

Лечашчи Врач

The Lechaschi Vrach Journal

Медицинский научно-практический журнал

ТОМ 24 № 9 2021



ПЕДИАТРИЯ. НЕОНАТОЛОГИЯ

- Новое в детской нейродиетологии
- Преимущества козьего молока в смесях для здорового ребенка
- Как облегчить состояние детей при прорезывании зубов
- Пробиотики в комплексной профилактике респираторных инфекций
- Клинический случай семилобарной голопрозэнцефалии
- Модель дифференциальной диагностики поражений нервной системы в раннем возрасте
- Управление аллергией у детей на грудном и искусственном вскармливании
- Метаболический ацидоз у новорожденных с неонатальным сепсисом
- Распространенность врожденных пороков сердца у детей
- Преимущества козьего молока в смесях
- Как облегчить состояние детей при прорезывании зубов
- Пробиотики в комплексной профилактике респираторных инфекций
- Клинический случай семилобарной голопрозэнцефалии
- Модель дифференциальной диагностики поражений нервной системы в раннем возрасте
- Управление аллергией у детей на грудном и искусственном вскармливании
- Метаболический ацидоз у новорожденных с неонатальным сепсисом
- Распространенность врожденных пороков сердца у детей

Уронефрология

- Диабетическая нефропатия: современные принципы классификации, диагностики и особенности терапии

Актуальная тема

- Место азитромицина в комплексной терапии COVID-19

Клинические исследования

- Современные возможности терапии больных атопическим дерматитом ингибиторами Янус-киназы

Издается с 1998 года

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных
Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» 38300
«Каталог российской прессы» 99479
Каталог ФГУП «Почта России» П1642

ISSN 1560 5175





Fluvir

Флувир

Синбиотик с иммуномодулирующим действием

Способствует при ОРВИ: ¹⁻³

- Снижению заболеваемости
- Ускорению выздоровления
- Защите от осложнений

Технология микроэнкапсулования * обеспечивает наличие 15 млрд живых бактерий

*запатентованная технология производителя



**1 саше Флувир в день - детям с 1-го месяца и взрослым
для формирования адекватного и стойкого иммунного ответа**

Литература: 1. F Pregliasco, et al. Journal of Clinical Gastroenterology: September 2008 - Volume 42 - Issue - pp S224-S233 2. Е.В.Каннер, А.В.Горелов, Д.В.Печкуров, В.А.Петров, М.Л.Максимов, А.С.Ермолова, И.С.Булгакова. Вопросы практической педиатрии. 2020, том 15, №1, с 7-16, DOI: 10.20953/1817-7646-2020-1-7-16 3. О.Е. Абатуров, Е.А. Агафонова, В.Л. Бабич, В.А. Дитятковский "Современная педиатрия" 2016.1(73), с.93-99; doi10.15574/SP.2016.73.93 4. Листок-вкладыш БАД Флувир/Fluvir

Свидетельство о гос. регистрации КZ.16.01.78.003.Е.003648.12.13 от 24.12.2013г. Организация, принимающая претензии в РФ: ООО "Дельта Медикел", 123001, г. Москва, Трехпрудный пер. , д. 4, стр.1, тел. +7 (495) 981 53 54, medifo.russia@swixxbiopharma.com

**БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ**



Дорогие коллеги.

В этом номере мы очень много статей посвятили темам по педиатрии. Это и не удивительно, ведь детское здоровье определяет здоровье нации в целом.

*С уважением,
главный редактор
Елена Ольгертовна Гирукская*

Лечащий Врач

Medical Journal

(16+)

ТОМ 24 № 9 2021

ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР Анатолий Анатольевич Стремоухов, д. м. н., профессор

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Елена Ольгертовна Гирукская, Lvrach@osp.ru

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР Марина Чиркова

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР Ирина Ковалёва

КОРРЕКТОР Наталья Данилова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА Татьяна Кыртикова

Телефон: (495) 725-4780/83, (499) 703-1854

E-mail: pract@osp.ru

<http://www.lvrach.ru>

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ Галина Блохина

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА Денис Самсонов

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Издательство «Открытые Системы»

Адрес редакции и издателя: 127254, город Москва, пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 3, комн. 13

Почтовый адрес: Россия, 123056, Москва, а/я 82

© 2021 Издательство «Открытые Системы»

Все права защищены.

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 05.06.2015.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-62007

ISSN печатной версии — 1560 5175

ISSN электронной версии — 2687 1181

Дата выхода в свет — 21.09.2021 г.

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и в Российской индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Подписные индексы:

Каталог «Подписные издания», официальный каталог Почты России — П1642

РЕКЛАМА

Светлана Иванова, тел.: (499) 703-18-54 (доб. 341), lana@osp.ru

Юлия Патронова, тел.: (499) 703-18-54, patronova@osp.ru

МАРКЕТИНГ

Полина Коротун, marketing@osp.ru

Отпечатано в ООО «РИММИНИ»

г. Нижний Новгород, ул. Краснозвездная, дом № 7а, оф. 3

Журнал выходит 12 раз в год.

Тираж 30 000 экземпляров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Все исключительные (имущественные) права с момента получения материалов от авторов принадлежат редакции. Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение текстов. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Полное или частичное воспроизведение или размножение каким бы то ни было способом материалов, опубликованных в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения «Издательства «Открытые Системы».

Иллюстрации — Adobe Stock.



ПРЕЗИДЕНТ Михаил Борисов
ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР Галина Герасина
КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР Татьяна Филина

VOL. 24 № 9 2021

CHIEF SCIENTIFIC EDITOR Anatoly Anatolyevich Stremoukhov, Dr. of Sci (Med), Professor

EDITOR IN CHIEF Elena Girutskaya, Lvrach@osp.ru

COMMISSIONING EDITOR Marina Chirkova

SCIENS EDITOR Irina Kovaleva

CORRECTOR Nataliya Danilova

COMPUTER LAYOUT AND GRAPHICS Tatyana Kyrtskova

Tel.: +7 (495) 725-4780/83, (499) 703-1854

E-mail: pract@osp.ru

<http://www.lvrach.ru>

PROMOTION DEPARTMENT Galina Blokhina

HEAD OF PROJECT Denis Samsonov

FOUNDER AND PUBLISHER

Open Systems Publishing House LLC

Address of the founder and editorial office: 3, of. 13, Dobrolyubovapr-d, Build. 3

Moscow, 127254, Russia

Correspondence address: Russia, 123056, Moscow, PO Box 82

© 2021 Open Systems Publishing House LLC

All rights reserved.

The journal was registered with Roskomnadzor on 06/05/2015.

Certificate of Registration of Print Media № ФС77-62007

ISSN (print) — 1560 5175

ISSN (online) — 2687 1181

Release date — 21.09.2021

The journal included in the List of Peer-reviewed Scientific Journals recommended by the Higher Certification Committee

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI), has an impact factor.

Subscription indices:

Catalog «Subscription editions», the official catalog of the Russian Post — П1642

DEPARTMENT OF ADVERTISING

Svetlana Ivanova, Tel.: (499) 703-18-54 (ext. 341), lana@osp.ru

Julia Patronova, Tel.: (499) 703-18-54, patronova@osp.ru

MARKETING

Polina Korotun, marketing@osp.ru

Printing house OOO «RIMMINI»

7, of. 3, Krasnозвездная, Nizhny Novgorod

The journal is published 12 times a year.

Circulation 30,000 copies.

Price: free

The opinion of the editorial board may not coincide with the opinion of the authors.

All exclusive (property) rights from the moment of receipt of materials from the authors belong to the editorial board. The editors reserve the right to proofreading, editing and shortening of texts. The editorial board is not responsible for the content of advertisements. Full or partial reproduction or reproduction by any means of the materials published in this publication is allowed only with the written permission of Open Systems Publishing House.

Illustrations — Adobe Stock.

PRESIDENT MICHAIL Borisov

DIRECTOR GENERAL Galina Gerasina

COMMERCIAL DIRECTOR Tatyana Filina

Лечашний Врач

Medical Journal

Том 24 № 9 2021

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)



- 6 **Новое в детской нейродиетологии/** В. М. Студеникин
- 6 **New in pediatric neurodietology/** V. M. Studenikin
- 9 **Возможные преимущества цельного козьего молока в детских адаптированных смесях для здорового ребенка/** О. Н. Комарова
- 9 **Possible benefits of whole goat milk in infant formulas for a healthy baby/** O. N. Komarova
- 16 **Эффективный способ облегчить состояние детей при прорезывании зубов/** А. А. Мамедов, А. А. Скакодуб, О. В. Дудник, А. С. Чертихина, А. Р. Безносик
- 16 **An effective way to ease the condition of children with teething/**
A. A. Mamedov, A. A. Skakodub, O. V. Dudnik, A. S. Chertikhina,
A. R. Beznosik
- 22 **Пробиотики в комплексной профилактике респираторных инфекций у детей/** С. В. Николаева, Д. В. Усенко, Ю. Н. Хлыповка, А. В. Горелов
- 22 **Probiotics in the comprehensive prevention of respiratory infections in children/** S. V. Nikolaeva, D. V. Usenko, Yu. N. Khlypovka, A. V. Gorelov
- 28 **Клинический случай семилобарной голопрозэнцефалии/**
А. В. Серёжкина, И. Г. Хмелевская, Н. С. Разинькова, Т. А. Миненкова, И. И. Жизневская, А. С. Плеханова
- 28 **Clinical case of semilobar holoprosencephaly/** A. V. Serezhkina,
I. G. Khmelevskaya, N. S. Razinkova, T. A. Minenkova, I. I. Zhiznevskaya,
A. S. Plekhanova
- 32 **Модель дифференциальной диагностики поражений нервной системы у детей раннего возраста/** Т. С. Кривоногова, О. М. Гергет, В. А. Желев, Е. В. Голикова, Е. В. Михалев, Е. В. Лошкова, А. Л. Солнышко
- 32 **Model of differential diagnosis of nervous system lesions in young children/** T. S. Krivonogova, O. M. Gerget, V. A. Zhelev, E. V. Golikova, E. V. Mikhalev, E. V. Loshkova, A. L. Solnyshko

37 Новые возможности для управления аллергией у детей на грудном и искусственном вскармливании/ О. А. Боковская, Е. А. Турганова

37 New opportunities for the allergy prevention in breast fed and formulafed infants/ O. A. Bokovskaya, E. A. Turganova

44 Клиническое значение расчета анионного пробела плазмы при метаболическом ацидозе у новорожденных с неонатальным сепсисом/ О. К. Кириллов

44 Clinical significance of calculating the plasma anion gap in metabolic acidosis in newborns with neonatal sepsis/ O. K. Kirilochov

48 Распространенность врожденных пороков сердца у детей/ Н. К. Кузибаева

48 Aspects of the prevalence of congenital heart diseases in early age children in the Republic of Tajikistan/ N. K. Kuzibaeva

Уронефрология
Uronephrology

53 Диабетическая нефропатия: современные принципы классификации, диагностики и особенности сахароснижающей терапии/ А. Г. Борисов, С. В. Чернавский, М. А. Смирнова, А. А. Стремоухов

53 Diabetic nephropathy: modern principles of classification, diagnosis and features of antihyperglycemic therapy/ A. G. Borisov, S. V. Chernavskiy, M. A. Smirnova, A. A. Stremoukhov

Актуальная тема
Topical theme

59 Место азитромицина в комплексной терапии COVID-19. Преимущества и эффективность применения диспергируемой формы в амбулаторных условиях/ Д. С. Суханов, В. С. Марьушкина, Д. Ю. Азовцев, С. В. Оковитый

59 Azithromycin in the complex therapy of COVID-19. Advantages and effectiveness of the use of the dispersed form in outpatient settings/ D. S. Sukhanov, V. S. Maryushkina, D. Yu. Azovtsev, S. V. Okovity

Клинические исследования
Clinical trials

66 Современные возможности терапии больных атопическим дерматитом ингибиторами Янус-киназы/ Н. В. Зильберберг, М. М. Кохан, Ю. В. Кениксфест

66 New possibilities of the therapy of patients with atopic dermatitis with Janus kinaseinhibitors/ N. V. Zilberberg, M. M. Kokhan, Yu. V. Keniksfest

Новости
News

72 Достижения, события, факты

72 Achievements, developments, facts

Редакционный совет

- М. Б. Анциферов**, д. м. н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)
- О. И. Аполихин**, д. м. н., профессор, ФГБУ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина (Москва, Россия)
- Н. Г. Астафьев**, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России (Саратов, Россия)
- В. А. Ахмедов**, д. м. н., профессор, кафедра факультетской терапии с курсом профессиональных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (Омск, Россия)
- Д. Р. Ахмедов**, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО Дагестанский государственный медицинский университет, кафедра инфекционных болезней Минздрава России (Махачкала, Россия)
- З. Ш. Ашурев**, д. м. н., профессор, директор РСНПМЦ наркологии Республики Узбекистан, президент Ассоциации психиатров Узбекистана, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ТМА (Ташкент, Узбекистан)
- Е. Б. Башнина**, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
- С. В. Бельмер**, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, педиатрический факультет, кафедра госпитальной педиатрии № 2 (Москва, Россия)
- Т. А. Бокова**, д. м. н., профессор, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимировского (Москва, Россия)
- Н. В. Болотова**, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России (Саратов, Россия)
- Н. И. Брико**, д. м. н., профессор, академик РАН, академик РАМНТ, академик МАИ, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва, Россия)
- Ю. Я. Венгеров**, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- А. Л. Вёрткин**, д. м. н., профессор, кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, ННПО скорой медицинской помощи (Москва, Россия)
- Г. В. Волгина**, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- Ю. А. Галлямова**, д. м. н., профессор, терапевтический факультет, кафедра дерматовенерологии и косметологии ФБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)
- Н. А. Геппе**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- И. Н. Денисов**, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра общей врачебной практики ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва, Россия)
- И. В. Друк**, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра внутренних болезней и семейной медицины ПДО (Омск, Россия)
- М. И. Дубровская**, д. м. н., профессор, кафедра госпитальной педиатрии им. академика В. А. Таболина РНИМУ Минздрава России им. Н. И. Пирогова (Москва, Россия)
- Т. М. Желтикова**, д. б. н., ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова (Москва, Россия)
- Н. В. Зильберберг**, д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе ГБУ СО УрНИИДВИ (Екатеринбург, Россия)
- И. В. Зорин**, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии (Оренбург, Россия)
- С. Н. Зоркин**, д. м. н., профессор, начальник Центра детской урологии и андрологии, заведующий урологическим отделением с группами репродуктологии и трансплантации, главный научный сотрудник ГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России (Москва, Россия)
- А. Ш. Инютов**, д. м. н., профессор, заместитель министра здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)
- С. Ю. Калинченко**, д. м. н., профессор, ФГАОУ ВО РУДН, факультет повышения квалификации медицинских работников (Москва, Россия)
- А. В. Карапулов**, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва, Россия)
- Г. Н. Карапкина**, к. м. н., ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- Е. П. Карпов**, д. м. н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)
- Е. А. Климова**, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии (Москва, Россия)
- Н. Г. Колосова**, к. м. н., ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, лечебный факультет, кафедра детских болезней (Москва, Россия)
- П. В. Колхир**, д. м. н., ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- Е. И. Краснова**, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (Новосибирск, Россия)
- В. Н. Кузьмин**, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова (Москва, Россия)
- М. Л. Кукшукян**, д. м. н., профессор, ФГБНУ НИИ общих патологий и патофизиологии (Москва, Россия)
- Я. И. Левин**, д. м. н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- О. М. Лесняк**, д. м. н., профессор, кафедра семейной медицины СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)
- М. А. Лизван**, д. м. н., профессор, ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России (Омск, Россия)
- И. В. Маев**, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии АМГМСУ им. А. И. Евдокимова (Москва, Россия)
- Е. Ю. Майчук**, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- Г. А. Мельниченко**, д. м. н., профессор, академик РАН, ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ (Москва, Россия)
- А. А. Мамедов**, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
- Д. Ш. Мачарадзе**, д. м. н., профессор, ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)
- С. Н. Мехтиев**, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО СПБГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
- О. Н. Минушкин**, д. м. н., профессор, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)
- А. М. Мкртумян**, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- Т. Е. Морозова**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва, Россия)
- Ч. Н. Мустафин**, к. м. н., ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)
- Ю. Г. Мухина**, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
- Л. С. Намазова-Баранова**, д. м. н., профессор, академик РАН, НЦЗД РАН, ННПЦЗД Минздрава России, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Москва, Россия)
- Е. Л. Насонов**, д. м. н., профессор, академик РАН, НИИР им. В. А. Насоновой (Москва, Россия)
- С. В. Недогода**, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, факультет усовершенствования врачей (Волгоград, Россия)
- Г. И. Нечаева**, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины ОМГМУ (Омск, Россия)
- Г. А. Новик**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии им. проф. И. М. Воронцова ФП и ДПО СПБГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)
- С. И. Овчаренко**, д. м. н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, лечебный факультет, кафедра факультетской терапии № 1 (Москва, Россия)
- А. Ю. Овчинников**, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- В. Н. Прилепская**, д. м. н., профессор, НЦАГИП им. акад. В. И. Кулакова Минздрава России (Москва, Россия)
- Ч. Рагимов**, д. м. н., профессор, президент Азербайджанского общества хирургов полости рта и челюстно-лицевой области, Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)
- В. А. Ревякина**, д. м. н., профессор, ФГБУН ФИЦ ПБ (Москва, Россия)
- Е. Б. Рудакова**, д. м. н., профессор, ГБУЗ МО МОПЦ (Балашиха, Россия)
- В. М. Свищушкин**, д. м. н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, лечебный факультет, кафедра болезней уха, горла и носа (Москва, Россия)
- А. И. Синопальников**, д. м. н., профессор, ФБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, терапевтический факультет (Москва, Россия)
- В. И. Скворцова**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН (Москва, Россия)
- А. С. Скотников**, к. м. н., ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, кафедра медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии (Москва, Россия)
- В. Смирнов**, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
- В. М. Студенин**, д. м. н., профессор, академик РАЕ и МАЕ, ООО НПСМЦ «Дрил Клиник» (Москва, Россия)
- Ю. Л. Содатский** (Москва), д. м. н., профессор, ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ (Москва, Россия)
- Т. В. Сологуб**, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
- Г. Д. Тарасова**, д. м. н., заведующая отделением ЛОР-аллергологии и фармакологических исследований ФГБУ НКЦО ФМБА России (Москва, Россия)
- Л. Г. Турбина**, д. м. н., профессор, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимировского (Москва, Россия)
- Н. В. Торопцева**, д. м. н., профессор, ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой, лаборатория остеопороза (Москва, Россия)
- Н. Ф. Татулина**, д. м. н., профессор, директор института наук здоровья Медицинского факультета Вильнюсского университета (Вильнюс, Литва)
- В. Фейгина**, д. м. н., доцент кафедры педиатрии Ратгерского университета, Медицинская школа Роберта Вуда Джонсона, член Международной ассоциации детской нефрологии, Американского общества нефрологии, США (Чикаго, США)
- Е. Г. Филатова**, д. м. н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, кафедра нервных болезней (Москва, Россия)
- Н. В. Чичасова**, д. м. н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва; НИИР им. В. А. Насоновой, учебный отдел (Москва, Россия)
- А. Г. Чучалин**, д. м. н., профессор, академик РАН, РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
- М. Н. Шаров**, д. м. н., профессор, кафедра нервных болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- В. Ю. Шило**, к. м. н., ГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- Л. Д. Школьник**, д. м. н., профессор, ГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
- П. Л. Щербаков**, д. м. н., профессор, ГБУЗ МО Орехово-Зуевская ЦГБ (Орехово-Зуево, Россия)
- Л. А. Щеплягин**, д. м. н., профессор, ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачёва (Москва, Россия)
- П. А. Щеплев**, д. м. н., профессор, ФГАОУ ВО РУДН; Профессиональная ассоциация андрологов России (Москва, Россия)
- Н. Д. Ющук**, д. м. н., профессор, академик РАН, МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва (Москва, Россия)

Editorial board

- M. B. Antsiferov**, Dr. of Sci (Med), Professor, FSBEI FPE RMACPE MON (Moscow, Russia)
- O. I. Apolikhin**, Dr. of Sci (Med), Professor, FSBI NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)
- N. G. Astafieva**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., V. I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russia)
- V. A. Akhmedov**, Dr. of Sci (Med), Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia)
- D. R. Akhmedov**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Dagestan State Medical University (Makhachkala, Russia)
- Z. Sh. Ashurov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Tashkent Medical Academy (Tashkent, Uzbekistan)
- E. B. Bashmina**, Dr. of Sci (Med), Professor, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia)
- S. V. Belmer**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
- T. A. Bokova**, Dr. of Sci (Med), Professor, Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI») (Moscow, Russia)
- N. V. Bolotova**, Dr. of Sci (Med), Professor, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky (Saratov, Russia)
- N. I. Briko**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- Yu. Ya. Vengerov**, Dr. of Sci (Med), Professor, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- A. L. Vertkin**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- G. V. Volgina**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- Yu. A. Galyamova**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)
- N. A. Geppe**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- I. N. Denisov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- I. V. Druk**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia)
- M. I. Dubrovskaya**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
- T. M. Zheltikova**, Dr. of Sci (Biol), Research Institute of Vaccines and Serums named after I. I. Mechnikov Russian Academy of Medical Sciences (Moscow, Russia)
- N. V. Zilberberg**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Ural Research Institute for Dermatovenerology and Immunopathology (Ekaterinburg, Russia)
- I. V. Zorin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)
- S. N. Zorkin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., National Medical Research Center for Children's Health (Moscow, Russia)
- A. Sh. Inoyatov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Minister of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)
- S. Yu. Kalinchenko**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)
- A. V. Karaulov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- G. N. Karetkina**, Candidate of Medical Sciences, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- E. P. Karpova**, Dr. of Sci (Med), Professor, FSBEI FPE RMACPE MON Russia (Moscow, Russia)
- E. A. Klimova**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- N. G. Kolosova**, MD., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- P. V. Kolkhir**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- E. I. Krasnova**, Dr. of Sci (Med), Professor, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)
- V. N. Kuzmin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- M. L. Lukushkin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Institute of General Pathology and Pathophysiology (Moscow, Russia)
- Ya. I. Levin**, Dr. of Sci (Med), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- O. M. Lesnyak**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Mechnikov State Medical Academy (St. Petersburg, Russia)
- M. A. Livzan**, Dr. of Sci (Med), Professor, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)
- I. V. Maev**, Dr. of Sci. (Med), Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- E. Yu. Maichuk**, Dr. of Sci (Med), Professor, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- G. A. Melnichenko**, Dr. of Sci. (Med), Prof., The National Medical Research Center for Endocrinology (Moscow, Russia)
- A. A. Mamedov**, Dr. of Sci (Med), Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- D. Sh. Macharadze**, Dr. of Sci (Med), Professor, RUDN University (Moscow, Russia)
- S. N. Mekhtiev**, Dr. of Sci (Med), Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (St. Petersburg, Russia)
- O. N. Minushkin**, Dr. of Sci. (Med), «Central State Medical Academy» of the
- Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)
- A. M. Mkrtumyan**, Dr. of Sci (Med), Professor, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- T. E. Morozova**, Dr. of Sci. (Med), I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- Ch. N. Mustafin**, MD, FSBEI FPE RMACPE MON Russia (Moscow, Russia)
- Yu. G. Mukhina**, Dr. of Sci (Med), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
- L. S. Namazova-Baranova**, Dr. of Sci. (Med), I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- E. L. Nasonov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia)
- S. V. Nedogoda**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)
- G. I. Nechaeva**, Dr. of Sci. (Med), Omsk State Medical University (Omsk, Russia)
- G. A. Novik**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy (St. Petersburg, Russia)
- S. I. Ovcharenko**, Dr. of Sci. (Med), Prof., I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- A. Yu. Ovchinnikov**, Dr. of Sci (Med), Professor, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- V. N. Prilepskaya**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia)
- Ch. R. Ragiimov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., President of the Azerbaijan Society of Oral and Maxillofacial Surgeons, Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)
- V. A. Revyakina**, Dr. of Sci (Med), Professor, Federal State Budgetary Institution of Science Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety (Moscow, Russia)
- E. B. Rudakova**, Dr. of Sci (Med), Professor, GBUZ MO Moscow Regional Perinatal Center (Moscow, Russia)
- V. M. Svitushkin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- A. I. Sinopalnikov**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)
- V. I. Skvortsova**, Dr. of Sci. (Med), Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)
- A. S. Skotnikov**, C. M. Sc., I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- V. V. Smirnov**, Dr. of Sci (Med), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
- V. M. Studenikin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Dream Clinic (Moscow, Russia)
- Yu. L. Soldatsky**, D. M. Sc., Professor, The Morozov Children's hospital (Moscow, Russia)
- T. V. Sologub**, Dr. of Sci (Med), Professor, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia)
- G. D. Tarasova**, Dr. of Sci. (Med), Federal State Budgetary Institution «The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia» (Moscow, Russia)
- L. G. Turbina**, Dr. of Sci. (Med), Prof., M. F. Vladimirska Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)
- N. V. Toroptsova**, Dr. of Sci. (Med), Prof., V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia)
- N. Fatkulina**, Dr. of Sci. (Med), Director of Institute of Health Sciences Medical Faculty of Vilnius University (Vilnius, Lithuania)
- V. Feygina**, Dr. of Sci. (Med), Associate Professor, Department of Pediatrics, Rutgers University, Robert Wood Johnson School of Medicine, Member of the International Association of Pediatric Nephrology, American Society of Nephrology (USA)
- E. G. Filatova**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University, кафедра нервных болезней (Moscow, Russia)
- N. V. Chichasova**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
- A. G. Chuchalin**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
- M. N. Sharov**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- V. Yu. Shilo**, Candidate of Medical Sciences, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- L. D. Shkolnik**, Dr. of Sci (Med), Professor, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
- P. L. Scherbakov**, Dr. of Sci (Med), Professor, Orekhovo-Zuevskaya central city hospital (Orekhovo-Zuevo, Russia)
- L. A. Scheplyagina**, Dr. of Sci (Med), Professor, Dmitry Rogachev National Medical Research (Moscow, Russia)
- P. A. Scheplev**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Peoples' Friendship University of Russia; Professional Association of Andrologists (Moscow, Russia)
- D. Yuschuk**, Dr. of Sci. (Med), Prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Новое в детской нейродиетологии

В. М. Студеникин, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕ

ООО НПСМЦ «Дрим Клиник», Москва, Россия

Резюме. Современная нейродиетология детского возраста затрагивает столь многочисленные неврологические и соматоневрологические состояния, что было бы не вполне правильно сосредоточиться на некоторых из них, проигнорировав остальные. Эпилепсия, мигрень и головная боль, нейрометаболические болезни, наследственная нейромышечная патология, демиелинизирующие и аутоиммунные заболевания центральной нервной системы, расстройства сна, а также нарушения поведения – все они составляют далеко не полный список условных «мишеней» нейродиетологии. Важна и ее роль в формировании адекватного когнитивного и эмоционального развития индивида, которой принадлежит особое значение в детском возрасте. Следует отметить, что нейродиетология и подходы к выбору лечебного питания с каждым годом занимают все более прочное положение в мировой клинической медицине. В данном обзоре литературы рассматриваются основные отечественные и зарубежные публикации последних лет, посвященные нейродиетологии и нутритивной терапии неврологических болезней и патологических состояний у пациентов педиатрического возраста. В числе вышеупомянутых нозологических форм фигурируют синдром дефицита внимания с гиперактивностью, инсульт, мигрень, головная боль, нарушения сна, эпилепсия, гликогеноз VII типа (фруктокиназная недостаточность), рассеянный склероз, вариабельная нейромышечная патология (спинальная мышечная атрофия и др.), а также различные нейрометаболические заболевания (метилмалоновая ацидемия, пропионовая ацидемия, изовалериановая ацидемия, митохондриальная патология) и т. д. Особо подчеркивается роль нейродиетологии в стимуляции нейрокогнитивного развития у детей различного возраста. Вариабельность нутритивных подходов к практическому лечению неврологической патологии у пациентов педиатрического возраста отражает многогранность современной нейродиетологии.

Ключевые слова: нейродиетология, диета, нутритивная терапия, нутритивный статус, питание, терапия, лечение, кетогенная диета, неврология, диетология, нейрокогнитивное развитие, дети.

Для цитирования: Студеникин В. М. Новое в детской нейродиетологии // Лечаший Врач. 2021; 9 (24): 6-8. DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.001

New in pediatric neurodietetology

В. М. Студеникин

Scientific and practical specialized medical center «Dream Clinic», Moscow, Russia

Abstract. Modern childhood neurodietetology affects so many neurological and somatoneurological conditions that it would not be entirely correct to focus on some of them and ignore the rest. Epilepsy, migraine and headache, neurometabolic diseases, hereditary neuromuscular pathology, demyelinating and autoimmune diseases of the central nervous system, sleep disorders, as well as behavioral disorders – all of them are not a complete list of conditional «targets» of neurodietetology. Its role in the formation of an adequate cognitive and emotional development of the individual is also important, which is of particular importance in childhood. It should be noted that neurodietetology and approaches to the choice of therapeutic nutrition every year occupy an increasingly strong position in the world of clinical medicine. Russian and foreign basic publications of recent years are considered in the review of literature, dedicated to neurodietetological and nutritional therapy issues for neurological diseases and pathological disorders in patients of pediatric age. Attention deficit/hyperactivity disorder, stroke, migraine, headaches, sleep disorders, epilepsy, glycogen storage disease type VII (fructokinase deficiency), multiple sclerosis, variable neuromuscular pathologies (spinal muscular atrophy – SMA and others), as well as various neurometabolic disorders (methylmalonic acidemia, propionic acidemia, isovaleric acidemia, mitochondrial cytopathies) etc. can be listed among above-mentioned nosological forms of pathology. The role of neurodietetology is stressed in particular for stimulation of neurocognition development in infants and children of various age groups. Variability of nutritional approaches to practical management of neurological disorders in patients of pediatric age reflects the versatility of contemporary neurodietetology.

Keywords: neurodietetology, diet, nutritional therapy, nutritional state, nutrition, therapy, treatment, ketogenic diet, neurology, dietology, neurocognition development, infants, children.

Для цитирования: Студеникин В. М. New in pediatric neurodietetology // Lechaschy Vrach. 2021; 9 (24): 6-8. DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.001

Следует отметить, что нейродиетология (НД) с каждым годом занимает все более прочное положение в клинической медицине [1]. Об этом свидетельствует появление таких авторитетных публикаций, как работы R. Burgos и соавт. (2018), A. Giustina и соавт. (2020), посвященные рекомендациям

Европейского общества специалистов в области парентерального и энтерального питания (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ESPEN) по клиническому питанию в неврологии и консенсусному заявлению 2-й Международной конференции по противоречиям, связанным с витамином D [2, 3].

В предлагаемом обзоре представлены некоторые новые данные по проблематике НД.

Контактная информация: vmsudenikin@mail.ru

Нейродиетология при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью

При том что общие подходы к диетотерапии синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) уже сравнительно давно сформулированы, А. А. Verlaet и соавт. (2017) представили новые данные о влиянии пищевой добавки под коммерческим названием Пикногенол (Русногенол) на это состояние, основываясь на данных рандомизированного контролируемого исследования [4]. При СДВГ упомянутый Пикногенол выступает в качестве пищевого антиоксиданта, противостоящего окислительному стрессу [5].

Нейродиетология при инсульте

Инсульты уже давно перекочевали из разряда болезней взрослых в область детской неврологии и превратились в одну из важнейших нозологий, требующих лечения и профилактики у пациентов педиатрического возраста. Питанию при этой проблеме принадлежит немаловажная роль. В работе J. D. Spence (2019) всесторонне рассматриваются особенности питания в ключе риска инсульта [6]. В частности, J. D. Spence и C. Tangney (2020) утверждают, что вегетарианские диеты сопряжены с меньшим риском манифестации инсульта у пациентов различного возраста [7].

K. Wierzbicki и соавт. (2020) соотнесли нутритивный статус пациентов с острым инсультом с их неврологическим статусом в раннем постинсультном периоде, прийдя к заключению, что нарушения индекса массы тела ($< 20 \text{ кг}/\text{м}^2$ или $> 25 \text{ кг}/\text{м}^2$), а также низкое содержание сывороточного альбумина и триглицеридов сопровождались большей степенью выраженности нарушений при инсульте [8].

Нейродиетология при мигрени и головной боли

На взаимосвязь между желудочно-кишечным трактом и центральной нервной системой с головной болью мигренозного типа указывают M. Arzani и соавт. (2020) [9]. Z. Ghorbani и соавт. (2020) констатируют влияние витамина D на интериктальные уровни содержания пептида, регулируемого геном кальцитонина (CGRP) у индивидов с эпизодической мигренью. Эти данные представлены авторами после анализа, выполненного в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [10].

На роль диеты и питания в качестве триггеров мигрени в ходе систематического обзора литературы указывают N. A. Hindiyeh и соавт. (2020) [11]. S. Hajjarzadeh и соавт. (2020) подтверждают связь паттернов питания с частотой мигренозных атак у пациентов женского пола [12].

Нейродиетология при нарушениях сна

Влияние особенностей питания на сон и его нарушения отражено в работе M. Zhao и соавт. (2020) [13]. Положительное влияние на сон свойственно омега-3 полиненасыщенным жирным кислотам, глутамину, витаминам D, С и, возможно, B₁₂, а негативное – насыщенным жирным кислотам, избыточному потреблению углеводов (с сопутствующим повышением гликемического индекса) [13].

C. Bravaccio и соавт. (2020) документируют опыт применения пищевой добавки на основе мелатонина, триптофана и витамина B₆ (пиридоксина) в лечении первичной хронической головной боли у детей – в сочетании с нарушениями сна или без таковых. В этом пилотном исследовании итальянских авторов использовалась пищевая добавка с коммерческим названием Melamil Tripto [14].

Кетогенные диеты, эпилепсия и другие заболевания

Кетогенные диеты (КД) являются наиболее известной разновидностью лечебного питания, применяемого в неврологии на протяжении свыше 100 лет. E. Kossoff и соавт. (2020) проанализировали КД и некоторые дискутабельные положения в связи с их применением в клинической практике [15]. M. Artno и соавт. (2020) представили ряд новейших показаний к применению КД, M. E. Similä и соавт. (2020) продемонстрировали положительный эффект КД при фруктокиназной недостаточности (гликогеноз VII типа) [16, 17].

P. Trimboli и соавт. (2020) констатировали, что некоторые неточности в номенклатуре КД искажают эффективность этого вида диетотерапии при использовании по различным показаниям [18]. Особенности предоставления КД пациентам в условиях пандемии COVID-19 (опыт и рекомендации) даны E. H. Kossoff и соавт. (2020); по большей части они сопряжены с необходимостью применения телемедицины [19].

Как оказалось, прием антиэпилептических препаратов зачастую сопровождается алиментарно-обусловленными побочными эффектами (нарушения кальцификации костей, массы тела, метаболизма глюкозы и липидов, витаминного гомеостаза, системы антиоксидантной защиты и др.). Этой проблеме посвящена работа M. Safahani и соавт. (2020) [20].

Нейродиетология при рассеянном склерозе

В очередной раз внимание к роли диеты при рассеянном склерозе (РС) привлекли S. Esposito и соавт. (2018) [21]. Питание рассматривается ими в качестве возможного кофактора, влияющего при РС на воспалительный каскад, воздействуя как на молекулярные механизмы патогенеза, так и на кишечную микробиоту [21].

R. Gold и соавт. (2020) называют проблему взаимосвязи РС и питания «возвращением в будущее» [22]. В частности, они затрагивают зависимость кишечной микробиоты и потенциально опосредуемые ею аутоиммунные реакции от содержания пропионата в диете [22]. K. C. Fitzgerald и соавт. (2020) сосредоточились на разработке дизайна исследований так называемой «пищевой интервенции» у пациентов с РС [23].

Нейродиетология при нейромышечной патологии

В систематическом обзоре G. E. Moore и соавт. (2016) с позиций доказательной медицины приводятся данные о роли питания при спинальной мышечной атрофии (СМА) [24]. При СМА отмечаются нарушения в составе тела, нутритивном статусе, а также расстройства глотания со снижением потребления энергии, требующие индивидуализированного подхода к питанию таких пациентов [24].

Нейродиетологические подходы к лечению детей с нейромышечными болезнями затронуты в работе E. Chou и соавт. (2020) [25]. В обзорной статье рассматриваются такие болезнь-специфичные аспекты питания, как дефицит или избыток массы тела, расстройства глотания, гастроэзофагеальный рефлюкс, диарея, запор и др. Подчеркивается необходимость в мультидисциплинарном диетологическом подходе, нацеленном на оптимизацию потребления нутриентов, обеспечение нормальных показателей физического развития и коррекцию проблем с приемом пищи и со стороны желудочно-кишечного тракта [25].

Нейродиетология при нейрометаболической патологии

Подробные рекомендации по осуществлению лечебного питания при метилмалоновой ацидемии (ММА), предлагаемые специалистами ЕС, представили A. Pinto и соавт. (2020) [26].

Пациентам с MMA показана низкобелковая диета, обеспечивающая достаточное количество энергии для избежания катаболизма и ограничения продукции метилмалоновой кислоты. Помимо применения витамина B₁₂ при респонсивной к этому витамину форме MMA, в случаях нереспонсивности к указанному витамину использовались рестрикция натурального белка и свободные от прекурсоров аминокислоты [26]. Ранее подобные коллективные рекомендации по диетотерапии пропионовой и изовалериановой ацидемии опубликовали A. Daly и соавт. (2017), а также A. Pinto и соавт. (2017) [27, 28].

Весьма своевременным следует признать появление публикации T. Liu и Z. Wang (2020), посвященной лечению митохондриальной патологии, включая нейродиетологические подходы к этой группе метаболической патологии [29]. Использование пищевых добавок при различных видах митохондриальной патологии по своей значимости не уступает применению подобранных фармакопрепаратов [30].

Заключение

Современная НД детского возраста затрагивает столь многочисленные неврологические и соматоневрологические состояния, что было бы не вполне правильно сосредоточиться на некоторых из них, проигнорировав остальные. Эпилепсия, мигрень и головная боль, нейрометаболические болезни, наследственная нейромышечная патология, демиелинизирующие и аутоиммунные заболевания центральной нервной системы, расстройства сна, нарушения поведения – все они составляют далеко не полный список условных «мишеней» НД. Но существует и другая сторона НД, а именно – ее роль в формировании адекватного когнитивного и эмоционального развития индивида, которой принадлежит особое значение в детском возрасте.

Взаимосвязь между питанием и нейрокогнитивным развитием детей продолжает оставаться одной из важнейших проблем НД. В этой связи внимания заслуживает работа J. R. Hibbeln и соавт. (2019), проанализировавших потребление морепродуктов материами в период беременности и самими детьми в период постнатального развития [31]. Основываясь на данных двух систематических обзоров, авторы указывают, что «потребление детьми морепродуктов в количестве > 4 унций/нед (около 113,4 г/нед) и, возможно, > 12 унций/нед (около 340,2 г/нед) сопряжено с благоприятными эффектами в плане нейрокогнитивного развития» [31]. Аналогичного мнения придерживаются P. Spiller и соавт. (2019) [32].

Любопытно, что W. W. Pang и соавт. (2020) задаются вопросом, что именно влияет на когнитивное развитие детей при естественном вскармливании – нутриенты (грудное молоко как продукт) или сам уход за младенцем (то есть процесс вскармливания) [33]? Оказалось, что даже вскармливание грудным молоком из бутылочки к 2-летнему возрасту сопровождалось достижением лучших показателей когнитивного развития по шкале Bayley для грудничков и тоддлеров – детей от 1 года до 3 лет (3-е издание), а также по результатам Краткого теста интеллекта по Kaufman (2-е издание) в возрасте 4,5 лет. Кроме того, младенцы, получавшие грудное молоко из бутылочки, продемонстрировали в 2-летнем возрасте достижение лучших показателей грубой моторики, чем дети, вскармливаемые искусственно. По мнению сингапурских исследователей, дополнительным преимуществом вскармливания непосредственно из груди является улучшение параметров памяти [33].

Весьма отрадно, что концепция НД находит все большее признание и распространение не только в России, но и в странах постсоветского пространства [34, 35]. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Пырьева Е. А., Сорвачева Т. Н., Максимычева Т. Ю., Айвазян С. О. Диетологические подходы в комплексном лечении детей с неврологической патологией: учебное пособие. М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2017. 91 с.
[Pyr'eva Ye. A., Sorvacheva T. N., Maksimycheva T. Yu., Ayvazyan S. O. Nutritional approaches in the complex treatment of children with neurological pathology: textbook. M.: FGBOU DPO RMANPO, 2017. P. 91.]
2. Burgos R., Bretón I., Cereda E., Desport J. C., Dziewas R., Genton L., Gomes F., Jesús P., Leischker A., Muscaritoli M., Poulia K. A., Preiser J. C., Van der Mark M., Wirth R., Singer P., Bischoff S. C. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology // Clin. Nutr. 2018; 37 (1): 354–396.
3. Giustina A., Adler R. A., Binkley N., Bollerslev J., Bouillon R., Dawson-Hughes B., Ebeling P. R., Feldman D., Formenti A. M., Lazaretti-Castro M., Marcocci C., Rizzoli R., Sempos C. T., Bilezikian J. P. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D // Rev. Endocr. Metab. Disord. 2020; 21 (1): 89–116.
4. Verlaet A. A., Ceulemans B., Verhelst H., van West D., De Bruyne T., Pieters L., Savelkoul H. F., Hermans N. Effect of Pycnogenol® on attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): study protocol for a randomised controlled trial // Trials. 2017; 18 (1): 145.
5. Verlaet A. A., Maasakers C. M., Hermans N., Savelkoul H. F. J. Rationale for dietary antioxidant treatment of ADHD // Nutrients. 2018; 10 (4): 405.
6. Spence J. D. Nutrition and risk of stroke // Nutrients. 2019; 11 (3): 647.
7. Spence J. D., Tangney C. Lower risk of stroke with a vegetarian diet // Neurology. 2020; 94 (11): 463–464.
8. Wierzbicki K., Horyniecki M., Mamak D., Szopa M., Buchała J., Stawarz G., Florek S., Adamczyk-Sowa M. Does the nutritional status of acute stroke patients affect the neurological status in the early post-stroke period? // Neurol. Res. 2020; 42 (1): 1–7.
9. Arzani M., Jahromi S. R., Ghorbani Z., Vahabizad F., Martelletti P., Ghaemi A., Sacco S., Togha M. School of Advanced Studies of the European Headache Federation (EHF-SAS). Gut-brain axis and migraine headache: a comprehensive review // J. Headache Pain. 2020; 21 (1): 15.
10. Ghorbani Z., Rafiee P., Fotouhi A., Haghghi S., Rasekh Magham R., Ahmadi Z. S., Djalali M., Zareei M., Razeghi Jahromi S., Shahemi S., Mahmoudi M., Togha M. The effects of vitamin D supplementation on interictal serum levels of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in episodic migraine patients: post hoc analysis of a randomized double-blind placebo-controlled trial // J. Headache Pain. 2020; 21 (1): 22.
11. Hindiyeh N. A., Zhang N., Farrar M., Banerjee P., Lombard L., Aurora S. K. The role of diet and nutrition in migraine triggers and treatment: a systematic literature review // Headache. 2020; May 25. DOI: 10.1111/head.13836. Online ahead of print.
12. Hajjarzadeh S., Mahdavi R., Shalilahmadi D., Nikniaz Z. The association of dietary patterns with migraine attack frequency in migraineous women // Nutr. Neurosci. 2020; 23 (9): 724–730.
13. Zhao M., Tuo H., Wang S., Zhao L. The effects of dietary nutrition on sleep and sleep disorders // Mediators Inflamm. 2020; 2020: 3142874.

