizernitsky Yu.L., Podolnaya M.A. Meta-analysis of the prevalence of asthma-like symptoms and asthma in Russia (according to the results of ISAAC). *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;(4):59–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69>.
5. Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма у детей. В: Захарова И.Н. (ред.). *Избранные вопросы педиатрии*. М.; 2020. С. 179–208.
6. Mizernitsky Yu.L. Bronchial asthma in children. In: Zakharova I.N. (ed.). *Selected topics of pediatrics*. Moscow; 2020, pp. 179–208. (In Russ.)
7. Arron J.R., Izuhara K. Asthma biomarkers: what constitutes a "gold standard"? *Thorax*. 2015;70(2):105–107. <https://doi.org/10.1136/thorax-jnl-2014-206069>.
8. Koczulla A.R., Vogelmeier C.F., Garn H., Renz H. New concepts in asthma: Clinical phenotypes and pathophysiological mechanisms. *Drug Discov Today*. 2017;22(2):388–396. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.11.008>.
9. Loxham M., Davies D.E. Phenotypic and genetic aspects of epithelial barrier function in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1736–1751. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.005>.
10. Hellings P.W., Steelant B. Epithelial barriers in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(6):1499–1509. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.010>.
11. Roan F., Obata-Ninomiya K., Ziegler S.F. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. *J Clin Invest*. 2019;129(4):1441–1451. <https://doi.org/10.1172/jci124606>.
12. Lin S.C., Cheng F.Y., Liu J.L., Ye Y.L. Expression and regulation of thymic stromal lymphopoietin and thymic stromal lymphopoietin receptor heterocomplex in the innate–adaptive immunity of pediatric asthma. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):1231. <https://doi.org/10.3390/ijms19041231>.
13. Ziegler S.F. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(4):845–852. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.010>.
14. Ying S., O'Connor B., Ratoff J., Meng Q., Mallett K., Cousins D. et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J Immunol*. 2005;174(12):8183–8190. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.12.8183>.
15. Shikotra A., Choy D.F., Ohri C.M., Doran E., Butler C., Hargadon B. et al. Increased expression of immunoreactive thymic stromal lymphopoietin in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(1):104–111. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.08.031>.
16. Dorey-Stein Z.L., Shenoy K.V. Tezepelumab as an Emerging Therapeutic Option for the Treatment of Severe Asthma: Evidence to Date. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:331–338. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S250825>.
17. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., Bush A., Castro M., Sterk P.J. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343–373. <https://doi.org/10.1183/09031936.00064614>.
18. Zeiger R.S., Schatz M., Dalal A.A., Chen W., Sadikova E., Suruki R.Y. et al. Blood Eosinophil Count and Outcomes in Severe Uncontrolled Asthma: a Prospective Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(1):144–153.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.07.015>.
19. Agache I., Akdis C.A. Endotypes of allergic diseases and asthma: An important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergol Int*. 2016;65(3):243–252. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2016.04.011>.
20. Федосеева Г.Б., Трофимов В.И., Петрова М.А. (ред.). *Многоликая бронхиальная астма: диагностика, лечение и профилактика*. СПб: Нордмедиздат; 2011. 343 с.
21. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Petrova M.A. (eds.). *Multifaced bronchial asthma: diagnostic, treatment and prevention*. St Petersburg: Nordmedizdat; 2011. 343 p. (In Russ.)
22. Hekking P.P., Wener R.R., Amelink M., Zwinderman A.H., Bouvy M.L., Bel E.H. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):896–902. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.042>.
23. Chipps B.E., Haselkorn T., Paknis B., Ortiz B., Bleecker E.R., Kianifard F. et al. More than a decade follow-up in patients with severe or difficult-to-treat asthma: The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) II. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(5):1590–1597.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.07.014>.
24. Бродская О.Н., Белевский А.С. Факторы достижения контроля бронхиальной астмы: глобальный и персонализированный подход. *Практическая пульмонология*. 2016;(4):3–8. Режим доступа: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_4_2016_3.pdf.
25. Brodskaya O.N., Belevskiy A.S. Asthma control achievement factors: global and personalized approach. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2016;(4):3–8. (In Russ.) Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_4_2016_3.pdf.
26. Кобякова О.С., Куликов Е.С., Деев И.А., Пименов И.Д., Коломеев И.Л. Естественное течение бронхиальной астмы: гендерный аспект. *Пульмонология*. 2017;(6):781–788. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-6-781-788>.
27. Kobyakova O.S., Kulikov E.S., Deev I.A., Pimenov I.D., Kolomeets I.L. Gender aspects of natural course of asthma. *Pul'monologiya*. 2017;(6):781–788. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-6-781-788>.
28. Quanjer P.H., Brazzale D.J., Boros P.W., Pretto J.J. Implications of adopting the Global Lungs Initiative 2012 all-age reference equations for spirometry.