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://www.lvrach.ru/>

DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.002

Возможные преимущества цельного козьего молока в детских адаптированных смесях для здорового ребенка

О. Н. Комарова, кандидат медицинских наук

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. Смеси на основе белков козьего молока для вскармливания детей первого года жизни применяются с 1980-х гг. Новое поколение детских смесей производится с использованием цельного козьего молока, в которых поддерживается естественное соотношение сывороточного белка к казеину – 20:80, сохранен молочный жир и углеводный компонент, что позволяет трансформировать преимущества козьего молока на состав адаптированной смеси для приближения к составу грудного молока. Белок и молочный жир, полученные из цельного козьего молока, обладают высокой усвояемостью вследствие особенностей строения и состава: белок с низким α 1-казеином образует мягкий сгусток в желудке, что способствует легкому его перевариванию, а жировые глобулы козьего молока имеют меньшие размеры и большую площадь поверхности, сравнимую с грудным молоком. Молочный жир козьего молока в смеси является источником основных донаторов энергии – жирных кислот с короткой и средней длиной углеродной цепи, β -кетокислот, а также пальмитиновой кислоты в sn-2-положении в молекуле глицерола. В составе смеси в процессе производства сохраняются мембранны жировых глобул козьего молока. Их компоненты обладают разнообразными физиологическими функциями. Белки мембран жировых глобул козьего молока способствуют развитию микробиоты кишечника, иммунных функций, обладают antimикробным и противовирусным действием. Липиды мембран жировых глобул козьего молока улучшают барьерные функции кишечного эпителия, поддерживают его структурную целостность, а также участвуют в построении мембран клеток слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и быстроразвивающейся нервной ткани ребенка. В цельном козьем молоке присутствуют олигосахариды в меньшем количестве и разнообразии по сравнению с грудным молоком, что диктует необходимость дополнения детской смеси олигосахаридами или пребиотиками, повторяющими функции олигосахаридов грудного молока. Доказательства безопасности и клинической эффективности применения смесей на основе цельного козьего молока в обеспечении правильного роста и развития детей первых месяцев жизни представлены в клинических исследованиях.

Ключевые слова: козье молоко, детская смесь, мембрана жировых глобул молока, жирные кислоты, пальмитиновая кислота, олигосахариды, развитие мозга.

Для цитирования: Комарова О. Н. Возможные преимущества цельного козьего молока в детских адаптированных смесях для здорового ребенка // Лечашчий Врач. 2021; 9 (24): 9-14. DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.002

Possible benefits of whole goat milk in infant formulas for a healthy baby

O. N. Komarova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract. Goat milk protein-based formulas for feeding babies of the first year of life have been used since the 80s of the last century. A new generation of infant formula is made using whole goat milk, in which the natural ratio of whey protein: casein is maintained at 20:80, milk fat and carbohydrate components are preserved, which allows translating the benefits of goat milk into an adapted formula to approximate the composition of breast milk (BM). Protein and milk fat obtained from whole goat milk are highly digestible due to the structural and compositional characteristics: protein with low α 1-casein forms a soft clot in the stomach, which facilitates its easy digestion, and the fat globules of goat milk are smaller and larger surface area comparable to BM. Goat milk fat in the formula is the source of the main donor energy – fatty acids with a short and medium carbon chain length, β -keto acids, and palmitic acid in the sn-2-position in the glycerol molecule. In the composition of the formula during the production process, the goat's milk fat globules membranes (MFGM) are preserved. The components of MFGM have different physiological functions. MFGM proteins contribute to the development of intestinal microbiota, immune functions, have antimicrobial and antiviral effects. Lipids MFGM improve the barrier functions of the intestinal epithelium, maintain its structural integrity, and also participate in the construction of cell membranes of the mucous membrane of the gastrointestinal tract and the rapidly developing nervous tissue of the child. In whole goat milk, oligosaccharides (OS) are present in a smaller amount and variety in comparison with BM, which dictates the need to supplement the infant formula with OS or prebiotics that repeat the functions of BM OG. Clinical studies have shown evidence of the safety and clinical efficacy of using whole goat milk formulas in promoting the proper growth and development of infants in their first months of life.

Keywords: goat milk, infant formula, milk fat globule membrane, fatty acids, palmitic acid, oligosaccharides, brain development.

For citation: Komarova O. N. Possible benefits of whole goat milk in infant formulas for a healthy baby // Lechaschy Vrach. 2021; 9 (24): 9-14. DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.002

Контактная информация: komarovadoc@yandex.ru

Продолжительность применения козьего молока в питании людей исчисляется тысячелетиями. В последние несколько десятков лет возросло производство козьего молока, а также продуктов на его основе – творога, йогурта, сыра в связи с увеличением спроса [1]. Козье молоко активно используется в питании детей разного возраста, так как отличается высокой пищевой ценностью и легкой усвояемостью [2]. Однако, как и коровье молоко, цельное козье молоко не рекомендуется к применению у детей первых месяцев жизни в связи с высоким уровнем белка и минералов в его составе и риском развития электролитного дисбаланса, в частности, тяжелой гипернатриемии, азотемии и метаболического ацидоза [1].

Всемирная организация здравоохранения рекомендует исключительное грудное вскармливание детей в течение первых 6 месяцев жизни с продолжением в сочетании с прикормом до двухлетнего возраста и старше. При невозможности грудного вскармливания для питания детей используются заменители грудного молока (ГМ), созданные на основе белков коровьего и козьего молока. Коровье молоко является превалирующим источником белка в производстве смеси в связи с большей доступностью сырья. Эффективность и безопасность белка козьего молока в смеси для вскармливания детей первого года жизни подтверждены Европейским агентством по безопасности пищевых продуктов (EFSA, 2012) [3].

Впервые смесь на основе козьего молока была разработана в конце 1980-х годов. В цельном козьем молоке соотношение сывороточного белка к казеину составляет 20:80. Для достижения соотношения сывороточного белка к казеину 60:40 в смеси, как в зрелом ГМ, и обеспечения адекватного поступления аминокислот в пределах допустимых уровней белка обычно используется обезжиренное козье молоко, дополнительное обогащенное сывороточным белком [4]. Поскольку жир удален из состава молока, источником липидов в смеси, как правило, является комбинация растительных масел. Лактоза, витамины и минералы вводятся в смесь в соответствии с макро- и микроэлементным составом ГМ [5].

Новое поколение детских смесей производится с использованием цельного козьего молока, при этом поддерживается естественное соотношение сывороточного белка к казеину 20:80, сохранен молочный жир и углеводный компонент, что позволяет улучшить белковый, жировой и углеводный состав смеси. Доказательства безопасности и клинической эффективности применения смесей на основе цельного козьего молока в обеспечении правильного роста и развития детей первых месяцев жизни представлены в нескольких клинических исследованиях [3, 6, 7].

Особенности состава козьего молока

Белковый компонент

Все виды молока имеют в своем составе основные питательные вещества – белки, жиры, углеводы, а также ферменты, клетки, гормоны, иммуноглобулины. Молочные белки представлены двумя основными семействами – нерастворимыми белками казеинами и растворимыми сывороточными белками. Казеины являются основной белковой фракцией молока и источником азота. По химическому составу казеины принадлежат к фосфопротеинам, синтезируются в молочной железе в ответ на лактогенные гормоны и секретируются в виде мицелл. Казеины являются источником фосфата кальция, важного для формирования костей, и аминокислот. Сывороточные белки, в отличие от казеина, не имеют фос-

фора в своем составе и характеризуются высоким содержанием серосодержащих аминокислот, в основном метионина и цистина [8].

Основными казеинами ГМ являются β -казеин и κ -казеин, в составе сывороточных белков преобладает α -лактальбумин и отсутствует β -лактоглобулин. Коровье и козье молоко состоит из 4 основных видов казеина: α s1, α s2-, β - и κ -казеин. Кроме того, может обнаруживаться γ -казеин (γ 1-, γ 2- и γ 3-казеины), который является продуктом деградации β -казеина. Основными белками молочной сыворотки у коров и коз являются α -лактальбумин, β -лактоглобулин, иммуноглобулины и бычий сывороточный альбумин. Менее представлены лактопероксидаза, лизоцим, лактоферрин, гликомакропептиды [9].

Хотя в целом количественный состав по основным пищевым веществам в коровьем и козьем молоке идентичен (содержание белка и жира по 3-4%, а лактозы – 5%), существуют определенные различия, влияющие прежде всего на характеристики пищеварения. Так, в коровьем молоке α s1-казеин доминирует, его количество составляет 12-15 г/л [9]. Напротив, в козьем молоке содержание этого белка низкое, колеблется от 0,9 до 7 г/л [2].

При низком уровне α s1-казеина или его отсутствии в козьем молоке присутствуют более крупные казеиновые мицеллы, которые образуют рыхлую структуру, обеспечивающую лучшее проникновение пепсина желудочного сока по сравнению с мицеллами казеина коровьего молока. Таким образом, козье молоко с более низким α s1-казеином образует более мягкий сгусток в желудке, что способствует легкому перевариванию белков [8, 13].

По мнению некоторых исследователей козье молоко с более низким α s1-казеином обладает менее аллергенным потенциалом [14]. Однако аминокислотный профиль основных белков молока у различных видов млекопитающих идентичен, в частности, гомология α -лактальбумина и β -лактоглобулина коровьего и козьего молока составляет 95%, казеинов – 85-89%. В связи с этим эксперты Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) подчеркивают, что козье молоко не менее аллергенно, чем коровье [15]. Назначения козьего молока следует строго избегать у детей с аллергией к белкам коровьего молока [16].

Кроме казеинов и сывороточных белков козье молоко содержит важные минорные белки, такие как сывороточный альбумин, иммуноглобулины, лактоферрин, трансферрин, кальций-связывающий белок, пролактин, фолат-связывающий белок и протеозопептон.

Жировой компонент

В козьем молоке, также как в коровьем и ГМ, липиды представлены в виде жировых глобул (ЖГ). Ядро каждой глобулы содержит триглицериды, которые окружены оболочкой – мембраной жировых глобул молока (МЖГМ). МЖГМ имеет три слоя, два из которых состоят из мембранных белков, липидов (фосфолипидов), ганглиозидов, цереброзидов, холестерина и минорных компонентов – ферментов, нуклеиновых кислот, минеральных веществ [17].

Аналогично грудному и коровьему, козье молоко содержит основные фосфолипиды – фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, сфингомиелин, фосфатидилсерин и фосфатидилинозитол [17]. Как и в коровьем молоке, около 60% фосфолипидов козьего молока входят в состав МЖГМ, а оставшиеся 40% находятся в обезжиренном молоке, куда мигрируют

из МЖГМ после секреции ЖГ в просвет альвеол молочной железы. Также в составе МЖГМ козьего молока присутствуют минорные липиды — цереброзиды, глюкозилцерамид, лактозилцерамид, ганглиозиды и гликолипиды, богатые сиаловой кислотой [21]. Липиды МЖГМ и мембранные нейронов организма предположительно имеют похожий состав. Таким образом, в первые годы жизни липиды МЖГМ могут служить строительными блоками для быстроразвивающейся нервной ткани, в том числе и головного мозга [22].

МЖГМ также является богатым источником мембранных специфических белков, включая гликозилированные белки и ферменты [23]. В составе МЖГМ преобладает муцин 1 (MUC1), бутирофилин, ксантиноксидаза, лактадгерин, перилипин-2, CD36 и муцин 15, остеопонтин [24]. О-гликаны были обнаружены на синтазе жирных кислот МЖГМ козы и ксантиноксидазе [24]. Белки МЖГМ составляют не более 4% от общего количества белков козьего молока. Несмотря на невысокое содержание, их функциональная активность высока и включает участие в мембранных и белковом обмене, передаче сигналов между клетками и иммунных функциях [23]. Гликаны на гликозилированных белках действуют как рецепторы-приманки для патогенов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), ограничивают их адгезию к слизистой оболочке и предотвращают их пролиферацию [25]. Ксантиноксидаза, бутирофилин, MUC1, лактадгерин, CD14 и toll-подобные рецепторы 1 и 4 обладают антимикробными свойствами. Остеопонтин выравнивает Th1- и Th2-иммунные реакции, контролируя продукцию цитокинов [23]. Лактадгерин, в изобилии присутствующий в МЖГМ козы, поддерживает гомеостаз кишечного эпителия и репарацию слизистой оболочки ЖКТ, а также обладает мощным противовирусным действием [25].

Цельное козье молоко содержит холестерин, который является ключевым компонентом клеточных мембран и предшественником биологически важных веществ — стероидных гормонов, оксистеролов, витамина D и желчных кислот. Желчь, синтезируемая в печени, состоит из желчных кислот и холестерина и играет главную роль в переваривании и всасывании жира в тонкой кишке [26].

Таким образом, ЖГ козьего молока является не только донатором энергии. Многочисленные компоненты МЖГМ обладают разносторонними физиологическими эффектами.

Козье и коровье молоко имеют относительно сопоставимое общее количество жира и профиль жирных кислот (ЖК) — короткоцепочечных ЖК (КЦЖК), а также длинноцепочечных насыщенных ЖК, в том числе пальмитиновой кислоты в sn-2-положении, и ненасыщенных ЖК [21]. Исключение составляет более высокое содержание среднепропионовых ЖК (СЦЖК) с длиной цепи 6-10 углеродных атомов, которые присутствуют в количестве 15-18% от всех жиров в козьем молоке (в коровьем молоке — 5-9%), и ЖК с разветвленной цепью (ЖКРЦ), таких как 4-метил- и 4-этил-октановые кислоты. СЦЖК легче высвобождаются и всасываются в ЖКТ, являясь быстрым источником энергии [21], тогда как ЖКРЦ необходимы для функционирования бактериальных мембран микробиоты кишечника и, как показано на животной модели, играют активную роль в уменьшении воспалительного процесса в кишечнике [27].

Углеводный компонент

Основным углеводом козьего молока является лактоза, содержание которой в среднем на 10% ниже, чем в коровьем молоке [12]. В козьем молоке присутствуют олигосахари-

ды (ОГ). По сравнению с молоком других млекопитающих их количество превалирует. Например, концентрация ОГ в козьем молоке в 10 раз выше, чем в коровьем. Козье молоко содержит 2'-фукозил-лактозу (2'-FL), 3'- и 6'-галактозиллактозу, 3'- и 6'-сиалил-лактозу и лакто-N-нео-тетраозу [29].

Особенности детских смесей на основе цельного козьего молока

Как было сказано выше, использование цельного козьего молока для производства детской смеси позволяет улучшить ее белковый, жировой и углеводный состав. Безусловно, необходима адаптация смеси к составу ГМ по основным пищевым веществам, витаминам, макро- и микронутриентам. Поскольку важные нутриенты ГМ присутствуют в козьем молоке, решение этой задачи облегчается.

Так, в козьем молоке и ГМ жировая фракция представлена ЖГ, сопоставимыми по размеру с ЖГ коровьего молока. Как упоминалось ранее, МЖГМ в цельном козьем молоке имеет большую толщину, чем у других видов животных, включая коровье молоко [20]. Эта особенность играет важную роль в сохранении МЖГМ в процессе производства детской смеси. Сухой молочный порошок получают из цельного молока на производстве, применяя методы пастеризации, гомогенизации и распылительной сушки. Тогда как в сухом козьем молоке, полученном из цельного сырого козьего молока, присутствуют не только фрагменты МЖГМ, но и некоторые ЖГ сохраняют МЖГМ. Кроме того, обработка козьего молока приводит к увеличению количества ЖГ с адсорбированными на их поверхности мицеллами казеина в сухом козьем молоке по сравнению с сырым козьим молоком. При этом размеры мицелл казеина и их распределение идентичны в цельном сыром и сухом козьем молоке.

Детские смеси на основе растительных масел в качестве основного источника липидов и не обогащенные МЖГМ по сравнению со смесью на основе цельного козьего молока имеют различия в составе. В них содержится недостаточно фосфолипидов и холестерина, а также отсутствует пальмитиновая кислота в sn-2-позиции. Источником фосфолипидов в таких смесях в основном является лецитин сои или подсолнечника, который используется в качестве эмульгатора [33] и, как правило, содержит более низкие уровни сфингомиэлина и фосфотидилсерина и более высокие — фосфотидилхолина, фосфотидилэтаноламина и фосфотидилинозитола, чем в ГМ [34]. Тогда как фрагменты МЖГМ в смеси на основе цельного козьего молока являются источником необходимых фосфолипидов.

В состав детской смеси необходимо включение источников пальмитиновой кислоты, которая выполняет в организме ребенка важные функции. Пальмитиновая кислота является ключевым компонентом мембранных, секреторных, транспортных липидов и играет основную роль в пальмитировании белка и сигнальных молекул. Пальмитирование повышает гидрофобность белков и способствует их локализации в липидном бислойе мембран клеток, способствует облегчению внутриклеточного транспорта белков между компартментами мембранных клетки и межбелковым взаимодействиям [35].

Основным растительным источником пальмитиновой кислоты в природе служит пальмовое масло. Следует отметить, что для детских смесей используют не само пальмовое масло, а пальмовый олеин — одну из фракций пальмового масла. Пальмовый олеин получают из легкоплавкой фракции масла плодов пальмового дерева и обычно добавляют в детские смеси для достижения уровня пальмитиновой

кислоты в пределах диапазона его содержания в ГМ. В ГМ пальмитиновая кислота является доминирующей и составляет 15,4–29% от уровня всех ЖК, при этом до 70% пальмитиновой кислоты находится в центральной позиции (или в sn-2-положении) молекулы глицерола [36]. Тогда как большая часть пальмитиновой кислоты в пальмовом масле находится в sn-1,3-положении в молекуле глицерола, что может снижать эффективность ее всасывания. Для увеличения доли пальмитиновой кислоты в sn-2-положении пальмовое масло должно подвергаться ферментации. В результате ферментации образуется структурированное пальмовое масло, содержащее пальмитиновую кислоту в sn-2-положении. Структурированное пальмовое масло вводится в состав некоторых детских смесей [37]. Таким образом, детские смеси, жировая композиция которых представлена растительными маслами, имеют разное содержание пальмитиновой кислоты в sn-2-положении в зависимости от вида добавляемых масел.

Другим природным источником пальмитиновой кислоты в sn-2-позиции является молочный жир. В детских смесях с использованием цельного козьего молока без изменения соотношения сывороточного белка к казеину определяется от 12,3% до 17,0% всей пальмитиновой кислоты и до 40% пальмитиновой кислоты в положении sn-2. Общее количество пальмитиновой кислоты в смеси соответствует нижнему уровню концентрации в ГМ. В сравнении с ГМ содержание пальмитиновой кислоты в sn-2-положении примерно вдвое меньше, но значительно выше, чем в смесях на основе растительных масел, в которых ее уровень составляет около 8%. Аналогичное использование жира коровьего молока в детских смесях приводит к сопоставимым уровням пальмитиновой кислоты с ГМ [34, 38].

Таким образом, включение цельного козьего молока в детские смеси является естественным и альтернативным способом повышения уровня пальмитиновой кислоты в sn-2-положении.

Цельное козье молоко имеет более широкий диапазон ЖК по сравнению с растительными маслами. Растительные масла не содержат КЦЖК и СЦЖК (за исключением кокосового масла), а также ЖК с нечетным числом атомов углерода в цепи, источниками которых является козье молоко [32]. КЖЦК и СЦЖК являются приоритетными источниками энергии у детей первого года жизни, особенно первых 6 месяцев, что связано с особенностями переваривания жира у детей в этом возрасте. Из-за низкой активности панкреатических ферментов ключевую роль в переваривании жира играет желудочная липаза, которая инициирует переваривание триглицеридов в положении sn-1 или sn-3 в желудке и остается активной в кишечнике [25]. КЦЖК и СЦЖК перевариваются без участия панкреатической липазы. Расположенные в позициях sn-1,3 в молекуле глицерола под воздействием желудочной липазы они быстро высвобождаются в желудке, всасываются в виде свободных ЖК в кишечнике и транспортируются в печень, где подвергаются митохондриальному β -окислению до ацетил-КоА, являющегося промежуточным субстратом в биосинтезе других ЖК и кетоновых тел [35]. Таким образом, КЖЦК и СЦЖК могут предотвратить окисление полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), которые в меньшей степени будут использоваться для производства энергии, а в большей – для синтеза длинноцепочечных ПНЖК (ДЦ ПНЖК). Это способствует увеличению накопления ДЦ ПНЖК в активно развивающейся нервной ткани, в частности,

в головном мозге и сетчатке глаза ребенка [38]. Так, в клиническом исследовании Gianni с соавт. показано, что добавление молочного жира к детской смеси на основе растительных масел привело к увеличению эндогенного превращения ПНЖК в омега-3 ЖК с более высоким общим уровнем омега-3, а также докозагексаеновой (ДГК) и докозапентаеновой кислот в мембранах эритроцитов у детей, получающих эту смесь по сравнению с детьми, вскармливаемыми смесью, содержащей только растительные масла [38].

Также проведены исследования, показывающие влияние КЦЖК и СЦЖК на программирование метаболизма ребенка. Так, в проспективном когортном исследовании с участием новорожденных была установлена обратная корреляционная связь между концентрацией КЦЖК (в частности, бутират) в ГМ и риском ожирения, а также связанных с ним метаболических расстройств до двухлетнего возраста [39]. На животных моделях продемонстрировано, что потребление СЦЖК в раннем возрасте уменьшает негативное влияние диеты с высоким содержанием жиров, в частности на снижение чувствительности клеток к инсулину и накопление жира у взрослых особей [32].

Кроме того, в составе цельного козьего молока присутствуют β -кетокислоты. β -кетокислоты, а также кетоновые тела, являющиеся продуктами метаболизма свободных ЖК цельного козьего молока, – основные донаторы энергии для растущего головного мозга ребенка. Энергия, получаемая при окислении кетоновых тел и β -кетокислот, необходима между кормлениями и особенно в период более длительного ночных голодания [34]. Показано, что у детей, находящихся на грудном вскармливании, уровень кетонов в плазме крови выше, чем у детей на искусственном вскармливании смесями на основе коровьего молока [34]. Таким образом, содержание β -кетокислот в козьем молоке, а также КЦЖК, СЦЖК и их дотация детям являются несомненным преимуществом, способствующим кетогенезу и улучшению жирового обмена. Дополнение детских смесей этими компонентами потенциально оказывает благотворное влияние как на неврологическое развитие, в том числе головного мозга, так и на профилактику избыточной массы тела и ожирения и может изменить метаболический фенотип ребенка [34].

Важно отметить, что в детских смесях цельное козье или коровье молоко не может быть использовано в качестве единственного источника липидов из-за низкого содержания по сравнению с ГМ мононенасыщенных ЖК, ПНЖК и ДЦ ПНЖК – олеиновой, линолевой и α -линолевой кислот, ДГК и арахидоновой кислот (АК) соответственно. Для соответствия профилю ЖК ГМ необходимо вводить в состав смеси растительные масла. Используя комбинацию растительных масел и молочного жира из цельного козьего молока, удается получить профиль и уровень ненасыщенных ЖК, сравнимый с ГМ [32, 37].

Как показано выше, цельное козье молоко содержит ОГ. Известно, что ОГ ГМ обладают рядом положительных для организма эффектов: предотвращают адгезию патогенов к слизистой оболочке кишечника, модулируют иммунитет и функции иммунных клеток, снижая риск формирования бактериальных, вирусных, паразитарных инфекций, некротического энтероколита, а также избирательно стимулируют рост бифидобактерий и формируют состав кишечной микрофлоры [40]. Исследования *in vitro* показали, что 3'- и/или 6'-сиалил-лактоза, полученные из козьего молока, преимущественно служат субстратом для бифидобактерий, выделенных из кишечной микробиоты младенцев [41].

Однако ОГ, присутствующие в цельном козьем молоке, отличаются меньшим количеством и разнообразием по сравнению с ГМ. Это диктует необходимость дополнения детской смеси ОГ или пребиотиками, повторяющими функции ОГ ГМ.

Новая смесь для здоровых детей

Новый продукт, детская смесь Bebelac Gold, производится на основе цельного козьего молока с сохранением естественного соотношения сывороточного белка и казеина 20:80, а также жирового компонента козьего молока. С целью адаптации белкового компонента в состав смеси введены необходимые аминокислоты. Низкое содержание α 1-казеина в смеси обуславливает образование мягкого сгустка в желудке, обеспечивающего легкую доступность для протеаз и переваривание. Жировой компонент смеси представлен молочным жиром и комбинацией растительных масел. Молочный жир, полученный из цельного козьего молока, полностью повторяет профиль его ЖК и является источником КЦЖК, СЦЖК, а также пальмитиновой кислоты в sn-2-позиции. Дополнение маслами необходимо для соответствия ГМ по содержанию прежде всего ПНЖК и ДЦ ПНЖК, которых недостаточно в козьем молоке.

Углеводный компонент смеси Bebelac Gold представлен лактозой (66% от общего количества углеводов), ОГ и дополнен пребиотиками – короткоцепочечными галактоолигосахаридами и длинноцепочечными фруктоолигосахаридами (scGOS/IcFOS). Пониженное содержание лактозы способствует облегчению нагрузки на незрелую ферментативную систему ребенка первых месяцев жизни. Введенные в состав смеси пребиотики scGOS/IcFOS в соотношении 9:1 повторяют структуру и функцию ОГ ГМ. Предполагается, что пребиотические и противопатогенные свойства естественных ОГ дополнят scGOS/IcFOS. Перспективным направлением предстоящих клинических исследований станет получение доказательств возможной синергии естественных олигосахаридов козьего молока и добавленных функциональных ингредиентов (пребиотических олигосахаридов).

Таким образом, детская смесь Bebelac Gold, созданная на основе цельного козьего молока, имеет определенное преимущество по белковому и жировому составу по сравнению со смесями, в основе жирового компонента которых используются только растительные масла. Смесь полностью адаптирована по составу к ГМ и рекомендуется в качестве основного источника питания здоровых детей первого года жизни, у которых вскармливание ГМ невозможно.

Заключение

Использование цельного козьего молока для производства детских смесей с сохранением естественного соотношения сывороточного белка к казеину 20:80 позволяет наиболее точно соответствовать разнообразному составу жира ГМ, а также его сложной структуре и благодаря МЖГМ иметь улучшенный белковый состав.

Последние исследования демонстрируют, что помимо ДЦ ПНЖК, липиды МЖГМ, в частности фосфолипиды, цереброзиды, ганглиозиды, холестерин, сфингомиелин, играют ключевую роль в развитии мозга и улучшают когнитивные функции у детей в возрасте 12–18 месяцев, включая внимание и речь [14, 22]. Кроме того, активно развивающийся мозг ребенка потребляет ежедневно до 74% от общей энергии, получаемой им с рационом питания [44]. В этой связи энергия компонентов козьего молока – β -кетокислот, КЦЖК, СЦЖК и кетоновых тел – может оказаться особенно важной. Таким

образом, включение цельного козьего молока в состав детской смеси позволяет обогатить рацион питания ребенка биологически важными липидами и белками, выполняющими структурную и функциональную роль, а также донаторами энергии, что имеет решающее значение для оптимального развития головного мозга в раннем возрасте. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Статья подготовлена при участии компании ООО «Нутриция». Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. The article was prepared with the participation of Nutricia LLC. The author of the article confirmed the absence of a conflict of interest, which must be declared.

Литература/References

1. Prosser C. G. Compositional and functional characteristics of goat milk and relevance as a base for infant formula // *J FoodSci.* 2021; 86 (2): 257–265.
2. Hodgkinson A. J., Wallace O. A. M., Boggs I., Broadhurst M., Prosser C. G. Gastric digestion of cow and goat milk: Impact of infant and young child in vitro // *Food Chem.* 2017; 245: 275–281.
3. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific opinion on the suitability of goat milk protein as a source of protein in infant formulae and in follow-on formulae // *EFSA J.* 2012; 10: 2603.
4. Lönnerdal B. Infant formula and infant nutrition: Bioactive proteins of human milk and implications for composition of infant formulas // *Am. J. Clin. Nutr.* 2014; 99: 712–717.
5. Delplanque B., Gibson R., Koletzko B., Lapillonne A., Strandvik B. Lipid quality in infant nutrition: Current knowledge and future opportunities // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015; 61: 8–17.
6. Grant C., Rotherham B., Sharpe S., Scragg R., Thompson J., Andrews J., Wall C., Murphy J., Lowry D. Randomized, double-blind comparison of growth in infants receiving goat milk formula versus cow milk infant formula // *J. Paediatr. Child Health.* 2005; 41: 564–568.
7. Zhou S. J., Sullivan T., Gibson R. A., Lönnerdal B., Prosser C. G., Lowry D. J., Makrides M. Nutritional adequacy of goat milk infant formulas for term infants: A double-blind randomised controlled trial // *Br. J. Nutr.* 2014; 111: 1641–1651.
8. Selvaggi M., Laudadio V., Dario C., Tufarelli V. Major proteins in goat milk: an updated overview on genetic variability // *Mol Biol Rep.* 2014; 41: 1035–1048.
9. Farrell H. M., Jimenez-Flores R., Bleck G. T., Brown E. M. et al. Nomenclature of the proteins of cows' milk-sixth revision // *J. Dairy Sci.* 2004; 87: 1641–1674.
10. Masoodi T. A., Shafi G. Analysis of casein alpha S1 & S2 proteins from different mammalian species // *Bioinformation.* 2010; 4 (9): 430–435.
11. Marletta D., Criscione A., Bordonaro S., Guastella A. M., D'Urso G. Casein polymorphism in goat's milk // *Lait.* 2007; 87: 491–504.
12. Ceballos L. S., Morales E. R., Advare G. T., Castro J. D., Marinez L. P., Sampelayo M. R. S. Composition of goat and cow milk produced under similar conditions and analyzed by identical methodology // *Journal of Food Composition and Analysis.* 2009; 22: 322–329.
13. Wang Y., Eastwood B., Yang Z., de Campo L., Knott R., Prosser C., Hemar Y. Rheological and structural characterization of acidified skim milks and infant formulae made from cow and goat milk // *Food Hydrocolloids.* 2019; 96: 161–170.

14. Hodgkinson A. J., McDonald N. A., Krivits L. J., Hurford D. R., Fahey S., Prosser C. Allergic responses induced by goat milk alphaS1-casein in a murine model of gastrointestinal atopy // Journal of Dairy Science. 2012; 95: 83-90.
15. Vita D., Passalacqua G., Di Pasquale G., Caminiti L., Crisafulli G., Rulli I., Pajno G. B. Ass's milk in children with atopic dermatitis and cow's milk allergy: crossover comparison with goat's milk // Pediatr Allergy Immunol. 2007; 18: 594-598.
16. Koletzko S., Niggemann B., Arato A., Dias J. A., Heuschkel R., Husby S., Mearin M. L., Papadopoulou A., Ruemmele F. M., Staiano A., Schäppi M. G., Vandenplas Y. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 55: 221-229.
17. Gallier S., Vocking K., Post J. A., Van De Heijning B., Acton D., Van Der Beek E. M., Van Baalen T. A novel infant milk formula concept: Mimicking the human milk fat globule structure // Colloid Surf. B. 2015; 136: 329-339.
18. Tomotake H., Okuyama R., Katagiri M. et al. Comparison between Holstein cow's milk and Japanese-Saanen goat's milk in fatty acid composition, lipid digestibility and protein profile // Biosci. Biotechnol. Biochem. 2006; 11 (70): 2771-2774.
19. Heid H. W., Keenan T. W. Intracellular origin and secretion of milk fat globules // Eur J Cell Biol. 2005; 84 (2-3): 245-58.
20. El-loly M. M. Composition, Properties and Nutritional Aspects of Milk Fat Globule Membrane – a Review // Pol. J. Food Nutr. Sci. 2011; 61 (1): 7-32.
21. Bernard L., Bonnet M., Delavaud C., Delosiere M., Ferlay A., Fougere H., Graulet B. Milk fat globule in ruminant: Major and minor compounds, nutritional regulation and differences among species // Eur. J. Lipid Sci. Technol. 2018; 120: 1700039.
22. Li F., Wu S. S., Berseth C. L., Harris C. L., Richards J. D., Wampler J. L., Zhuang W., Cleghorn G., Rudolph C. D., Liu B., et al. Improved Neurodevelopmental outcomes associated with bovine milk fat globule membrane and lactoferrin in infant formula: A randomized, controlled trial // J. Pediatr. 2019; 215: 24-31.
23. Hernell O., Timby N., Domellöf M., Lönnnerdal B. Clinical benefits of milk fat globule membranes for infants and children // J. Pediatr. 2016; 173: S60-S65.
24. Cebo C., Caillat H., Bouvier F., Martin P. Major proteins of the milk fat globule membrane // J. Dairy Sci. 2010; 93: 868-876.
25. Singh H., Gallier S. Nature's complex emulsion: The fat globules of milk // Food Hydrocolloid. 2017; 68: 81-89.
26. Molinero N., Ruiz L., Sanchez B., Margolles A., Delgado S. Intestinal bacteria interplay with bile and cholesterol metabolism: Implications on host physiology // Front. Physiol. 2019; 10: 185.
27. Dingess K. A., Valentine C. J., Ollberding N. J., Davidson B. S., Woo J. G., Summer S., Peng Y. M., Guerrero M. L., Ruiz-Palacios G. M., Ran-Ressler R. R., et al. Branched-chain fatty acid composition of human milk and the impact of maternal diet: The Global Exploration of Human Milk (GEHM) Study // Am. J. Clin. Nutr. 2017; 105: 177-184.
28. Chilliard Y., Rouel J., Leroux M. Goat's alpha-s1 casein genotype influences its milk fatty acid composition and delta-9 desaturation ratios // Anim. Feed Sci. Technol. 2006; 131 (3): 474-487.
29. Silanikove N., Leitner G., Merin U., Prosser C. Recent advances in exploiting goat's milk: quality, safety and production aspects // Small Rumin. Res. 2010; 89: 110-124.
30. Coleman R. A., Lewin T. M., Muoio D. M. Physiological and nutritional regulation of enzymes of triacylglycerol synthesis // Annu. Rev. Nutr. 2000; 20: 77-103.
31. Dong X., Zhou S., Mechref Y. LC-MS/MS analysis of emethylated free oligosaccharides and N-glycans derived from human, bovine, and goat milk samples // Electrophoresis. 2016; 37: 1532-1548.
32. Meyrand M., Dallas D. C., Caillat H., Bouvier F. et al. Comparison of milk oligosaccharides between goats with and without the genetic ability to synthesize α s1-casein // Small Ruminant Res. 2013; 113 (2-3): 411-420.
33. Gallier S., Tolenaars L., Prosser C. Whole Goat Milk as a Source of Fat and Milk Fat Globule Membrane in Infant Formula // Nutrients. 2020; 12 (11): 3486.
34. Hageman J. J. J., Danielsen M., Nieuwenhuizen A. G., Feitsma A. L., Dalsgaard T. K. Comparison of bovine milk fat and vegetable fat for infant formula: Implications for infant health // Int. Dairy J. 2019; 92: 37-49.
35. Zheng L., Fleith M., Giuffrida F., O'Neill B. V., Schneider N. Dietary polar lipids and cognitive development: A narrative review // Adv. Nutr. 2019; 10: 1163-1176.
36. Innis S. M. Palmitic acid in early human development // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2015; 56: 1952-1959.
37. Bronsky J., Campoy C., Embleton N., Fewtrell M., Mis N. F., Gerasimidis K., Hojsak I., Hulst J., Indrio F., Lapillonne A., et al. Palm Oil and Beta-palmitate in Infant Formula: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2019; 68: 742-760.
38. Delpianque B., Gibson R., Koletzko B., Lapillonne A., Strandvik B. Lipid quality in infant nutrition: Current knowledge and future opportunities // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2015; 61: 8-17.
39. Prentice P. M., Schoemaker M. H., Vervoort J., Hettinga K., Lambers T. T., van Tol E. A. F., Acerini C. L., Olga L., Petry C. J., Hughes I. A., et al. Human milk short-chain fatty acid composition is associated with adiposity in infants // J. Nutr. 2019; 149: 716-722.
40. Leong A., Liu Z., Almshawit H., Zisu B., Pillidge C. et al. Oligosaccharides in goats' milk-based infant formula and their prebiotic and anti-infection properties // British Journal of Nutrition. 2019; 122 (4): 441-449.
41. Quinn E. M., Slattery H., Thompson A. P., Kilcoyne M., Joshi L., Hickey R. M. Mining milk for factors which increase the adherence of *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* to intestinal cells // Foods. 2018; 7 (12): 196.
42. Lee H., Padhi E., Hasegawa Y., Larke J., Parenti M., Wang A., Hernell O., Lönnnerdal B., Slupsky C. M. Compositional dynamics of the milk fat globule and its role in infant development // Front. Pediatr. 2018; 6: 313.
43. Комарова О. Н. Влияние длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот на развитие ребенка // Медицинский совет. 2020; 10: 9-15.
[Komarova O. N. Influence of long-chain polyunsaturated fatty acids on child development // Meditsinskiy sovet. 2020; 10: 9-15.]
44. He X., Parenti M., Grip T., Domellöf M., Lönnnerdal B., Hernell O., Timby N., Slupsky C. M. Metabolic phenotype of breast-fed infants, and infants fed standard formula or bovine supplemented formula: A randomized controlled trial // Sci. Rep. 2019; 9: 339.

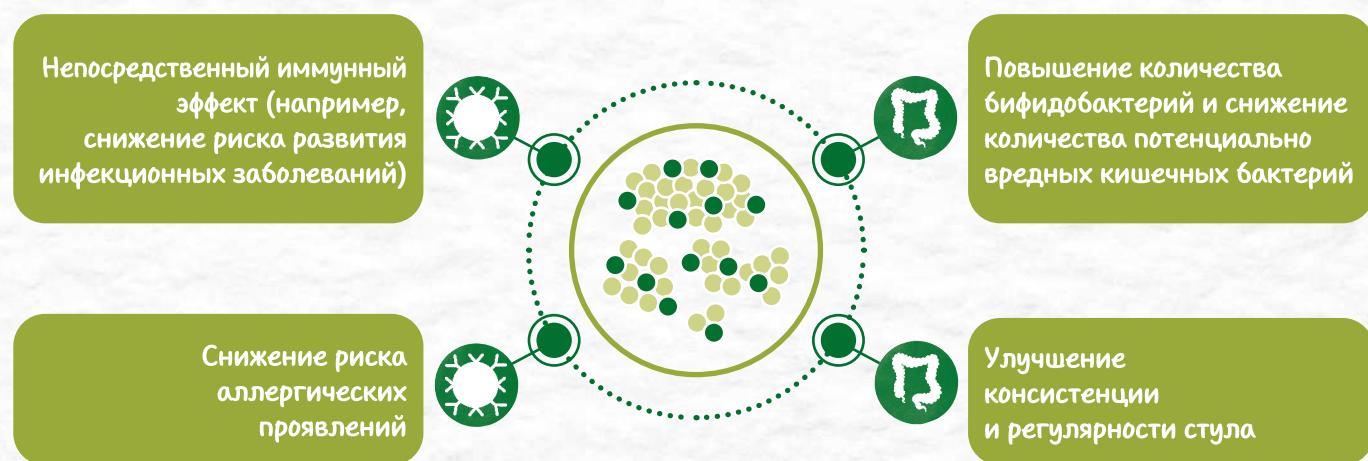
Бебелак Голд – синергия пользы цельного козьего молока и инновационного подхода компании «Нутриция»

НОВИНКА



Бебелак Голд – смесь для детей с рождения и от 6 месяцев до года с низким¹ содержанием белка, сбалансированным составом² и уникальным пребиотическим комплексом scGOS / lcFOS (9:1), в основе которой – цельное козье молоко!

Комплекс пребиотиков scGOS / lcFOS (9: 1) – наиболее изученная пребиотическая смесь олигосахаридов в детских смесях^{3,4,5}



Bebelac Gold: профилактика, польза, пищеварение

-  **Профилактика функциональных нарушений пищеварения, положительное влияние на формирование иммунной системы* благодаря scGOS/lcFOS (9:1), натуральному молочному жиру и наличию бета-пальмитиновой кислоты**
-  **Легкое пищеварение за счет белков, жиров, углеводов цельного козьего молока^{6,7}**
-  **Положительное действие на рост и развитие ребенка благодаря низкому¹ содержанию белка и сбалансированному составу²**

1. B. Koletzko, S. Baker, G. Cleghorn et al. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 Nov;41(5):584-99. 2. Oropeza-Ceja L, Nutrients, 2018 (10)7:886. 3. Salminen S., et al., Infant Formula Supplemented with Biotics: Current Knowledge and Future Perspectives *Nutrients* 2020, 12, 1952. Салминен С. и др., Детское питание с добавлением биотиков: текущие знания и перспективы на будущее. *Нутриенты*, 2020, 12, 1952. 4. Moro G, Arslan oglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child.* 2006;91:814-9. 5. Prebiotics in infant formulas. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:S76-9. Ivakhnenko ES, Nyankovskiy SL. Eff ect of the specific infant formula mixture of oligosaccharides on local immunity and development of allergic and infectious disease in young children: randomized study. *Pediatria Polska.* 2013;88:398-404. 6. Maathuis A., et al. *JPGN* 66:6, 2017. 7. Prosser C., et al. *Journal of Food Science*, 2021.

* Чрез поддержку микробиоты кишечника

Грудное молоко – лучшее питание для детей раннего возраста. Информация только для сотрудников системы здравоохранения.

РЕКЛАМА

Эффективный способ облегчить состояние детей при прорезывании зубов

А. А. Мамедов¹, доктор медицинских наук, профессор

А. А. Скакодуб, кандидат медицинских наук

О. В. Дудник, кандидат медицинских наук

А. С. Чертихина

А. Р. Безносик

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. У некоторых детей прорезывание временных зубов оказывает негативное влияние на общее состояние. Данный физиологический процесс нередко доставляет ребенку дискомфортные ощущения – боль, гиперемию слизистой оболочки, гиперсаливацию, жжение, зуд в полости рта, повышение общей температуры тела. Симптомы прорезывания зубов можно облегчить в домашних условиях. Стоматологи рекомендуют использование специальных гелей и мазей, которые обладают не только обезболивающим действием, но и антисептическими свойствами. Целью данной работы было оценить эффективность применения геля на основе экстракта смолы босвеллии пильчатой, сока листа алоэ вера и экстракта цветов ромашки аптечной при прорезывании временных зубов у детей. В статье рассматривается вопрос применения геля при прорезывании временных зубов у детей. На кафедре стоматологии детского возраста и ортодонтии Института стоматологии им. Е. В. Боровского Первого МГМУ им. И. М. Сеченова под наблюдением находились 67 детей в возрасте от 5 месяцев до 3 лет (период прорезывания временных зубов). В качестве вспомогательного препарата, облегчающего болевой синдром при прорезывании зубов, назначали специальный гель. Основываясь на полученных результатах клинических изменений местных и общих симптомов, связанных с прорезыванием временных зубов у 67 детей, наблюдали уже на 3-й день применения геля значительное снижение симптоматики у 30-50%, на 5-й день – у 50-80%, на 7-й – у 90-100%. По данным анкетирования родителей, эффективность использованного геля составляет 91% опрошенных, у которых проводилось применение геля при прорезывании временных зубов, что соответствовало высокому уровню эффективности препарата.

Ключевые слова: прорезывание зубов, гель, противовоспалительное средство.

Для цитирования: Мамедов А. А., Скакодуб А. А., Дудник О. В., Чертихина А. С., Безносик А. Р. Эффективный способ облегчить состояние детей при прорезывании зубов // Лечебный Врач. 2021; т. 24 (9): 16-20. DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.003

An effective way to ease the condition of children with teething

А. А. Mamedov¹, А. А. Skakodub, О. В. Dudnik, А. С. Chertikhina, А. Р. Beznosik

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract. In a certain group of children, the eruption of deciduous teeth has a negative effect on the general condition. This physiological process often gives the child uncomfortable sensations – pain, hyperemia of the mucous membrane, hypersalivation, burning, itching in the mouth, an increase in the general body temperature. The symptoms of teething can be relieved at home. Dentists recommend the use of special gels and ointments that have not only analgesic effect, but also antiseptic properties. The article discusses the use of gel based on an extract of *Boswellia serrata* resin, juice of aloe vera leaf and an extract of chamomile flowers in the eruption of temporary teeth in children. The aim of this work was to evaluate the effectiveness of the use of gel in the eruption of temporary teeth in children. At the Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics of the E. V. Borovsky Institute of Dentistry of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University 67 children aged from 5 months to 3 years (the period of eruption of temporary teeth) were under observation. Based on the obtained results of clinical changes in local and general symptoms associated with teething of temporary teeth in 67 children, when using gel, a significant decrease in symptoms was observed already on the 3rd day of use in 30-50%, on the 5th day in 50-80%, on the 7th in 90-100%. According to the survey of parents, the effectiveness of gel is 91% of respondents who had the use of gel for teething of temporary teeth, which corresponded to a high level of effectiveness of the drug.

Keywords: teething, gel, anti-inflammatory agent.

For citation: Mamedov A. A., Skakodub A. A., Dudnik O. V., Chertikhina A. S., Beznosik A. R. The effectiveness of the use of Dentinale® natura gel in teething in children // Lechashy Vrach. 2021; vol. 24 (9): 16-20. DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.003

¹Контактная информация: mmachildstom@mail.ru

Прорезывание зубов у детей является одной из распространенных проблем как в педиатрии, так и в детской стоматологии. Данный физиологический процесс тесно связан с общим состоянием ребенка. Как правило, болевые симптомы проявляются за 4 дня до прорезывания и уменьшаются через 3 дня после прорезывания зуба [1]. В этот период в десневой жидкости при первичном прорезывании зубов увеличивается концентрация цитокинов воспаления – интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-8) и факторов некроза опухоли α (ФНО- α), что объясняет клинические проявления как местного, так и общего характера, связанные с прорезыванием зубов [2].

Так, прорезывание временных зубов происходит в возрасте 6 месяцев и заканчивается к 2,5-3 годам, однако этот период может начаться на 3-м месяце жизни ребенка в зависимости от индивидуальных особенностей строения и закладки зубных зачатков. В ряде случаев прорезывание зубов не сопровождается никакими жалобами и осложнениями как местного, так и общего характера [3]. Однако у некоторых детей данный физиологический процесс оказывает негативное влияние на общее состояние. Было обнаружено, что раздражительность, покусывание рук, губ или предметов, беспокойство и плаксивость связаны с прорезыванием зубов, также на этом фоне зачастую наблюдается внезапный рост заболеваемости респираторными инфекциями, инфекциями среднего уха, специфическими инфекциями, такими как герпетический гингивостоматит и герпетическая инфекция [4].

Прорезыванию зубов предшествует воспаление десны в соответствующей области с образованием гиперемии и отека [3-4]. Период прорезывания одного зуба в среднем продолжается от 3 до 8 дней с последующим появлением коронковой части зуба.

Данный физиологический процесс нередко доставляет ребенку такие неприятные ощущения, как боль, жжение и зуд в полости рта, сопровождающиеся гиперемией слизистой оболочки, гиперсаливацией, повышением общей температуры тела [5].

Нередко симптомы некоторых общих соматических заболеваний воспринимаются родителями и врачами как синдром прорезывания зубов, что влечет за собой ряд осложнений и последствий. В первую очередь это связано с низким уровнем осведомленности педиатров о проявлениях общих соматических заболеваний, а также с недостаточно полным сбором анализа анамнестических данных. Важно понимать, что в момент прорезывания зубов помимо местных проявлений в полости рта происходит нарушение общего состояния ребенка, что возможно и при различных инфекционных заболеваниях. Именно поэтому особенно важно проводить тщательную дифференциальную диагностику у детей для исключения инфекционно-воспалительных заболеваний.

Кроме того, для правильной диагностики и выявления симптомов необходимо помнить сроки прорезывания временных зубов. Так, прорезывание первых зубов – центральных резцов нижней челюсти – происходит в 4-6 месяцев, центральных резцов верхней челюсти – к 5-7 месяцу, а к двум годам жизни у ребенка в норме должно быть 20 временных зубов.

Следует также понимать, что появление временных зубов является важным этапом в жизни ребенка, поскольку с этого момента он может употреблять более твердую пищу. Наряду с этим происходит формирование и развитие зубных дуг, что напрямую связано с развитием челюстно-лицевой системы в целом.

Именно поэтому особенно важно уделять должное внимание периоду прорезывания зубов, а также симптомам, сопровождающим данный физиологический процесс.

В момент прорезывания временных зубов, помимо болевых ощущений у ребенка, гиперемии и отека десны, проходит обильное выделение слюны, что может привести к раздражению кожи и развитию периорального дерматита. Также у некоторых детей возможно ухудшение аппетита, что способно привести к нарушениям со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и снижению массы тела. В редких случаях это приводит и к диспептическим расстройствам. Прорезывание зубов зачастую сопровождается нарушением сна у ребенка, раздражительностью, вялостью, сонливостью и плачем. Все эти симптомы приводят к тому, что не только ребенок становится раздражительным и беспокойным, но и родители испытывают нервное напряжение [6].

В свою очередь, некоторые симптомы прорезывания зубов можно облегчить в домашних условиях с помощью специальных приспособлений, таких как кольца для прорезывания зубов и игрушки, наполненные охлаждающей жидкостью. Кроме того, стоматологи рекомендуют использование специальных гелей и мазей, которые обладают не только обезболивающим действием, но и антисептическими свойствами [7, 8].

В связи с этим вопрос об использовании вспомогательных местных лекарственных средств в полости рта с целью снижения как местных, так и общих болевых ощущений у ребенка становится все более актуальным.

Материалы и методы исследования

На кафедре стоматологии детского возраста и ортодонтии Института стоматологии им. Е. В. Боровского Первого МГМУ им. И. М. Сеченова под наблюдением находились 67 детей в возрасте от 5 месяцев до 3 лет (период прорезывания временных зубов).

В качестве вспомогательного препарата, облегчающего болевой синдром при прорезывании зубов, назначали гель Dentinale® natura с целью оценки эффективности его применения. Основные действующие вещества данного препарата – экстракт смолы босвеллии пильчатой, сок листа алоэ вера, экстракт цветов ромашки аптечной. Экстракт босвеллии обладает обезболивающим действием, сок алоэ вера – антисептическим, экстракт ромашки успокаивает и способствует заживлению раздраженной слизистой оболочки полости рта. Следует отметить, что данный препарат не содержит в своем составе лидокаин (который может вызывать аллергические реакции), а также сахар и парабены.

Применение данного препарата рекомендовали по следующей схеме: небольшое количество геля выдавить на кончик чистого пальца и нанести массирующими движениями на десны ребенка, применять 3-5 раз в день. В течение 20-30 минут после нанесения геля воздержаться от употребления пищи или жидкости во избежание преждевременного удаления геля с десен.

Гель Dentinale® natura образует на воспаленных деснах защитную пленку, уменьшает чувствительность, раздражение и воспаление десен, помогая ребенку легче перенести период прорезывания зубов, не прибегая к анальгетикам и анестетикам.

Оценка эффективности применения геля Dentinale® natura при прорезывании зубов проводилась на 1-й, 3-й и 7-й день применения. Учитывались местные симптомы поражения альвеолярной слизистой (гиперемия, отечность, кровоточивость, подслизистые гематомы, геморрагии), наличие общих

Педиатрия. Неонатология

симптомов интоксикации детского организма (повышенная температура тела, беспокойство с нарушением сна и аппетита, гиперсаливация, расстройства пищеварения). Для оценки данных симптомов прорезывания их разделили по степени тяжести проявлений (легкие изменения, умеренные и тяжелые). В конце периода наблюдения родителям предлагалось заполнить анкету-опросник для субъективной оценки критериев эффективности геля при прорезывании зубов у детей и удовлетворенности применением средства. Родители оценивали удобство применения, влияние на поведение ребенка (беспокойство), действие на слизистую оболочку полости рта, органолептические свойства геля и давали общую оценку, отвечая на вопросы: «да» – 1 балл, «нет» – 0 баллов.

Результаты

При лечении и наблюдении 67 детей с затрудненным прорезыванием временных зубов выявлено, что легкие изменения со стороны альвеолярной слизистой были у 31% (n = 21), умеренные проявления – у 57% (n = 38), тяжелые – у 12% (n = 8).

Обращались с симптомами:

- набухание и покраснение десен – n = 67 (100%);
- снижение аппетита – n = 64 (96,4%);
- расстройство пищеварения – n = 31 (46,67%);
- повышение температуры – n = 59 (88%);
- раздражительность и плаксивость – n = 63 (94,34%);
- повышенное слюноотделение – n = 67 (100%);
- беспокойный сон – n = 63 (94,34%).

В целом при врачебном осмотре отмечалась положительная динамика по всем симптомам (табл.).

У детей с легкими изменениями слизистой альвеолярной части десны при прорезывании зубов отмечено снижение местных симптомов на 3-й день применения геля Dentinale® natura в 48–62% случаев, на 5-й день – в 86–90,5%, на 7-й день симптоматика практически отсутствовала. Общие симптомы уменьшались на 3-й день на 56–70%, на 5-й день – на 86–90,5%, на 7-й практически отсутствовали.

У детей с умеренными изменениями слизистой альвеолярной части десны при прорезывании зубов отмечено снижение местных симптомов на 3-й день применения геля на 35–53%, на 5-й день – на 76–87%, на 7-й день – на 96%. Общие симптомы снижались на 3-й день на 27–60%, на 5-й день – на 90,1%, на 7-й практически отсутствовали.

У детей с умеренными изменениями слизистой альвеолярной части десны при прорезывании зубов отмечено снижение местных симптомов на 3-й день применения геля, местные симптомы на 3-й день применения геля снижались на 10–50%, на 5-й день – на 50–75%, на 7-й день – на 75–100%. Общие симптомы снижались на 3-й день на 50%, на 5-й день – на 75%, на 7-й – на 75–100%.

Наиболее выраженным было на протяжении всего 7-дневного наблюдения повышенное слюноотделение, полностью купировались отек и резкая гиперемия десны, лихорадка, нарушения сна и аппетита, остальные симптомы имели минимальные проявления к 7-му дню наблюдения (табл.).

По данным проведенного исследования не отмечалось нежелательных, в т. ч. аллергических, реакций при использовании геля.

Также мы наблюдали, что мягкое воздействие геля Dentinale® natura на слизистую оболочку полости рта, мгновенное охлаждение и обезболевание позволяют родителям выполнять эту процедуру часто и длительно. Предполагаем, что поэтому родителям не затруднительно применять гель 3–5 раз в день с использованием пальцевого массажа и втирания его

Таблица
Клинические проявления затрудненного прорезывания при применении геля Dentinale® natura / Clinical manifestations of difficult the eruption of deciduous teeth when using Dentinale® natura gel

Симптомы	День наблюдения			
	1-й	3-й	5-й	7-й
Легкие изменения слизистой (n = 21)				
Болезненность при пальпации	100%	52%	14,29%	0
Незначительный отек	100%	38,1%	9,53%	0
Гиперемия	100%	52%	14,29%	0
Беспокойство при приеме пищи	89%	38,1%	14,29%	2,1%
Беспокойство во сне	85%	14,29%	9,53%	0
Повышение температуры тела	66%	9,53%	0	0
Умеренные изменения слизистой (n = 38)				
Резкая болезненность при пальпации	100%	65%	13,16%	3,8%
Выраженный отек	98%	44,74%	7,9%	0
Гиперемия	100%	65,79%	13,16%	3,8%
Беспокойство при приеме пищи	100%	39,48%	7,9%	0
Беспокойство во сне	98%	44,74%	7,9%	0
Повышение температуры тела	98%	44,74%	3,8%	0
Расстройства пищеварения	55%	28,94%	3,8%	0
Тяжелые изменения слизистой (n = 8)				
Болезненность при пальпации	100%	100%	25%	12,5%
Выраженный отек и припухлость окружающих мягких тканей	100%	50%	25%	0
Выраженная гиперемия с цианотичным оттенком	100%	50%	25%	12,5%
Резкое беспокойство при приеме пищи	100%	75%	50%	12,5%
Плаксивость и беспокойство во сне	100%	50%	25%	0
Повышение температуры тела	100%	50%	12,5%	0
Расстройства пищеварения	75%	50%	12,5%	0

в течение 20-30 сек., что в свою очередь значительно ускоряет прорезывание зубов и тем самым быстро ликвидирует негативную симптоматику, связанную с этим процессом.

После использования было проведено исследование-анкетирование родителей, при помощи которого мы получили оценку применения геля и характеристики применяемого препарата. Были сформированы анкеты-опросники, в которых основные вопросы были посвящены соответствующей теме и оценивались в баллах.

Вопросы про эффективность:

1. Обладает успокаивающим действием (да/нет).
2. Быстро снимает болевой синдром (да/нет).
3. При нанесении не вызывает дополнительного раздражения слизистой (да/нет).
4. После нанесения ребенок не старается выплюнуть гель (да/нет).
5. Активное снятие воспалительного симптома слизистой наступает при применении геля через 3-е суток (да/нет).

Вопросы про свойства препарата:

Положительными характеристиками Dentinale® natura является то, что средство:

6. Без лидокаина (да/нет).
7. Без сахара (да/нет).
8. Без парабенов (да/нет).
9. Имеет приятный вкус для ребенка (да/нет).
10. При нанесении образует на воспаленных деснах защитную пленку (да/нет).

11. Безвредно при проглатывании (да/нет).

12. Не имеет ограничений по возрасту (да/нет).

По итогам проведенного анкетирования у детей с затрудненным прорезыванием зубов установили следующую интерпретацию сумм оценочных баллов: «да» – 1, «нет» – 0.

Баллы от 0,8 до 1 – высокий уровень эффективности применения геля.

Баллы от 0,5 до 0,8 – хороший уровень.

Баллы от 0,2 до 0,5 – удовлетворительный.

Баллы от 0 до 0,2 – низкий.

При анализе заполненных родителями вопросников была выявлена тенденция быстрого уменьшения симптомов воспаления десен ($5 \pm 2,5$ дня).

Из 67 родителей общую оценку применения средства в сумме среднего количества баллов 0,8-1 набрали 91% опрошенных, у чьих детей применялся гель Dentinale® natura при прорезывании временных зубов, что соответствовало высокому уровню эффективности препарата.

Среднее количество баллов 0,5-0,8 набрали 8,08% детей, что соответствовало хорошему уровню эффективности применения геля.

Среднее количество баллов 0,2-0,5 набрали 0,92% детей, что соответствовало удовлетворительному уровню эффективности применения.

Среднее количество баллов 0-0,2 не набрал никто.

Все участники наблюдения отмечали хорошую переносимость средства (отсутствовали побочные реакции), его приятные органолептические характеристики и мгновенный эффект, а также со слов родителей: «Ребенок практически сразу после нанесения забывает о беспокоящих зубах и весело начинает играть...»

Клинический пример: ребенок 8 мес, затрудненное прорезывание зубов 5.1, 6.1.

Жалобы на набухание и покраснение десен, снижение аппетита $n = 64$ (96,4%), повышение температуры, особенно

к вечеру до 38°C , раздражительность и плаксивость, повышенное слюноотделение, беспокойный сон.

Объективно: в области проекции зубов 5.1, 6.1 – резкая гиперемия десен с выраженным отеком и резкой болезненностью при пальпации, повышенное слюнотечение, ребенок тревожен, плаксив.

Заключение. K00.7 Синдром прорезывания.

Клинически: умеренное нарушение слизистой десны в области прорезывания.

Рекомендовано местно: применение геля Dentinale® natura.

Небольшое количество геля выдавить на кончик чистого пальца и нанести массирующими движениями на десны ребенка, применять 3-5 раз в день. В течение 20-30 минут после нанесения геля воздержаться от кормления ребенка, не давать ему жидкость во избежание преждевременного удаления геля с десен.

Клиническая оценка применения геля: отек десен отсутствовал на 3-й день применения, на 4-й день наблюдали появление края зуба 5.1, болезненность при пальпации и гиперемию десен на 5-й день, появление края зуба 6.1, восстановление аппетита на 5-й день, нормализацию температуры – 3-й день, значительное снижение слюноотделения и нормальный сон – на 5-й день.

Результат: оценка эффективности геля по анкетированию родителей – 1 балл, что соответствовало высокому уровню эффективности препарата.

Обсуждение

На современном рынке различных фармацевтических компаний существует большое разнообразие средств, позволяющих снизить болевую чувствительность слизистой оболочки полости рта и стимулировать безболезненное прорезывание зубов [9]. Однако большинство представленных на рынке препаратов содержат в своем составе в качестве основного компонента анальгетик или анестетик, при использовании которых высок риск возникновения побочных реакций. В ходе проведенного научного исследования было выявлено, что безрецептурное использование бензокайновых анестетиков в виде гелей и жидкостей в полости рта у детей до 2 лет может привести к серьезным осложнениям [10]. Американское Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) обнаружило, что использование бензокайна может привести к метгемоглобинемии, проявляющейся бледной и синюшной кожей губ, ногтевых лож, сбивчивым дыханием, учащенным сердцебиением, спутанностью сознания [10].

Elizabeth Super (2021) рекомендует использовать детский гель Тайленол (Tylenol) для снижения болевой чувствительности десен [11]. Стоит отметить, что гель Тайленол широко применяется в детской стоматологической практике, однако Американская академия педиатров утверждает, что данный гель имеет существенные побочные эффекты, проявляющиеся онемением ротоглотки и как следствие – затрудненным глотанием [11].

В свою очередь, мы рекомендуем использовать гель Dentinale® natura, поскольку его обезболивающий эффект достигается за счет экстракта босвеллии, безопасного при проглатывании и не вызывающего такие побочные эффекты, как онемение ротоглотки и спутанность сознания. Босвеллия обладает уникальными лечебными свойствами, которые известны уже очень давно и успешно применяются при лечении многих заболеваний. В первую очередь это противовоспалительные свойства: босвеллиевые кислоты действуют

таким образом, что блокируется синтез лейкотриенов, в результате достигается действие, как от нестероидных противовоспалительных препаратов, но без побочных эффектов.

М. Д. Великорецкая (2017) в своем исследовании разделяет гели для прорезывания на 4 группы:

- с обезболивающим эффектом на основе анестетика;
- на основе противовоспалительных или антисептических средств;
- на основе гомеопатической основе;
- на основе экстрактов лекарственных растений [12].

Проанализировав каждую группу препаратов, автор установила, что использование геля на основе растительных экстрактов позволяет не только облегчить прорезывание зубов у детей первого и второго года жизни, но и избежать нежелательных осложнений, которые возможны при использовании препаратов, содержащих химические анестетики и противовоспалительные вещества [12, 13].

Основываясь на полученных результатах исследования, гель Dentinale® natura, основными действующими веществами которого являются экстракт босвеллии, обладающий обезболивающим действием, сок алоэ вера, который оказывает антисептическое действие, и экстракт ромашки, который обладает противовоспалительным и ранозаживляющим действиями, является наиболее эффективным и безопасным средством для детей данной возрастной группы.

Существует также детский порошок Аштон и Парсонс (Ashton and Parsons), активным ингредиентом которого является настойка матрикарии с добавлением ромашки. Необходимо отметить, что данный препарат оказывает успокаивающее действие, снимает напряжение, беспокойство и раздражительность, при этом не обладая анестезирующим эффектом [14-16].

Препараты с лидокаином и сахаром неблагоприятно влияют на общее состояние ребенка, вызывая серьезные побочные эффекты. Основным недостатком данных препаратов является гиперчувствительность к лидокаину с последующим развитием аллергической реакции в виде локализованного отека, сопровождающегося незначительным затруднением дыхания или генерализованной сыпью.

Следует отметить, что гель Dentinale® natura не содержит лидокаин, сахар и парабены, поскольку основу составляют растительные компоненты. Способность геля оказывать противовоспалительное, антисептическое и ранозаживляющее действие осуществляется также за счет образования на воспаленных деснах защитной пленки, которая уменьшает чувствительность, раздражение и воспаление десен, помогая ребенку легче перенести период прорезывания зубов, не прибегая к анальгезирующим и анестезирующим препаратам.

Выводы

Таким образом, основываясь на полученных результатах клинических изменений местных и общих симптомов, связанных с прорезыванием временных зубов у 67 детей при применении геля Dentinale® natura, уже на 3-й день наблюдали значительное снижение симптоматики у 30-50%, на 5-й день – у 50-80%, на 7-й – у 90-100% младенцев.

По данным анкетирования родителей, эффективность геля Dentinale® natura составляет 91% опрошенных, у которых проводилось применение его при прорезывании временных зубов, что соответствовало высокому уровню эффективности препарата, поскольку использование геля на растительной основе не только облегчает процесс прорезывания зубов,

но и позволяет избежать осложнений, которые возникают при использовании средств, содержащих анестетики, анальгетики и противовоспалительные лекарственные вещества.

Одним из главных преимуществ препарата является антисептическое, ранозаживляющее и безопасное действие средства при болезненном прорезывании зубов у детей. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Казюкова Т. В., Радциг Е. Ю., Панкратов И. В. Симптомы прорезывания молочных зубов и возможные пути фармакологического воздействия // РМЖ. 2015; 22: 1342-1344.
[Kazukova T. V., Radcig E. Y., Pankratov I. V. Symptoms of the eruption of deciduous teeth and possible routes of pharmacological action // RMJ. 2015; 22: 1342-1344.]
2. Заплатников А. Л., Касьянова А. Н., Майкова И. Д. Синдром прорезывания зубов у младенцев: новый взгляд на старую проблему // РМЖ. 2018; 5 (II): 68-71.
[Zaplatnikov A. L., Kasyanova A. N., Maikova I. D. Teething syndrome in infants: a new look at the old problem // RMJ. 2018; 5 (II): 68-71.]
3. Diouf M., Dieng A., Boëtsch G., Cisse D. Mothers' responses to teething in children in Ferlo, Senegal // Sante Publique. 2018; 30 (3): 405-410.
4. Michael Sarrell E. M., Horev Z., Cohen Z., Cohen H. A. Parents' and medical personnel's beliefs about infant teething // Patient Education and Counseling. 2005; 57 (1): 122-125.
5. Vaysse F., Noirrit E., Bailleul-Forestier I., Bah A., Bandon D. Eruption and teething complications // Archives de Pediatrie. 2010; 17 (6): 756-757.
6. Plutzer K., Spencer A. J., Keirse M. J. How first-time mothers perceive and deal with teething symptoms: a randomized controlled trial // Child Care Health Dev. 2012; 38 (2): 292-299.
7. Baykan Z., Sahin F., Beyazova U., Ozcakar B., Baykan A. Experience of Turkish parents about their infants' teething // Child Care Health Dev. 2004; 30 (4): 331-336.
8. Jones M. Teething in children and the alleviation of symptoms // J Fam Health Care. 2002; 12 (1): 12-13.
9. Wilson P. H., Mason C. The trouble with teething – misdiagnosis and misuse of a topical medicament // Int J Paediatr Dent. 2002; 12 (3): 215-218.
10. Murkoff H. Are Teething Gels Safe? What to Expect When You're Expecting. 2020. <https://www.whattoexpect.com/first-year/ask-heidi/are-teething-gels-safe.aspx>.
11. The Straight Scoop on Teething and Sleep // KinderCare. 2021. <https://www.kinderCare.com/content-hub/articles/2017/february/the-straight-scoop-on-teething-and-sleep>.
12. Великорецкая М. Д., Старостина Л. С. Безопасная и эффективная помощь при прорезывании молочных зубов // РМЖ. 2017; 19: 1341-1345.
[Velikoretskaya M. D., Starostina L. S. Safe and effective aid for the first teeth eruption // RMJ. 2017; 19: 1341-1345.]
13. Лукашевич М. Г. Место препаратов на основе растительных экстрактов в облегчении симптомов болезненного прорезывания зубов // РМЖ. 2016; 18: 1232-1234.
[Lukashevich M. G. Plant-based drugs in soothing symptoms of painful teething // RMJ. 2016; 18: 1232-1234.]
14. McIntyre G., McIntyre G. Teething troubles? // Br Dent J. 2002; 251-255.
15. Serban R., Dionisio F., Filippo M., Mihai G. New medical device coating mouth gel for temporary relief of teething symptoms: a pilot randomised, open-label, controlled study // Edizioni minervamedica. 2018; 23-25.
16. Siddiqui M. Z., Serrata B. A Potential Antiinflammatory Agent: An Overview // Indian J Pharm Sci. 2011; 73 (3): 255-261.

Dentinale® | ДЕТСКИЙ ГЕЛЬ natura для десен

ЛЕГКОЕ ПРОРЕЗЫВАНИЕ ЗУБОВ



Ромашка оказывает
ранозаживляющее
действие



Сок алоэ вера
является природным
антибиотиком



Экстракт босвеллии
эффективно
блокирует боль

- Без лидокаина, сахара и парабенов
- Безвреден при проглатывании
- Двойной объем – 20 мл



сделано в Италии

aptechka4kids.com

Производится известной фармацевтической компанией Montefarmaco OTC.

Реклама. Средство гигиены. Зарегистрировано в Департаменте профилактики заболеваний и государственного санитарно-эпидемиологического надзора.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Пробиотики в комплексной профилактике респираторных инфекций у детей

С. В. Николаева^{*, 1}, кандидат медицинских наук

Д. В. Усенко^{*}, доктор медицинских наук

Ю. Н. Хлыповка^{*, **}, кандидат медицинских наук

А. В. Горелов^{*, ***}, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

^{*} ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва, Россия

^{**} ФГБУ ГКБ № 40 ДЗМ, Москва, Россия

^{***} ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. Вирусные инфекции дыхательных путей являются наиболее частой причиной инфекционных заболеваний, особенно у детей. В большинстве случаев, особенно при поражении верхних дыхательных путей, острые респираторные вирусные инфекции протекают в легкой или среднетяжелой форме и часто купируются самостоятельно. Фармакологические средства для лечения или профилактики данных инфекций у детей в настоящее время ограничены. Многочисленные исследования доказали эффективность пробиотиков в лечении и профилактике заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как инфекционные и антибиотик-ассоциированные диареи, диареи путешественников, некротизирующий энтероколит, инфекция *Helicobacter pylori*, а также атопических заболеваний. Становится актуальным изучение эффективности пробиотиков в качестве средств профилактики острых респираторных инфекций среди детей и взрослых. Данные *in vitro* демонстрируют, что пробиотики обладают штаммоспецифическим иммуномодулирующим действием на иммунные клетки. Показано, что пробиотики эффективны в подавлении репликации различных респираторных вирусов, включая вирусы гриппа и респираторно-синцитиальный вирус. Подобные эффекты были продемонстрированы на мышах, было показано, что пробиотики способны снижать титры вируса в тканях легких и модулировать экспрессию противовирусных и провоспалительных генов до и после вирусной инфекции. Доклинические исследования также показывают уменьшение симптомов заболевания у мышей, что указывает на потенциальную клиническую пользу. Данные литературы по изучению применения пробиотиков и синбиотиков при вирусных инфекциях респираторного тракта показывают, что их использование связано с более низкой частотой и меньшей продолжительностью легких форм респираторной инфекции как у детей, так и у взрослых. Целесообразно дальнейшее проведение исследований для получения адекватных выводов об эффективности пробиотиков и синбиотиков при острых респираторных инфекциях.

Ключевые слова: респираторный вирус, пробиотики, синбиотики, иммунная система.

Для цитирования: Николаева С. В., Усенко Д. В., Хлыповка Ю. Н., Горелов А. В. Пробиотики в комплексной профилактике респираторных инфекций детей // Лечащий Врач. 2021; 9 (24): 22-27. DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.004

Probiotics in the comprehensive prevention of respiratory infections in children

С. В. Николаева^{*, 1}, Д. В. Усенко^{*}, Ю. Н. Хлыповка^{*, **}, А. В. Горелов^{*, ***}

^{*} Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia

^{**} City Clinical Hospital No. 40 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

^{***} Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract. Viral infections of the respiratory tract are the most common cause of infectious diseases, especially in children. In most cases, especially when the upper respiratory tract is affected, acute respiratory viral infections are mild to moderate and often stop spontaneously. Pharmacological agents for the treatment or prevention of these infections in children are currently limited. Numerous studies have proven the effectiveness of probiotics in the treatment and prevention of diseases of the gastrointestinal tract, such as infectious and antibiotic-associated diarrhea, traveler's diarrhea, necrotizing enterocolitis, *Helicobacter pylori* infection, as well as atopic diseases. It is becoming urgent to study the effectiveness of probiotics as prophylactic agents for acute respiratory infections, among children and adults. *In vitro* data demonstrate that probiotics have strain-specific immunomodulatory effects on immune cells. Probiotics have been shown to be effective in suppressing the replication of various respiratory viruses, including influenza viruses and respiratory syncytial virus. Similar effects have been demonstrated in mice with the ability of probiotics to reduce viral titers in lung tissues and modulate the expression of antiviral and pro-inflammatory genes before and after viral infection. Preclinical studies also show improvement in symptoms in mice, indicating potential clinical

¹Контактная информация: nikolaeva008@list.ru

benefit. Literature data on the use of probiotics and synbiotics for viral infections of the respiratory tract show that their use is associated with a lower frequency and duration of mild forms of respiratory infection in both children and adults. It is advisable to further conduct research necessary to obtain adequate conclusions about the effectiveness of probiotics and synbiotics in acute respiratory infections.

Keywords: respiratory virus, probiotics, synbiotics, immune system.

For citation: Nikolaeva S. V., Usenko D. V., Khlyopovka Yu. N., Gorelov A. V. **Probiotics in the comprehensive prevention of respiratory infections in children** // Lechaschy Vrach. 2021; 9 (24): 22-27. DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.004

Pеспираторные вирусы вызывают наиболее распространенную инфекционную патологию у людей – острые респираторные инфекции (ОРИ) верхних дыхательных путей (ВДП). В 2020 г. в РФ зарегистрировано 33,3 млн случаев острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) (переболело 22,7% населения страны), что составило более 88% от числа всех инфекционных и паразитарных болезней. Отмечен значительный рост заболеваемости ОРВИ по сравнению с предыдущим 2019 г. (на 11,5%) и среднемноголетним значением (на 8,8%), что связано с регистрацией новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (ее клинической формы – ОРВИ) совместно с острыми инфекциями респираторного тракта другой этиологии, а также с тем, что в начале первого зимне-весеннего эпидемического подъема заболеваемости, когда еще не были разработаны методы лабораторной диагностики и не налажено производство диагностических тест-систем, значительная часть не подтвержденных лабораторно заболеваний COVID-19 регистрировалась как ОРВИ и внебольничные пневмонии. С 2021 г. учет COVID-19 проводится отдельно. ОРВИ поражают людей всех возрастов, но наибольшее количество случаев этих заболеваний приходится на детей в возрасте до 17 лет – в 2020 г. их доля составила 53,6%. В структуре заболеваемости детского населения преобладают дети в возрасте 1-2 лет и до 1 года (80 492,03 и 79 051,36 на 100 тыс. населения соответственно) [1]. В рейтинге экономического ущерба, нанесенного инфекционной патологией, ОРВИ занимают первое место и ложатся тяжелым бременем на систему здравоохранения и экономику. В большинстве случаев, особенно при поражении ВДП, ОРВИ протекают в легкой или среднетяжелой форме и часто купируются самостоятельно. При поражении нижних отделов дыхательных путей (и развитии пневмонии) возможны летальные исходы, особенно среди детей раннего возраста, пожилых людей или лиц с ослабленным иммунитетом.

В настоящее время известно более 200 вирусов – возбудителей респираторных заболеваний [2]. Наиболее распространены среди них пикорнавирусы (риновирусы и энтеровирусы), коронавирусы, адено-вирусы, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), вирусы парагриппа и гриппа [2, 3]. В последние десятилетия достижения в области молекулярной диагностики позволили идентифицировать несколько новых респираторных вирусов, включая бокавирусы человека и метапневмовирус, а также высокопатогенные коронавирусы (*SARS-CoV*, *SARS-CoV-2* и *MERS-CoV*) [4-6]. Помимо вирусов, ОРИ способны вызывать и пневмопротные бактерии: *Mycoplasma (M.) pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и др. В последние годы отмечается увеличение значимости респираторных инфекций, вызванных несколькими патогенами одновременно, что может быть связано с совершенствованием диагностики, появлением новых инфекций, а также пристальным вниманием к ним со стороны практических врачей. Широко распространенные сочетанные инфекции вирусной этиологии, в которых

встречается сочетание двух респираторных возбудителей (вирусно-вирусные, вирусно-бактериальные ассоциации), но также возможно развитие ОРИ, в которых возбудителями выступают 3 и даже 4 инфекционных агента. По данным литературы, частота ОРИ сочетанной этиологии может варьировать от 5% до 50% [7-13]. Респираторные вирусы через мельчайшие капельки слюны или слизи, которые выделяются во время чихания, кашля, разговора, передаются от больного человека здоровому. Иммунные взаимодействия вируса с хозяином являются ключевыми для вирусного патогенеза и в конечном итоге определяют исход инфекции.

В последнее десятилетие исследования, показавшие связь микробиоты и иммунной системы, заложили основу для возможностей использования противоинфекционной защиты микробиоты при ОРВИ. Возможность регулирования микробиоты кишечника и иммунитета с помощью лекарственных средств вызывает все больший интерес при поиске новых решений для профилактики и лечения ОРВИ. Среди многообещающих кандидатов – пробиотики, которые активно изучаются как модуляторы иммунной функции при вирусных инфекциях респираторного тракта. Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при употреблении в необходимом количестве оказывают благоприятное воздействие на здоровье организма-хозяина [14]. К пробиотикам относятся прежде всего бактерии, свойственные нормальной микрофлоре желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) человека: различные виды лактобактерий (*Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. delbrueckii subsp. *bulgaricus**), бифидобактерий (*B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. animalis*). Традиционно используемые пробиотики не вызывают серьезных опасений при их применении, их безопасность подтверждается рядом проведенных исследований [15-17]. Пробиотики применяются в основном в виде лекарственных средств, пищевых добавок или продуктов питания (такие продукты носят название функциональных), то есть свой основной эффект они реализуют в ЖКТ. Тем не менее после перорального употребления пробиотики могут быть обнаружены в слизистой оболочке носоглотки, аденоидах и миндалинах [17-19].

Большой научный интерес представляют иммунологические аспекты воздействия пробиотиков. Общеизвестно, что эпителиальные клетки ЖКТ находятся в непосредственном контакте с просветной микробиотой, а также взаимодействуют с клетками иммунной системы. То есть местные стимулирующие эффекты слизистой оболочки могут влиять на иммунные ответы в других тканях слизистой оболочки и способствовать противовирусному иммунитету. Даже очень близкородственные пробиотики имеют различия в своей антигенной структуре и таким образом влияют на иммунную функцию (ИФ), в первую очередь – штаммоспецифически [20]. Прямое воздействие пробиотиков на ИФ обусловлено взаимодействием бактериальных структур или их метаболитов с рецепторами, такими как *toll-like* (TLR) на эпителиальных и иммунных клетках хозяина.

Педиатрия. Неонатология

С другой стороны, пробиотики могут косвенно влиять на иммунную функцию, изменяя состав и/или активность микробиоты хозяина [21].

Исследования *in vitro* с иммунными клетками показали способность пробиотиков и их компонентов ограничивать репликацию вирусов. В макрофагах штаммы *Lactobacillus* (*L.*) показали способность предотвращать репликацию вируса гриппа А [22]. В костном мозге мыши было продемонстрировано ингибирование репликации вируса белком S-слоя *L. acidophilus* ATCC4356. Праймирование клеток белком S-слоя до момента инфицирования вирусом птичьего гриппа H9N2 ингибировало инвазию и репликацию вируса, стимулировало путь передачи сигналов интерферонов (ИФН) I типа, увеличивало мРНК ИЛ-10 и снижало экспрессию мРНК ФНО- α [23, 24]. Подобное усиление интерферонового ответа пробиотиками было показано в нескольких исследованиях на эпителиальных клетках кишечника [25, 26] и макрофагах [27, 28]. В целом исследования *in vitro* показывают, что пробиотики могут стимулировать механизмы врожденного иммунитета в ответ на воздействие респираторных вирусов.

Среди механизмов прямого противовирусного действия пробиотиков в настоящее время активно изучается их способность прикрепляться к вирусным частицам. Так, в исследованиях было показано, что физическая адсорбция отдельных штаммов *Lactobacillus*, которая осуществляется за счет неспецифических сил Ван-дер-Ваальса, способна подавлять активность вируса везикулярного стоматита (семейство *Raboviridae*), вирусов Коксаки А и В4 (семейство *Picornaviridae*), энтеровируса A71 (семейство *Picornaviridae*) и норовирусов человека (семейство *Caliciviridae*) [29-33]. В другом исследовании определялась противовирусная активность пробиотических штаммов *L. plantarum* 8 RA 3, *L. fermentum* 90 TC-4, *L. fermentum* 39, *B. bifidum* 791, *B. bifidum* 1, *B. longum* 379 в отношении вирусов гриппа А – A/Lipetsk/1V/2018 (H1N1pdm09) (EPI_ISL_332798), A/common gull/Saratov/1676/2018 (H5N6) (EPI_ISL_336925) и вируса SARS-CoV-2 (штамм Australia/VIC01/2020) (GenBank: MT007544.1). Изучение противовирусной активности *in vitro* на культуре клеток почек собак Madin-Darby (MDCK) выявило противовирусную активность *L. fermentum* 39, *L. fermentum* 90 TC-4 и *B. bifidum* 791 против вирусов гриппа А. Активность против вируса SARS-CoV-2 была продемонстрирована только штаммом *L. fermentum* 90 TC-4 в клетках VERO. Полученные данные еще раз показывают штаммоспецифичность эффектов пробиотиков [34].

Была показана противовирусная эффективность пробиотиков при ОРВИ в исследованиях на животных [35-39]. Например, пероральный прием *L. paracasei* CNCM-I-1518 [38], *L. gasseri* LG2055 [40] и *Bifidobacterium* (*B.*) *longum* MM-2 [39] способствует улучшению состояния здоровья мышей, снижению вирусной нагрузки в легких после заражения гриппом, а также снижению смертности мышей. Кроме того, введение пробиотиков модулировало иммунный ответ на вирусы. Например, применение *L. paracasei* CNCM-I-1518 изменяло высвобождение про- и противовоспалительных цитокинов в легких до и после заражения гриппом и влияло на общее количество клеток в легких после лечения пробиотиками. Точно так же *B. longum* MM-2 подавлял воспаление в нижних дыхательных путях за счет уменьшения пролиферации вируса гриппа и выработки цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α в легких [39]. Также была продемонстрирована активация систем защиты хозяина за счет увеличения экс-

прессии генов ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-12 и ИЛ-18 и активация NK-клеток (натуральных киллеров) в легких. У неинфицированных мышей *B. longum* MM-2 значительно увеличивал продукцию ИФН- γ клетками пейеровых бляшек и активность NK-клеток селезенки. У инфицированных мышей активность NK-клеток была значительно увеличена как в селезенке, так и в легких при использовании пробиотического штамма. В другом исследовании *B. bifidum* улучшал иммунный ответ против гриппа, индуцируя как гуморальный, так и клеточный иммунитет [40]. Сниженные уровни ИЛ-6 были обнаружены в легких и более высокие уровни IgG1 и IgG2 – в сыворотке мышей, получавших пробиотики, по сравнению с контрольными мышами. Штамм *L. gasseri* оказался эффективным в предотвращении РСВ-инфекции у мышей за счет снижения вирусной нагрузки в легких и провоспалительных цитокинов, а также за счет стимуляции ИФН и экспрессии чувствительных к ИФН генов, таких как ИФН- β 1, ИФН- γ , ИФН-индуцируемый трансмембранный белок и ИФН-стимулированный ген [41].

Накапливающиеся клинические данные свидетельствуют о том, что пробиотики в целом могут оказывать благоприятное воздействие на организм при ОРИ. Например, в нескольких систематических обзорах оценивали влияние профилактического приема пробиотиков на исходы, связанные с ОРИ у детей [42, 43] или у детей и взрослых [44-46]. Метаанализ Wang и соавт. (2016) показал, что у детей младше 18 лет использование пробиотиков по сравнению с плацебо значительно снизило количество эпизодов ОРИ, регистрировали меньшее количество дней болезни на человека, и, соответственно, меньше дней дети отсутствовали в детском саду или школе [43]. Однако метаанализ не обнаружил статистически значимой разницы в продолжительности эпизода заболевания между пробиотиком и плацебо.