- try. *Eur Respir J*. 2013;42(4):1046–1054. <https://doi.org/10.1183/09031936.00195512>.
23. Ревякина В.А., Дайхес Н.А., Генне Н.А. (ред.). *РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините*. М.; 2015. 80 с.
Revyakina V.A., Daikhes N.A., Geppe N.A. (eds.). *RADAR. Allergic rhinitis in children: recommendations and algorithm for children with allergic rhinitis*. Moscow; 2015. 80 p. (In Russ.)
 24. Камаев А.В., Макарова И.В., Трусова О.В. Критерии отбора педиатрических пациентов для базисной терапии омализумабом как главный фактор долгосрочного поддержания контроля тяжелой бронхиальной астмы. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2018;(2):61–67. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/363/2018_2_5184.pdf.
Kamaev A.V., Makarova I.V., Trusova O.V. Selection criteria in pediatric patients for omalizumab controller treatment: main long-term control factor of severe bronchial asthma. *Pediatrics*. 2018;(2):61–67. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/363/2018_2_5184.pdf.
 25. Ненасева Н.М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры. *Пульмонология*. 2019;(2):216–228. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228>.
Nenasheva N.M. T2-bronchial asthma: endotype characteristics and biomarkers. *Pulmonologiya*. 2019;(2):216–228. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228>.
 26. Jacquet A., Robinson C. Proteolytic, lipidergic and polysaccharide molecular recognition shape innate responses to house dust mite allergens. *Allergy*. 2020;75(1):33–53. <https://doi.org/10.1111/all.13940>.
 27. Stokes A.B., Kieninger E., Schögler A., Kopf B.S., Casaulta C., Geiser T. et al. Comparison of three different brushing techniques to isolate and culture primary nasal epithelial cells from human subjects. *Exp Lung Res*. 2014;40(7):327–332. <https://doi.org/10.3109/01902148.2014.925987>.
 28. 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>.
 29. Камаев А.В. Периостин как предиктор неконтролируемого течения астмы и снижения показателей функции легких у пациентов разных возрастных групп. *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова*. 2020;(4):71–79. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2020-27-4-71-79>.
Kamaev A.V. Periostin as a predictor of uncontrolled asthma and lung function decline in patients of different age groups. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2020;(4):71–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2020-27-4-71-79>.
 30. Зайнуллина О.Н., Печкуров Д.В., Хисматуллина З.Р., Ганковская Л.В. Пилотное исследование уровней Toll-подобного рецептора 2 и тимического стромального лимфопоэтина в сыворотке крови детей с atopическим дерматитом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021;(2):64–71. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=381§ion=6155>.
Zaynullina O.N., Pechkurov D.V., Hismatullina Z.R., Gankovskaya L.V. The pilot study of Toll-like receptor level 2 and thymic stromal lymphopoietin in children with atopic dermatitis. *Pediatrics*. 2021;(2):64–71. (In Russ.) Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=381§ion=6155>.
 31. Чудаков Д.Б., Шевченко М.А., Фаттахова Г.В., Свищевская Е.В. Роль аларминов в синтезе тканевых цитокинов. *Прикладная биохимия и микробиология*. 2019;(1):17–24. <https://doi.org/10.1134/S0555109919010033>.
Chudakov D.B., Shevchenko M.A., Fattakhova G.V., Svirshchevskaya E.V. Effect of Alarmins on the Synthesis of Tissue Cytokines. *Applied Biochemistry and Microbiology*. 2019;(1):17–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.1134/S0555109919010033>.
 32. Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе аллергии. *РМЖ*. 2021;(1):32–37. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37>.
Simbircev A.S. Cytokines and their role in immune pathogenesis of allergy. *RMJ*. 2021;(1):32–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37>.