В другом исследовании, проведенном у детей до 7 лет, сообщали, что использование пробиотиков было связано со снижением риска как минимум одного эпизода ОРИ и уменьшало риск использования антибиотиков, но использование не было связано с уменьшением частоты развития болезни, ее продолжительности или временем отсутствия в детском саду/школе из-за ОРИ [42]. Результаты анализа показали, что наиболее эффективными штаммами пробиотиков в отношении исходов, связанных с ОРИ, были *L. rhamnosus* GG (уменьшение продолжительности болезни) и *L. acidophilus* NCFM и/или в комбинации с *B. lactis* Bi-07 (уменьшение продолжительности болезни и частоты назначения антибиотиков). Метаанализы, объединяющие данные клинических исследований, показывают, что использование пробиотиков более эффективно, чем плацебо, в плане уменьшения количества участников, у которых регистрировали эпизоды ОРИ, снижения частоты назначения антибиотиков, а также сокращения средней продолжительности эпизода болезни и пропусков занятий в школе [44-46].

Что касается воздействия пробиотиков на определенные респираторные вирусы в клинических условиях, в некоторых исследованиях [47-50] была отражена их эффективность. У недоношенных детей использование *L. rhamnosus* GG в течение 60 дней было связано с более низкой частотой эпизодов, вызванных риновирусом (составляющих 80% всех эпизодов ОРВИ), по сравнению с плацебо. Однако *L. rhamnosus* GG не влиял на нагрузку риновирусной РНК во время инфекций, продолжительность выделения риновирусной РНК, длительность или тяжесть риновирусной инфекции или появление риновирусной РНК у младенцев

с бессимптомным течением [47]. У детей, предрасположенных к отиту, добавление комбинации *L. rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* Lc705, *B. breve* 99 и *Propionibacterium jensenii* JS в течение шести месяцев уменьшало количество положительных образцов, взятых из носоглотки на бокavirus человека, по сравнению с плацебо, но не количество образцов, положительных по отношению к риновирусу [48]. Кроме того, у школьников потребление *L. brevis* KB290 во время сезона гриппа было связано с более низкой частотой диагностированных врачом случаев болезни [49]. Однако в подгруппе через три месяца в группе пробиотиков встречаемость риновирусов была ниже по сравнению с плацебо. Различия между результатами этих испытаний можно объяснить тем фактом, что данные исследования проводились в разных возрастных группах с разным статусом иммунной системы (младенцы против детей, против здоровых взрослых и пожилых людей) и в разные сезоны, изучались пробиотические штаммы, комбинации штаммов, дозы и различная продолжительность вмешательства.

Поскольку респираторные инфекции могут быть вызваны более чем 200 типами респираторных вирусов и во многих случаях инфекции этиологический агент не диагностируется, потенциальные противовирусные эффекты пробиотиков в отношении конкретных вирусов определить в клинических испытаниях может быть затруднительно. Поэтому было проведено экспериментальное исследование – здоровым добровольцам за 28 дней до и в течение пяти дней экспериментальной риновирусной инфекции вводили *B. lactis* Bl-04 [51]. Применение пробиотика *B. lactis* Bl-04 привело к значительно более низким титрам риновируса в смыках из носоглотки во время инфекции, а также к меньшему количеству инфицированных участников, выделяющих вирус – по сравнению с плацебо. Более того, *B. lactis* Bl-04 индуцировал значительно более высокую концентрацию ИЛ-8 в смыках из носоглотки до инфицирования и в течение 28 дней после окончания приема пробиотика. Учитывая пониженный титр вируса, увеличение ИЛ-8 может указывать на активацию иммунной системы (ИС) слизистой оболочки перед инфекцией. Эта гипотеза согласуется с клиническим исследованием, проведенным на здоровых активных взрослых людях, в котором применение *B. lactis* Bl-04 снижало риск развития эпизодов инфекций ВДП по сравнению с плацебо [52], что указывает на потенциальные штаммоспецифические различия в эффективности пробиотиков при респираторных вирусных инфекциях.

На сегодняшний день преобладает мнение, согласно которому в лечении респираторных инфекций целесообразно использовать средства для иммунокоррекции [53, 54]. Чаще всего иммунокорригирующая терапия (ИКТ) назначается на основании клинических показаний, при этом выбор лекарственного средства осуществляется эмпирическим путем. Среди иммунокорригирующих лекарственных средств принято выделять три основных группы: иммуностимуляторы, индукторы иммунологической толерантности, иммуносупрессанты.

Среди препаратов, направленных на активацию иммунитета, выделяют 3 группы:

- способствующие возрастному созреванию ИС (иммунонутриенты и пробиотики);
- направленные на повышение функциональной активности ИС (иммуноориентированные средства);
- препараты «неотложной» поддержки ИС (иммуноглобулины для парентерального введения).

В последние годы для лечения и профилактики инфекций респираторного тракта у детей применяют пробиотики. Современный подход к терапии пробиотиками подразумевает назначение препарата с учетом свойств штаммов микробов, входящих в его состав, поскольку генетическое разнообразие пробиотических штаммов определяет их фенотипические различия, выражющиеся в клинических эффектах. Разные пробиотические штаммы различаются по своей способности стимулировать иммунные клетки (индуцировать дифференцировку Т-клеток, продукцию цитокинов и др.), что сказывается на их терапевтических эффектах. Показано, что лактобактерии *L. rhamnosus* GG способны стимулировать продукцию антител и процессов фагоцитоза; продуцировать молочную кислоту и вещества, обладающие бактерицидным действием. *L. casei*, *L. helveticus*, *B. bifidum*, *B. longum* обладают иммуномодулирующими свойствами. *L. plantarum* имеет противовоспалительный эффект. *L. lactis* синтезирует бактериоцин низин, обладающий антагонистической активностью по отношению к большинству грамположительных бактерий (стафилококков, микроплактов, бацилл и др.). В практической медицине применяются препараты, представляющие собой комбинацию из пробиотиков и пребиотиков (синбиотики), в которой они оказывают взаимное комплексное воздействие на физиологические функции и процессы обмена веществ в организме человека. Высокоэффективным синбиотиком, представленным на российском фармацевтическом рынке, является биологически активная добавка (БАД) Флувира, представляющая собой комбинацию 5 штаммов пробиотических бактерий (*Lactobacillus plantarum* LP01, *Lactobacillus plantarum* LP02, *Lactobacillus rhamnosus* LR04, *Lactobacillus rhamnosus* LR05, *Bifidobacterium lactis* BS01) и фруктоолигосахарида. Флувира обладает иммуномодулирующим действием, способствует снижению риска заражения ОРВИ (в 1,5 раза) и гриппом (в 5 раз) или облегчению их течения (было показано, что применение Флувира на 38% уменьшило продолжительность кашля, сократило длительность течения ОРВИ на 22% и гриппа на 10%) [55]. Он имеет высокий профиль безопасности и может применяться у младенцев старше 1 месяца жизни.

В заключение необходимо отметить, что вирусные респираторные инфекции являются наиболее распространенными болезнями. Из-за большого количества различных респираторных вирусов разработка эффективных методов лечения, таких как вакцины, является сложной задачей. Когда профилактические мероприятия недостаточны, для обеспечения устойчивости к инфекции необходима адекватно функционирующая ИС. В последнее десятилетие повысился интерес к изучению эффективности терапии ОРИ с помощью пробиотиков и пробиотических продуктов. Данные *in vitro* показывают, что пробиотики обладают штаммоспецифическим иммуномодулирующим действием на клетки-хозяева и иммунные клетки, действуя TLR, которые стимулируют выработку ИФН. Повышенная регуляция ответа ИФН способствует возрастанию устойчивости клеток к вирусной инфекции, поскольку было показано, что пробиотики эффективны в подавлении репликации различных респираторных вирусов, включая вирусы гриппа и РСВ.

Подобные эффекты были продемонстрированы на мышах, было показано, что пробиотики способны снижать титры вируса в тканях легких и модулировать экспрессию противовирусных и провоспалительных генов до и после вирусной инфекции. Доклинические исследования

также показывают уменьшение симптомов заболевания у мышей, что указывает на потенциальную клиническую пользу. Клинические исследования, которые позволили диагностировать и охарактеризовать вирусную этиологию, ограничены, тем не менее данные литературы по изучению применения пробиотиков и синбиотиков при ОРИ показывают, что их использование связано с более низкой частотой и меньшей продолжительностью легких форм ОРИ у детей и взрослых. Целесообразно дальнейшее проведение исследований для получения адекватных выводов об эффективности пробиотиков и синбиотиков при ОРИ. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. 256 с.
[On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report. M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelye i blagopoluchiya cheloveka, 2021. P. 256.]
- Селькова Е. П., Калюжин О. В. ОРВИ и грипп: В помощь практикующему врачу. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015. 224 с.
[Sel'kova Ye. P., Kalyuzhin O. V. SARS and influenza: To help the practitioner. M.: OOO «Izdatel'stvo «Medsinskoye informatsionnoye agentstvo», 2015. P. 224.]
- Kesson A. M. Respiratory virus infections // Paediatr. Respir. Rev. 2007; 8: 240-248.
- Харламова Ф. С., Кладова О. В., Учайкин В. Ф. и др. Метапневмовирусная и бокавирусная респираторные инфекции в структуре ОРВИ у детей // Детские инфекции. 2015; 2: 5-11.
[Kharlamova F. S., Kladova O. V., Uchaykin V. F. i dr. Metapneumovirus and bocavirus respiratory infections in the structure of SARS in children // Detskiye infektsii. 2015; 2: 5-11.]
- Швец Е. Ю. Клинико-эпидемиологические возможности, диагностика бокавирусной инфекции у детей. Автореф. дисс. к.м.н. М., 2009. 24 с.
[Shvets Ye. Yu. Clinical and epidemiological possibilities, diagnosis of bocavirus infection in children. Avtoref. diss. k.m.n. M., 2009. P. 24]
- Zou L., Ruan F., Huang M., Liang L., Huang H., Hong Z., Yu J., Kang M., Song Y., Xia J. et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients // N. Engl. J. Med. 2020; 382: 1177-1179.
- Мазуник Н. Н. Клинические особенности, диагностика и лечение смешанных форм острых респираторных вирусных инфекций у детей. Автореф. на соиск. уч. степени к.м.н. М., 2007. 24 с.
[Mazunik N. N. Clinical features, diagnosis and treatment of mixed forms of acute respiratory viral infections in children. Avtoref. na soisk. uch. stepeni k.m.n. M., 2007. P. 24.]
- Pajak B., Stefanska I., Lepek K., Donevskis S., Romanowska M., Szeliga M., Brydak L. B., Szewczyk B., Kucharczyk K. Rapid Differentiation of Mixed Influenza A/H1N1 Virus Infections With Seasonal and Pandemic Variants by Multitemperature Single-Stranded Conformational Polymorphism Analysis // J Clin Microbiol. 2011; 49 (6): 2216-2221. DOI: 10.1128/JCM.02567-10.
- Kim S. R., Ki C. S., Lee N. Y. Rapid detection and identification of 12 respiratory viruses using dual priming oligonucleotide system-based multiplex PCR assay // Journal of Virological Methods. 156 (1-2): 111-116.
- Nascimento M., Souza A. V., Ferreira A. V., Rodrigues J. C., Abramovici S., Silva Filho L. V. High rate of viral identification and coinfections in infants with acute bronchiolitis // Clinics (São Paulo, Brazil). 2010; 65 (11): 1133-1137.
- Roh K. H., Kim J., Nam M. H., Yoon S., Lee C. K., Lee K., Yoo Y., Kim M. J., Cho, Y. Comparison of the Seeplex reverse transcription PCR assay with the R-mix viral culture and immunofluorescence techniques for detection of eight respiratory viruses // Annals of Clinical and Laboratory Science. 2008; 38 (1): 41-46.
- Shupeng Jiang, Panpan Liu, Ge Xiong, Zhaozhi Yang, Ming Wang, Yan Li, Xue-Jie Yu. Coinfection of SARS-CoV-2 and multiple respiratory pathogens in children // Clin Chem Lab Med. 2020; 58 (7): 1160-1161. DOI: 10.1515/cclm-2020-0434.
- Soudani N., Caniza M. A., Assaf-Casals A., Shaker R., Lteif M., Su Y., Tang L., Akel I., Muwakkit S., Chmisse A., Homsi M., Dbaibo G., Zarakeet H. Prevalence and characteristics of acute respiratory virus infections in pediatric cancer patients // J Med Virol. 2019; 91 (7): 1191-1201. DOI: 10.1002/jmv.25432.
- Пробиотики и пребиотики. Всемирная гастроэнтерологическая организация (практические рекомендации), 2008. 24 с. http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/ru/pdf/guidelines/19_probiotics_prebiotics_ru.pdf. [Probiotics and prebiotics. World Gastroenterological Organization (practical recommendations), 2008. P. 24. http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/ru/pdf/guidelines/19_probiotics_prebiotics_ru.pdf]
- Didari T., Solki S., Mozaffari S., Nikfar S., Abdollahi M. A systematic review of the safety of probiotics // Expert Opin. Drug Saf. 2014; 13: 227-239.
- Sanders M. E., Akkermans L. M. A., Haller D., Hammerman C., Heimbach J., Hörmannsperger G., Huys G., Levy D. D., Lutgendorff F., Mack D., et al. Safety assessment of probiotics for humans // Gut Microbes. 2010; 1: 164-185.
- Tapiovaara L., Lehtoranta L., Poussa T., Mäkiuokko H., Korpela R., Pitkäraanta A. Absence of adverse events in healthy individuals using probiotics — Analysis of six randomised studies by one study group // Benef. Microbes. 2016; 7: 161-169.
- Kumpu M., Swanljung E., Tynkkynen S., Hatakka K., Kekkonen R. A., Järvenpää S., Korpela R., Pitkäraanta A. Recovery of probiotic Lactobacillus rhamnosus GG in tonsil tissue after oral administration: Randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial // Br. J. Nutr. 2013; 109: 2240-2246.
- Lehtinen M. J., Hibberd A. A., Männikkö S., Yeung N., Kauko T., Forsssten S., Lehtoranta L., Lahtinen S. J., Stahl B., Lyra A., et al. Nasal microbiota clusters associate with inflammatory response, viral load, and symptom severity in experimental rhinovirus challenge // Sci. Rep. 2018; 8: 11411.
- Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G. R., Merenstein D. J., Pot B., Morelli L., Canani R. B., Flint H. J., Salminen S., 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: 506-514.
- Venegas D. P., De la Fuente M. K., Landskron G., González M. J., Quera R., Dijkstra G., Harmsen H. J. M., Faber K. N., Hermoso M. A. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases // Front. Immunol. 2019; 10: 277.
- Miettinen M., Pietila T. E., Kekkonen R. A., Kankainen M., Latvala S., Pirhonen J., Osterlund P., Korpela R., Julkunen I. Nonpathogenic Lactobacillus rhamnosus activates the inflammasome and antiviral responses in human macrophages // Gut Microbes. 2012; 3: 510-522.
- Gao X., Huang L., Zhu L., Mou C., Hou Q., Yu Q. Inhibition of H9N2 virus invasion into dendritic cells by the S-Layer protein from *L. acidophilus* ATCC 4356 // Front. Cell Infect. Microbiol. 2016; 6: 137.
- Huang C. C., Duffy K. E., San Mateo L. R., Amegadzie B. Y., Sarisky R. T., Mbow M. L. A pathway analysis of poly(I:C)-induced global gene expression change in human peripheral blood mononuclear cells // Physiol. Genom. 2006; 26: 125-133.
- Kanmani P., Albarracin L., Kobayashi H., Iida H., Komatsu R.,

- Humayun Kober A. K. M., Ikeda-Ohtsubo W., Suda Y., Aso H., Makino S., et al. Exopolysaccharides from *Lactobacillus delbrueckii* OLL1073R-1 modulate innate antiviral immune response in porcine intestinal epithelial cells // *Mol. Immunol.* 2018; 93: 253-265.
26. Ishizuka T., Kanmani P., Kobayashi H., Miyazaki A., Soma J., Suda Y., Aso H., Nohci T., Iwabuchi N., Xiao J. Z., et al. Immunobiotic Bifidobacteria Strains Modulate Rotavirus Immune Response in Porcine Intestinal Epitheliocytes via Pattern Recognition Receptor Signaling // *PLoS ONE*. 2016; 11: e0152416.
27. Villena J., Chiba E., Vizoso-Pinto M. G., Tomosada Y., Takahashi T., Ishizuka T., Aso H., Salva S., Alvarez S., Kitazawa H. Immunobiotic *Lactobacillus rhamnosus* strains differentially modulate antiviral immune response in porcine intestinal epithelial and antigen presenting cells // *BMC Microbiol.* 2014; 14: 126.
28. Wang Y., Xie J., Wang N., Li Y., Sun X., Zhang Y., Zhang H. *Lactobacillus casei* Zhang modulate cytokine and Toll-like receptor expression and beneficially regulate poly I: C-induced immune responses in RAW264.7 macrophages // *Microbiol. Immunol.* 2013; 57: 54-62.
29. Arena M. P., Capozzi V., Russo P., Drider D., Spano G., Fiocco D. Immunobiosis and probiosis: antimicrobial activity of lactic acid bacteria with a focus on their antiviral and antifungal properties // *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2018; 102 (23): 9949-9958.
30. Kang J. Y., Lee D. K., Ha N. J., Shin H. S. Antiviral effects of *Lactobacillus ruminis* SPM0211 and *Bifidobacterium longum* SPM1205 and SPM1206 on rotavirus-infected Caco-2 cells and a neonatal mouse model // *Journal of Microbiology*. 2015; 53 (11): 796-803.
31. Ang L. Y. E., Too H. K. I., Tan E. L. et al. Antiviral activity of *Lactobacillus reuteri* Protectis against Coxsackievirus A and Enterovirus 71 infection in human skeletal muscle and colon cell lines // *Virology Journal*. 2016; 13 (1): 111-123.
32. Botić T., Dano T., Weingartl H., Cencic A. A novel eukaryotic cell culture model to study antiviral activity of potential probiotic bacteria // *International Journal of Food Microbiology*. 2007; 115 (2): 227-234.
33. Lei S., Ramesh A., Twitchell E. et al. High protective efficacy of probiotics and rice bran against human norovirus infection and diarrhea in gnotobiotic pigs // *Frontiers in Microbiology*. 2016; 7: 1699.
34. Soloveva I. V., Ilyicheva T. N., Marchenko V. Yu., Pyankov O. V., Tochilina A. G., Belova I. V., Zhirnov V. A., Bormotov N. I., Skarnovich M. O., Durymanov A. G., Molodtsova S. B., Filippova E. I., Ovchinnikova A. S., Magerramova A. V., Ryzhikov A. B., Maksyutov R. A. Genome Features and In Vitro Activity against Influenza A and SARS-CoV-2 Viruses of Six Probiotic Strains // *BioMed Research International*. 2021; 2021: 11. ID 6662027. <https://doi.org/10.1155/2021/6662027>.
35. Nakayama Y., Moriya T., Sakai F., Ikeda N., Shiozaki T., Hosoya T., Nakagawa H., Miyazaki T. Oral administration of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 is effective for preventing influenza in mice // *Sci. Rep.* 2014; 4: 4638.
36. Arai S., Iwabuchi N., Takahashi S., Xiao J. Z., Abe F., Hachimura S. Orally administered heat-killed *Lactobacillus paracasei* MCC1849 enhances antigen-specific IgA secretion and induces follicular helper T cells in mice // *PLoS ONE*. 2018; 13: e0199018.
37. Belkacem N., Serafini N., Wheeler R., Derrien M., Boucinha L., Couesnon A., Cerf-Bensussan N., Gomperts Boneca I., Di Santo J. P., Taha M. K., et al. *Lactobacillus paracasei* feeding improves immune control of influenza infection in mice // *PLoS ONE*. 2017; 12: e0184976.
38. Kawahara T., Takahashi T., Oishi K., Tanaka H., Masuda M., Takahashi S., Takano M., Kawakami T., Fukushima K., Kanazawa H., et al. Consecutive oral administration of *Bifidobacterium longum* MM-2 improves the defense system against influenza virus infection by enhancing natural killer cell activity in a murine model // *Microbiol. Immunol.* 2015; 59: 1-12.
39. Mahooti M., Abdolalipour E., Salehzadeh A., Mohebbi S. R., Gorji A., Ghaemi A. Immunomodulatory and prophylactic effects of *Bifidobacterium bifidum* probiotic strain on influenza infection in mice // *World J. Microbiol. Biotechnol.* 2019; 35: 91.
40. Song J. A., Kim H. J., Hong S. K., Lee D. H., Lee S. W., Song C. S., Kim K. T., Choi I. S., Lee J. B., Park S. Y. Oral intake of *Lactobacillus rhamnosus* M21 enhances the survival rate of mice lethally infected with influenza virus // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2016; 49: 16-23.
41. Eguchi K., Fujitani N., Nakagawa H., Miyazaki T. Prevention of respiratory syncytial virus infection with probiotic lactic acid bacterium *Lactobacillus gasseri* SBT2055 // *Sci. Rep.* 2019; 9: 4812.
42. Laursen R. P., Hojsak I. Probiotics for respiratory tract infections in children attending day care centers-a systematic review // *Eur. J. Pediatr.* 2018; 177: 979-994.
43. Wang Y., Li X., Ge T., Xiao Y., Liao Y., Cui Y., Zhang Y., Ho W., Yu G., Zhang T. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Medicine*. 2016; 95: e4509.
44. Hao Q., Lu Z., Dong B. R., Huang C. Q., Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; CD006895.
45. Hao Q., Dong B. R., Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; CD006895.
46. King S., Glanville J., Sanders M. E., Fitzgerald A., Varley D. Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: A systematic review and meta-analysis // *Br. J. Nutr.* 2014; 112: 41-54.
47. Luoto R., Ruuskanen O., Waris M., Kalliomäki M., Salminen S., Isolauri E. Prebiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants: A randomized, placebo-controlled trial // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133: 405-413.
48. Lehtoranta L., Söderlund-Venermo M., Nokso-Koivisto J., Toivola H., Blomgren K., Hatakka K., Poussa T., Korpela R., Pitkäraanta A. Human bocavirus in the nasopharynx of otitis-prone children // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2012; 76: 206-211.
49. Waki N., Matsumoto M., Fukui Y., Suganuma H. Effects of probiotic *Lactobacillus brevis* KB290 on incidence of influenza infection among schoolchildren: An open-label pilot study // *Lett. Appl. Microbiol.* 2014; 59: 565-571.
50. Kumpu M., Lehtoranta L., Roivainen M., Rönkkö E., Ziegler T., Söderlund-Venermo M., Kautiainen H., Järvenpää S., Kekkonen R., Hatakka K., et al. The use of the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG and viral findings in the nasopharynx of children attending day care // *J. Med. Virol.* 2013; 85: 1632-1638.
51. Probiotics to Prevent Respiratory Infections in Nursing Homes: A Pilot Randomized Controlled Trial // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2018; 66: 1346-1352.
52. Turner R. B., Woodfolk J. A., Borish L., Steinke J. W., Patrie J. T., Muehling L. M., Lahtinen S., Lehtinen M. J. Effect of probiotic on innate inflammatory response and viral shedding in experimental rhinovirus infection – A randomized controlled trial // *Benef. Microbes*. 2017; 8: 207-215.
53. Каложин О. В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. М.: МИА, 2013. 144 с. [Kalyuzhin O. V. Acute respiratory viral infections: modern challenges, antiviral response, immunoprophylaxis and immunotherapy. M.: MIA, 2013. P. 144.]
54. Кокорева С. П. Оптимизация комплексного подхода к оздоровлению детей дошкольного возраста организованных коллективов в условиях крупного промышленного центра: автореф. дис. к.м.н. Воронеж, 2008. 24 с. [Kokoreva S. P. Optimization of an integrated approach to the health improvement of preschool children in organized groups in a large industrial center. Avtoref. dis. k.m.n. Voronezh, 2008. P. 24.]
55. Pregiasco F. et al. // *Journal of Clinical Gastroenterology*: September 2008; Volume 42, pp. S224-S233.

Клинический случай семилобарной голопрозвэнцефалии

А. В. Серёжкина*, **, 1

И. Г. Хмелевская*, **, доктор медицинских наук, профессор

Н. С. Разинькова*, **, кандидат медицинских наук

Т. А. Миненкова*, **

И. И. Жизневская*, **, кандидат медицинских наук

А. С. Плеханова*

* ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск, Россия

** ОБУЗ ОДКБ, Курск, Россия

Резюме. Поскольку непосредственные этиологические факторы аномалии развития не известны, в работе выделены основные группы причин, способствующих формированию пороков развития головного мозга. Большое значение отводится ранней диагностике пороков развития, которая позволяет своевременно решить вопрос о возможности пролонгирования беременности, что определяется видом порока, совместимостью с жизнью и прогнозом в отношении постнатального развития. В исследовании рассматриваемого порока развития большую роль играют такие современные методы, как пренатальная ультразвуковая диагностика, нейросонография, рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга, имеющие достаточно высокую информативность. Указаны сроки гестации, позволяющие выявить структурные дефекты головного мозга. Медико-генетическое консультирование помогает выявить риск появления больного потомства. Проведена дифференциальная диагностика семилобарной с другими формами голопрозвэнцефалии. Также отмечены возможные клинические проявления рассматриваемой нозологии. В данной статье представлен клинический случай семилобарной голопрозвэнцефалии, диагностированной у мальчика в возрасте 1 месяца. При поступлении мать предъявила жалобы на срыгивания и периодическое беспокойство сына. Объем и результаты обследования ребенка изложены ниже. Выявлена сопутствующая патология в виде пупочной грыжи, врожденной аномалии развития мочевой системы: подковообразная почка; водянки яичек и головчатой формы гипоспадии. После проведения курса поддерживающей терапии пациент был выписан в стабильном состоянии. В настоящее время специфическое лечение голопрозвэнцефалии отсутствует. Оперативные вмешательства на головном мозге проводятся редко ввиду тяжести состояния больных, в связи с чем лечение данной патологии возможно только с помощью хирургической коррекции симптомов. Длительная дыхательная и кардиоваскулярная дисфункция предопределяет летальный исход заболевания.

Ключевые слова: голопрозвэнцефалия, врожденные пороки развития, головной мозг, пренатальная диагностика, педиатрия, неонатология, хромосомные аномалии, клинический случай, генетика, неврология.

Для цитирования: Серёжкина А. В., Хмелевская И. Г., Разинькова Н. С., Миненкова Т. А., Жизневская И. И., Плеханова А. С. Клинический случай семилобарной голопрозвэнцефалии // Лечебный Врач. 2021; 9 (24): 28-31. DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.005

Clinical case of semilobar holoprosencephaly

А. В. Сerezhkina*, **, 1, И. Г. Khmelevskaya*, **, Н. С. Razinkova*, **, Т. А. Minenkova*, **, И. И. Zhiznevskaya*, **, А. С. Plekhanova*

* Federal State Budget Educational Establishment of Higher Education Kursk State Medical University Ministry of Health Care of Russian Federation, Kursk, Russia

** Regional public health institution Regional Children's Clinical Hospital Committee of Health Kursk region, Kursk, Russia

Abstract. Since the direct etiological factors of developmental abnormalities are not known, the main groups of causes contributing to the formation of brain malformations are identified in the work. Great importance is given to the early diagnosis of malformations, which allows us to timely resolve the issue of the possibility of prolonging pregnancy, which is determined by the type of defect, compatibility with life and the prognosis for postnatal development. In the study of the considered malformation, such modern methods as prenatal ultrasound diagnostics, neurosonography, X-ray computer and magnetic resonance imaging of the brain, which have a sufficiently high informative value, play an important role. The terms of gestation are indicated, which make it possible to identify structural defects of the brain. Medical and genetic counseling helps to identify the risk of the appearance of sick offspring. The differential diagnosis of semilobar with other forms of holoprosencephaly was carried out. Possible clinical manifestations of the nosology under consideration are also noted. This article presents a clinical case of semilobar holoprosencephaly diagnosed in a boy at the age of 1 month. Upon admission, the mother complained of regurgitation and periodic anxiety of her son. The scope and results of the child's examination are set out below. Concomitant pathology was revealed in the form of an umbilical hernia, a congenital abnormality of the development of the urinary system: a horseshoe kidney; dropsy of the testicles and a cephalic form of hypospadias. After a course of maintenance therapy, the patient was

1 Контактная информация: aleksandra.ykv@gmail.com

discharged in a stable condition. Currently, there is no specific treatment for holoprosencephaly. Surgical interventions on the brain are rarely performed due to the severity of the patients' condition, and therefore, the treatment of this pathology is possible only with the help of surgical correction of symptoms. Prolonged respiratory and cardiovascular dysfunction determines the fatal outcome of the disease.

Keywords: holoprosencephaly, congenital malformations, brain, prenatal diagnosis, pediatrics, neonatology, chromosomal abnormalities, clinical case, genetics, neurology.

For citation: Serezhkina A. V., Khmelevskaya I. G., Razinkova N. S., Minenkova T. A., Zhiznevskaya I. I., Plekhanova A. S. Clinical case of semilobar holoprosencephaly // Lechaschy Vrach. 2021; 9 (24): 28-31. DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.005

Семилобарная голопрозэнцефалия относится к группе пороков развития головного мозга, обусловленных дефектом разделения первичного мозгового пузыря на 5-й неделе внутриутробного развития, и является одной из классических форм голопрозэнцефалии, при которой левые и правые фронтальные и теменные доли слиты, а межполушарная щель присутствует только сзади. Около 28-54% пациентов с голопрозэнцефалией имеют именно этот тип. Голопрозэнцефалия возникает с частотой 1:250 у эмбрионов и 1:160 000 у новорожденных (у девочек в 2 раза чаще, чем у мальчиков) [1]. При самопроизвольных абортах ее частота составляет 4 случая на 1000. Среди пороков развития центральной нервной системы (ЦНС) голопрозэнцефалия встречается в 1-4% наблюдений и в 5% – среди плодов на аутопсии.

Семилобарная голопрозэнцефалия считается уменьшенной формой голопрозэнцефалии. Так же, как и другие типы, этот можно диагностировать внутриутробно по отсутствию межполушарной щели (кроме задней части мозга).

Непосредственные этиологические факторы аномалии развития не известны. Многие авторы выделяют две группы причин развития порока: наследственные и экологические. Наследственные представлены хромосомными аномалиями, ведущими к анеуплоидии: трисомия 13 (синдром Патау), трисомия 18 (синдром Эдвардса), трисомия 21 (синдром Дауна), синдром триплоидии. Нередко встречающиеся мутации, связанные с голопрозэнцефалией: синдром 13q, синдром Генуя, хвостовой дисгенез, синдром Айкарди, псевдотрисомия 13, синдром Меккеля – Грубера.

К экологическим причинам относятся сахарный диабет (СД) у матери, прием беременной салицилатов, ретиноевой кислоты, статинов, мизопростола, метотрексата, дифенилгидантоина, употребление алкогольных напитков. Доказана роль ионизирующего излучения в I триместре беременности. В основе патогенетических механизмов развития голопрозэнцефалии лежит нарушение формирования головного мозга по срединной линии. Зачастую эти процессы происходят на 5-10 неделях беременности [6].

Голопрозэнцефалия – порок, который может быть результатом заболеваний, характерных для Х-сцепленного, аутосомно-рецессивного и аутосомно-доминантного типа наследования, а также сочетания голопрозэнцефалии с инсулинов зависимым СД [2].

Семилобарная голопрозэнцефалия характеризуется слиянием лобных долей при наличии незначительной перегородки в задней части с присутствием серпа и межполушарной щели. Клинически проявляться данная форма аномалии может по-разному: отсутствием носовой перегородки, анофтальмии, близким расположением

глаз, аномалиями радужной оболочки и сетчатки, предчелюстными агенезиями, срединной расщелиной нёба и губы. Возможны дефекты других систем организма, в том числе врожденные пороки сердца, дисплазии яичек и половых органов, кистозность почек, кишечные мальформации, пупочные грыжи, почечные дисплазии, водянка плода и т. п. [8].

Голопрозэнцефалию можно диагностировать начиная с 13-14 недели гестации с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). В большинстве случаев диагноз ставят на 20-24 неделях.

Пренатальная диагностика голопрозэнцефалии основана на обнаружении сочетанных аномалий лицевого черепа, лица и головного мозга. Определение аномалий лица заставляет заподозрить и начать более подробный поиск интракраниальных изменений, таких как единственный желудочек мозга, сращение таламусов, отсутствие межполушарной щели, микроцефалия. По данным УЗИ невозможно уверенно дифференцировать алобарную и семилобарную голопрозэнцефалию. Диагностика лобарной голопрозэнцефалии связана с большими трудностями [9].

Использование трансвагинальной эхографии способствовало накоплению опыта ультразвуковой визуализации структур мозга плода на ранних этапах развития, что дало возможность диагностики голопрозэнцефалии уже в конце I триместра беременности [5].

В пренатальном периоде ведущий метод диагностики – сонография. Алобарную и семилобарную форму голопрозэнцефалии необходимо диагностировать с помощью УЗИ в течение первой половины беременности, поэтому прибегать к другим технологиям нет необходимости. Диагностика лобарной формы голопрозэнцефалии возможна только с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). В постнатальном периоде МРТ служит методом выбора.

Семилобарная форма голопрозэнцефалии – результат частичного недоразделения мозга на левую и правую полусфера. Существуют определенные критерии для дифференциальной диагностики этой формы с алобарной и лобарной формами порока. При семилобарной голопрозэнцефалии два полушария мозга частично разделены в задней части, имеется один общий желудочек сrudиментарными задними рогами. Алобарная и семилобарная формы часто сочетаются с микроцефалией и реже с макроцефалией. При алобарной и семилобарной голопрозэнцефалии всегда отсутствует мозолистое тело [2].

Дифференциальная диагностика аномалии развития головного мозга с помощью МРТ основана на следующих признаках: при алобарной форме мозг малых размеров и содержит одну единую полость с дорзальным саком вместо третьего и боковых желудочков, таламусы

соединены вместе, нет обонятельных луковиц и обонятельных трактов; мальформации лица – наиболее неблагоприятный вариант. При семилобарной голопрозвенцефалии мозг также маленький, сrudиментами затылочных долей. Межполушарная щель имеется в переднем или заднем отделах. Поскольку мозолистое тело отсутствует частично или полностью, то дорзальный сак поднимается высоко с формированием межполушарной ликворной кисты. Самая легкая форма голопрозвенцефалии – лобарная. При ней гемисфера большого мозга отделены друг от друга, кроме передних отделов, боковые желудочки соединены между собой за счет агенезии прозрачной перегородки. Мозолистое тело отсутствует [1].

В качестве примера приведен клинический случай семилобарной голопрозвенцефалии, диагностированной у ребенка 1 месяца. Даниил Р. поступил в Курскую детскую клиническую больницу с жалобами на срыгивания и периодическое беспокойство.

При сборе анамнеза стало известно, что ребенок от 7-й беременности, протекавшей на фоне приема регулона, циклических менструаций, четвертых преждевременных домашних родов, мать на учете в женской консультации не состояла. При рождении вес мальчика составил 1700 г, рост – 42 см. Ребенок осмотрен участковым педиатром на 10-е сутки. Нейросонография по месту жительства показала: межполушарная щель смещена влево, визуализируется большое количество жидкостного элемента. Мальчик был госпитализирован в Курскую ОДКБ в отделение № 3 для обследования и лечения.

Аллергологический и наследственный анамнез не отягощен.

Объективные данные при поступлении: общее состояние ребенка средней степени тяжести. Малыш на грудном вскармливании. Вес – 3600 г, рост – 51 см. Слизистые чистые, влажные. Склеры – субклеричные. Дыхание ритмичное, с частотой 36 в минуту, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные. Частота сердечных сокращений – 134 в минуту, артериальное давление (АД) – 85/55 мм рт. ст. Пупочная грыжа небольших размеров. Наружные половые органы сформированы по мужскому типу, обе половины мошонки увеличены в размерах. Головка полового члена открыта, отверстие уретры смещено книзу.

В неврологическом статусе: сознание ребенка ясное, улыбается. Окружность головы – 37,5 см, большой родничок – 2,0 × 2,0 см на уровне костей черепа. Голова гидро-

цефальной формы. Менингиальные симптомы отсутствуют. Двигательная активность сохранена. Мышечный тонус умеренно повышен по флексорному типу в сгибателях конечности. Определяются рефлексы Бабинского, Моро, ползания, опоры и автоматической ходьбы, при тракции за руки голову выводят. В положении на животе голову выводят, опора на предплечья.

Даниилу Р. была проведена ЭЭГ в состоянии физиологического дневного сна (20 минут), на которой достоверных изменений эпилептиформного характера не было выявлено (рис. 1).

При УЗИ головного мозга было обнаружено, что структуры мозга сформированы неправильно, правое полушарие практически полностью отсутствует. Ядра таламуса и структуры задней черепной ямки сохранены, но правое ядро таламуса гипоплазировано. Эхогенность левого полушария средняя. Рисунок извилин и борозд отчетливый слева. Межполушарная щель в сечении через тела боковых желудочков – 1,7 (норма – до 4 мм). Субдуральное пространство – 0 мм (норма – 2 мм). Субарахноидальное пространство справа – 1,7 мм; слева – 1,8 (норма – 2 мм). Правый боковой желудочек отсутствует. Передний рог – 4,0 мм, латеральный рог – 3,0 мм, задний рог – 7,0 мм. Третий желудочек в сечении через тела боковых желудочков – 3,0 мм (норма – 3 мм), форма желудочка неправильная. Четвертый желудочек в сагittalном сечении – 3,0 мм (норма – 4 мм). Контуры сосудистых сплетений ровные, толщина левого – 7,0 мм, структура однородная. Мозжечок, таламус, подкорковые ядра – эхогенность повышена справа, слева без особенностей, эхоструктура однородная. Заключение: врожденная аномалия развития головного мозга, характерная для альбарной формы голопрозвенцефалии.

МРТ: на серии T1- и T2-взвешенных томограмм в сагittalной и аксиальной проекции получено изображение супратенториальных структур головного мозга. Правые лобная, теменная и частично височная доли (кроме гиппокампа), мозолистое тело и прозрачная перегородка отсутствуют, нижний червь мозжечка гипопластичный. Правый зрительный бугор увеличен в размерах, визуализируется частично правая затылочная доля. Левое полушарие большого мозга, полушария мозжечка и ствол сформированы правильно. Ретенции желудочковой системы нет. Признаков объемного воздействия не отмечено. Базальные цистерны открыты. В заключении отмечено, что полученные данные могут соответствовать МР-картине семилобарной голопрозвенцефалии (рис. 2).

Из сопутствующей патологии отмечено наличие пупочной грыжи и врожденной аномалии развития мочевой системы (подковообразная почка, водянка яичек и головчатая форма гипоспадии).

Во время пребывания в стационаре ребенок находился на грудном вскармливании, получал ноотропную поддержку – курс церебролизина, метаболическую (витамин D₃) и симптоматическую терапию (Урсофальк).

Пациент выписан в стабильном состоянии. Вес мальчика при выписке составил 3960 г (+360 г). Неврологический статус – без динамики.

Согласно данным С. Olsen и соавт. [4], среди 78 родившихся детей общая смертность составила 32% в течение первых 48 часов и 38,5% – в течение 1-й недели соответственно. При синдромальных случаях смертность в течение первых 48 часов жизни составила 57%, у боль-



Рис. 1. ЭЭГ в состоянии физиологического дневного сна / EEG in a state of physiological daytime sleep

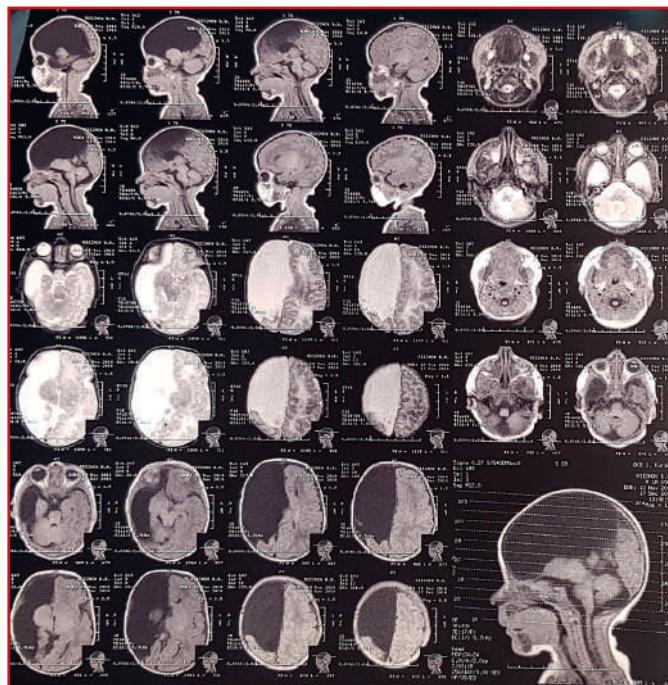


Рис. 2. МРТ головного мозга. Семилобарная голопрозвенцефалия / MRI of the brain. Semilobar holoprosencephaly

ных с алобарной формой выживаемость на 1-й неделе — 50%. До 12 месяцев с изолированной формой голопрозвенцефалии дожили 54%, при синдромальных случаях — 14%, несиндромальных в сочетании с другими пороками развития головного мозга — 25%. Высокая смертность, по-видимому, связана с дисфункцией ствола или гипоталамических структур головного мозга в сочетании с полигранной патологией. Длительная дыхательная и кардиоваскулярная дисфункция предопределяет летальный исход заболевания [3]. В настоящее время специфическое лечение голопрозвенцефалии отсутствует. Оперативные вмешательства на головном мозге проводятся редко ввиду тяжести состояния больных, в связи с чем лечение данной патологии возможно только с помощью хирургической коррекции симптомов (аномалий развития лица). При тяжелых формах заболевания отмечаются также трудности вскармливания новорожденных, связанные со слабостью сосания, невозможностью проглатывания пищи, поперхиванием, рвотой с риском аспирации, эзофагии и др. [7]. В связи с этим в некоторых случаях применяется гастротомия (при исключении центрального нарушения питания) [9]. При наличии декомпенсированной гидроцефалии рекомендовано нейрохирургическое лечение. При наличии эпилептических приступов проводится подбор противосудорожной терапии с использованием антиконвульсантов под контролем обычной ЭЭГ и видео-ЭЭГ-мониторинга. М. Barr и соавт. [1] доказали, что для восстановления нарушенных физиологических ритмов сна можно использовать внешний шум (например, радио).

В заключение отмечаем, что голопрозвенцефалия может входить в структуру хромосомных или моногенных заболеваний, а также встречаться как изолированная мальформация. Этиология голопрозвенцефалии остается недостаточно изученной. В диагностике рассматри-

ваемого порока развитие большую роль играют такие современные методы, как пренатальная ультразвуковая диагностика, нейросонография, рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга, имеющие достаточно высокую информативность. Медико-генетическое консультирование помогает выявить риск появления больного потомства. Установлено, что молодые пары, дающие жизнь ребенку со стандартной трисомией, имеют неспецифический (около 1%) риск рекуррентной трисомии 13-й хромосомы. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.
CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Barr M. Jr., Cohen M. M. Jr. Autosomal recessive alobar holoprosencephaly with essentially normal facies // Am J Med Genet. 2002; 112: 28.
2. Barr M. Jr., Cohen M. M. Jr. Holoprosencephaly survival and performance // Am J Med Genet. 1999; 89: 116.
3. Cohen M. M. Jr. Problems in the definition of holoprosencephaly // Am J Med Genet. 2001; 103: 183.
4. Olsen C. L., Hughes J. P., Youngblood L. G. et al. Epidemiology of holoprosencephaly and phenotypic characteristics of affected children. New York state 1984-1989 // Am J Med Genet. 1997; 73: 217.
5. Барашнев Ю. И. Перинатальные повреждения нервной системы у новорожденных. Руководство по безопасному материнству / Под ред. Ю. И. Барашнева. М.: Триада-Х, 1998. С. 373-432.
[Barashnev Yu. I. Perinatal damage to the nervous system in newborns. Safe Motherhood Guide / Pod red. Yu. I. Barashneva. M.: Triada-KH, 1998. Pp. 373-432.]
6. Аминофф М. Дж., Гринберг Д. А., Саймон Р. П. Клиническая неврология. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 480 с.
[Aminoff M. Dzh., Grinberg D. A., Saymon R. P. Clinical neurology. M.: MEDpress-inform, 2009. P. 480.]
7. Неонатология: Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. Н. Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
[Neonatology: National Guidelines. Short edition / Pod red. N. N. Volodina. M.: GEOTAR-Media, 2014.]
8. Никифоров А. С., Гусев Е. И. Общая неврология. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
[Nikiforov A. S., Gusev Ye. I. General neurology. 2nd ed., Rev. and add. M.: GEOTAR-Media, 2015.]
9. Петрухин А. С. Детская неврология. В 2 т. Том 1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 272 с.
[Petrushin A. S. Pediatric neurology. In 2 volumes, Volume 1. M.: GEOTAR-Media, 2009. P. 272.]

Модель дифференциальной диагностики поражений нервной системы у детей раннего возраста

Т. С. Кривоногова*, 1, доктор медицинских наук, профессор

О. М. Гергет**, доктор медицинских наук, профессор

В. А. Желев*, доктор медицинских наук

Е. В. Голикова*, кандидат медицинских наук

Е. В. Михалев*, доктор медицинских наук, профессор

Е. В. Лошкова*, кандидат медицинских наук

А. Л. Солнышко***, кандидат медицинских наук

* ФГБОУ ВО Сибирский ГМУ Минздрава России, Томск, Россия

** ФГАОУ ВО НИ ТПУ, Томск, Россия

*** ОГАУЗ ДБ № 1, Томск, Россия

Резюме. Перинатальная патология центральной нервной системы занимает ведущие позиции в структуре детской заболеваемости, что диктует необходимость поиска оптимальных подходов к ранней диагностике гипоксически-ишемических и травматических поражений центральной нервной системы, в том числе с использованием технологий математического моделирования. Цель работы состоит в создании и апробации математической модели дифференциальной диагностики гипоксически-ишемических и травматических поражений нервной системы у детей с использованием метода кариометрии. В исследование были включены 290 доношенных детей первого года жизни: первая группа сравнения включала 120 новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы, вторая – 120 новорожденных с ее травматическим поражением, контрольная группа включала 50 здоровых детей. Всем детям в возрасте 1, 3, 6, 9 месяцев и 1 года оценивались физическое и нервно-психическое развитие, двигательные функции по методу Л. Т. Журбы. На первом месяце жизни проводились нейросонография головного мозга, рентгенологическое обследование головы и шейного отдела позвоночника в двух проекциях. В возрасте 1, 3 и 6 месяцев выполнялось морфологическое исследование лимфоцитов (кариометрия). Для создания математической модели дифференциальной диагностики гипоксически-ишемических и травматических поражений нервной системы были взяты 12 показателей нейросонографии и 4 показателя морфологии лимфоцитов периферической капиллярной крови (площадь и периметр ядра, площадь и периметр клетки). В построении диагностической модели использовали самообучающуюся искусственную нейронную сеть, работа которой воспроизведена при помощи созданного программного приложения. Исследование показало, что полученная нами модель проста в использовании, экономит время на постановку диагноза, обладает высокой степенью распознавания: специфичность модели – 89,2%, чувствительность 92%.

Ключевые слова: дети раннего возраста, поражения центральной нервной системы, кариометрия, математическая модель диагностики.

Для цитирования: Кривоногова Т. С., Гергет О. М., Желев В. А., Голикова Е. В., Михалев Е. В., Лошкова Е. В., Солнышко А. Л. Модель дифференциальной диагностики поражений нервной системы у детей раннего возраста // Лечебный Врач. 2021; 9 (24): 32-36. DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.006

Model of differential diagnosis of nervous system lesions in young children

Т. С. Кривоногова*, 1, О. М. Гергет**, В. А. Желев*, Е. В. Голикова*, Е. В. Михалев*, Е. В. Лошкова*, А. Л. Солнышко***

* Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

** National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

*** Child Hospital № 1, Tomsk, Russia

Abstract. Perinatal pathology of the Central nervous system (CNS) occupies a leading position in the structure of childhood morbidity, which dictates the need to find optimal approaches to the early diagnosis of hypoxic-ischemic and traumatic CNS lesions, including using mathematical modeling technologies. Objective: to create and test a mathematical model for differential diagnosis of hypoxic-ischemic and traumatic lesions of the nervous system in children using the karyometry method. The study included 290 full-term infants of the first year of life: the first comparison group included 120 newborns with hypoxic – ischemic CNS damage, the second group-120 newborns with traumatic CNS damage, the control group included 50 healthy children. All children aged 1, 3, 6, 9 months and 1 year were evaluated for physical and neuropsychic development, motor functions according to the method of L. T. Zhurba. In the first month of life, neurosonog-

¹Контактная информация: zdormama@sibmail.com

raphy of the brain, x-ray examination of the head and cervical spine in two projections were performed. Morphological examination of lymphocytes (karyometry) was performed at the ages of 1, 3 and 6 months. To create a mathematical model for differential diagnosis of hypoxic-ischemic and traumatic lesions of the nervous system, 12 indicators of neurosonography and 4 indicators of peripheral capillary blood lymphocyte morphology (area and perimeter of the nucleus, area and perimeter of the cell) were taken. A self-learning artificial neural network was used in the construction of the diagnostic model, the operation of which was reproduced using the created software application. The study showed that the model we obtained is easy to use, saves time for diagnosis, and has a high degree of recognition: the model specificity is 89,2%, and the sensitivity is 92%.

Keywords: young children, Central nervous system lesions, karyometry, mathematical model of diagnostics.

For citation: Krivonogova T. S., Gerget O. M., Zhelev V. A., Golikova E. V., Mikhalev E. V., Loshkova E. V., Solnyshko A. L. Model of differential diagnosis of nervous system lesions in young children // Lechaschy Vrach. 2021; 9 (24): 32-36. DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.006

Поражения центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных занимают лидирующее место в перинатальной заболеваемости и нередко играют ключевую роль в последующей дезадаптации и инвалидизации. Негативные тенденции в состоянии здоровья детей за последнее десятилетие приобрели устойчивый характер. Перинатальная патология регистрируется у 39% детей в неонатальном периоде и остается основной причиной младенческой летальности [1]. В первые дни жизни ребенка осуществить дифференциальную диагностику гипоксических и травматических поражений нервной системы затруднительно в связи с ее незрелостью у новорожденного и сходством клинических симптомов и синдромов [1, 2]. С учетом имеющихся данных ведется активный поиск оптимальных подходов к диагностике гипоксически-ишемических и травматических поражений ЦНС. Особое внимание в настоящее время уделяется разработке математических методов оценки состояния здоровья младенцев. Целью работы явились создание и апробация математической модели для дифференциальной диагностики гипоксически-ишемических и травматических поражений нервной системы у детей с использованием метода кариометрии.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе отделения патологии новорожденных ОГАУЗ ДБ № 1 и ДП № 2 ОГАУЗ ДГБ № 2 г. Томска. После подписания материами добровольного информированного согласия в исследование были включены 290 детей первого года жизни, которые были разделены на три группы (две группы сравнения и группа контроля). Первая группа сравнения включала 120 новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС (рубрика Р91.0 по МКБ-10). Во вторую группу сравнения вошли 120 новорожденных с травматическим поражением ЦНС и натальными поражениями спинного мозга и позвоночника (рубрика Р10.0 по МКБ-10). Группу контроля составили 50 здоровых детей.

Критерии включения в исследование:

- 1) дети, рожденные на 38-40 неделе беременности;
- 2) отсутствие во время беременности клинических и лабораторных данных, свидетельствующих о течении инфекционного процесса;
- 3) отсутствие генетической патологии и/или врожденных пороков развития;
- 4) отсутствие клинических и лабораторных признаков TORCH-синдрома;
- 5) отсутствие неспецифических признаков воспаления в общем анализе крови и биохимических показателях;
- 6) отсутствие местной гнойно-воспалительной патологии;
- 7) наличие добровольного информированного согласия родителей.

Исследование проводилось в два этапа.

На I этапе (в отделении патологии новорожденных) оценивалась клиническая симптоматика, проводилось комплексное инструментальное обследование – нейросонография (НСГ) головного мозга, рентгенологическое обследование головы и шейного отдела позвоночника в двух проекциях, ультразвуковое обследование органов грудной и брюшной полости. Клинический диагноз устанавливался на основании данных анамнеза, динамической оценки неврологического и соматического статуса, инструментальных и лабораторных методов исследования.

На II этапе (амбулаторно-поликлиническом) оценивали развитие ребенка в возрасте 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев с анализом антропометрии, нервно-психического статуса, двигательных функций по методу Л. Т. Журбы [3].

Дополнительно к стандартному комплексу обследования детям всех групп в возрасте 1, 3 и 6 месяцев проводилось морфологическое исследование лимфоцитов периферической крови. Исследование морфологии лимфоцитов капиллярной крови выполнялось в мазках, приготовленных по традиционной гематологической методике [7]. Мазки фиксировали в метаноле и окрашивали по Нохту–Максимову. Изображение лимфоцитов получали со светового микроскопа Axiostarplus (CarlZeiss, Германия), оснащенного цифровой фотокамерой. Для измерения размеров лимфоцитов предварительно производили съемку объект-микрометра при тех же условиях, что и съемку лимфоцитов, и калибровали шкалу измерения в мкм. Для каждого лимфоцита измеряли площадь, периметр клетки и ядра. На каждом мазке обмеряли 50 лимфоцитов. Для анализа полученных изображений лимфоцитов, измерения площади, периметра клеток и их ядер использовали программу ImageJ, разработанную Wayne Rasband, National Institutes of Health (USA) и свободно доступную на публичном домене в сети Internet [<http://www.bioinformatix.ru/dokumentatsiya-po-imagej/index.php>] [7].

Для создания математической модели дифференциальной диагностики гипоксически-ишемических и травматических поражений ЦНС были взяты 12 стандартных показателей НСГ (размеры боковых желудочков, третьего желудочка, коронарное сечение боковых рогов, размеры межполушарной щели и субарахноидального пространства) и 4 показателя морфологии лимфоцитов периферической капиллярной крови (площадь и периметр ядра, площадь и периметр клетки).

Результаты исследования и их обсуждение

На момент начала исследования группы наблюдения были сопоставимы по гендерным признакам, срокам гестации и массе тела (табл.). Достоверных различий по гестационному возрасту и средней массе тела между новорожденными

Таблица

Характеристика групп на момент начала наблюдения / Characteristics of the groups at the beginning of the observation

Признак	Группа сравнения 1 (n = 120)	Группа сравнения 2 (n = 120)	Контрольная группа (n = 50)
Девочки, абс. (%)	71 (59,2%)	66 (55,0%)	28 (56,0%)
Мальчики, абс. (%)	49 (40,8%)	54 (45,0%)	22 (44,0%)
Средний гестационный возраст, нед	38 ± 1,23	37,6 ± 1,12	39 ± 0,36
Средняя масса тела при рождении, г	3419,35 ± 35,07 p = 0,064 p1 = 0,25	3532,73 ± 23,41 p = 0,075	3624,21 ± 27,13
Двигательные функции по методу Журбы, баллы	24 (22-27) p1 = 0,061 p = 0,001	22 (21-26) p = 0,001	27 (27-28)
Синдром двигательных нарушений	108 (90%) p1 = 0,072	117 (97,5%)	0 —
Синдром внутричерепной гипертензии	78 (65%) p1 = 0,056	106 (88,3%)	0 —
Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости	84 (70%) p1 = 0,042	62 (51,6%)	0 —
Синдром вегетативно-висцеральных нарушений	64 (53,3%) p1 = 0,058	73 (60,8%)	0 —

Примечание. p – достоверность различий «группа сравнения/контрольная группа»; p1 – достоверность различий «группа сравнения 1/группа сравнения 2».

не было выявлено (табл.). Общее состояние новорожденных групп сравнения в раннем неонатальном периоде расценивалось как легкое либо средней степени тяжести, что было обусловлено неврологической симптоматикой. В клинической картине неврологических синдромов статистически достоверных отличий между детьми первой и второй группы не выявлено.

В месячном возрасте жизни неврологические нарушения детей первой группы характеризовались синдромом двигательных нарушений в 108 наблюдениях (90%), внутричерепной гипертензии – в 78 (65%), повышенной нервно-рефлекторной возбудимости – в 84 (70%), вегетативно-висцеральных нарушений – в 64 (53,3%) случаях и у 43 (35,8%) детей выявлялся риск развития задержки нервно-психического развития (ЗНПР), средняя оценка по шкале Журбы составляла 24 (22-27) балла, что достоверно (p = 0,001) отличалось от показателей группы контроля – 27 (27-28) баллов. Во втором полугодии жизни ведущими клиническими синдромами восстановительного периода у детей первой группы являлись синдром двигательных нарушений в 62 (51,6%) наблюдениях и синдром внутричерепной гипертензии – у 11 (9,1%) пациентов, риск развития ЗНПР выявлялся у 39 (32,5%) детей, а средний балл по шкале Журбы был достоверно ниже по сравнению с контрольной группой (p = 0,001). По достижении 1 года 56 (46,6%) детей не имели отклонений от неврологической нормы, средняя оценка по шкале Журбы составляла 27 (27-28), достоверность различия (p = 0,06) с группой контроля – 29 (27-29) баллов.

Во второй группе детей к месяцу жизни клиническими проявлениями поражения ЦНС являлись синдромы двигательных нарушений в 117 (97,5%) наблюдениях, внутричерепной гипертензии – у 106 (88,3%) детей, вегетативно-висцеральных нарушений – в 73 (60,8%) случаях, повышенной нервно-рефлекторной возбудимости – у 62 (51,6%) пациентов при значительной доле детей из группы риска по ЗНПР – 89 (74,1%) младенцев, средняя оценка по шкале Журбы у детей данной группы составляла 22 (21-26) балла, что достоверно

(p = 0,001) отличалось от показателей группы контроля – 27 (27-28) баллов. Во втором полугодии жизни на фоне общей положительной динамики и обратного развития указанных неврологических проявлений обнаруживалось увеличение проявлений синдрома двигательных нарушений – 120 (100%) и синдрома внутричерепной гипертензии – 102 (85%) ребенка, но наблюдалось снижение наблюдений синдрома повышенной нервно-рефлекторной возбудимости до 34 (28,3%) случаев. У 72 (60%) детей средние показатели нервно-психического развития составляли 24 (22-26) балла, что соответствовало риску развития ЗНПР, с достоверностью различий показателей (p = 0,001) с показателями группы контроля 27 (27-28) баллов. К 12 месяцам сохранялись проявления гипоксически-травматического поражения ЦНС в форме двигательных нарушений у 34 (28,3%) детей и синдрома внутричерепной гипертензии у 65 (54,1%) пациентов, при этом у 76 (63,3%) детей выявлялась стойкая задержка психомоторного развития со средней оценкой по шкале Журбы 24 (22-26) балла, достоверность различия (p = 0,001) с группой контроля – 27 (27-28) баллов.

По структурным изменениям на НСГ статистически достоверных различий между детьми групп сравнения выявлено не было. У детей первой группы в возрасте 1 месяца жизни выявлялись перивентрикулярные кровоизлияния (ПВК) I степени у 43 (35,8%), ПВК II степени – у 4 (3,3%) и перивентрикулярная лейкомалия (ПВЛ) – у 2 (1,6%) младенцев. Динамика основных ультразвуковых параметров мозга у детей первой группы характеризовалась восстановлением увеличенных размеров субарахноидального пространства и межполушарной щели к возрасту 6 месяцев и формированием вентрикуломегалии у 40 (33,3%) пациентов к году жизни; однако при более тяжелом гипоксическом поражении головного мозга расширение субарахноидального пространства и межполушарной щели сохранялось у 37 (30,8%) детей до 9-месячного возраста, нарастание размеров желудочковой системы мозга являлось отдаленным последствием перенесенного гипоксически-ишемического поражения ЦНС

и регистрировалось у 32 (26,6%) детей к концу первого года жизни.

Во второй группе детей в месяц жизни выявлялись ПВК I степени у 58 (48,3%) детей, ПВК II степени – в 8 (6,6%) случаях и ПВЛ – у 2 (1,6%) пациентов. Динамика изменений основных параметров УЗИ характеризовалась удлинением восстановительного периода с сохранением признаков перинатального поражения ЦНС. У 110 (91,6%) пациентов к шестому месяцу жизни выявлялась вентрикуломегалия с расширением отверстия Монро, и у 78 (65%) детей к году жизни регистрировалось увеличение боковых желудочков с расширением отверстия Монро, субарахноидального пространства и межполушарной щели.

С целью построения диагностической модели дифференциальной диагностики гипоксически-ишемических и травматических поражений ЦНС на первом этапе исследования были выявлены закономерности в исходных данных и выбраны информативные признаки [5]. Информативность каждого признака вычислялась по методу Шеннона и с помощью построения диаграммы Парето. На втором этапе эксперимента была построена и обучена программа нейронных сетей типа NARX, архитектуру которой можно задать в следующем виде: количество скрытых слоев – 1; количество нейронов в скрытом слое – 5; количество задержек по времени – 2; количество обратных связей – 1 [4, 6]. Для дифференцированной диагностики этиопатогенеза поражения ЦНС создано программное приложение, в основе которого реализована работа обученной нейронной сети (рис.).

С целью определения диагноза в диалоговое окно вводились 16 лабораторных показателей, которые представляли собой входы нейросети. Диагноз, определяемый нейронной сетью, был представлен в ячейке результата в виде цифры, которая обозначает один из классов заболеваний. Так, при значении выходного показателя 0 диагностировалось отсутствие заболевания, 1 – гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, 2 – травматическое поражение ЦНС. При введении в форму данных в неверном формате или при наличии незаполненных ячеек приложение выдавало ошибку с указанием, на какую ячейку следует обратить внимание.

Проведенная оценка диагностической значимости предложенного подхода показала, что полученная нами модель обладает высокой степенью распознавания: специфичность – 89,2%, чувствительность – 92%.

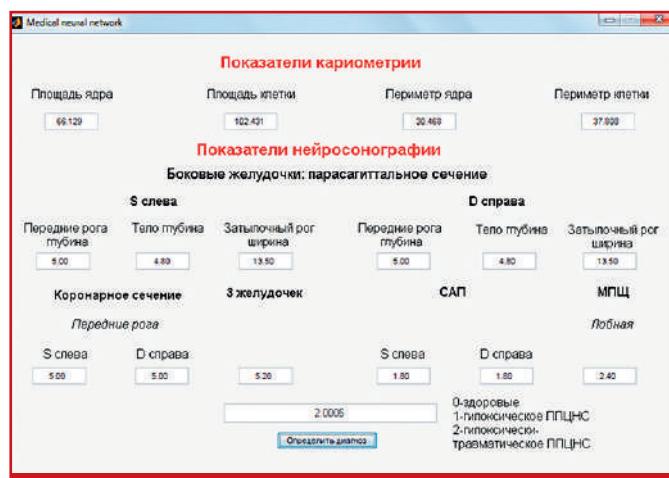


Рис. Пример работы программного приложения / Example of a software application

Достоинством разработанного приложения является простой пользовательский интерфейс, который максимально упрощает работу и позволяет сократить время медицинских работников на постановку диагноза новорожденному.

Клинические примеры

1. **Ребенок С., в возрасте 1 месяца:** жалобы на беспокойство, возбуждение.

Из анамнеза жизни: ребенок от первой беременности, первых родов. Возраст матери – 22 года. В первой половине беременности наблюдался токсикоз легкой степени, вторая половина беременности протекала без особенностей.

Из акушерского анамнеза: роды в срок на 39-40 неделе беременности. Отмечалось дородовое излитие околоплодных вод, родостимуляция окситоцином. Роды в ягодичном предлежании, есть указание на затруднение выведения плечевого пояса и при этом на оперативное родоразрешение в экстренном порядке. Оценка по Апгар – 6-7 баллов. Искусственное вскармливание с рождения. Реанимационные мероприятия. До 20-дневного возраста лечился в стационаре ДГБ № 1 со строгой иммобилизацией шейного отдела позвоночника и другими методами терапии. Масса тела ребенка при рождении – 3860 г, длина – 54 см, окружность головы – 35,5 см, груди – 34 см. Состояние ребенка после рождения средней степени тяжести за счет неврологической симптоматики.

Диагноз: грубая родовая внутричерепная и спинальная травма шейного отдела позвоночника на уровне С-2–С-6, с захватом С-4 (место расположения спинального дыхательного центра, который у новорожденного является главенствующим водителем дыхания), гипертензионный синдром.

Данные НСГ на 4-е сутки жизни: легкий перивентрикулярный отек (ПВО), субэндимимальная киста справа. Во время нахождения в стационаре ребенок получал базисную сосудистую, церебропротекторную, ноотропную терапию.

Осмотр ребенка в возрасте 1 месяца: общее возбуждение, трепор подбородка и конечностей. Крик при плаче болезненный. При осмотре состояние средней степени тяжести за счет неврологической симптоматики. Кожные покровы чистые, субиктеричные с мраморным рисунком, умеренно сухие. Слизистые чистые, влажные. Подкожно-жировой слой развит удовлетворительно. Тургор тканей снижен. Носовое дыхание не затруднено. Грудная клетка симметричная, экскурсия достаточная. Перкуторно-легочной звук. Дыхание пузирьное, проводится равномерно с обеих сторон. Тоны сердца ритмичные, приглушенны, брадикардия. Живот округлый, вздут, урчание. Пупочное кольцо чистое, сухое. Печень 1/3; 1/2; +1 см, селезенка не пальпируется. Дефекация 4-5 раз в день. Мочеиспускание не затруднено.

Неврологический статус: ребенок по средней линии не лежит, заваливается то на одну, то на другую сторону. Большой родничок – 3 × 2 см, выбухает, напряжен. Малый родничок – 1 × 1 см. Швы черепа открыты в углах родничка, края плотные. Мишечный тонус повышен в нижних конечностях. Рефлексы с рук снижены, с ног повышенны. При опоре встает на цыпочки, перекрест ног в нижней трети голени. Рефлексы новорожденных: поисковый +; хоботковый +; хватательный +/–; Робинсона –; Бабинского +; Галанта –; опоры –, ползания –, остальные не вызываются.

Данные НСГ в возрасте 1 месяца 4 дней жизни – субэндимимальная киста справа. Асимметрия боковых желудочков с преимущественной дилатацией правого и третьего желудочков. Расширение отверстия Монро.

Педиатрия. Неонатология

Осмотр окулиста в возрасте 1 месяца – ангиопатия сетчатки.

Рентгенологический снимок шейного отдела позвоночного столба в возрасте 1 месяца – подвыших атланто-окципитального сустава на уровне С-2–С-6 с захватом С-4.

Кариометрия лимфоцитов периферической крови в возрасте 1 месяца до лечения: площадь ядра клетки лимфоцита – 73,963 мкм, площадь клетки лимфоцита – 122,72 мкм.

Периметр ядра клетки лимфоцита – 32,059 мкм, периметр клетки лимфоцита – 41,309 мкм.

Диагноз в возрасте одного месяца: последствия натальной травмы шейного отдела позвоночника и позвоночных сосудов, верхний вялый парапарез, пирамидный синдром, ранний восстановительный период. Синдром внутричерепной гипертензии. Синдром возбуждения.

Сопутствующий диагноз: неонатальная желтуха.

Проведен курс лечения: дегидратация, сосудистые препараты, ноотропы, аминокислоты.

Кариометрия лимфоцитов периферической крови после лечения в 3 месяца: площадь ядра клетки лимфоцита – 64,118 мкм, площадь клетки лимфоцита – 97,21 мкм. Периметр ядра клетки лимфоцита – 29,338 мкм, периметр клетки лимфоцита – 36,146 мкм.

2. Ребенок А., в возрасте 1 месяца жалобы на сонливость в течение дня, частое срыгивание, вялое сосание, неправильную форму головы.

Из анамнеза жизни: ребенок от первой беременности. Возраст матери – 33 года. Беременность протекала с угрозой прерывания на сроках 11–12 и 23–24 недели, обострение хронического пиелонефрита, вегетососудистая дистония по гипертоническому типу. Роды в срок на 38–39 неделе беременности, в головном предлежании. Слабость родовой деятельности. Родостимуляция. Ребенок родился с массой 3440 г и длиной тела 53 см, окружность головы – 35 см, груди – 34 см. Закричал сразу. Оценка по Апгар – 7/8 баллов.

Из роддома выписана на 5-е сутки с диагнозом: «Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС легкой степени тяжести, острый период, церебральная ишемия I степени».

Осмотр ребенка в 1 месяц: состояние удовлетворительное, на грудном вскармливании по требованию. Сосет вяло. Крик раздраженный. Кожные покровы чистые, с мраморным рисунком, акроцианоз, отмечается гиперемия кожи ягодиц, опрелость шейных складок. Слизистые влажные, чистые. Подкожно-жировой слой развит достаточно. Тургор тканей снижен. Носовое дыхание не затруднено. Грудная клетка симметричной формы, экскурсия равномерная. Дыхание пузирьльное. Перкуторно звук легочный. Тоны сердца ясные, ритмичные, систолический шум на верхушке. Живот мягкий, округлой формы, вздутие. Печень 1/3; 1/2; +1 см, селезенка не пальпируется. Каловые массы мягкие, до 2–3 раз в день. Мочеиспускание не затруднено.

Неврологический статус: при осмотре беспокоится, при смене положения – трепор подбородка. Большой родничок 2,5 × 2,5 см, выбухает, напряжен. Рефлексы новорожденных: поисковый +; хоботковый +; хватательный +/–; Робинсона +/–; Бабинского +; опоры +/–; ползания +/–; автоматической походки – с перекрестом ног в нижней трети голени +/–.

ИСГ в возрасте 1 месяца – расширение межполушарной щели. Дилатация боковых желудочков. Киста сосудистого сплетения.

Окулист в возрасте 1 месяца – ангиопатия сетчатки.

Рентгенологический снимок шейного отдела позвоночного столба в возрасте 1 месяца – без особенностей.

Кариометрия лимфоцитов периферической крови в возрасте 1 месяца до лечения: площадь ядра клетки лимфоцита – 62,928 мкм, площадь клетки лимфоцита – 85,76 мкм. Периметр ядра клетки лимфоцита – 29,176 мкм, периметр клетки лимфоцита – 33,521 мкм.

Диагноз: перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, средней степени тяжести, ранний восстановительный период. Синдром двигательных нарушений.

Проведен курс лечения: дегидратационная терапия, сосудистые препараты, ноотропы, аминокислотные композиты.

Кариометрия лимфоцитов периферической крови после лечения в 3 месяца: площадь ядра клетки лимфоцита – 62,430 мкм, площадь клетки лимфоцита – 94,498 мкм, периметр ядра клетки лимфоцита – 28,996 мкм, периметр клетки лимфоцита – 34,951 мкм.

Заключение

Данные, полученные на основании показателей дифференциальной диагностики гипоксически-ишемических и травматических поражений ЦНС с помощью программного приложения, в основе которого реализована работа обученной нейронной сети, позволяют разработать практическому врачу индивидуальную программу реабилитации для детей различных групп риска и оптимизировать использование возможностей лечебно-профилактических учреждений амбулаторно-поликлинического этапа. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Здравоохранение в России. 2019: Стат. сб. По сстат. М., 2019. 170 с. [Healthcare in Russia. 2019: St. col. Rosstat. M., 2019. 170 p. (in Russ.).]
2. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Волынец Г. В., Ильин А. Г., Конова С. Р. Определение ограничений жизнедеятельности в категории «Способность к общению» («Общение») у детей разного возраста на основе международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. М.: Педиатръ. 2013. 64–96 с. [Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Volinets G. V., Iljin A. G., Kononova S. R. Definition of disability in the category «ability to communicate» («Communication») in children of different ages based on the international classification of functioning, disability and health. M.: Pediatrician, 2013. 64–96 p. (in Russ.).]
3. Журба Л. Т., Мастюкова Е. М. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. М.: Медицина, 1981. 272 с. [Zhurba L. T., Mastukova E. M. Violation of psychomotor development of children of the first year of life. M.: Medicine, 1981. 272 p. (in Russ.).]
4. Тху Тху Чанг Буй, Нгок Хоанг Фан, Спицин В. Г. Алгоритмическое и программное обеспечение для классификации цифровых изображений с помощью вейвлет-преобразования Хаара и нейронных сетей // Известия ТПУ. 2011; 5 (319): 103–106. [Thi Thu Chang Bui, Ngok Hoang Fan, Spitsyn V. G. Algorithmic and software for classification of digital images using Haar wavelet transform and neural networks // Izvestiya TPU. 2011; 5 (319): 103–106. (in Russ.).]
5. Жернаков С. В., Кобылев С. В. Использование рекуррентных нейросетей в задаче диагностики технического состояния гидромеханического автомата разгона // Вестник УГАТУ. 2011; 3 (15): 142–156. [Zhernakov S. V., Kobylev S. V. Use of recurrent neural networks in the problem of diagnostics of the technical state of a hydro-mechanical acceleration automaton // Vestnik UGATU. 2011; 3 (15): 142–156 (in Russ.).]

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://www.lvrach.ru/>

DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.007

Новые возможности для управления аллергией у детей на грудном и искусственном вскармливании

О. А. Боковская^{*, 1}

Е. А. Турганова^{**}

^{*} АО «ИНФАПРИМ», Москва, Россия

^{**} ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В течение последних лет частота встречаемости пищевой аллергии у детей постоянно увеличивается. Одной из наиболее частых причин пищевой аллергии у детей грудного возраста является аллергия на коровье молоко. Распространенность пищевой аллергии коррелирует с растущим объемом исследований и публикаций, изучающих связь факторов окружающей среды с формированием оральной толерантности в раннем возрасте. Управление этим процессом происходит в критический период развития, который получил название «окно возможностей», и ключевая роль принадлежит микробиоте и ее метаболитам. В течение этого периода влияние окружающей среды может иметь долгосрочное воздействие на состав микробиоты, иммунную регуляцию и восприимчивость к болезням. События во время этого критического окна влияют на долгосрочное здоровье человека. Ранняя колонизация сообществом микробов в рамках определенного критического временного окна имеет решающее значение для правильного развития иммунной системы. Грудное молоко остается золотым стандартом вскармливания, но роль его в профилактике пищевой аллергии на сегодняшний день не доказана. Более детальное изучение иммунологических факторов грудного молока и механизмов диалога между микробиотой и иммунной системой, в частности, действия определенных компонентов (пробиотики, пребиотики и метаболиты), помогает разработке новых стратегий профилактики иммуноопосредованных заболеваний, в т. ч. пищевой аллергии. Пребиотики, пробиотики и метаболиты представляют на сегодняшний день огромный интерес для управления аллергией через ускорение формирования иммунологической толерантности не только для первичной, но и для вторичной профилактики при лечении аллергии к белкам коровьего молока.

Ключевые слова: дети, пищевая аллергия, окно возможностей, оральная толерантность.

Для цитирования: Боковская О. А., Турганова Е. А. Новые возможности для управления аллергией у детей на грудном и искусственном вскармливании // Лечашний Врач. 2021; 9 (24): 37-43. DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.007

New opportunities for the allergy prevention in breast fed and formula fed infants

О. А. Боковская^{*, 1}, Е. А. Турганова^{**}

^{*} INFAPRIM JSC, Moscow, Russia

^{**} Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Abstract. In recent years, the incidence of food allergies in children has been steadily increasing. One of the most common causes of food allergy in infants is cow's milk allergy. The prevalence of food allergy correlates with a growing body of research and publications investigating the relationship of environmental factors and immune development in the newborn. The «window of opportunity» is critical period of early immune development, and the key role belongs to the microbiota and its metabolites. During this period, environmental influences can have long-term effects on microbiota composition, immune regulation, and susceptibility to disease. Events during this critical window affect long-term human health. Early colonization by the microbial community within a certain critical time window is critical for the proper development of the immune system. Breast milk remains the gold standard for feeding, but its role in preventing food allergies has yet to be proven. A more detailed study of the immunological factors of breast milk and the mechanisms of microbiome-immune crosstalk, in particular, the action of certain components (probiotics, prebiotics and metabolites), helps to develop new preventive strategies. Prebiotics, probiotics and metabolites are of great interest today for managing allergies by accelerating the formation of immunological tolerance not only for primary, but also for secondary prevention in the treatment of allergy to cow's milk proteins.

Keywords: children, food allergy, window of opportunity, oral tolerance.

For citation: Боковская О. А., Турганова Е. А. New opportunities for the allergy prevention in breast fed and formula fed infants // Lechaschy Vrach. 2021; 9 (24): 37-43. DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.007

¹Контактная информация: bokovskaya@infaprim.com

Pаспространенность пищевой аллергии увеличилась за последние 20-30 лет, включая аллергию на коровье молоко, которая является одной из наиболее частых причин пищевой аллергии у детей грудного возраста, в связи с этим актуальна разработка современных стратегий профилактики.

Определение периода, в котором превентивные интервенции будут максимально эффективны, а также детальное понимание механизмов и регуляции программирования иммунологической толерантности в раннем возрасте до сих пор являются предметом дискуссий, поскольку выводы многочисленных исследований внутри этой темы часто противоречивы.

Концепция окна возможностей

Первые указания на существование «окна возможностей» в раннем периоде жизни, в течение которого влияние окружающей среды может иметь долгосрочное воздействие на состав микробиоты, иммунную регуляцию и восприимчивость к болезням, были получены в результате эпидемиологических исследований. Ученые наблюдали положительную корреляцию между более высокими стандартами гигиены в промышленно развитых странах и ростом числа аутоиммунных и аллергических заболеваний [1, 2]. То, что началось как эпидемиологические корреляционные наблюдения, постепенно превратилось в глубокие экспериментальные исследования, которые выявили определенное понимание того, как события во время этого критического окна влияют на долгосрочное здоровье человека. На сегодняшний день микробиота, безусловно, является ключевым игроком в этом окне возможностей. Ранняя колонизация сообществом микробов в рамках определенного критического временного окна имеет решающее значение для правильного развития иммунной системы. В настоящее время прилагаются большие усилия для анализа причин, взаимосвязей и механизмов влияния таких ранних событий на развитие в первую очередь иммуноопосредованных заболеваний [3]. Сам вопрос существования сроков этого окна возможностей остается открытым до сих пор. На животных моделях было продемонстрировано, что оно закрывается примерно во время прекращения вскармливания материнским молоком и перехода на «взрослый» тип питания. Иммунная система ребенка в основном созревает в первые годы после рождения, но все еще продолжает формироваться и позже, в детстве. Стабильный состав человеческой микробиоты устанавливается только в возрасте 2-3 лет, и пока нет четких данных, чтобы оценить точное время, когда закрывается окно возможностей для каждого индивидуума. Не исключено, что его повторное открытие может случаться и позже, и если да – то за счет каких действий?

Сейчас известно, что окно возможностей открывается уже во время беременности, так как состояние здоровья матери оказывает разнообразное воздействие на развивающийся плод. Здоровая беременность приводит к определенным изменениям в составе кишечной микробиоты женщины, которые напоминают дисбиотические сдвиги, однако в контексте беременности эти адаптации являются физиологическими [4]. Несмотря на то, что наличие плацентарной микробиоты до сих пор дискутируется, проникновение метаболитов, продуцируемых комменсалной флорой беременной женщины, через плацентарный барьер хорошо изучено. Кишечная микробиота матери играет важную роль в этом материнско-фетальном переносе и, таким

образом, может модулировать раннее развитие иммунной системы плода [5]. Антибиотики и другие лекарства могут опосредованно влиять на материнско-фетальный обмен через повреждение материнской микробиоты и нарушение продукции метаболитов, а богатая клетчаткой диета во время беременности, наоборот, защищает потомство от астмы. Вероятный механизм этого явления описан как торможение гистондеацетилазы 9 (HDAC9), опосредованное ацетатом, приводящее к более высокой транскрипции гена Foxp3 в Т-регуляторных клетках и снижению содержания эозинофилов и макрофагов в крови и бронхобальвейлярном секрете, а также сывороточного уровня IgE у потомства [6].

Концепция «неонатального окна возможностей» в настоящее время применяется для описания пренатального или перинатального периода, в течение которого диета и факторы окружающей среды могут влиять на развитие иммунной системы и предрасположенность к иммуноопосредованным заболеваниям, включая аллергию [7].

Иммунология нормальной беременности включает подавление реакции материнских Т-хелперов-1 лимфоцитов (Th1) на фетоотцовские антигены за счет активации Т-хелперов-2 и регуляторных цитокинов. У всех новорожденных есть иммунный ответ, связанный с Th2, который более выражен у потомства женщин, склонных к атопии, и одна из задач ранней колонизации кишечника после родов – стимулировать Th1-ответ, который будет поддерживать баланс в иммунной системе. У потомства женщин с атопией период доминирования Th2-младенческого ответа пролонгирован по сравнению с детьми без атопического анамнеза [8].

Грудное молоко и оральная толерантность

Послеродовой период ассоциирован со значительным потреблением молока в виде грудного или коровьего как основного источника белка для детских смесей. Грудное молоко способствует формированию неонатальной иммунной толерантности в ответ на антигенные стимуляции за счет увеличения доли регуляторных клеток Т-reg, что имеет долгосрочные последствия для здоровья [9].

Но его роль в регулировании развития пищевой аллергии по-прежнему остается спорной. Влияние грудного вскармливания на развитие аллергических заболеваний было широко изучено с противоречивыми результатами [10]. В частности, дети, находящиеся на исключительно грудном вскармливании, также подвержены риску аллергии к белкам коровьего молока (АБКМ), и пролонгированное грудное вскармливание с избеганием коровьего молока не работает как превентивная стратегия [11].

Такие противоречивые данные относительно грудного вскармливания и профилактики пищевой аллергии могут быть связаны с композиционными различиями грудного молока, связанными с этнической принадлежностью, диетой и другими факторами. Грудное молоко, с одной стороны, непосредственно содержит сами пищевые аллергены, которые попадают в организм матери из ее рациона, например, β -лактоглобулин коровьего молока и яичный альбумин [11, 12], и в определенных количествах проникают в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) младенца. Факт низкодозового поступления аллергена исторически рассматривается как ключевой элемент стимуляции пищевой толерантности у здоровых детей. По данным Канадского долговременного исследования раз-

вития здоровых детей (Canadian Healthy Infant Longitudinal Development, CHILD), задержка введения пищевых аллергенов, таких как арахис, коровье молоко и яйца, может увеличить частоту пищевой сенсибилизации [14]. Присутствие следовых количеств пищевых аллергенов в грудном молоке и своевременное введение прикормов (с 4 до 6 месяцев, в окне иммунологической толерантности), по-видимому, имеют решающее значение для предотвращения аллергических заболеваний. С другой стороны, наличие в грудном молоке целого ряда иммуномодулирующих компонентов считается критически важным в регулировании процессов формирования иммунологической толерантности. Вклад олигосахаридов грудного молока (НМО) в развитие иммунных клеток и функций хорошо известен [15]. Недавно была опубликована информация о том, что они стимулируют созревание дендритных клеток, происходящих из моноцитов (moDC), которые, в свою очередь, стимулируют поколение Т-регуляторных лимфоцитов (T-reg) – важных регуляторов оральной толерантности, что может быть одним из центральных механизмов, с помощью которых НМО могут способствовать профилактике иммуноопосредованных заболеваний [16, 17]. Помимо иммунных клеток (нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов), грудное молоко, особенно молозиво, содержит стволовые клетки, а также различные интерлейкины, которые тоже оказывают влияние на профилактику аллергии [18-21].

Снижение частоты продуцирующих ИЛ-13 клеток в грудном молоке было связано с увеличением частоты атопического дерматита у новорожденных [22]. ИЛ-13 является важным медиатором атопических заболеваний, материнские клетки, продуцирующие ИЛ-13, могут участвовать в защите младенца от аллергии. Например, ИЛ-13 материнского происхождения может предотвратить его синтез в потомстве, тем самым избегая активации эозинофилов и секреции IgE, которые играют центральную роль в патофизиологическом механизме атопии [23]. Различные биоактивные компоненты грудного молока: иммуноактивные пептиды (цитокины), растворимые рецепторы, факторы роста, короткоцепочечные жирные кислоты, витамины и микробиота грудного молока, – непосредственно связаны с развитием неонатального ЖКТ и иммунной системы [24]. Цитокины и растворимые рецепторы представляют собой наименее изученные и противоречивые компоненты грудного молока, играющие важную роль в развитии оральной толерантности и созревании ЖКТ младенцев [25, 26]. Большинство этих цитокинов и растворимых рецепторов отсутствуют или встречаются в ограниченных количествах в детских смесях. Дальнейшие исследования и более детальное понимание механизмов, с помощью которых эти компоненты грудного молока могут способствовать оральной толерантности, могут помочь в разработке улучшенных стратегий профилактики аллергии [25].

Феномен оральной толерантности – это состояние иммунной нечувствительности к антигенам, поступающим из диеты, окружающей среды или микробиоты ЖКТ [27]. Правильно функционирующая иммунная система должна поддерживать толерантность к безвредным пищевым, эндогенным и микробным антигенам и своевременно реагировать на патогенные сигналы [28]. Отсутствие правильного формирования оральной толерантности в раннем возрасте связано с такими заболеваниями, как пищевая аллергия, целиакия и воспалительные заболевания кишечника [29]. Во внутриутробном периоде проницаемость кишечного

барьера достаточно высокая, чтобы всасывать питательные вещества из околоплодных вод [30]. В течение первой недели после рождения проницаемость кишечника быстро снижается из-за созревания плотных контактов между кишечными эпителиальными клетками [31]. Этот процесс ускоряется у младенцев, которые получают молозиво, а у детей на искусственном вскармливании отмечается более длительный период повышенной проницаемости [32, 33].