Информация об авторах:

Камаев Андрей Вячеславович, к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; andykka@mail.ru

Мизерницкий Юрий Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий отделом хронических, воспалительных и аллергических болезней легких, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; yulmz@mail.ru

Трусова Ольга Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени акад. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; o-tru@mail.ru

Камаева Ирина Александровна, к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; kkami@inbox.ru

Шапорова Наталия Леонидовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; shapnl@mail.ru

Information about the authors:

Andrey V. Kamaev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Medical Practice (Family Medicine), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; andykka@mail.ru

Yuri L. Mizernitsky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Chronic, Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; yulmz@mail.ru

Olga V. Trusova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with the course of Allergology and Immunology named after akad. Chernorutsky with the clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; o-tru@mail.ru

Irina A. Kamaeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Medical Practice (Family Medicine), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; kkami@inbox.ru

Natalia L. Shapорова, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Medical Practice (Family Medicine), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; shapnl@mail.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 «Арабикир» – Института здоровья детей и подростков. Является членом Международного общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN, full member); детских ревматологов (PRESS).



Меркулова Елена Павловна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, врач высшей категории. Член Европейского общества оториноларингологов, хирургии головы и шеи; член немецкого общества оториноларингологов; член общества аудиологов РФ; секретарь Белорусского ЛОР-общества. Научные и практические интересы: проблемы тугоухости.



Балыкова Лариса Александровна, д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор, заслуженный деятель науки Республики Мордовия, врач-педиатр высшей категории, зав. кафедрой педиатрии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», директор Медицинского института, руководитель Мордовского регионального отделения Союза педиатров России, председатель Республиканского общества педиатров.



Боровик Татьяна Эдуардовна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», заведующая отделением питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ. Член Исполкома Союза педиатров России, Европейского научного общества педиатрических гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) и др.



Вялькова Альбина Александровна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой 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.



Деттярева Анна Владимировна, д.м.н., высшая квалификационная категория по педиатрии, профессор кафедры неонатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель научно-консультативного педиатрического отделения ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ. В 2008 г. – защита докторской диссертации по теме «Дифференциальная диагностика и принципы этиопатогенетического лечения заболеваний печени и желчных путей у новорожденных и детей раннего возраста».



Жолобова Елена Спартаковна, д.м.н., профессор кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель Московского городского ревматологического центра на базе МГДБ №1, главный внештатный специалист – детский ревматолог г. Москвы, председатель кардиоревматологической секции Московского общества детских врачей. Член редколлегии журналов «Педиатрия» и «Медицинский совет».



Заплатников Андрей Леонидович, д.м.н., профессор, декан педиатрического факультета кафедры педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО. 1993 г. – защита кандидатской диссертации, 2003 г. – докторская диссертация «Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей». Областью практической и научной деятельности являются неонатология, иммунология и патология детей раннего возраста. Автор более 300 научных публикаций.



Камилова Алтиной Турсунбаевна, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии в педиатрии Ташкентского института усовершенствования врачей, руководитель отдела гастроэнтерологии Республиканского специализированного НПЦ педиатрии МЗРУ, председатель Общественного объединения детских гастроэнтерологов и нутрициологов, член Всемирной организации гастроэнтерологов. Имеет более 350 научных публикаций.



Климов Леонид Яковлевич, к.м.н., заведующий кафедрой факультетской педиатрии Ставропольского ГМУ, врач высшей квалификационной категории. Входит в состав исследовательской группы Всероссийского мультицентрового исследования РОДНИЧОК («Оценка обеспеченности детского населения младшей возрастной группы витамином D в РФ и анализ фармакотерапии рахита и недостаточности витамина D в широкой Клинической практике»).



Коденцова Вера Митрофановна, д.б.н., профессор, заведующая лабораторией витаминов и минеральных веществ ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи». Являлась ученым секретарем Проблемной комиссии «Микронутриенты и биологически активные вещества пищи» Межведомственного научного совета по медицинским проблемам питания при Президиуме РАМН. Автор более 500 научных публикаций.



Корниенко Елена Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования СПбГПМУ, президент Ассоциации детских гастроэнтерологов «Диреал», главный детский гастроэнтеролог Санкт-Петербурга.