ЖКТ обладает узкоспециализированной иммунной системой, включая лимфоидную ткань, ассоциированную с кишечником (GALT), такую как пейеровы бляшки и мезентериальные лимфатические узлы. Они содержат антигенпрезентирующие клетки (АПК), включая макрофаги CX3CR1+ и CD103+ (дендритные клетки). Наивные Т-клетки могут быть «обучены» в сторону различных фенотипов, на основании их взаимодействия с этими АПК [34]. Макрофаги CX3CR1+ могут смещать наивные Т-клетки в сторону Th17 в ответ на микробные сигналы [35-37]. Напротив, CD103+ дендритные клетки метаболизируют витамин А с образованием ретиноевой кислоты, которая вместе с ТФР-β приводит к превращению наивных Т-клеток в антигенспецифические регуляторные Т-клетки (T-reg) и ингибирует Th17-дифференциацию [38-40]. T-reg обеспечивают индукцию оральной толерантности через ингибирование аллерген-специфического Th2-ответа [41]. Неонатальный ЖКТ секретирует низкие уровни цитокинов и хемокинов, что приводит к нехватке CD103+ толерогенных дендритных клеток в *lamina propria* [42]. Однако медиаторы, полученные из грудного молока, в том числе микробиота (например, *Bacteroides fragilis*), витамин А и иммунные факторы (такие как ТФР-β), компенсируют этот дефицит и усиливают представленность толерогенных дендритных клеток.

Из-за этических ограничений большинство исследований влияния иммунных факторов грудного молока были проведены либо *in vitro*, либо *in vivo* с использованием животных моделей. На основе анализа таких исследований широко признано, что ТФР-β, ИЛ-10, ИЛ-6 и sCD14 положительно влияют на развитие толерантности [43]. Несколько факторов могут дополнительно повлиять на концентрацию цитокинов в грудном молоке. Например, субклинический мастит – локальное воспаление молочной железы (наблюдается у 23% кормящих матерей) вызывает активацию провоспалительных цитокинов молока, которые могут влиять на младенцев [44]. Наиболее распространенным цитокином в грудном молоке является семейство ТФР-β, включая ТФР-β1 и ТФР-β2. Концентрация ТФР-β резко различается в течение периода лактации и между отдельными матерями. И ТФР-β1, и ТФР-β2 относительно дефицитны в детских смесях [45, 46]. Согласно системному обзору Oddy, высокий уровень ТФР-β1 и ТФР-β2 в грудном молоке обратно коррелировал с частотой аллергических болезней в детстве [47]. Кроме того, уровни ТФР-β1 были значительно ниже в грудном молоке матерей с аллергией, и потенциально это может быть связано с усилением симптомов атопического дерматита у младенцев, рожденных от матерей-аллергиков [47]. Исследования на животных *in vitro* и *in vivo* также показали важную роль цитокинов, полученных из молока, для процессов репарации эпителия кишечника, что важно для созревания и становления кишечного барьера [49].

Помимо того, что концентрация цитокинов в молоке сильно различается в зависимости от периода лактации, их способность сохранять биоактивность после прохождения через желудок младенца также различна, что имеет решающее значение.

РН в желудке новорожденного выше, чем у взрослых (рН 3-5), что может позволить большему количеству цитокинов оказывать биологическое воздействие и помогает компенсировать нехватку цитокинов у новорожденных [50]. Другие факторы также могут повлиять на эффективность цитокинов, полученных из молока, включая наличие растворимых рецепторов или антагонистов рецепторов в грудном молоке. Сам неонатальный ЖКТ может регулировать связывание цитокинов со своими рецепторами или конкурировать с ними [51]. Считается, что растворимые рецепторы обладают иммунорегуляторной ролью во многих биологических жидкостях, включая грудное молоко. Они регулируют передачу сигналов через мембраносвязанные рецепторы у новорожденных. Растворимые рецепторы классических воспалительных цитокинов обнаруживаются в грудном молоке на протяжении всей лактации [25].

Микробиота и оральная толерантность

Недавние исследования показывают, что перекрестный диалог между кишечной микробиотой и иммунной системой в течение первого года жизни является важным регулятором последующего развития атопических заболеваний. На животных моделях показано, что микробиом кишечника напрямую или через метаболиты способен регулировать проницаемость кишечного эпителия [52-54] и дифференцировку и функции регуляторных Т-клеток (T-reg), что может в дальнейшем повлиять на развитие иммуноопосредованных заболеваний, в том числе аллергических, воспалительных и аутоиммунных [50-59]. В проспективных исследованиях у детей косвенные доказательства, полученные *in vitro*, предполагают, что метаболиты микробиома кишечника младенцев действительно могут модулировать фенотип T-reg-клеток [60]. Arrieta и соавт. показали, что снижение уровня фекального ацетата и нарушение регуляции энтерогепатических метаболитов сопровождалось изменениями микробиома кишечника, предсказывающими риск астмы в когортном исследовании CHILD [61].

Чтобы исследовать взаимосвязь между развитием кишечной микробиоты, циркулирующими T-reg-клетками и IgE-сенсибилизацией к аллергенам окружающей среды, Terhi Ruohutula с соавт. было проведено исследование повторных проб крови и кала в течение первых 3 лет жизни детям из когорт, живущих в Эстонии и Финляндии, соседних странах с определенными различиями в стандарте жизни и заболеваемости аллергическими заболеваниями (например, в 12 месяцев распространенность астмы в Эстонии составляет 9,3% против 19,0% в Финляндии).

Это исследование показало, что процесс созревания циркулирующих T-reg-клеток включает увеличение количества высокоактивированных T-reg-клеток, которое было связано с относительной высокой численностью *Bifidobacterium longum* и колонизацией бактериями, продуцирующими бутират. Этот процесс созревания кишечной микробиоты и T-reg-клеток был задержан во времени у финских детей по сравнению с эстонскими. Высокая численность бифидобактерий в микробиоте новорожденных оказалась защитной, в то время как колонизация *Bacteroides* и *E. coli* была связана с более поздним риском аллергии. Эстонские дети с более низким риском аллергических заболеваний, опосредованных IgE, отличались более ранним созреванием кишечной микробиоты с переключением преобладания бифидобактерий на увеличивающееся количество бактерий, продуцирующих бутират, в сочетании с более ранним созреванием фенотипа T-reg-клеток и выработкой общего IgE. Дети

с установленными аллергическими заболеваниями к 3 годам показали снижение содержания бутират-продуцирующих *Faecalibacteria*. Эти результаты предполагают, что микробиота кишечника с преобладанием бифидобактерий важна в течение первых недель жизни, смена доминирования бифидобактерий бактериями, продуцирующими бутират, является защитной в плане аллергии. У детей с аллергией содержание *Faecalibacterium (F. prausnitzii)* — одной из наиболее важных бутират-продуцирующих групп — было снижено. Переход к микробиоте с преобладанием бутират-продуцирующих бактерий коррелировал с изменениями интенсивности FOXP3 в T-reg-клетках. Согласно результатам, определенные виды бифидобактерий играют важную роль в формировании популяции клеток T-reg. Относительная численность *B. longum* в микробиоте новорожденных, по-видимому, является промотором созревания T-reg-клеток, а относительная численность *B. longum* в 3 месяца показала обратную связь с атопической сенсибилизацией, количеством аллергенспецифических IgE и развитием последующей аллергии [62].

Более раннее исследование в когорте США идентифицировало специфический состав микробиоты кишечника новорожденных, который характеризуется более низкой относительной численностью *Bifidobacterium*, *Akkermansia*, *Faecalibacterium* и более высоким содержанием определенных грибов, как факторов риска атопии и астмы в наблюдении до 4 лет [63].

Несмотря на ряд ограничений, на которые указывают авторы финского исследования, и обзорный характер работы, это одно из первых исследований, в которых отслеживают иммунологическое созревание и одновременно изменения в составе микробиоты кишечника у здоровых детей в течение первых лет жизни. Аналогичные возрастные изменения в микробиоте кишечника наблюдались в известном когортном исследовании TEDDY [64].

Про-, пребиотики, метаболиты и оральная толерантность

Недавние экспериментальные данные показали роль короткоцепочечных жирных кислот (SCFA), в частности бутират, которые повышают оральную толерантность у потомства [65, 66]. Аналогичным образом, определенные НМО (например, 2-фукозиллактоза) и пребиотики (галактоолигосахариды), включенные в детские смеси, могут индуцировать продукцию SCFAs, предполагая, что они могут играть роль в первичной профилактике АБКМ [67]. О роли штаммоспецифичных пребиотиков, особенно *Lactobacillus GG* (LGG), в лечении АБКМ и индукции оральной толерантности сообщалось в нескольких исследованиях. Добавление LGG значительно повысило уровень бутират в кале, который, как сообщается, потенциально способствует индукции оральной толерантности [67-69].

Пребиотики, пребиотики и непосредственно сами метаболиты представляют на сегодняшний день огромный интерес как потенциальная стратегия управления аллергией через ускорение формирования иммунологической толерантности не только для первичной профилактики аллергии, но и для вторичной профилактики при лечении АБКМ [70]. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. О. А. Боковская является сотрудником АО «ИНФАПРИМ» и оказывает экспертную научную поддержку медицинских публикаций. Во всем остальном авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

CONFLICT OF INTERESTS. O. A. Bokovskaya is an employee of INFAPRIM JSC and provides expert scientific support for medical publications. In all other respects, the authors declare that there is no conflict of interest.

Литература/References

1. Bach J.-F. The Effect of Infections on Susceptibility to Autoimmune and Allergic Diseases // *New Engl J Med.* 2002; 347 (12): 911-920. DOI: 10.1056/NEJMra020100.
2. Strachan D. P. Hay Fever, Hygiene, and Household Size // *BMJ Br Med J.* 1989; 299 (6710):1259-60. DOI: 10.1136/bmj.299.6710.1259.
3. Kalbermatter C., Fernandez Trigo N., Christensen S. and Ganal-Vonarburg S. C. Maternal Microbiota, Early Life Colonization and Breast Milk Drive Immune Development in the Newborn // *Front. Immunol.* 2021; 12: 683022. DOI: 10.3389/fimmu.2021.683022.
4. Sato Y., Sakurai K., Tanabe H., Kato T., Nakanishi Y., Ohno H., et al. Maternal Gut Microbiota is Associated With Newborn Anthropometrics in a Sex Specific Manner // *J Dev Origins Health Dis.* 2019; 10 (6): 659-666. DOI: 10.1017/S2040174419000138.
5. Macpherson A. J., de Aguero M. G., Ganal-Vonarburg S. C. How Nutrition and the Maternal Microbiota Shape the Neonatal Immune System // *Nat Rev Immunol.* 2017; 17 (8): 508-17. DOI: 10.1038/nri.2017.58.
6. Thorburn A. N., McKenzie C. I., Shen S., Stanley D., Macia L., Mason L. J., et al. Evidence That Asthma is a Developmental Origin Disease Influenced by Maternal Diet and Bacterial Metabolites // *Nat Commun* 2015; 6 (1): 7320. DOI: 10.1038/ncomms8320.
7. Renz H., Adkins B. D., Bartfeld S., Blumberg R. S., Farber D. L., Garsen J., et al. The neonatal window of opportunity-early priming for life // *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 141: 1212-1214. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.019.
8. Warner J. O. The Early Life Origins of Asthma and Related Allergic Disorders // *Arch Dis Child.* 2004; 89 (2): 97-102. DOI: 10.1136/adc.2002.013029.
9. Wood H., Acharjee A., Pearce H., Quraishi M. N., Powell R., Rossiter A., et al. Breastfeeding Promotes Early Neonatal Regulatory T-cell Expansion and Immune Tolerance of non-Inherited Maternal Antigens // *Allergy* 2021. DOI: 10.1111/all.14736.
10. Hoyt A. E., Medico T., Commins S. P. Breast milk and food allergy: connections and current recommendations // *Pediatr Clin.* 2015; 62: 1493-507. DOI: 10.1016/j.pcl.2015.07.014.
11. Munblit D., Perkin M. R., Palmer D. J., Allen K. J., Boyle R. J. Assessment of Evidence About Common Infant Symptoms and Cow's Milk Allergy // *JAMA Pediatr.* 2020; 174 (6): 599-608. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.0153.
12. Palmer D. J., Gold M. S., Makrides M. Effect of cooked and raw egg consumption on ovalbumin content of human milk: a randomized, double-blind, cross-over trial // *Clin Exp Allergy.* 2005; 35: 173-178. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2005.02170.
13. Järvinen K. M., Westfall J. E., Seppo M. S., James A. K., Tsuang A. J., Feustel P. J., et al. Role of maternal elimination diets and human milk IgA in the development of cow's milk allergy in the infants // *Clin Exp Allergy.* 2014; 44: 69-78. DOI: 10.1111/cea.12228.
14. Tran M. M., Lefebvre D. L., Dai D., Dharma C., Subbarao P., Lou W., et al. Timing of food introduction and development of food sensitization in a prospective birth cohort // *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28: 471-477. DOI: 10.1111/pai.12739.
15. Donovan S. M., Comstock S. S. Human Milk Oligosaccharides Influence Neonatal Mucosal and Systemic Immunity // *Ann Nutr Metab.* 2016; 69 Suppl 2 (Suppl 2): 42-51. DOI: 10.1159/000452818.
16. Xiao L., Van't Land B., Engen P. A., Naqib A., Green S. J., Nato A., et al. Human Milk Oligosaccharides Protect Against the Development of Autoimmune Diabetes in NOD-Mice // *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 3829. DOI: 10.1038/s41598-018-22052-y.
17. Xiao L., van De Worp W. R., Stassen R., van Maastrigt C., Ketelarij N., Stahl B., et al. Human Milk Oligosaccharides Promote Immune Tolerance Via Direct Interactions With Human Dendritic Cells // *Eur J Immunol.* 2019; 49 (7): 1001-1014. DOI: 10.1002/eji.201847971.
18. Laouar A. Maternal Leukocytes and Infant Immune Programming During Breastfeeding // *Trends Immunol.* 2020; 41 (3): 225-239. DOI: 10.1016/j.it.2020.01.005.
19. Reber A., Donovan D. C., Gabbard J., Galland K., Aceves-Avila M., Holbert K. A., et al. Transfer of Maternal Colostral Leukocytes Promotes Development of the Neonatal Immune System I. Effects on Monocyte Lineage Cells // *Veterinary Immunol Immunopathol.* 2008; 123: 186-196. DOI: 10.1016/j.vetimm.2008.01.034.
20. Baban B., Malik A., Bhatia J., Yu J. C. Presence and Profile of Innate Lymphoid Cells in Human Breast Milk // *JAMA Pediatr.* 2018; 172 (6): 594-596. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.0148.
21. Goudarzi N., Shabani R., Ebrahimi M., Baghestani A., Dehdashtian E., Vahabzadeh G., et al. Comparative Phenotypic Characterization of Human Colostrum and Breast Milk-Derived Stem Cells // *Hum Cell.* 2020; 33 (2): 308-317. DOI: 10.1007/s13577-019-00320-x.
22. Moradkhani S., Jafarzadeh A., Bazargan-Harandi N., Baneshi M. R., Mohammadi M. M. Association of Reduced Count of interleukin-13-producing Cells in Breast Milk With Atopic Dermatitis in Infancy // *Indian J Med Res.* 2018; 148 (3): 317-22. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1682_16.
23. Ingram J. L., Kraft M. IL-13 in Asthma and Allergic Disease: Asthma Phenotypes and Targeted Therapies // *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130 (4): 829-842. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.06.034.
24. Munblit D., Peroni D. G., Boix-Amorós A., Hsu P. S., Van't Land B., Gay M. C. L., et al. Human Milk and Allergic Diseases: An Unsolved Puzzle // *Nutrients.* 2017; 9 (8): 843. DOI: 10.3390/nu9080894.
25. Dawod B., Marshall J. S. Cytokines and Soluble Receptors in Breast Milk as Enhancers of Oral Tolerance Development // *Front. Immunol.* 2019; 10: 16. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00016.
26. Agarwal S., Karmaus W., Davis S., Gangur V. Immune markers in breast milk and fetal and maternal body fluids: a systematic review of perinatal concentrations // *J Hum Lact.* 2011; 27: 171-186. DOI: 10.1177/0890334410395761.
27. Faria A. M., Weiner H. L. Oral tolerance // *Immunol Rev.* 2005; 206: 232-59. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2005.00280.x.
28. Pabst O., Mowat A. M. Oral tolerance to food protein // *Mucosal Immunol.* 2012; 5: 232-239. DOI: 10.1038/mi.2012.4.
29. Pabst O., Mowat A. M. Oral tolerance to food protein // *Mucosal Immunol.* 2012; 5: 232-9. DOI: 10.1038/mi.2012.4.

30. Georgountzou A., Papadopoulos N. G. Postnatal innate immune development: from birth to adulthood // *Front Immunol.* 2017; 8: 957. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00957.
31. Maheshwari A., Zemlin M. Ontogeny of the intestinal immune system. In: 5th International Neonatal Hematology and Immunology Meeting. Brescia, 2009.
32. Xu R. J. Development of the newborn GI tract and its relation to colostrum/milk intake: a review // *Reprod Fertil Dev.* 1996; 8: 35-48. DOI: 10.1071/RD9960035.
33. Yang M., Zou Y., Wu Z. H., Li S. L., Cao Z. J. Colostrum quality affects immune system establishment and intestinal development of neonatal calves // *J Dairy Sci.* 2015; 98: 7153-7163. DOI: 10.3168/jds.2014-9238.
34. Rescigno M. Dendritic cells in oral tolerance in the gut // *Cell Microbiol.* 2011; 13: 1312-1328. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2011.01626.x.
35. Denning T. L., Wang Y. C., Patel S. R., Williams I. R., Pulendran B. Lamina propria macrophages and dendritic cells differentially induce regulatory and interleukin 17-producing T cell responses // *Nat Immunol.* 2007; 8: 1086. DOI: 10.1038/ni1511.
36. Uematsu S., Fujimoto K., Jang M. H., Yang B. G., Jung Y. J., Nishiyama M., et al. Regulation of humoral and cellular gut immunity by lamina propria dendritic cells expressing Toll-like receptor 5 // *Nat Immunol.* 2008; 9: 769. DOI: 10.1038/ni.1622.
37. Atarashi K., Nishimura J., Shima T., Umesaki Y., Yamamoto M., Onoue M., et al. ATP drives lamina propria T H 17 cell differentiation // *Nature.* 2008; 455: 808-812. DOI: 10.1038/nature07240.
38. Coombes J. L., Siddiqui K. R., Arancibia-Cárcamo C. V., Hall J., Sun C. M., Belkaid Y., et al. A functionally specialized population of mucosal CD103+ DCs induces Foxp3+ regulatory T cells via a TGF- β - and retinoic acid-dependent mechanism // *J Exp Med.* 2007; 204: 1757-1764. DOI: 10.1084/jem.20070590.
39. Mucida D., Park Y., Kim G., Turovskaya O., Scott I., Kronenberg M., et al. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid // *Science.* 2007; 317: 256-260. DOI: 10.1126/science.1145697.
40. Tanoue T., Atarashi K., Honda K. Development and maintenance of intestinal regulatory T cells // *Nat Rev Immunol.* 2016; 16: 295-309. <https://DOI.org/10.1038/nri.2016.36>.
41. Lim H. W., Hillsamer P., Banham A. H., Kim C. H. Cutting edge: direct suppression of B cells by CD4+ CD25+ regulatory T cells // *J Immunol.* 2005; 175: 4180-4183. DOI: 10.4049/jimmunol.175.7.4180.
42. Lantier L., Lacroix-Lamandé S., Potiron L., Metton C., Drouet F., Guesdon W., et al. Intestinal CD103+ dendritic cells are key players in the innate immune control of Cryptosporidium parvum infection in neonatal mice // *PLoS Pathog.* 2013; 9: e1003801. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003801.
43. Donnet-Hughes A., Duc N., Serrant P., Vidal K., Schiffrian E. J. Bioactive molecules in milk and their role in health and disease: the role of transforming growth factor- β // *Immunol Cell Biol.* 2000; 78: 74-79. DOI: 10.1046/j.1440-1711.2000.00882.x.
44. Tuailon E., Viljoen J., Dujols P., Cambonie G., Rubbo P. A., Nagot N., et al. Subclinical mastitis occurs frequently in association with dramatic changes in inflammatory/anti-inflammatory breast milk components // *Pediatr Res.* 2017; 81: 556-564. DOI: 10.1038/pr.2016.220.
45. Böttcher M. F., Jenmalm M. C., Garofalo R. P., Björkstén B. Cytokines in breast milk from allergic and nonallergic mothers // *Pediatr Res.* 2000; 47: 157-162. DOI: 10.1203/00006450-200001000-00026.
46. Frost B. L., Jilling T., Lapin B., Maheshwari A., Caplan M. S. Maternal breast milk transforming growth factor-beta and feeding intolerance in preterm infants // *Pediatr Res.* 2014; 76: 386-393. DOI: 10.1038/pr.2014.96.
47. Oddy W. H., Rosales F. A systematic review of the importance of milk TGF- β on immunological outcomes in the infant and young child // *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21: 47-59. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2009.00913.x.
48. Rigotti E., Piacentini G. L., Ress M., Pigozzi R., Boner A. L., Peroni D. G. Transforming growth factor- β 1 and interleukin-10 in breast milk and development of atopic diseases in infants // *Clin Exp Allergy.* 2006; 36: 614-618. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2006.02483.x.
49. Quiros M., Nishio H., Neumann P. A., Siuda D., Brazil J. C., Azcutia V., et al. Macrophage-derived IL-10 mediates mucosal repair by epithelial WISP-1 signaling // *J Clin Invest.* 2017; 127: 3510-20. DOI: 10.1172/JCI90229.
50. Jeffery V., Goldson A. J., Dainty J. R., Chieppa M., Sobolewski A. IL-6 signaling regulates small intestinal crypt homeostasis // *J Immunol.* 2017; 199: 304-311. DOI: 10.4049/jimmunol.1600960.
51. Mclat N. N., Hodgkinson R., Marx G. F. Neonatal gastric pH // *Anesth Analg.* 1978; 57: 98-101. DOI: 10.1213/00000539-197801000-00018.
52. Buescher E. S., Malinowska I. Soluble receptors and cytokine antagonists in human milk // *Pediatr Res.* 1996; 40: 839-844. DOI: 10.1203/00006450-199612000-00011.
53. Valladares R., Sankar D., Li N., Williams E., Lai K. K., Abdelgelil A. S., et al. Lactobacillus johnsonii N6. 2 mitigates the development of type 1 diabetes in BB-DP rats // *PLoS ONE.* 2010; 5: e10507. DOI: 10.1371/journal.pone.0010507.
54. Hansen A. K., Friis Hansen C. H., Krych L., Nielsen D. S. Impact of the gut microbiota on rodent models of human disease // *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 17727-17736. DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.17727.
55. Wang J., Ji H., Wang S., Liu H., Zhang W., Zhang D., et al. Probiotic Lactobacillus plantarum promotes intestinal barrier function by strengthening the epithelium and modulating gut microbiota // *Front Microbiol.* 2018; 9: 1953. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01953.
56. Ivanov II., Atarashi K., Manel N., Brodie E. L., Shima T., Karaoz U., et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria // *Cell.* 2009; 139: 485-498. DOI: 10.1016/j.cell.2009.09.033.
57. Chang P. V., Hao L., Offermanns S., Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111: 2247-2252. DOI: 10.1073/pnas.1322269111.
58. Smith P. M., Howitt M. R., Panikov N., Michaud M., Gallini C. A., Bohlooly Y. M., et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis // *Science.* 2013; 341: 569-573. DOI: 10.1126/science.1241165.
59. Furusawa Y., Obata Y., Fukuda S., Endo T. A., Nakato G., Takahashi D., et al. Commensal microbe-derived butyrate

- induces the differentiation of colonic regulatory T cells // Nature. 2013; 504: 446-450. DOI: 10.1038/nature12721.
60. Arpaia N., Campbell C., Fan X., Dikiy S., van der Veeken J., deRoos P., et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation // Nature. 2013; 504: 451-455. DOI: 10.1038/nature12726.
61. Fujimura K. E., Sitarik A. R., Havstad S., Lin D. L., Levan S., Fadrosh D., et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation // Nat Med. 2016; 22: 1187-1191. DOI: 10.1038/nm.4176.
62. Arrieta M. C., Stiemsma L. T., Dimitriu P. A., Thorson L., Russell S., Yurist-Doutsch S., et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma // Sci Transl Med. 2015; 7: 307ra152. DOI: 10.1126/scitranslmed.aab2271.
63. Ruohutula T., de Goffau M. C., Nieminen J. K., Honkanen J., Siljander H., Hämäläinen A.-M., Peet A., Tillmann V., Ilonen J., Niemelä O., Welling G. W., Knip M., Harmsen H. J., Vaarala O. Maturation of Gut Microbiota and Circulating Regulatory T Cells and Development of IgE Sensitization in Early Life // Front. Immunol. 2019; 10: 2494. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02494.
64. Fujimura K. E., Sitarik A. R., Havstad S., Lin D. L., Levan S., Fadrosh D., et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation // Nat Med. 2016; 22: 1187-1191. DOI: 10.1038/nm.4176.
65. Stewart C. J., Ajami N. J., O'Brien J. L., Hutchinson D. S., Smith D. P., Wong M. C., et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study // Nature. 2018; 562: 583-588. DOI: 10.1038/s41586-018-0617-x.
66. Vonk M. M., Blokhuis B. R. J., Diks M. A. P., Wagenaar L., Smit J. J., Pieters R. H. H., et al. Butyrate Enhances Desensitization Induced by Oral Immunotherapy in Cow's Milk Allergic Mice // Mediators Inflammation. 2019; 9062537. DOI: 10.1155/2019/9062537.
67. Folkerts J., Redegeld F., Folkerts G., Blokhuis B., van den Berg M. P. M., de Brujin M. J. W., et al. Butyrate Inhibits Human Mast Cell Activation Via Epigenetic Regulation of FcepsilonRI-mediated Signaling // Allergy. 2020; 75 (8): 1962-1974. DOI: 10.1111/all.14254.
68. Seppo A. E., Savilahti E. M., Berin M. C., Sampson H. A., Jarvinen K. M. Breast Milk IgA to Foods has Different Epitope Specificity Than Serum IgA—Evidence for Entero-Mammary Link for Food-Specific IgA? // Clin Exp Allergy. 2017; 47 (10): 1275-84. DOI: 10.1111/cea.12945.
69. Paparo L., Nocerino R., Bruno C., Di Scala C., Cosenza L., Bedogni G., et al. Randomized Controlled Trial on the Influence of Dietary Intervention on Epigenetic Mechanisms in Children With Cow's Milk Allergy: The EPICMA Study // Sci Rep. 2019; 9 (1): 2828. DOI: 10.1038/s41598-019-45226-8.
70. Berni Canani R., Sangwan N., Stefka A. T., Nocerino R., Paparo L., Aitoro R., et al. Lactobacillus Rhamnosus GG-Supplemented Formula Expands Butyrate-Producing Bacterial Strains in Food Allergic Infants // ISME J. 2016; 10 (3): 742-750. DOI: 10.1038/ismej.2015.151.
71. Zepeda-Ortega B. et al. Strategies and Future Opportunities for the Prevention, Diagnosis, and Management of Cow Milk // Allergy Front Immunol. 10 June 2021. <https://DOI.org/10.3389/fimmu.2021.608372>.

ProAllergy®

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К АЛЛЕРГИИ

✓ Эффективное подавление воспаления
✓ Укрепление кишечного барьера
✓ Ускорение формирования оральной толерантности

ГИПОАЛЛЕРГЕННЫЙ
Сывороточный гидролизат с пробиотиками LGG® и BB-12™ и пребиотиками GOS

Nutrilak® Premium ГИПОАЛЛЕРГЕННЫЙ

ПЕПТИДЫ СЦТ
Сывороточный гидролизат с пробиотиком LGG® и высоким содержанием DHA*

Nutrilak® Premium ПЕПТИДЫ СЦТ

AMINO
Смесь аминокислот с улучшенным профилем и высоким содержанием DHA*

Nutrilak® Premium AMINO

8-800-100-99-69
www.nutrilak.com

*максимальное количество для обеспечения повышенных потребностей детей с аллергией

BB-12™, LGG® являются товарными знаками Chr. Hansen (A/S)

Грудное молоко является лучшим питанием для детей. Выбор необходимой питательной смеси должен осуществляться врачом-педиатром. Реклама. Товар сертифицирован.

Клиническое значение расчета анионного пробела плазмы при метаболическом ацидозе у новорожденных с неонатальным сепсисом

О. К. Кирилочев, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия

Резюме. При критических состояниях одним из самых частых нарушений кислотно-основного состояния является метаболический ацидоз. При этом незаслуженно забытым параметром при диагностике метаболического ацидоза является анионный пробел плазмы. Целью исследования было определить возможности использования анионного пробела плазмы для дифференциальной диагностики метаболического ацидоза у новорожденных с неонатальным сепсисом. Для реализации поставленной цели проведено обследование пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии для новорожденных. Критериями включения в исследование были период новорожденности, наличие неонатального сепсиса, лабораторные признаки метаболического ацидоза. Всего под наблюдением находились 17 новорожденных детей с неонатальным сепсисом. Диагноз неонатального сепсиса устанавливался на основании подозреваемой или документированной инфекции в сочетании с остро возникшей органной дисфункцией, о развитии которой судили по индексу шкалы pSOFA на 2 балла и более от базового значения. Метаболический ацидоз был выявлен у 5 пациентов. У новорожденных с неонатальным сепсисом чаще регистрировался метаболический ацидоз с ростом анионного пробела плазмы, что обусловлено лактатным ацидозом в результате накопления молочной кислоты как маркера тканевой гипоксии. Уменьшение анионного пробела плазмы выявлялось реже и могло свидетельствовать о потерях бикарбонатного аниона через желудочно-кишечный тракт или в результате гипоальбуминемии. Показано, что анионный пробел плазмы может служить дополнительным информационным критерием для характеристики метаболического ацидоза. Расчет анионного пробела плазмы является недорогим и эффективным инструментом, способным помочь провести дифференциальный диагноз метаболического ацидоза у новорожденных с неонатальным сепсисом для назначения адекватной интенсивной терапии.

Ключевые слова: кислотно-основное состояние, метаболический ацидоз, лактатацидоз, кетоацидоз, ионы сыворотки крови, анионный пробел плазмы, бикарбонатный анион, дети, новорожденные, сепсис.

Для цитирования: Кирилочев О. К. Клиническое значение расчета анионного пробела плазмы при метаболическом ацидозе у новорожденных с неонатальным сепсисом // Лечебный Врач. 2021; 9 (24): 44-47. DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.008

Clinical significance of calculating the plasma anion gap in metabolic acidosis in newborns with neonatal sepsis

О. К. Кирилочев

ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия

Abstract. In critical conditions, one of the most common acid-base disorders is metabolic acidosis. At the same time, an undeservedly forgotten parameter in the diagnosis of metabolic acidosis is the plasma anion gap. Purpose of the study: to determine the possibility of using the plasma anion gap for differential diagnosis of metabolic acidosis in newborns with neonatal sepsis. To achieve this goal, the patients of the intensive care unit and intensive care unit for newborns were examined. Inclusion criteria: neonatal period, presence of neonatal sepsis, laboratory signs of metabolic acidosis. In total, 17 newborns with neonatal sepsis were under observation. The diagnosis of neonatal sepsis was established on the basis of a suspected or documented infection in combination with acute organ dysfunction, the development of which was judged by the pSOFA index by 2 points or more from the baseline value. Metabolic acidosis was identified in 5 patients. In newborns with neonatal sepsis, metabolic acidosis was more often recorded with an increase in the plasma anion gap, which is due to lactic acidosis as a result of the accumulation of lactic acid, as a marker of tissue hypoxia. A decrease in the plasma anion gap was detected less frequently and could indicate a loss of bicarbonate anion through the gastrointestinal tract or as a result of hypoalbuminemia. It has been shown that the plasma anion gap can serve as an additional information criterion for characterizing metabolic acidosis. Plasma anion gap calculation is an inexpensive and effective tool that can help differentiate metabolic acidosis in newborns with neonatal sepsis for adequate intensive care.

Keywords: acid-base state, metabolic acidosis, lactic acidosis, ketoacidosis, serum ions, plasma anion gap, bicarbonate anion, children, newborns, sepsis.

For citation: Kirilochev O. K. Clinical significance of calculating the plasma anion gap in metabolic acidosis in newborns with neonatal sepsis // Lechaschy Vrach. 2021; 9 (24): 44-47. DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.008

ри критических состояниях одним из самых частых нарушений кислотно-основного состояния (КОС) является метаболический ацидоз (МА). МА возникает при самых различных заболеваниях и может привести к летальному исходу [1, 2]. Частота возникновения тяжелого МА у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) может составлять 6% и коррелировать с высоким уровнем смертности – до 57% [3].

Клинические симптомы МА неспецифичны, но при этом накопление водородных ионов ($[H^+]$) в организме приводит к нарушению органных функций в виде легочной гипертензии, ишемии почек, угнетения сократительной способности миокарда, расстройств мозгового кровообращения [4], нарушений жизнедеятельности клеток вплоть до их гибели [5]. Поэтому от раннего распознавания и лечения основной причины МА зависит выживаемость пациентов. Основные причины МА сводятся к задержке в организме сильно диссоциирующих кислот и/или потере бикарбонатного аниона (HCO_3^-) [6-8].

При лабораторной диагностике МА применяются современные автоматические газовые анализаторы крови с возможностью измерения нескольких десятков расчетных параметров. Практически каждый из этих параметров является инструментом для получения информации о нарушении гомеостаза в целом и МА [9]. Примером такого параметра может служить анионный пробел плазмы (АПП). Мы согласны с мнением, что этот показатель является незаслуженно забытым при экспресс-диагностике МА [10]. При МА может встречаться как увеличенный, так и уменьшенный АПП, но наибольшее значение представляет увеличенный АПП. В англоязычной медицинской литературе этот параметр обозначен единым термином «anion gap» (или аббревиатурой AG) [11].

Следует сказать, что плазма крови представляет собой водный раствор, который содержит вещества, имеющие как положительный (катионы), так и отрицательный (анионы) заряд, в совокупности называемые ионами [5]. На основании закона электрохимической нейтральности сумма катионов всегда равна сумме анионов. Этот закон представлен на рисунке, где графически отображена концентрация основных ионов в сыворотке крови [12].

Как видно из рисунка, количественно наиболее значимым катионом в сыворотке крови является натрий (Na^+), а наиболее значимыми анионами являются хлоридный (Cl^-) и бикарбонатный (HCO_3^-).

В клинической лабораторной практике обычно измеряется содержание именно этих ионов. При этом концентрация основного катиона натрия (142 ммоль/л) превышает суммарную концентрацию двух основных анионов – хлорида и бикарбоната (130 ммоль/л) на 12 ммоль/л. АПП определяется как разница между концентрацией натрия в плазме и суммой концентраций хлорида и бикарбоната. АПП (ммоль/л) = $[Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$ [13]. Менее часто используемый подсчет АПП включает еще и катион калия (K^+). В этом случае АПП (ммоль/л) = $([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$. До настоящего времени не существует единого мнения о том, какую формулу для подсчета АПП необходимо использовать в клинической практике, но важнее знать, какая была

использована. Референсный интервал при использовании первой формулы составляет 8-15 ммоль/л, второй – 12-20 ммоль/л [12, 14].

Рассчитанный АПП отражает тот факт, что концентрация обычно измеряемых катионов превышает концентрацию обычно измеряемых анионов, а закон электрохимической нейтральности требует, чтобы общий АПП после учета суммарной концентрации всех неизмеренных катионов $[UC]$ и всех неизмеренных анионов $[UA]$ был равен нулю: $APP = ([Na^+] + [UC]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-] + [UA]) = 0$. Таким образом, «рассчитанный» АПП отражает неравенство между объединенной концентрацией неизмеренных анионов $[UA]$ и объединенной концентрацией неизмеренных катионов $[UC]$. Одновременно АПП является такой же функцией концентрации неизмеренных ионов, как концентрации измеренных ионов (Na^+ , Cl^- , HCO_3^-), что и используется для расчета. Из приведенного выше уравнения можно считать: $[Na^+] + [UC] = [Cl^-] + [HCO_3^-] + [UA]$ или $[Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-]) = [UA] - [UC]$ и поскольку $APP = [Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$, то $APP = [UA] - [UC]$. Поэтому АПП также можно определить как разницу между неизмеренными катионами и неизмеренными анионами [15, 16].

Аномальный АПП является довольно распространенным явлением среди пациентов ОРИТ. В клинической практике при МА чаще встречается увеличенный АПП [17]. Теоретически, увеличенный АПП может быть результатом либо уменьшения неизмеренных катионов, либо увеличения неизмеренных анионов. На практике это почти исключительно результат увеличения неизмеренных анионов, полученных из метаболических кислот. Таким образом, МА является наиболее распространенной причиной увеличения АПП. При МА происходит высвобождение во внутреннюю среду организма

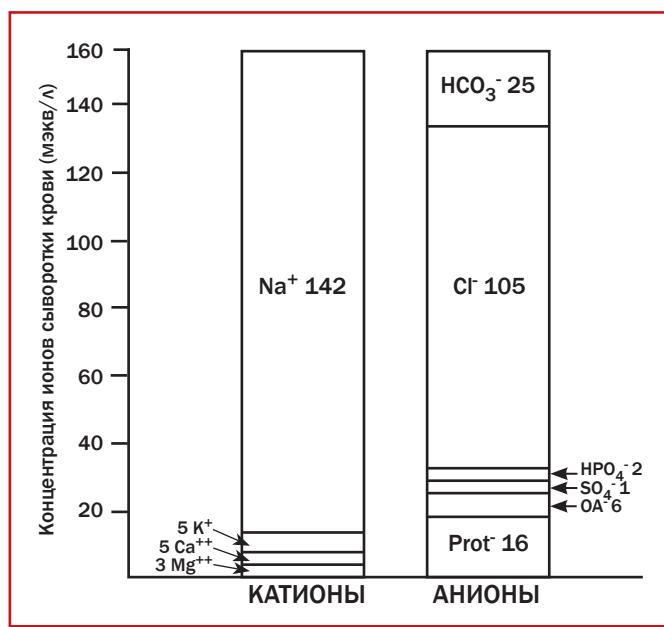


Рис. Нормальный ионный состав сыворотки крови (Higgins C.) / Normal ionic composition of blood serum (Higgins C.)

Педиатрия. Неонатология

огромного количества $[H^+]$. В ответ на образование большого количества кислот включается в процесс главный буфер внеклеточной жидкости HCO_3^- и происходит снижение его уровня в плазме крови. Возможны и прямые потери HCO_3^- или неадекватный синтез HCO_3^- почками. Электронейтральность плазмы при снижении HCO_3^- поддерживается за счет роста Cl^- с развитием гиперхлоремического МА, но с нормальным АПП. Однако чаще электронейтральность плазмы поддерживается неизмеряемыми патологическими анионами, в этом случае Cl^- заменяется другими анионами с развитием гипохлоремического МА с увеличенным АПП [12]. Таким образом, патологическое накопление любой кислоты, не содержащей хлорида, может вызвать возникновение МА с ростом АПП. В связи с тем что HCO_3^- расходуется на инактивацию $[H^+]$ кислоты, анион кислоты накапливается, тем самым сохраняя электрохимический нейтралитет. Поскольку накапливающийся анион «не измерен», АПП увеличивается.

В связи с вышеизложенным, для дифференциальной диагностики МА в клинической практике можно использовать АПП. МА подразделяют на ацидоз с ростом АПП и без роста АПП [18]. Наиболее часто встречающиеся причины МА в зависимости от АПП представлены в табл. 1.

Обращает на себя внимание работа J. Kraut, N. Madias, в которой авторы предполагают, что полезность АПП не так очевидна, как считалось ранее. Однако при этом исследователи подчеркивают, что для диагностики сложных расстройств КОС необходимо использовать АПП не изолированно, а в сочетании с другими константами [19]. Поэтому рассчитанный АПП должен интерпретироваться в каждом конкретном случае индивидуально [20]. Резюмируя вышеизложенное, можно предположить, что при МА происходит одновременное увеличение содержания лактата и АПП. Эта корреляция, возможно, позволит использовать АПП в качестве теста для определения роста уровня молочной кислоты у пациентов в критическом состоянии.

Следует отметить, что МА чаще встречается у детей периода новорожденности. У этих пациентов более интенсивные обменные процессы, которые требуют поддержания постоянной температуры с большим потреблением энергии и образованием нелетучих кислых метаболитов –

2–3 ммоль/кг вместо 1 ммоль/кг у взрослых. Синтез белка происходит в 20 раз интенсивнее, чем у старших детей. В сутки у новорожденных образуется 330 ммоль/кг углекислоты вместо 280 ммоль/кг у взрослых. Образование HCO_3^- в почках зависит от содержания фосфатных буферов в проксимальных канальцах и от поступления фосфатов, при этом в материнском молоке их мало. Аммонийный анион (NH_4^+), который выводится с мочой и тем самым уменьшает уровень $[H^+]$ в плазме, достаточно образуется только к 3–5 дню жизни, поэтому в первые дни жизни этот способ удаления $[H^+]$ из организма осуществляется медленно [21].

Целью данного исследования было определить возможности использования АПП для дифференциальной диагностики МА у новорожденных с неонатальным сепсисом.

Материалы и методы исследования

Для реализации поставленной цели проведено обследование пациентов в ОРИТ для новорожденных (Областная детская клиническая больница им. Н. Н. Силищевой). Критерии включения пациентов в исследование: период новорожденности, наличие неонатального сепсиса, лабораторные признаки МА. Диагноз неонатального сепсиса устанавливался на основании заподозренной или документированной инфекции в сочетании с остро возникшей органной дисфункцией [22–24], о развитии которой судили по отклонению индекса шкалы pSOFA на 2 балла и более от базового значения [25, 26]. У всех пациентов в момент манифестации клинической симптоматики неонатального сепсиса проведено исследование показателей газов крови, КОС, содержания ионов и АПП. Определение КОС и газов проводилось в капиллярной крови с помощью аппарата «EASY BLOOD GAS» (Medica Corp., США). Уровень основных ионов определялся в сыворотке крови с помощью аппарата «EASILYTE Na/K» (Medica Corp., США). Содержание хлорида в сыворотке крови определялось аппаратом «MINDRAY BS 120» (Mindray, США). При статистической обработке материала проводилось определение среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения ($M \pm m$) некоторых показателей.

Результаты и их обсуждение

Всего под наблюдением находилось 17 новорожденных детей с неонатальным сепсисом. МА был выявлен у 5 пациентов. Из них было 2 доношенных и 3 недоношенных ребенка. Гестационный возраст пациентов – $32 \pm 4,9$ недели, масса тела при рождении – 1504 ± 844 г.

У 5 пациентов с неонатальным сепсисом был зарегистрирован декомпенсированный МА, который проявлялся сниженными значениями pH и HCO_3^- . При этом у новорожденных доминировала клиническая симптоматика неонатального сепсиса.

Основные показатели КОС и рассчитанный АПП (ммоль/л) по формуле $[Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$ представлены в табл. 2.

Таблица 1
Этиопатогенетическая классификация МА [18] /
Etiopathogenetic classification of metabolic acidosis

С ростом АПП	Без роста АПП
Лактатный ацидоз	Вследствие потери HCO_3^-
Кетоацидоз	• из желудочно-кишечного тракта
Острое почечное повреждение	• ренальная экскреция
Интоксикация	Как результат разведения HCO_3^- во внеклеточной жидкости

Таблица 2
Показатели кислотно-основного состояния и анионного пробела плазмы у новорожденных с неонатальным сепсисом /
Plasma acid-base and anion gap indices in newborns with neonatal sepsis

Пациент (n = 5)	pH	pO ₂ , мм рт. ст.	pCO ₂ , мм рт. ст.	HCO ₃ , ммоль/л	Cl, ммоль/л	Na, ммоль/л	АПП, ммоль/л
1	7,07	60	34	10	98	126	18
2	7,22	52	35	14	98	130	18
3	7,22	44	39	16	97	137	24
4	7,27	39	45	21	102	152	29
5	7,23	46	43	19	100	125	6

У 4 пациентов определялся МА с ростом АПП более 15 ммоль/л (табл. 2). На основании полученных данных был проведен дифференциальный диагноз МА. Как известно, одной из причин МА с ростом АПП (табл. 1) может быть метаболический кетоацидоз. Этот вариант ацидоза может возникать при сохраненной способности δ -клеток поджелудочной железы синтезировать инсулин. К такому кетоацидозу приводит гипогликемия как причина угнетения синтеза инсулина. В этих случаях концентрация HCO_3^- обычно не падает ниже 18 ммоль/л, а АПП не увеличивается более 19 ммоль/л [18]. Поэтому введение глюкозы пациентам прекращает кетогенез, и метаболический кетоацидоз купируется.

Всем пациентам с неонатальным сепсисом проводилось внутривенное введение глюкозы. Уровень глюкозы крови у новорожденных был $5,26 \pm 3$ ммоль/л. Гипогликемия (2,2 ммоль/л) отмечалась у одного пациента и была кратковременной. Второй вариант метаболического кетоацидоза может возникать вследствие патологических изменений δ -клеток поджелудочной железы (диабетический кетоацидоз), который купируется введением инсулина [27]. У 2 пациентов в момент обследования отмечалась кратковременная гипергликемия (глюкоза крови была соответственно 7,5 и 10,2 ммоль/л). Однако эта клиническая ситуация не расценивалась как вариант диабетического кетоацидоза, пациенты не получали инсулина. Кратковременная гипергликемия у пациентов трактовалась как стрессовая реакция на сепсис. На основании этих данных можно считать, что этиопатогенетическая причина МА с ростом АПП в результате метаболического кетоацидоза была исключена.

Еще одним вариантом МА с ростом АПП у пациентов может быть острое почечное повреждение (ОПП, табл. 1). По некоторым данным при сепсисе у детей в 21% случаев может возникать ОПП, которое, как правило, сопровождается МА, и в дальнейшем становится самостоятельным фактором риска летального исхода [28]. У всех обследованных новорожденных в момент определения КОС и основных ионов в сыворотке крови клинико-лабораторные признаки ОПП отсутствовали.

У взрослых пациентов причиной МА с ростом АПП может быть интоксикация различными ядами (табл. 1). В клинической практике чаще всего встречается интоксикация этиленгликолем и метанолом, в результате которой происходит метаболизм этих соединений в гликолевую и муравьиную кислоты [29]. У обследованных нами пациентов эта причина МА с ростом АПП, естественно, была исключена.

Следует отметить, что существуют и другие причины, которые могут привести к небольшому увеличению АПП. В частности, повышенный уровень сывороточного альбумина (гиперальбуминемия) может увеличить АПП по тому же механизму, по которому снижение сывороточного альбумина (гипоальбуминемия) уменьшает АПП [30]. У 2 пациентов отмечался нормальный уровень сывороточного альбумина (32 и 36 г/л). В 3 случаях была выявлена гипоальбуминемия (24, 16 и 22 г/л), которая довольно часто возникает при неонатальном сепсисе.

Только в одном случае (табл. 2) при неонатальном сепсисе был зафиксирован МА без роста АПП (6 ммоль/л). Этот пациент был с основным диагнозом «ранний неонатальный сепсис, некротизирующий энтероколит, перитонит, операция – дренирование брюшной полости». В данном клиническом случае можно предположить, что МА без роста АПП мог быть обусловлен потерями HCO_3^- из желудочно-кишечного тракта. Одновременно с этим из предшествующего обсуждения значения АПП было очевидно, что уменьшение его теоретически произойдет, если будет иметь место увеличение неизмеренных катионов или уменьшение неизмеренных анионов [12].

Поскольку альбумин является наиболее распространенным из преимущественно анионных белков в сыворотке и его снижение уменьшает АПП, поэтому другой возможной причиной МА без роста АПП у этого пациента могла быть гипоальбуминемия (22 г/л). Таким образом, на основании проведенного дифференциального диагноза получено, что МА с ростом АПП у новорожденных с неонатальным сепсисом чаще всего обусловлен лактатным ацидозом.

Выходы

1. АПП является дополнительным информационным критерием для характеристики МА, который можно легко подсчитать на основании биохимического профиля ионов и без значительных экономических затрат.

2. У новорожденных с неонатальным сепсисом чаще регистрировался МА с ростом АПП, что обусловлено лактатным ацидозом в результате накопления молочной кислоты как маркера тканевой гипоксии. Это объясняется повреждением собственных тканей и органов при сепсисе с расстройствами клеточного метаболизма и развитием целялюлярной дисфункции.

3. Уменьшение анионного пробела плазмы выявлялось реже и могло свидетельствовать о потерях бикарбонатного аниона через желудочно-кишечный тракт или в результате гипоальбуминемии.

4. Расчет АПП является недорогим и эффективным инструментом, который может помочь провести дифференциальный диагноз МА у новорожденных с неонатальным сепсисом для проведения адекватной интенсивной терапии. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Kraut J. A., Madias N. E. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management // Nat. Rev. Nephrol. 2010. Vol. 6, № 5, p. 274-285.
2. Тенаев Р. Ф., Ластовка В. А., Пыталь А. В., Савлук Ю. В. Метаболический ацидоз: диагностика и лечение // Педиатрическая фармакология. 2016. Т. 13, № 4, с. 384-389.
[Tepaev R. F., Lastovka V. A., Pytal' A. V., Savluk Yu. V. Metabolic acidosis: diagnosis and treatment // Pediatriceskaya farmakologiya. 2016, T. 13, № 4, pp. 384-389.]
3. Jung B., Rimmele T., Le Goff C. et al. Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy. A prospective, multiple-center study // Crit. Care. 2011. Vol. 15, № 5, R238.
4. Кириллов О. К. Шкале Апгар 60 лет // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012. № 2, с. 9-11.
[Kirillov O. K. Apgar scale 60 years // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2012, № 2, pp. 9-11.]
5. Литвичкий П. Ф. Нарушения кислотно-основного состояния // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10, № 1, с. 83-92.
[Litvickij P. F. Acid-base disorders // Voprosy sovremennoj pediatrii. 2011. T. 10, № 1, pp. 83-92.]
6. Халиуллина С. В., Анохин В. А., Хаертынов Х. С., Назарова О. А. Метаболические нарушения при острых инфекционных диареях у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. Т. 62, № 5, с. 161-166.
[Haliullina S. V., Anohin V. A., Haertynov H. S., Nazarova O. A. Metabolic disorders in acute infectious diarrhea in children // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2017, T. 62, № 5, pp. 161-166.]
7. Andrade O. V., Ihara F. O., Troster E. J. Metabolic acidosis in childhood: why, when and how to treat // J. Pediatr. (Rio J.). 2007. Vol. 83, № 2, p. 11-21.

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://www.lvrach.ru/>

Распространенность врожденных пороков сердца у детей

Н. К. Кузибаева, кандидат медицинских наук

Хатлонский государственный медицинский университет, Дангаре, Хатлонская область, Республика Таджикистан

Резюме. Врожденные пороки сердца в последние годы занимают лидирующие позиции по распространенности в сравнении с другими пороками развития у детей и остаются ведущей причиной их смерти. Кроме того, прогнозируется дальнейший рост распространенности таких пороков. Цель исследования заключалась в изучении частоты их встречаемости у детей по данным детского кардиоревматологического отделения Научного медицинского центра Республики Таджикистан. За период с 2010 по 2014 г. общее количество поступивших больных, находившихся на стационарном лечении в данном отделении, было 5100, из них с врожденными пороками сердца – 1486. Мальчиков было – 57%, девочек – 43%. Возраст больных варьировал от 2 месяцев до 15 лет. Всем детям, поступившим в стационар на обследование и лечение, кроме измерения антропометрических параметров, были проведены дополнительные методы исследования для подтверждения диагноза. При изучении распространенности врожденных пороков сердца по областям и районам республики, по обращаемости и госпитализации в детское кардиоревматологическое отделение, была выявлена тенденция к повышению подтвержденных случаев таких пороков в районах республиканского подчинения (620), по Хатлонской области (379) и по городу Душанбе (439). Средние показатели поступивших больных из Согдийской области составили 43 пациента, а наименьшее количество поступивших на лечение было из Горно-Бадахшанской автономной области – всего 5 детей. За период с 2010 по 2014 г. проанализирована эпидемиология врожденных пороков сердца у детей раннего возраста, которая свидетельствовала о тенденции к росту больных детей с данной патологией от года к году по всей республике. Наиболее уязвимым по распространенности врожденных пороков сердца явился южный регион республики, меньше всего заболевание встречалось в Горно-Бадахшанской автономной области. Наиболее распространенными врожденными пороками сердца явились дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородки и тетрада Фалло. Полученные данные будут способствовать разработке мер по улучшению ранней диагностики и своевременной коррекции выявленной патологии.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, эпидемиология, дети раннего возраста, распространенность, статистические данные, факторы риска.

Для цитирования: Кузибаева Н. К. Распространенность врожденных пороков сердца у детей // Лечашний Врач. 2021; 9 (24): 48-52.

DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.009

Aspects of the prevalence of congenital heart diseases in early age children in the Republic of Tajikistan

Н. К. Кузибаева

Khatlon State Medical University, Dangara, Khatlon region, Republic of Tajikistan

Abstract. In recent years congenital heart diseases have taken a leading position in terms of prevalence in comparison with other malformations in children and remain the leading cause of their death. In addition, a further increase in the prevalence of congenital heart diseases is predicted. The aim of the study was to study the incidence of congenital heart diseases among children according to children's cardiologic departments nmts Republic of Tajikistan. For the period from 2010 to 2014, the total number of admitted patients with congenital heart diseases and who were hospitalized in the pediatric cardiorheumatology nmts Republic of Tajikistan was – 5100, of them, with congenital heart diseases – 1486. The age of the patients ranged from 2 months to 15 years. There were 57% of boys and 43% of girls. All children who were admitted to the hospital for examination and treatment, in addition to measuring anthropometric parameters, were carried out additional research methods to confirm the diagnosis. In the study of congenital heart diseases prevalence in the regions and districts of the Republic, in appealing and hospitalization in children's cardio-rheumatology, revealed a tendency to increase of confirmed congenital heart diseases in districts of Republican subordination – 620, in Khatlon 379, Dushanbe – 439. The average number of patients admitted from Sughd region was 43 patients and the lowest number of patients admitted for treatment was from Gorno-Badakhshan Autonomous Region – only 5 children. During the period from 2010 to 2014, the epidemiology of congenital heart diseases in young children was analyzed, which indicated a tendency to increase in sick children with congenital heart diseases by year throughout the republic. The most vulnerable, according to the prevalence of congenital heart diseases, was the southern region of the republic, the disease was least common in Gorno-Badakhshan Autonomous Region. The most common congenital heart diseases were ventricular and interatrial septal defects and Fallot's tetrad. The obtained data will contribute to the development of measures to improve early diagnosis and timely correction of the identified pathology.

Keywords: congenital heart disease, epidemiology, young children, prevalence, statistics, risk factors.

For citation: Kuzibaeva N. K. Aspects of the prevalence of congenital heart diseases in early age children in the Republic of Tajikistan // Lechaschy Vrach. 2021; 9 (24): 48-52. DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.009

Контактная информация: kuzibayevan@inbox.ru

В настоящее время в понятие «врожденные пороки сердца» (ВПС) вкладывается более широкий смысл, а именно ВПС можно определить как анатомическую деформацию сердца и крупных сосудов, развивающуюся внутриутробно, вне зависимости от того, когда она была обнаружена. ВПС в последние годы занимают лидирующие позиции по распространенности в сравнении с другими пороками развития у детей и остаются ведущей причиной их смерти. Кроме того, прогнозируется дальнейший рост распространенности ВПС. Отчасти это может быть обусловлено совершенствованием диагностических методик, связанных с увеличением квалификации специалистов ультразвуковой диагностики и улучшением визуализирующих техник. Частота встречаемости ВПС среди живорожденных составляет 0,7 на 1000 новорожденных. В 40% случаев ВПС являются причиной перинатальных потерь и в 60% – смертей на первом году жизни [1-17]. При этом не учитываются данные о глубоко недоношенных новорожденных и плодах, умерших антенатально, среди которых ВПС встречаются намного чаще [17-30].

До настоящего времени не было проведено исследований по динамическим изменениям заболеваемости ВПС в Республике Таджикистан (РТ). На сегодняшний день отсутствуют данные о распространенности и структуре ВПС по республике.

Актуальность данной проблемы обусловлена не только большой распространенностью, но и тенденцией к увеличению удельного веса более тяжелых, комбинированных ВПС с частым неблагоприятным исходом на первом году жизни.

В данной работе представлена частота встречаемости ВПС среди детей по данным детского кардиоревматологического отделения Научного медицинского центра (НМЦ) РТ.

Материал и методы исследования

За период с 2010 по 2014 г. общее количество поступивших больных с ВПС и находившихся на стационарном лечении в отделении детской кардиоревматологии НМЦ РТ составило 1486 человек. Возраст больных варьировал от 2 месяцев до 15 лет (мальчиков – 57%, девочек – 43%). По данным литературы, соотношение больных в зависимости от пола бывает разное. По результатам наших исследований мальчики численно преобладают над девочками.

ВПС регистрировались согласно номенклатурным рубрикам Q20–Q28 «Врожденные аномалии системы кровообращения» 7-го класса, «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения» Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10).

В качестве первичной документации использовались стационарные журналы регистрации поступивших больных (форма № 010у Приказа РФМЗ СССР 04.10.1980 № 1030), статистические карты стационарного больного, истории болезни пациентов. Всем детям, поступившим в стационар на обследование и лечение, помимо измерения антропометрических параметров были проведены дополнительные методы исследования для подтверждения диагноза. Ультразвуковое исследование (УЗИ) – эхокардиография (ЭхоКГ) с допплерографией с целью оценки анатомической структуры и функции сердца и крупных сосудов на аппарате Philips EPIQ-7 по стандартной методике. Кроме ЭхоКГ сердца всем детям были проведены электрокардиография (ЭКГ), рентгенография органов грудной клетки, лабораторные методы исследования.

Результаты и их обсуждение

Проведенный анализ результатов исследования выявил следующее: в период с 2010 по 2014 г. в детское кардиоревматологическое отделение поступили 6615 больных, из них с подтвержденным диагнозом ВПС (различные формы) – 1486 детей, а с другими заболеваниями – 5129 пациентов. Необходимо отметить, что за период обследования отмечалась тенденция к росту ВПС у детей по всем регионам РТ. В ходе наших исследований были выбраны дети с наиболее часто встречающимися пороками, находящиеся на лечении более 1 суток, учитывая, что многие родители по тяжести состояния ребенка самовольно забирали его домой после оказания необходимой неотложной помощи (рис. 1).

Как видно на диаграмме, в 2010 г. на стационарное лечение с диагнозом ВПС поступили 132 ребенка из всего числа госпитализированных в детское кардиоревматологическое отделение. В 2011 г. число пациентов с ВПС составило 191. В 2012 г. эта цифра увеличилась почти в 2 раза и составила 299 детей, в 2013 г. – 407, в 2014 г. – 457. Все показатели свидетельствуют о росте рождения таких детей и обращения по поводу ВПС с каждым годом. Наибольшее количество больных детей, впервые выявленных в результате обращения в стационар, были в возрасте от 2 месяцев до 3 лет. Большинство детей с впервые выявленными ВПС проживали в сельской местности (70%). 30% детей поступали в отделение в тяжелом

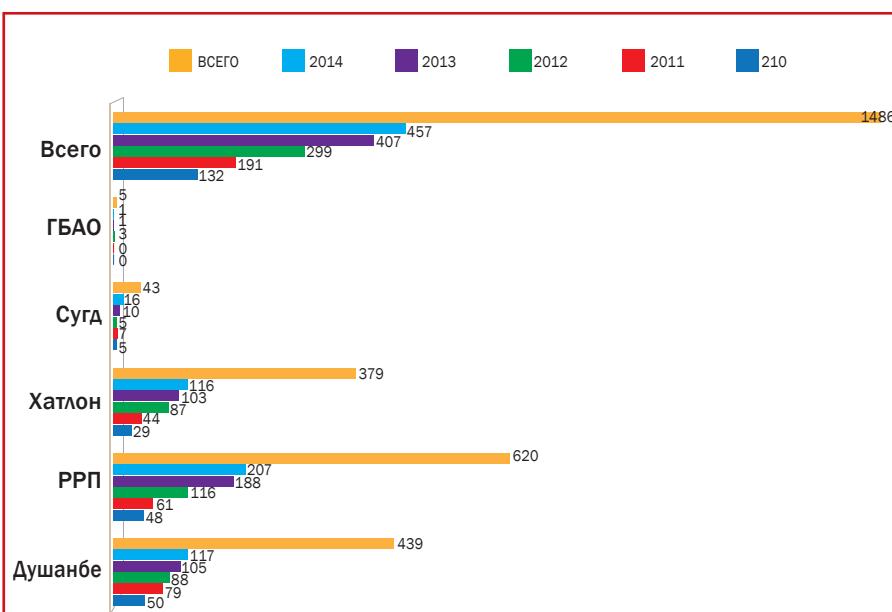


Рис. 1. Распространенность ВПС всего по Республике Таджикистан за 2010-2014 гг. / Prevalence of congenital heart malformations in total in the Republic of Tajikistan for 2010-2014

Педиатрия. Неонатология

состоянии по поводу сопутствующего заболевания, а ВПС выявлялся при объективном осмотре и дополнительных методах исследования. 20% детей были переведены в специализированное отделение из отделения интенсивной терапии, куда их родители обратились первично или по экстренным показаниям. В основном это были дети с тяжелыми пороками.

При изучении распространенности ВПС по областям и районам республики, по обращаемости и госпитализации в детское кардиоревматологическое отделение, была выявлена тенденция к повышению подтвержденных случаев ВПС в районах республиканского подчинения (620), по Хатлонской области (379) и по городу Душанбе (439). Среднее количество поступивших больных из Согдийской области составили 43 пациента, а наименьшее количество поступивших на лечение

было из ГБАО – всего 5 детей. Причина низких показателей по ГБАО до сих пор не изучена. Есть вероятность климатогеографических условий данной территории, благоприятно влияющих на состояние здоровья матерей. Одним из предрасполагающих факторов формирования ВПС, отсутствующих среди населения ГБАО, является родственный брак.

Необходимо отметить, что с 2010 по 2014 г. по городу Душанбе, как и по всей республике, отмечалась тенденция к увеличению поступления детей с ВПС в детское кардиоревматологическое отделение. Динамика распространенности ВПС в Душанбе отражает ее сравнительный рост за этот период (рис. 2), что может быть связано с улучшением качества диагностики ВПС, повышением уровня специализации врачей в столице Таджикистана. Как видно на диаграмме, за период исследования

всего по городу Душанбе выявлено 439 пациентов с ВПС. При сравнении числа больных по годам очевидно, что количество детей с ВПС несомненно растет. Так, в 2010 г. было госпитализировано лишь 50 детей с ВПС, а в 2014 г. – уже 117, что почти в 2,5 раза превысило соответствующий показатель 2010 г. (рис. 2).

По данным нашего исследования, из всех регионов республики наибольшее количество выявленных детей с ВПС отмечалось в районах республиканского подчинения (РРП) – 620 больных. Возможно, это было связано с тем, что эти районы расположены вокруг города и их жители имеют больше возможностей обследоваться в городе, где медицинская база медицинских учреждений способствует качественной диагностике заболеваний (рис. 3).

При сравнении количества выявленных больных с ВПС по РРП с 2010

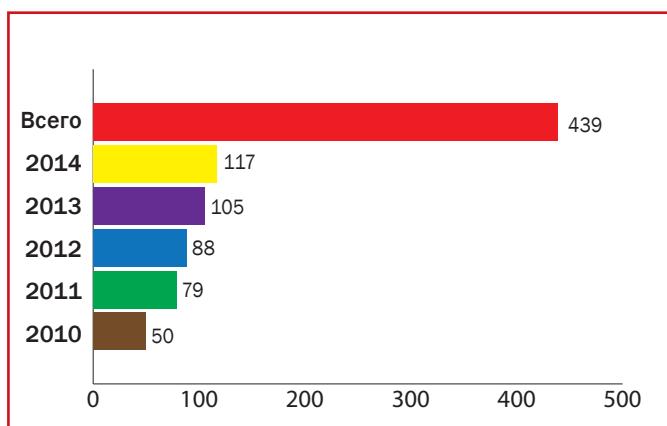


Рис. 2. Распространенность ВПС по г. Душанбе за 2010-2014 гг. / Prevalence of congenital heart malformations in Dushanbe for 2010-2014

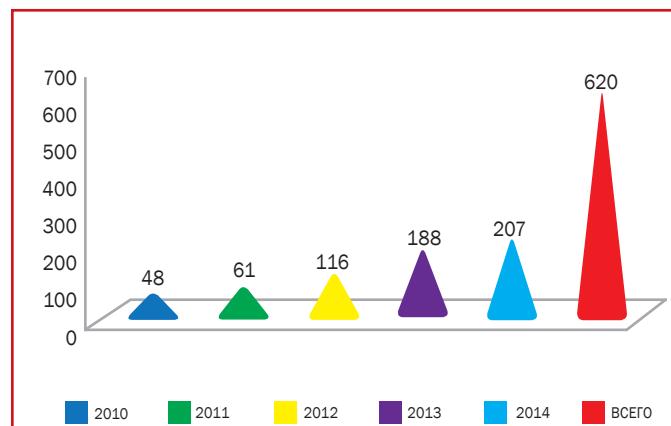


Рис. 3. Распространенность ВПС по РРП за 2010-2014 гг. / Prevalence of congenital heart defects in regions of republican subordination for 2010-2014

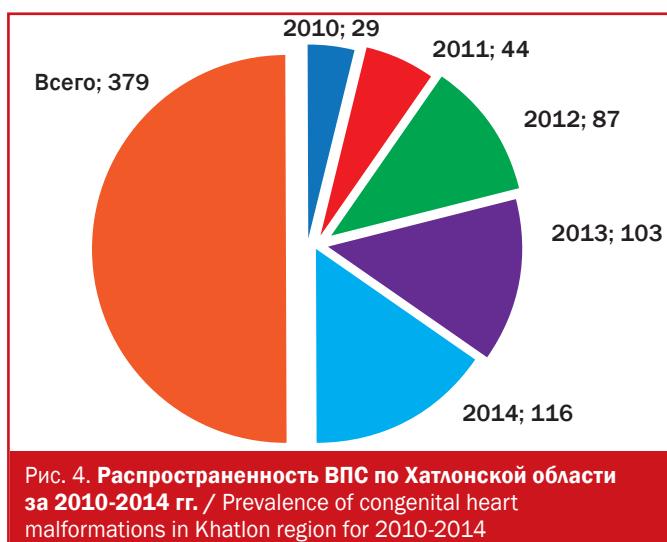


Рис. 4. Распространенность ВПС по Хатлонской области за 2010-2014 гг. / Prevalence of congenital heart malformations in Khatlon region for 2010-2014

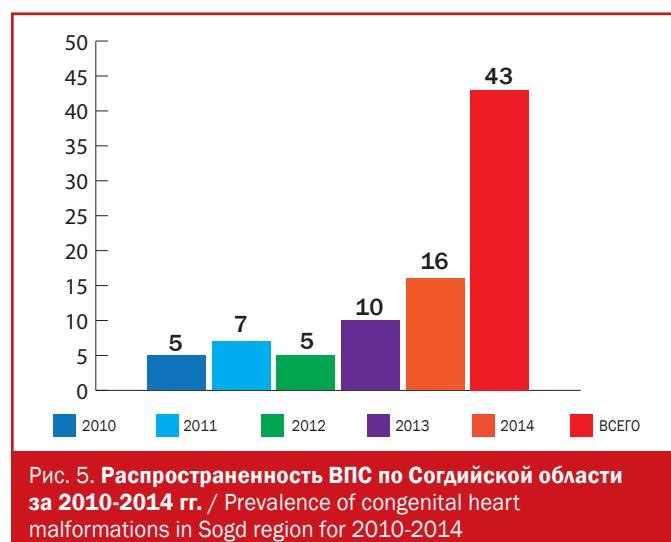


Рис. 5. Распространенность ВПС по Согдийской области за 2010-2014 гг. / Prevalence of congenital heart malformations in Sogd region for 2010-2014

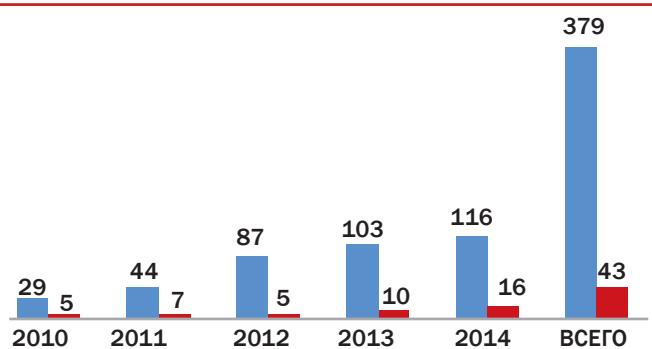


Рис. 6. Сравнение между областями Хатлон – Согд за 2010-2014 гг. / Comparison between Khatlon and Sogd regions for 2010-2014

по 2014 г. видно, что на этой территории в 2010 г. количество госпитализированных пациентов составило 48 детей, а в 2014 г.–207. Почти в 4 раза возросло число детей с ВПС по РРП за 5 лет.

Нами рассмотрена частота распространения ВПС в различных регионах республики по обращаемости и госпитализации в стационаре, в частности на юге и севере страны. Различная частота встречаемости нозологических структур ВПС может быть связана с климатогеографическими, социально-демографическими и этнокультурными особенностями.

Хатлонская область является южным регионом РТ. Этот регион характеризуется жаркими климатогеографическими условиями и этнокультурными особенностями. При изучении поступивших больных из Хатлонской области выявлен статистически значимый рост ВПС (рис. 4).

Как следует из данных, приведенных на диаграмме, наиболее высокий уровень заболеваемости ВПС был отмечен в 2014 г. – 116 детей, что в 4 раза превышает показатель 2010 г. – 29 больных.

Согдийская область располагается на севере республики. Социально-демографические условия этого региона более благоприятные, чем южного. Больные, проживающие на этой территории, родились и выросли в более благоприятных условиях. Активнее посещали поликлиники для общего осмотра, а родители, следившие за развитием детей, чаще обращались в медицинские учреждения для обследования по поводу различных заболеваний (рис. 5).

При сравнении статистических показателей поступивших детей по югу и северу республики нами выявлено,

что больше всего их было госпитализировано из Хатлонской области (юг). Достоверно меньше родителей обращались за консультацией и лечением детей в Согдийской области (север). Возможной причиной низкого числа больных, поступивших из северных районов республики, явилось то, что в областном центре Согдийской области существует кардиологическое отделение с отделением функциональной диагностики, оснащенным оборудованием, необходимым для исследования. Данные результаты можно объяснить улучшением материальной базы медицинских учреждений и качеством диагностики ВПС. В связи с этим многие пациенты, подтвердив диагноз ВПС, находятся на амбулаторном лечении и диспансерном наблюдении и не получают стационарного лечения в детском кардиоревматологическом отделении (рис. 6).

Представленная сравнительная характеристика распространенности ВПС между южными и северными районами РТ показывает, что самый высокий показатель отмечается в Хатлонской области (юг): в 2010 г. – 29 детей, в 2011 г. – 44, в 2012 г. – 87, в 2013 г. – 103, в 2014 г. – 116 больных. А наиболее низкий показатель установлен у детей, поступивших из Согдийской области: в 2010 г. – 5, в 2011 г. – 7, в 2012 г. – 5, в 2013 г. – 10, в 2014 г. – 16 пациентов. Разницу в количестве больных с ВПС между южными и северными регионами можно объяснить численностью населения, так как Хатлонская область является самой крупной с высокой численностью населения, со своими экологическими особенностями территории и социально-демографическими традициями.

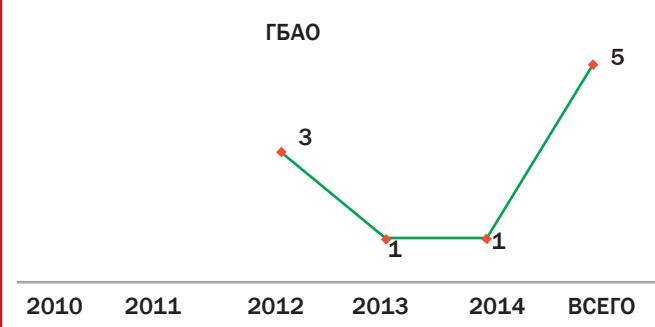


Рис. 7. Распространенность ВПС по ГБАО за 2010-2014 гг. / Prevalence of congenital heart malformations in Gorno-Badakhshan Autonomous Region for 2010-2014

При рассмотрении поступивших больных из высокогорных районов Горно-Бадахшанской автономной области (ГБАО) выявлено достоверное статистическое различие со всеми остальными регионами республики: в 2010 и 2011 г. – 0 случаев, в 2012 г. – 3, в 2013 г. – 1, в 2014 г. – 1 случай, что является достоверно низкими показателями и по годам, и по нозологическим вариантам ВПС. В среднем по РТ распространенность ВПС у детей имеет тенденцию к росту: в 2010 г. – 132, в 2011 г. – 181, в 2012 г. – 328, в 2013 г. – 397, в 2014 г. – 448 больных (рис. 7).

При анализе распределения простых и сложных ВПС по исследуемым регионам проживания выявлены показатели роста удельного веса и частоты таких простых пороков, как дефект межлудочковой перегородки (ДМЖП) – 798 больных и дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) – 297 пациентов (рис. 8). Из сложных ВПС чаще всего встречались тетрада Фалло – 250, стеноз легочной артерии – 38, стеноз аорты – 28, транспозиция магистральных артерий – 20, открытый аортальный проток (ОАП) – 13 (рис. 8).

Остальные виды простых и сложных пороков не составляли статистически значимых цифр по всем регионам.

Заключение

Таким образом, в период с 2010 по 2014 г. проанализирована эпидемиология ВПС у детей раннего возраста, которая свидетельствовала о тенденции к возрастанию числе больных ВПС по годам во всей РТ. Наиболее уязвимым по распространенности ВПС оказался южный регион республики, меньше всего больных было в ГБАО. Такие показатели свидетельствуют об актуальности проблемы рождения

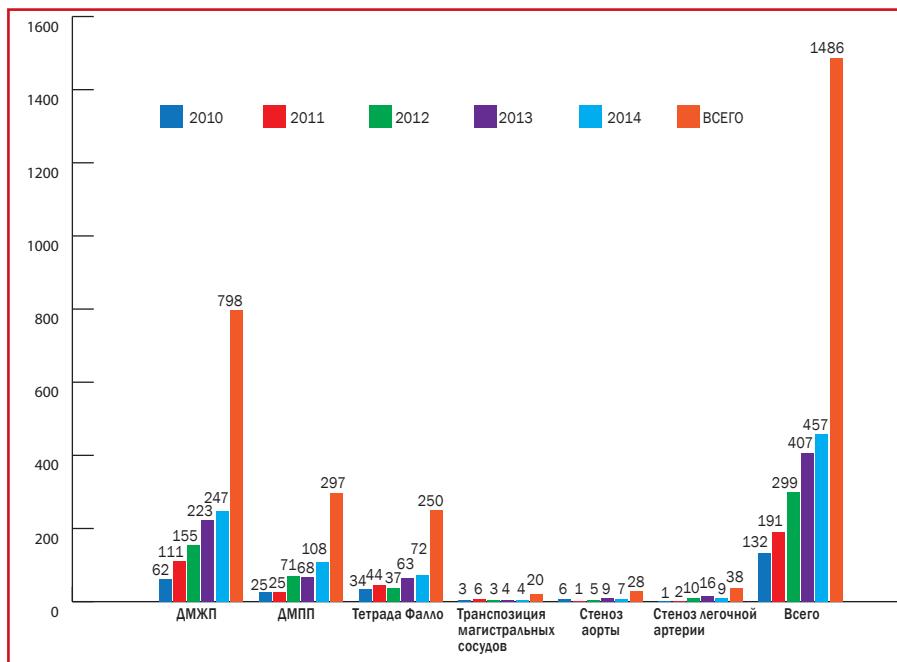


Рис. 8. Всего по Республике Таджикистан за 2010-2014 гг. по структуре / Total for the Republic of Tajikistan for 2010-2014 by structure

детей с ВПС. Тенденция к росту заболеваемости ВПС была обусловлена улучшением качества диагностики пороков развития. Наиболее распространеными ВПС явились ДМЖП, ДМПП и тетрада Фалло. Полученные данные будут способствовать разработке мер по улучшению ранней диагностики и своевременной коррекции выявленной патологии. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Абдрахманов К. Б., Кожин Н. Н., Досмагамбетов С. П., Ким С. В., Дмитрук О. С. Распространенность и структура врожденных пороков сердца у детей актюбинской области // Экспериментальные и клинические исследования. Медицинский журнал западного Казахстана. 2015. С. 4-6.
2. Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2014. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева, 2015. 240 с.
3. Клинические рекомендации по ведению детей с врожденными пороками сердца / Под ред. Л. А. Бокерия. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева, 2014. 342 с.
4. Белозеров Ю. М., Брегель Л. В., Субботин В. М. Распространенность врожденных пороков сердца у детей на современном этапе // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014; 6 (59): 7-11.
5. Doronina T. N., Cherkasov T. N. Features of epidemiology of congenital heart defects in young children // Medical Almanac. 2012; 3 (22): 175-176.
6. Иванов Д. О., Орел В. И., Александрович Ю. С., Прометной Д. В. Младенческая смертность в Российской Федерации и факторы, влияющие на ее динамику // Педиатр. 2017; 3 (8): 5-14.
7. Климова А. Р., Сетко Н. П., Соскова Е. В. Частота и структура врожденных пороков
- House of the A. N. Bakulev National Agricultural Academy, 2015. 240 p.]
3. Клинические рекомендации по ведению детей с врожденными пороками сердца / Под ред. Л. А. Бокерия. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева, 2014. 342 с.
4. Clinical recommendations for the management of children with congenital heart defects. Edited by L. A. Bokeria, Moscow: Bakulev National Research Center of the Russian Academy of Sciences, 2014. 342 p.]
5. Белозеров Ю. М., Брегель Л. В., Субботин В. М. Распространенность врожденных пороков сердца у детей на современном этапе // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014; 6 (59): 7-11.
6. Doronina T. N., Cherkasov T. N. Features of epidemiology of congenital heart defects in young children // Medical Almanac. 2012; 3 (22): 175-176.
7. Ivanov D. O., Orel V. I., Aleksandrovich Yu. S., Prometnoy D. V. Infant mortality in the Russian Federation and factors influencing its dynamics // Pediatrician. 2017; 3 (8): 5-14.
8. Кочура Л. Г., Карманова Е. Ж., Каплиева О. В. Структура врожденных пороков у детей в Хабаровском крае // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 3: 152-153.
9. Кириллов К. О., Ким А. И., Юрлов И. А., Начинкин В. В., Кореновская Г. А. Структура врожденных пороков сердца у населения Волгоградской области. 2014; 1 (49): 49-51.
10. Желев В. А., Погудина А. С., Филиппов Г. П. и др. Клинико-метаболическая адаптация новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы в сочетании с врожденными пороками сердца // Мать и дитя в Кузбассе. 2015; 2 (61): 74-78.
11. Levasheva O. A., Pogudina A. S., Filippov G. P. et al. Clinical and metabolic adaptation of newborns with hypoxic lesions of the central nervous system in combination with congenital heart defects // Mother and child in Kuzbass. 2015; 2 (61): 74-78.]
12. Левашова О. А., Дулькин Л. А. Распространенность и структура врожденных пороков сердца у детей г. Челябинска за период 2000-2012 гг. // Оренбургский медицинский вестник. 3 (1): 59.
13. Levasheva O. A., Dulkina L. A. Prevalence and structure of congenital heart defects in children of Chelyabinsk for the period 2000-2012 // Orenburg Medical Bulletin. 3 (1): 59.]
14. Мутафьян О. А. Врожденные пороки сердца у детей. СПб: Бином, Невский Диалект, 2002. 332 с.
15. Mutafyan O. A. Congenital heart defects in children. St. Petersburg: Binom, Nevsky Dialect. 2002. 332 p.]
16. Осокина Г. Г., Абдулатипова И. В., Корсунский А. А. Структура заболеваемости и смертности у детей первого года жизни // Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни. 2012. С. 146-160.
17. Osokina G. G., Abdulatipova I. V., Korsunsky A. A. Structure of morbidity and mortality in children of the first year of life // Physiology and pathology of the cardiovascular system in children of the first year of life. 2012. Pp. 146-160.]

сердца у детей г. Оренбурга и Оренбургской области // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018; 4 (63): 197-197.

[Klimova A. R., Setko N. P., and Soskova E. V. The frequency and structure of congenital heart defects in children of Orenburg and the Orenburg region // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics, vol. 63, no. 4, 2018, pp. 197-197.]

8. Кочура Л. Г., Карманова Е. Ж., Каплиева О. В. Структура врожденных пороков у детей в Хабаровском крае // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 3: 152-153.

[Kochura L. G., Karmanova E. Zh., Kaplieva O. V. Structure of congenital malformations in children in the Khabarovsk Territory // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2016; 3: 152-153.]

9. Кириллов К. О., Ким А. И., Юрлов И. А., Начинкин В. В., Кореновская Г. А. Структура врожденных пороков сердца у населения Волгоградской области. 2014; 1 (49): 49-51.

[Kirillov K. O., Kim A. I., Yurlov I. A., Nachinkin V. V., Korenovskaya G. A. The structure of congenital heart defects in the population of the Volgograd region. 2014; 1 (49): 49-51.]

10. Желев В. А., Погудина А. С., Филиппов Г. П. и др. Клинико-метаболическая адаптация

новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы в сочетании с врожденными пороками сердца // Мать и дитя в Кузбассе. 2015; 2 (61): 74-78.

[Zhelev V. A., Pogudina A. S., Filippov G. P. et al. Clinical and metabolic adaptation of newborns with hypoxic lesions of the central nervous system in combination with congenital heart defects // Mother and child in Kuzbass. 2015; 2 (61): 74-78.]

11. Левашова О. А., Дулькин Л. А.

Распространенность и структура врожденных пороков сердца у детей г. Челябинска за период 2000-2012 гг. // Оренбургский медицинский вестник. 3 (1): 59.

[Levasheva O. A., Dulkina L. A. Prevalence and structure of congenital heart defects in children of Chelyabinsk for the period 2000-2012 // Orenburg Medical Bulletin. 3 (1): 59.]

12. Мутафьян О. А. Врожденные пороки сердца у детей. СПб: Бином, Невский Диалект, 2002. 332 с.

[Mutafyan O. A. Congenital heart defects in children. St. Petersburg: Binom, Nevsky Dialect. 2002. 332 p.]

13. Осокина Г. Г., Абдулатипова И. В.,

Корсунский А. А. Структура заболеваемости и смертности у детей первого года жизни // Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни. 2012. С. 146-160.

[Osokina G. G., Abdulatipova I. V., Korsunsky A. A. Structure of morbidity and mortality in children of the first year of life // Physiology and pathology of the cardiovascular system in children of the first year of life. 2012. Pp. 146-160.]

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://www.lvrach.ru/>

Диабетическая нефропатия: современные принципы классификации, диагностики и особенности сахароснижающей терапии

А. Г. Борисов^{*, **, 1}, кандидат медицинских наук

С. В. Чернавский^{*, **}, доктор медицинских наук

М. А. Смирнова^{**}, кандидат медицинских наук

А. А. Стремоухов^{**}, доктор медицинских наук, профессор

^{*} ФГБУ ГВКГ им. Н. Н. Бурденко МО России, Москва, Россия

^{**} ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. Статья посвящена современным подходам к терапии сахарного диабета, осложненного поражением почек. Сахарный диабет является важнейшей проблемой современной медицины, что прежде всего обусловлено высокой распространенностью заболевания среди трудоспособного населения. Диабетическая нефропатия – одно из тяжелых хронических осложнений диабета, повышающее инвалидизацию и смертность пациентов. Диабетическая нефропатия является основной причиной развития терминальной почечной недостаточности в развитых странах и со временем затрагивает около 30% пациентов. Поражение почек у больных сахарным диабетом встречается в 6-7% случаев из общего числа нефропатий у пациентов, получающих лечение в специализированном нефрологическом отделении многопрофильного стационара. Первые проявления диабетической нефропатии развиваются через 3-4 года от дебюта заболевания и достигают своего пика через 15-20 лет. Понятие «хроническая болезнь почек» включает в себя поражение почек независимо от первичного диагноза, характеризующееся такими основными диагностическими критериями, как экскреция альбумина с мочой и значения скорости клубочковой фильтрации, которые являются маркерами повреждения почек. Методы предупреждения прогрессирования диабетической нефропатии включают в себя общие мероприятия по изменению образа жизни, контроль гликемии и артериального давления, коррекцию нарушений липидного обмена в сочетании с нефропротективной терапией. В настоящее время при выборе терапии у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с хронической болезнью почек наряду с приемом метформина предпочтение отдается ингибиторам натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и агонистам рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, обладающим нефропротективным эффектом.

Ключевые слова: сахарный диабет, скорость клубочковой фильтрации, альбуминурия, протеинурия, диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек.