Коровин Сергей Афанасьевич, к.м.н., доцент, заведующий учебной частью кафедры детской хирургии РМАПО, детский хирург высшей квалификационной категории, главный внештатный детский хирург Северо-Западного округа Москвы. Член Российского общества детских хирургов.



Котлюкова Наталья Павловна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии №1 им. В.А. Таболина ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ и кафедры педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, врач высшей квалификационной категории. Член ассоциации детских кардиологов России. Лауреат национальной премии «Призвание» в номинации «За создание нового направления в медицине». Имеет более 300 научных публикаций.



Мельникова Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор, врач-педиатр высшей категории, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии ФГОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ. Член исполкома Санкт-Петербургского регионального отделения общественного объединения Союза педиатров России, Центральной аттестационной комиссии Северо-Западного федерального округа.



Минаева Наталья Витальевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии факультета ДПО Пермского ГМУ им. ак. Е.А. Вагнера; 2006 г. – защита докторской диссертации на тему «Особенности аллергической патологии у детей с синдромом нарушения противомикробной защиты». Область научных и практических интересов: педиатрия, аллергология и иммунология. Имеет более 150 научных публикаций.



Никитина Ирина Леоновна, д.м.н., врач высшей категории, заведующая кафедрой детских болезней ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, заведующая НИЛ детской эндокринологии, заслуженный работник здравоохранения Читинской области, отличник здравоохранения РФ; главный педиатр Минздрава России по Северо-Западному федеральному округу. Имеет более 100 научных публикаций. Член европейских профессиональных сообществ (ESPE, ENEA), Ассоциации детских кардиологов России.



Романюк Федор Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии, декан педиатрического факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ. Сфера научных интересов – педиатрия, неонатология, иммунология, пульмонология, аллергология, микология.



Рюмина Ирина Ивановна, д.м.н., профессор кафедры неонатологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава России. Член Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины, Общероссийской общественной организации «Российское общество неонатологов». Автор более 170 научных публикаций.



Саверская Елена Николаевна, д.м.н., профессор кафедры фармации Института медико-социальных технологий ФГБОУ ВПО «МГУПП», врач-дерматовенеролог, клинический фармаколог. Автор более 90 научных печатных работ и учебных пособий. Член Межрегиональной общественной организации Ассоциации клинических фармакологов России, член Европейской ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (EACPT).



Солдатова Ирина Геннадьевна, д.м.н., заместитель министра здравоохранения Московской области, начальник Управления организации медицинской помощи матерям и детям министерства здравоохранения Московской области. В 2013 г. получила высшую квалификационную категорию по специальности «Неонатология», в 2015 г. – высшую квалификационную категорию по специальности «Педиатрия».



Сорвачева Татьяна Николаевна, д.м.н., заведующая кафедрой «Диетология и нутрициология» ГОУ ДПО РМАПО, врач-педиатр высшей категории. Сфера практической деятельности – нутритивная поддержка соматических, хирургических, онкологических пациентов и др. Является членом диссертационного совета, заместителем председателя проблемной комиссии «Питание здоровых и больных детей». Автор более 200 научных публикаций.



Спичак Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «МГМУ им. И.М. Сеченова», пульмонолог. Член Российского респираторного общества, Европейского респираторного общества (ERS), Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Автор более 170 научных публикаций.



Сусексов 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 пульмологов, республиканских проблемных комиссий по разделам педиатрии. Автор более 370 научных публикаций.



Фурман Евгений Григорьевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, проректор по научной работе ГБОУ ВПО «Пермский ГМУ им. ак. Е.А. Вагнера» МЗ РФ. Принимал участие в научно-практических стажировках по педиатрии, детской пульмонологии и аллергологии.



Холодова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования МЗ РФ», врач высшей категории. 1990 г. – защита кандидатской диссертации; 2005 г. – докторская диссертация, посвященная созданию реабилитационных программ для детей раннего возраста. В 2008 г. – лауреат премии года правительства Москвы в области медицины, награждена грамотой Министерства образования РФ «Отличник здравоохранения».



Эрдес Светлана Ильинична, д.м.н., заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», врач высшей категории. Постоянный лектор Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Российской гастроэнтерологической Ассоциации. Награждена грамотой МЗ РФ, нагрудным знаком «Отличник здравоохранения».