Для цитирования: Борисов А. Г., Чернавский С. В., Смирнова М. А., Стремоухов А. А. Диабетическая нефропатия: современные принципы классификации, диагностики и особенности сахароснижающей терапии // Лечашний Врач. 2021; 9 (24): 53-58.

Diabetic nephropathy: modern principles of classification, diagnosis and features of antihyperglycemic therapy

А. Г. Борисов^{*, **, 1}, С. В. Чернавский^{*, **}, М. А. Смирнова^{**}, А. А. Стремоухов^{**}

^{*} The Main Military Clinical Hospital named after N. N. Burdenko of the Ministry of defense of the Russian Federation, Moscow, Russia

^{**} Russian medical Academy of continuing professional education of the Ministry of health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract. The article is devoted to modern approaches to the treatment of diabetes mellitus complicated by kidney damage. Diabetes mellitus is the most important problem of modern medicine, which is primarily due to the high prevalence of the disease among the working-age population. Diabetic nephropathy is one of the severe chronic complications of diabetes, which increases the disability and mortality of patients. Diabetic nephropathy is the main cause of the development of end-stage renal failure in developed countries and eventually affects about 30% of patients. Kidney damage in patients with diabetes occurs in 6-7% of cases out of the total number of nephropathies in patients receiving treatment in a specialized nephrological department of a multidisciplinary hospital. The first manifestations of diabetic nephropathy develop 3-4 years after the onset of the disease, and reach their peak in 15-20 years. The concept of «chronic kidney disease» includes kidney damage regardless of the primary diagnosis and is characterized by such basic diagnostic criteria as urinary albumin excretion and glomerular filtration rate values, which are markers of kidney damage. Methods for preventing the progression

¹Контактная информация: bag22@rambler.ru

of diabetic nephropathy include general measures to change the lifestyle, control of glycemia and blood pressure, correction of lipid metabolism disorders in combination with nephroprotective therapy. Currently, when choosing therapy in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with chronic kidney disease, along with taking metformin, preference is given to sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists with a nephroprotective effect.

Keywords: diabetes mellitus, glomerular filtration rate, albuminuria, proteinuria, diabetic nephropathy, chronic kidney disease.

For citation: Borisov A. G., Chernavskiy S. V., Smirnova M. A., Stremoukhov A. A. *Diabetic nephropathy: modern principles of classification, diagnosis and features of antihyperglycemic therapy* // Lechaschy Vrach. 2021; 9 (24): 53-58. DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.010

В настоящее время сахарный диабет (СД) является одной из актуальных проблем современной медицины. Прежде всего это связано с высокой распространностью заболевания среди трудоспособного населения. Согласно прогнозам, к 2040 г. число людей, страдающих СД в возрасте 20-79 лет, увеличится до 642 миллионов [1, 2].

Немаловажным является и социально-экономическое значение заболевания. Развитие хронических осложнений СД существенно увеличивает раннюю инвалидизацию и смертность больных [3].

Наибольшая опасность, безусловно, связана с развитием сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у данных пациентов. Также важное место в этом ряду занимает и диабетическая нефропатия (ДН), которая развивается приблизительно у 20,1% и 6,3% больных СД 1 и 2 типа соответственно [4, 5].

Изучение проблемы поражения почек при СД имеет длительную историю. Еще в 1836 г. британский врач Ричард Брайт отметил наличие у больных СД протеинурии (ПУ), что является признаком почечного повреждения [6]. В дальнейшем в 1936 г. американскими патологоанатомами Р. Kimmelstiel и С. Wilson впервые была описана патоморфология почек у пациентов, страдающих СД [7].

У больных СД 2 типа осложнения ДН занимают третье место среди причин смерти после сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и злокачественных новообразований [1]. Кроме того, на сегодняшний день нефропатия, ассоциированная с СД 2 типа, является главной причиной терминальной почечной недостаточности (ТПН) в Европе, США и Японии [8]. Ранняя диагностика и своевременное обеспечение лечебно-профилактических мероприятий больным СД являются залогом предупреждения развития ДН.

Определение, распространенность и патогенез ДН

Под ДН понимают специфическое поражение всех структур почек (клубочков, канальцев, интерстиция и сосудов), возникающее при СД и сопровождающееся формированием узелкового гломерулосклероза, что может приводить к развитию ТПН, требующей проведения заместительной почечной терапии (диализ, трансплантация). Повреждение клубочков связано с утолщением их базальной мембранны, увеличением объема мезангимального матрикса и последующим развитием узелкового и/или диффузного интеркапиллярного гломерулосклероза. Тубулоинтерстициальные изменения заключаются в дистрофии и атрофии эпителия канальцев, фиброзе интерстиция, а сосудистые – в развитии артериогиалиноза и артериосклероза. «Специфическое поражение структур почек» означает, что при отсутствии гипергликемии структурные изменения почек, характерные для СД, не выявляются [9].

Распространенность ДН непрерывно увеличивается, что происходит в результате взаимодействия генетических и средовых факторов у больных как с 1, так и со 2 типом СД. По международным данным максимальный пик развития ДН наблюдается при длительности заболевания от 20 до 30 лет

и составляет при СД 1 типа 30-40%, а при СД 2 типа – 35-50%. В России распространенность ДН в среднем составляет при СД 1 типа 19%, при СД 2 типа – 8%. В то же время активный скрининг больных СД 2 типа показывает, что истинная распространенность ДН превышает зарегистрированную от 2 до 8 раз [10, 11].

Частота выявления ДН находится в тесной зависимости от длительности СД. Эта зависимость более изучена при СД 1 типа вследствие более точного определения дебюта заболевания. Частота развития ДН у больных с длительностью СД 1 типа до 10 лет составляет 5–6%, до 20 лет – 20–25%, до 30 лет – 35–40%, до 40 лет – 45%, а максимальный пик развития ДН приходится на сроки от 15 до 20 лет существования СД. Важно отметить, что наряду с классическим диабетическим гломерулосклерозом у больных СД 2 типа часто развивается поражение почек недиабетического генеза (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, ишемическая нефропатия и т. д.). Возможность сочетания нескольких форм нефропатии значительно повышает риск необратимого ухудшения функции почек. Установлено, что у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа микроальбуминурия (МАУ) уже обнаруживается в 15–40% случаев, ПУ – в 7–10%, а хроническая почечная недостаточность (ХПН) – в 1%. Скорее всего это отражает позднюю диагностику ДН вследствие низкой информированности врачей первичного звена. При относительно точном определении времени дебюта СД 2 типа прослеживается такая же, как и при СД 1 типа, зависимость частоты развития ДН от длительности заболевания: 7–10% при длительности СД 5 лет, 20–35% – при длительности 20–25 лет и 50–57% – при более длительных сроках течения болезни [11].



Рис. 1. Распространенность различных видов нефропатий / Prevalence of different types of nephropathies

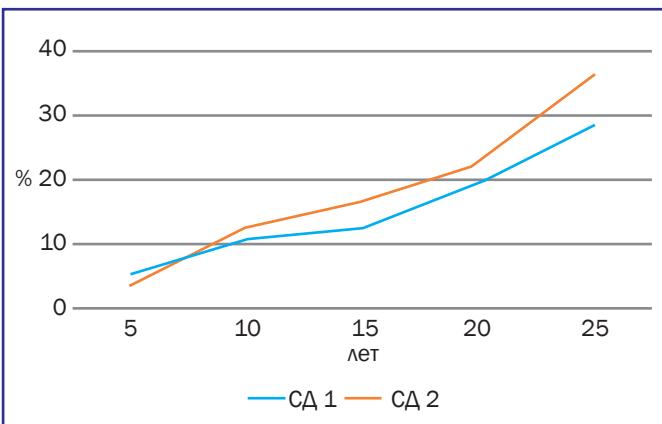


Рис. 2. Динамика развития ДН у больных с различными типами СД / Dynamics of the development of diabetic nephropathy in patients with different types of diabetes mellitus

По данным ГВКГ им. Н. Н. Бурденко доля больных с ДН среди всех пациентов, получающих лечение в нефрологическом отделении, составляет в среднем 6,4% (рис. 1).

В то же время обследование больных эндокринологического отделения ГВКГ им. Н. Н. Бурденко показало, что ДН диагностируется у 35,6% больных с СД 1 типа и 43,1% – СД 2 типа (рис. 2) при сроке заболевания 25 лет. Первые признаки ДН выявляются через 3-4 года от дебюта СД, и частота ее достигает максимума после 20 лет течения болезни.

ДН развивается под действием огромного ряда причин. Но из всего многообразия механизмов ее развития наиболее изученными и доказанными являются метаболические (гипергликемия, гиперлипидемия) и гемодинамические (внутриклубочковая гипертензия, артериальная гипертензия (АГ)).

Безусловно, одним из самых важных метаболических факторов, инициирующих повреждение почек, является гипергликемия. В условиях гипергликемии образуются стабильные продукты гликозилирования, которые приводят к нарушению конфигурации мембранны клубочков, пролиферации гладкомышечных клеток артериол и усилиению перекисного окисления липидов. В конечном итоге происходит утолщение гломерулярной базальной мембранны и развитие гломерулосклероза. Кроме того, увеличивается экспрессия в подоцитах сосудистого эндотелиального фактора роста, который аутоинтенсивно усиливает свою активность и приводит к повреждению ткани почек [12].

Большую роль в развитии ДН играет гиперлипидемия. Окисленные липопротеиды низкой плотности, ростовые факторы и цитокины увеличивают синтез компонентов мезангимального матрикса, ускоряя склерозирование клубочков. В свою очередь липиды, профильтровавшиеся в первичную мочу, могут приводить к повреждению клеток почечных канальцев [13].

АГ у пациентов с СД является самым мощным фактором прогрессирования хронической болезни почек (ХБП), который во много раз превышает по своему влиянию гипергликемию и гиперлипидемию. Внутриклубочковая гипертензия является основным гемодинамическим фактором развития ДН, которая возникает вследствие токсического действия гипергликемии и активации вазодилатирующих гормонов с развитием дилатации приносящей клубочковой артериолы, с одной стороны, а с другой – за счет активации местно-

го ангиотензина II с констрикцией выносящей почечной артериолы [14].

Классификация и клинические проявления ДН

Впервые детальная классификация стадий ДН была разработана датским исследователем С. Е. Mogensen в 1983 г. Основу ее составляли показатели функциональных и структурных изменений почек (изменения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), утолщение базальных мембран клубочков, наличие МАУ или ПУ) [15].

До последнего времени в РФ использовалась классификация ДН от 2000 г., предусматривавшая следующие стадии: микроальбуминурия, ПУ с сохранной азотовыделительной функцией почек и ХПН [16].

Показатель креатинина сыворотки крови использовался долгое время как основной маркер нарушения азотовыделительной функции почек. Благодаря последним исследованиям стало ясно, что из-за компенсаторных возможностей почек его цифры долгие годы могут соответствовать нормальным значениям, в то время как СКФ уже снижена.

Современная классификация ДН основывается на принципах стадирования ХБП, которую возможно диагностировать, если в течение трех и более месяцев имеются отклонения в анатомо-морфологической структуре или функции почек вне зависимости от нозологического диагноза [9]. Уровень СКФ в настоящее время признан лучшим методом оценки функции почек в целом как у здоровых лиц, так и при различных заболеваниях. Именно ее уровень определяет различные стадии ХБП (табл. 1).

Таблица 1 ХБП в зависимости от СКФ / Chronic kidney disease depending on the glomerular filtration rate		
Стадия (С)	Характеристика	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)
C1	Высокая или оптимальная	> 90
C2	Незначительно сниженная	60-89
C3a	Умеренно сниженная	45-59
C3b	Существенно сниженная	30-44
C4	Резко сниженная	15-29
C5	Терминальная почечная недостаточность	< 15

Таблица 2 Стадирование альбуминурии/протеинурии при ХБП / Staging albuminuria / proteinuria in chronic kidney disease								
Индекс альбуминурии	A0	A1	A2	A3	A4			
Характеристика	Оптимальная	Повышенная	Высокая	Очень высокая	Нефротическая			
Диапазон (мг/сут)	< 10	10-29	30-299	300-1999*	> 2000**			
Скрининг и мониторинг	Значение экскреции с мочой							
	Альбумина		Белка					
Примечание.	* Соответствует суточной потере белка с мочой > 0,5 г.							
	** Соответствует суточной потере белка с мочой > 3,5 г.							

Уронефрология

Оценка степени поражения почек у больных СД существенно изменилась. Произошел переход от изолированной оценки АУ/ПУ в качестве классического маркера ДН к определению стадии ДН в зависимости от уровня СКФ, дополняя ее индексацией АУ/ПУ. АУ/ПУ рассматриваются как маркеры патологии почек, которые отражают степень повреждения клубочкового аппарата почек (табл. 2).

По данным международных клинико-эпидемиологических исследований, ХБП регистрируется у 40–60% пациентов с СД 2 типа. По данным федерального регистра, в 2016 г. в среднем по РФ ХБП выявлялась у пациентов с СД 1 типа в 23% случаев и при СД 2 типа – в 6,9% случаев. СКФ менее 60 мл/мин у больных СД 1 типа с ДН встречается в 50–60% случаев при наличии стойкой ПУ и в 70–80% случаев – у пациентов с СД 2 типа [2].

По данным ГВКГ им. Н. Н. Бурденко, у 2/3 пациентов, получающих лечение в специализированном нефрологическом отделении с ДН, наиболее часто диагностируются ХБП на стадии 3–5 (табл. 3).

У этих пациентов, кроме типичных осложнений СД, имеется высокий риск развития ССО. Кроме того, наличие ХБП высоких градаций вносит ряд ограничений в возможности сахароснижающей терапии.

У ДН отсутствуют специфические симптомы, клиническую картину определяют собственно проявления СД, его осложнения и проявления ХБП. Основными клиническими проявлениями ХБП являются АУ/ПУ, АГ, анемия, электролитные нарушения, ацидоз, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, может присутствовать отечный синдром вследствие формирования нефротического синдрома и/или задержки жидкости в организме.

Диагностика ДН

При появлении ПУ у больного СД с длительным анамнезом заболевания (более 10 лет), с выраженной диабетической ретинопатией и другими признаками микро- и макрососудистых осложнений диагноз ДН не вызывает сомнений. Для ее выявления выполняются обязательные методы лабораторной диагностики: определение соотношения альбумин/креатинин в утренней порции мочи, общеклинический анализ мочи с оценкой содержания белка, суточная ПУ, исследование осадка мочи, определение концентрации в сыворотке крови креатинина, мочевины и калия. При необходимости выполняются ультразвуковое исследование почек и сонографическое исследование почечных артерий.

В настоящее время в клинической практике для расчета СКФ у взрослого населения используют следующие расчетные формулы: Кокрофта–Голта 1976, MDRD 1999, CKD–EPI 2011.

Общепризнанным является тот факт, что наиболее точным расчетным методом определения СКФ является формула CKD–EPI [17].

$$\text{СКФ} = 141 \times \min(\text{СКР}/k, 1)a \times \max(\text{СКР}/k, 1) - 1,209 \times 0,993 \text{ возраст} \\ [\times 1,018 \text{ для женщин}] [\times 1,159 \text{ для лиц негроидной расы}],$$

где СКР – креатинин сыворотки крови (мг/дл); k – 0,7 (для женщин) или 0,9 (для мужчин); a – коэффициент, равный –0,329 (для женщин) или –0,411 (для мужчин).

Поскольку в РФ величина креатинина измеряется в мкмоль/л, необходимо перевести ее в мг/дл, для этого значение нужно разделить на коэффициент 88,4 (т. е. 100 мкмоль/л соответствует 1,13 мг/дл).

Таблица 3
Распределение пациентов с ДН в зависимости от стадии ХБП / Distribution of patients with diabetic nephropathy according to the stage of chronic kidney disease

Стадия ХБП	Количество пациентов (n = 28)	%
1	–	0
2	9	32
3	8	29
4	7	25
5	4	14

Таблица 4
Сахароснижающие препараты, допустимые к применению на различных стадиях ХБП / Sugar-lowering drugs acceptable for use at different stages of chronic kidney disease

Препараты	Стадия ХБП	Препараты	Стадия ХБП
Метформин	C1-3a	Гозоглиптин	C1-3a
Глибенкламид	C1-2	Эвоглиптин	C1-4*
Гликлазид и гликлазид МВ	C1-4*	Эксанатид	C1-3
Глиментирид	C1-4*	Лираглутид	C1-4
Гликвидон	C1-4	Ликсисенатид	C1-3
Глипизид и глипизид ретард	C1-C4*	Дулаглутид	C1-4
Натеглинид	C1-3*	Семаглутид	C1-4
Пиоглитазон	C1-4	Акарбоза	C1-3
Росиглитазон	C1-4	Дапаглифлозин	C1-2
Ситаглипти	C1-5*	Эмпаглифлозин	C1-3a
Вилдаглипти	C1-5*	Канаглифлозин	C1-3a
Саксаглипти	C1-5*	Ипраглифлазин	C1-3
Линаглипти	C1-5	Эртуглифлозин	C1-3a
Алоглипти	C1-5*	Инсулины, включая аналоги	C1-5*

Примечание. * Начиная со стадии ХБП 3б-5 необходима коррекция дозы.

Имеется ряд ситуаций, при которых расчетные методы применять не совсем корректно. К ним относятся:

- нестандартные размеры тела (пациенты с ампутированной конечностью, бодибилдеры);
- выраженное истощение и ожирение (индекс массы тела < 15 и > 40 кг/м²);
- беременность;
- заболевания скелетной мускулатуры (миодистрофия);
- параплегии и квадриплегии;
- вегетарианская диета;
- быстрое ухудшение функции почек (острый и быстро-прогрессирующий нефритический синдромы);
- назначение нефротоксичных препаратов;
- решение вопроса о начале заместительной (диализной) почечной терапии;
- наличие почечного трансплантата.

В этих ситуациях СКФ необходимо определять с использованием клиренсовых методов (проба Реберга–Тареева).

Особенности сахароснижающей терапии при ДН

Принципы лечения ДН основаны на коррекции факторов прогрессирования ДН и ХБП с целью предупреждения развития ТПН и снижения риска ССО. Основными направлениями терапии являются компенсация нарушений углеводного, липидного, кальций-фосфорного обмена, анемии и достижение целевых значений АД.

Компенсация углеводного обмена играет ключевую роль в профилактике развития и замедлении прогрессирования ХБП у больных СД. Ряд клинических исследований показал, что строгий контроль гликемии позволяет не только предотвратить развитие ДН у лиц, не страдающих ею, но и затормозить прогрессирование этого осложнения у больных с АУ и ПУ. Это утверждение справедливо как для больных СД 1 типа (исследование DCCT), так и для больных СД 2 типа (исследование UKPDS) [11].

Прогрессирование азотемии, проявляющееся в снижении СКФ, значительно сужает спектр возможного применения пероральных сахароснижающих препаратов (табл. 4).

Клинические практические рекомендации KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes Quality Initiative – Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек) рассматривают гликемический контроль как часть мультифакторной интервенционной стратегии, направленной на контроль АД и кардиоваскулярного риска. В них определены целевые уровни HbA_{1c} у лиц с СД и ХБП с учетом имеющихся рисков. $\text{HbA}_{1c} < 7,0\% (< 53 \text{ ммоль/моль})$ рекомендован для профилактики развития и прогрессирования микроваскулярных осложнений, включая ДН. У пациентов с риском гипогликемии не рекомендуется целевой уровень $\text{HbA}_{1c} < 7,0\% (< 53 \text{ ммоль/моль})$. Для пациентов с выраженными осложнениями, сопутствующей патологией, небольшой ожидаемой продолжительностью жизни, риском гипогликемий целевое значение $\text{HbA}_{1c} < 8,0\% [9, 17]$. В последние десятилетия существенно изменились принципы назначения лекарственных препаратов, применяемых при лечении больных СД. В настоящее время основными требованиями к терапии является индивидуализированный, персонифицированный подход, обеспечивающий нефро- и ангиопротекцию, сердечно-сосудистую безопасность и строгий гликемический контроль [9].

Начало нынешнего века ознаменовалось бурным ростом числа сахароснижающих препаратов (ССП) и появлением новых классов антидиабетических лекарственных средств с принципиально новыми механизмами действия: ингибиторы дипептилпептидазы-4 (иДПП-4), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2). В завершенных крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследованиях по оценке сердечно-сосудистых рисков этих препаратов были получены убедительные данные о том, что ингибиторы НГЛТ-2 снижают смертность от всех причин в большей степени, чем арГПП-1, в то время как иДПП-4 не продемонстрировали сердечно-сосудистых преимуществ в сравнении с плацебо и уступали ингибиторам НГЛТ-2 и арГПП-1 в отношении показателя смертности. Более того, полученные результаты исследований свидетельствуют о способности ингибиторов НГЛТ-2 улучшать сердечно-сосудистый прогноз и почечные исходы у пациентов с СД 2 типа. И ингибиторы НГЛТ-2, и арГПП-1 обладают выраженным сахароснижающим эффектом, способствуя значимому улучшению гликемического контроля, благоприятно влияют на массу тела и АД, а также не ассоциируются

с повышенным риском гипогликемий. Оба класса препаратов проявляют кардио- и нефропротекторные свойства не только за счет прямого гипогликемического действия, но и благодаря многочисленным прямым и непрямым плеiotропным метаболическим и гемодинамическим эффектам [19]. Необходимо отметить, что эти качества не являются класс-эффектом. Наиболее выраженными и доказанными кардио- и нефропротективными свойствами из ингибиторов НГЛТ-2 обладает препарат эмпаглифлозин.

Результаты исследования EMPA-REG OUTCOME показали, что прием эмпаглифлозина значительно сокращал начало или прогрессирование МАУ (снижение риска на 39% и 38% соответственно). В группе приема эмпаглифлозина отмечено снижение частоты случаев удвоения уровня сывороточного креатинина на 46%, частоты начала заместительной почечной терапии – на 55% по сравнению с плацебо. Последующее наблюдение пациентов продемонстрировало долгосрочную стабилизацию почечной функции в группе приема эмпаглифлозина. При этом сходный уровень СКФ не влиял на нефропротективные эффекты терапии эмпаглифлозином [20]. В исследовании CANVAS (влияние канаглифлозина на сердечно-сосудистые исходы) показано сокращение на 27% прогрессирования АУ при назначении препарата, а также замедление снижения СКФ и уменьшение случаев смерти от почечных причин на 40% [21].

Прием препарата группы арГПП-1 лираглуттида в исследовании LEADER приводил к статистически значимому снижению комбинированного показателя частоты развития микрососудистых осложнений (отношение риска – ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,73 до 0,97; $p = 0,02$). Причем такое снижение в основном было обусловлено более низкой частотой развития нефропатии в группе лираглуттида по сравнению с группой плацебо (1,5 и 1,9 случая на 100 человеко-лет наблюдения соответственно; ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,67 до 0,92; $p = 0,003$). В исследовании SUSTAIN-6 у пациентов, получавших семаглутид, так же, как и в LEADER, был более низкий риск возникновения или прогрессирования нефропатии преимущественно за счет снижения АУ, но более высокий риск осложнений диабетической ретинопатии, чем у пациентов в группе плацебо [22].

По результатам исследований иДДП-4 показали свою безопасность в отношении ССЗ, а при оценке функции почек наблюдалось снижение АУ в течение 3–6 месяцев, тогда как СКФ оставалась стабильной в течение всего периода наблюдения [22].

Результаты проведенных исследований привели к пересмотру рекомендаций по лечению СД 2 типа и профилактике ССЗ у этой категории больных. В настоящее время как в международных, так и в отечественных клинических рекомендациях предлагается при выборе терапии у отдельных категорий больных СД 2 типа с ССЗ, ХБП наряду с метформином отдавать предпочтение арГПП-1 и ингибиторам НГЛТ-2 [9]. Важным отличием обновленных клинических рекомендаций является фокус на раннее применение ингибиторов НГЛТ-2 или арГПП-1 при лечении СД 2 типа с целью предупреждения неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов независимо от достижения гликемического контроля при терапии метформином.

Заключение

Таким образом, поражение почек при СД встречается у 6–7% пациентов, получающих лечение в специализированном нефрологическом отделении многопрофильного

стационара, однако в основном это больные с ХБП 3-5 стадии, имеющие высокие риски ССО и прогрессирования почечной недостаточности. Первые проявления ДН развиваются через 3-4 года от дебюта заболевания и достигают своего максимума через 15-20 лет. Ранняя диагностика ДН, основанная на выявлении и оценке выраженности альбуминурии и/или ПУ и динамики СКФ, является залогом эффективного лечения. Важнейшим звеном терапии больных с ДН является назначение сахароснижающих препаратов с доказанным нефропротективным эффектом. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. World Health Organization 2019. URL: <https://www.who.int/diabetes/global-report/en/>.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К., Исаков М. А., Железнякова А. В. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 года // Сахарный диабет. 2019; 2S (22): 4-61.
[Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K., Isakov M. A., Zheleznyakova A. V. Atlas of the diabetes register of the Russian Federation. Status of 2018 // Sakharnyy diabet. 2019; 2S (22): 4-61.]
3. Bommer C., Heesemann E., Sagalova V., Manne-Goehler J., Atun R., Bärnighausen T. et al. The global economic burden of diabetes in adults aged 20-79 years: a cost-of-illness study // Lancet Diabetes Endocrinol. 2017; 5: 423-430.
URL: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30097-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30097-9).
4. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment // Lancet Diabetes Endocrinol. 2014; 2: 634-647.
5. Шестакова М. В., Кошель Л. В., Вагодин В. А., Дедов И. И. Факторы риска прогрессирования диабетической нефропатии у больных с длительным течением сахарного диабета, по данным ретроспективного анализа // Тер. арх. 2006; 5: 26-28.
[Shestakova M. V., Koshel' L. V., Vagodin V. A., Dedov I. I. Risk factors for the progression of diabetic nephropathy in patients with long-term diabetes mellitus, according to a retrospective analysis // Ter. arkh. 2006; 5: 26-28.]
6. Rabcin R., Fervenza F. C. Renal Hypertrophy and Kidney Disease in Diabetes // Diabetes Metab Rev. 1996; 12: 217-241.
7. Kimmelstiel P., Wilson C. Intercapillary lesion in the glomeruli of the kidney // Am. J. Pathol. 1936; 12: 82-97.
8. Remuzzi G., Schieppati A., Ruggenenti P. Clinical practice. Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes // N. Engl. J. Med. 2002; 346 (15): 1145-1151.
9. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: клин. рек. / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова // Сахарный диабет. 9-й вып. М.: 2019. 212 с.
[Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus: wedge. rivers. / Pod red. I. I. Dedova, M. V. Shestakovoy, A. Yu. Mayorova // Sakharnyy diabet. 9-y vyp. M.: 2019. P. 212.]
10. Fioretto P., Caramori M. L., Mauer M. The kidney in diabetes: dynamic pathways of injury and repair. The Camillo Golgi lecture 2007 // Diabetologia. 2008; 51: 1347-1355.
11. Шестакова М. В., Шамхалова М. Ш., Ярек-Мартынова И. Я. и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения // Сахарный диабет. 2011; 1: 81-88.
[Shestakova M. V., Shamkhalova M. Sh., Yarek-Martynova I. Ya. i dr. Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease: Achievements, Unresolved Issues and Treatment Prospects // Sakharnyy diabet. 2011; 1: 81-88.]
12. Бобкова И. Н., Шестакова М. В., Щукина А. А. Диабетическая нефропатия – фокус на повреждение подоцитов // Нефрология. 2015; 19 (2): 33-43.
[Bobkova I. N., Shestakova M. V., Shchukina A. A. Diabetic nephropathy – focus on podocyte damage // Nefrologiya. 2015; 19 (2): 33-43.]
13. Захарына О. А., Тарасов А. А., Бабаева А. Р. Актуальные аспекты медикаментозной профилактики и лечения диабетической ангиопатии // Лекарственный вестник. 2012; 5 (45): 14-22.
[Zakhar'ina O. A., Tarasov A. A., Babayeva A. R. Actual aspects of drug prevention and treatment of diabetic angiopathy // Lekarstvennyy vestnik. 2012; 5 (45): 14-22.]
14. Шестакова М. В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений // Сахарный диабет. 2010; 3: 14-19.
[Shestakova M. V. The role of the tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications // Sakharnyy diabet. 2010; 3: 14-19.]
15. Mogensen C. E., Christensen C. K., Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy // Diabetes. 1983; 32 (2): 64-78.
16. Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия: фатальное или предотвратимое осложнение? // Рус. мед. журнал. <http://www.rmj.ru/2007/3>.
[Shestakova M. V. Diabetic nephropathy: a fatal or preventable complication? // Rus. med. zhurnal. <http://www.rmj.ru/2007/3>.]
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // Kidney Int Suppl. 2012; Issue 1: 1-126.
18. Lim S., Eckel R. H., Koh K. K. Clinical implications of current cardiovascular outcome trials with sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors // Atherosclerosis. 2018; 272: 33-40.
19. Handelsman Y. Rationale for the early use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes // Advances in Therapy. 2019; 36 (10): 2567-2586.
20. Wanner C., Inzucchi S. et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes // N. Engl J. Med. 2016; 375: 323-334.
21. Jakher H., Chang T. I., Tan M., Mahaffey K. W. Canagliflozin review – safety and efficacy profile in patients with T2DM // Diabetes Metab. Syndr. Obes. 2019; 12: 209-15.
DOI: 10.2147/DMSO.S184437.
22. Prischl F. C., Wanner C. Renal Outcomes of Antidiabetic Treatment Options for Type 2 Diabetes-A Proposed MARE Definition // Kidney Int. Rep. 2018; 3 (5): 1030-8.
DOI: 10.1016/j.ekir.2018.04.008.

DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.011

Место азитромицина в комплексной терапии COVID-19. Преимущества и эффективность применения диспергируемой формы в амбулаторных условиях

Д. С. Суханов*, **, 1, доктор медицинских наук

В. С. Марьюшкина*

Д. Ю. Азовцев**

С. В. Оковитый*, доктор медицинских наук, профессор

* ФГБОУ ВО СПбГХФУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

** СПбГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 12», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В статье рассмотрена сочетанная инфекция *SARS-CoV-2* с другими возбудителями инфекций нижних дыхательных путей. Особое внимание уделено сочетанной вирусно-бактериальной инфекции, развившейся в амбулаторных условиях. Рассмотрены патогенетические механизмы COVID-19, предрасполагающие к развитию внебольничной пневмонии и их дифференциально-диагностические критерии. Подчеркнута необходимость обоснованного назначения антибиотиков. Авторами также указано отсутствие в настоящее время в литературе точных данных о преобладающих возбудителях пневмонии при COVID-19. Проанализирован алгоритм эмпирической антибактериальной терапии внебольничных пневмоний на фоне COVID-19 в амбулаторных условиях с позиций современных методических рекомендаций с акцентом на лекарственные формы для приема внутрь. Рассмотрены показания к назначению макролидов, особенности клинического применения азитромицина с учетом его спектра действия. Показаны преимущества азитромицина в сравнении с другими макролидами (кларитромицином, джозамицином), рассмотрены его иммуномодулирующее и противовоспалительное действие, а также рассмотрены точки приложения азитромицина в терапии осложнений инфекции *SARS-CoV-2*. С позиций фармакокинетических/фармакодинамических особенностей азитромицина (в отличие от остальных макролидов) обладает зависимым от концентрации бактерицидным эффектом, а следовательно, максимальная эрадикация микроорганизмов при его введении наблюдается при концентрации, превышающей минимальную подавляющую концентрацию примерно в 10 раз, тогда как время, в течение которого сохраняется эта концентрация, менее существенно. С одной стороны, с этим связана возможность его однократного применения, а с другой – степень и скорость абсорбции в желудочно-кишечном тракте напрямую определяют концентрацию препарата в тканях, а значит, и клиническую эффективность. Оценены преимущества лекарственной формы «таблетки диспергируемые» в сравнении с традиционными лекарственными формами для приема внутрь. Проанализированы фармакокинетические преимущества диспергируемых таблеток в виде их улучшенной биодоступности, их благоприятный профиль безопасности и удобство применения у различных категорий пациентов, а также потенциально более высокая клиническая эффективность.

Ключевые слова: COVID-19, пневмония, антибактериальная терапия, азитромицин, таблетки диспергируемые.

Для цитирования: Суханов Д. С., Марьюшкина В. С., Азовцев Д. Ю., Оковитый С. В. Место азитромицина в комплексной терапии COVID-19. Преимущества и эффективность применения диспергируемой формы в амбулаторных условиях // Лечебный Врач. 2021; т. 24 (9): 59-64. DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.011

Azithromycin in the complex therapy of COVID-19. Advantages and effectiveness of the use of the dispersed form in outpatient settings

D. S. Sukhanov*, **, 1, V. S. Maryushkina*, D. Yu. Azovtsev**, S. V. Okovity*

* Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

** Tuberculosis Dispensary № 12, Saint Petersburg, Russia

Abstract. Abstract. The article considers the combined infection of *SARS-CoV-2* with other pathogens of lower respiratory tract infections. Special attention is paid to a mixed viral-bacterial infection that developed in an outpatient setting. The pathogenetic mechanisms of COVID-19 predisposing to the development of community-acquired pneumonia and their differential diagnostic criteria are considered. The necessity of reasonable prescribing of antibiotics is emphasized. The authors also point out the current lack of accurate data in the literature on the predominant pathogens of pneumonia in COVID-19. The algorithm of empirical antibacterial therapy of community-acquired pneumonia

¹Контактная информация: dmitriysukhanov@mail.ru

against the background of COVID-19 in outpatient settings is analyzed from the standpoint of modern methodological recommendations with an emphasis on dosage forms for oral administration. Indications for the appointment of macrolides, features of the clinical use of azithromycin, taking into account its spectrum of action, are considered. The advantages of azithromycin in comparison with other macrolides (clarithromycin, josamycin) are shown, its immunomodulatory and anti-inflammatory effects are considered. From the standpoint of pharmacokinetic / pharmacodynamic features, azithromycin (unlike other macrolides) has a concentration-dependent bactericidal effect, and therefore, the maximum eradication of microorganisms upon its administration is observed at a concentration that exceeds the minimum inhibitory concentration by about 10 times, while the time during which this concentration is retained, less significantly. On the one hand, this is associated with the possibility of its single use, and on the other, the degree and rate of absorption in the gastrointestinal tract directly determine the concentration of the drug in the tissues, and hence the clinical efficacy. The points of application of azithromycin in the treatment of *SARS-CoV-2* infection are considered. The advantages of the dosage form of the dispersed tablet in comparison with traditional dosage forms for oral administration are evaluated. The pharmacokinetic advantages of dispersed tablets in the form of their improved bioavailability, their favorable safety profile and ease of use in various categories of patients, as well as potentially higher clinical efficacy are analyzed.

Keywords: COVID-19, pneumonia, antibacterial therapy, azithromycin, dispersible tablets.

For citation: Sukhanov D. S., Maryushkina V. S., Azovtsev D. Yu., Okovity S. V. Azithromycin in the complex therapy of COVID-19.

Advantages and effectiveness of the use of the dispersed form in outpatient settings // Lechaschy Vrach. 2021; vol. 24 (9): 59-64.

DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.011

Клиническая картина новой коронавирусной инфекции (COVID-19) отличается вариабельностью тяжести течения от легких проявлений острой респираторной вирусной инфекции до пневмонии с острой дыхательной недостаточностью и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), сепсиса и инфекционно-токсического шока [1]. Несмотря на успехи в изучении патогенеза развития ОРДС при тяжелом течении COVID-19, определяющую тяжесть состояния, течение заболевания и прогноз, определенное практическое значение сохраняет и сочетанная этиологическая роль *SARS-CoV-2* в совокупности с другими возбудителями инфекций нижних дыхательных путей (вирусы, бактерии). Присоединение бактериальной инфекции может клинически манифестирувать как параллельно с развитием вирусной пневмонии на начальных этапах (сочетанная вирусно-бактериальная пневмония), так и в период реконвалесценции (вторичная бактериальная пневмония), дополняя морфологическую картину вирусного (преимущественно интерстициального) поражения легочной ткани появлением внутриальвеолярной экссудации [2, 3].

В настоящее время имеется ограниченное число данных о частоте сочетанного поражения легких на фоне новой коронавирусной инфекции. По разным данным частота вирусной коинфекции на фоне COVID-19 составляет от 0% до 19% [4, 5], в то же время сочетанная вирусно-бактериальная инфекция легочной ткани встречается редко, не превышая 3,5-7,7% [6-8]. Следует отметить недостаточное количество данных о доминирующих микроорганизмах, вызывающих микст-поражение.

Проявления дыхательной недостаточности легкой или умеренной степени тяжести на фоне COVID-19 обычно связаны с основным заболеванием и не требуют антибактериальной терапии в случае отсутствия лабораторного подтверждения сочетанной вирусно-бактериальной инфекции. Прогрессирование респираторной симптоматики и явлений дыхательной недостаточности в указанной группе пациентов определяется исключительно прогрессированием вирусной инфекции, требуя респираторной поддержки в отсутствие дополнительной антибиотикотерапии.

Иная ситуация возникает при ухудшении симптоматики у амбулаторного или госпитализированного пациента на фоне клинического улучшения, что ассоциируется с рентгенологическим прогрессированием и может трактоваться как вне- или внутрибольничная пневмония, которая расценивается как

вторичная бактериальная пневмония, осложняющая течение COVID-19. По данным метаанализа, проведенного Langford и соавт. (2020), включавшего 24 исследования, вторичная бактериальная инфекция регистрировалась в 14,3% случаев COVID-19, преобладая в когорте пациентов, находящихся в критическом состоянии [9]. Для подтверждения этиологической роли вторичной микрофлоры необходимо проведение идентификации возбудителя бактериологическими методами (в случае бактериальной флоры) и ПЦР (хламидийно-микоплазменная инфекция) [10].

Антибактериальная терапия показана при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции (лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, повышение уровня прокальцитонина). В то же время при отсутствии указанных признаков бактериальной пневмонии даже положительные результаты культурального исследования в сочетании с клинической картиной могут говорить о колонизации данными возбудителями верхних дыхательных путей, особенно у пациентов с недавно перенесенной пневмонией или анатомическими аномалиями дыхательных путей [11].

Вторичная бактериальная пневмония у пациентов, находящихся на инвазивной искусственной вентиляции легких, протекает аналогично госпитальной пневмонии и требует соблюдения принципов ее лечения: активного применения антибиотиков широкого спектра действия с охватом метициллинрезистентного стафилококка, неспорообразующих грамотрицательных бактерий (в частности, синегнойной палочки) и, возможно, других полирезистентных микроорганизмов [12].

Несмотря на относительно невысокую частоту встречаемости бактериальной инфекции на фоне COVID-19 (6,9% от общего числа больных), антибактериальная терапия была назначена более чем в 70% случаев, не имея на то достаточных оснований [9]. В то же время следует отметить и возможность развития внегоспитальной пневмонии (ВП) на фоне новой коронавирусной инфекции у пациентов, не имеющих потребности в госпитализации, что требует коррекции терапии пациентов указанной группы.

Зашита нижних дыхательных путей от попадания инфекции обеспечивается механическими факторами (аэродинамическая фильтрация, дихотомическое ветвление бронхов, надгортанник, мукозилиарный клиренс, а также кашлевой рефлекс), а также факторами врожденного и адаптивного иммунитета [13]. Внедрение *SARS-CoV-2* в дыхательные пути

человека вызывает подавление активности мукоцилиарного клиренса за счет ингибирования подвижности ресничек эпителия и сопровождается гибелью эпителиоцитов [14]. Вирус *SARS-CoV-2* проникает через слизистую оболочку носа, горла, бронхиального дерева и альвеол в периферическую кровь [11] с последующим поражением целевых органов – легких, органов пищеварительного тракта, сердца, почек, клетки которых экспрессируют ангиотензинпревращающий фермент 2. Однако предполагается, что основной первоначальной мишенью вируса *SARS-CoV-2* являются эпителиоциты легких. В то же время, по мнению В. А. Цинзерлинга и др. (2020), четкие данные о характере морфологических изменений при легком течении инфекции отсутствуют и, вероятно, не приводят к развитию выраженного экссудативного воспаления и катаральных явлений [15].

Основным патогенетическим механизмом инфицирования респираторных отделов легких и развития внебольничной пневмонии на фоне COVID-19 является аспирация содержимого ротоглотки. В условиях подавления мукоцилиарного клиренса под действием вируса создаются условия для интенсивного размножения и колонизации альвеол микроорганизмами, колонизирующими слизистую ротоглотки, прежде всего микрофлорой верхних дыхательных путей – *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Менее значимым путем попадания возбудителя в альвеолы является ингаляция микробного аэрозоля, содержащего облигатно патогенные микроорганизмы. Гематогенное и прямое распространение возбудителя из внелегочных очагов инфекции существенного значения не имеет.

Первоначальной тактической задачей терапии любой ВП является определение степени тяжести заболевания и выбор места лечения. Для этих целей в амбулаторных условиях наиболее удобной и простой в использовании является шкала CRB-65, предусматривающая категоричную оценку наличия нарушений сознания, частоты дыхания, артериального давления и возраста пациента [16]. С учетом оценки состояния пациента по указанной шкале терапия пневмонии может осуществляться в амбулаторных условиях или в условиях стационара.

Для лечения ВП используют антибактериальную терапию, адекватную респираторную поддержку, а также своевременное выявление и лечение декомпенсации или обострения сопутствующих заболеваний. Независимо от места проведения лечения, основным его направлением является антибактериальная терапия, назначение которой должно быть произведено в максимально короткие сроки (не более 8 часов, а в случае тяжелого течения – не более 4 часов с момента верификации диагноза). Учитывая сложности микробиологической диагностики пневмоний, к которым относятся отсутствие мокроты, трудности определения внутриклеточных возбудителей, наличие исходной колонизации дыхательных путей, возможность приема антибактериального средства до момента выявления возбудителя, длительность получения микробиологических результатов, антибактериальная терапия имеет эмпирический характер.

Следует отметить, что терапия нетяжелой ВП на фоне COVID-19, развившейся вне стационара или в первые 48 часов с момента госпитализации, соответствует таковой внебольничной пневмонии без сочетания с новой коронавирусной инфекцией [10]. В терапии нетяжелой ВП в амбулаторных условиях предпочтение отдают монотерапии с использованием пероральных антибактериальных препаратов (АБП) с высокой биодоступностью. С учетом эмпи-

рического назначения антибиотиков при этом заболевании, принципиально важным аспектом терапии нетяжелой ВП в амбулаторных условиях является выделение двух основных групп пациентов, различающихся по предполагаемой этиологии ВП и, соответственно, по тактике применения АБП. При разделении на указанные группы учитываются следующие факторы:

- прием за последние 3 мес системных АБП длительностью ≥ 2 дней;
- наличие хронических сопутствующих заболеваний, увеличивающих вероятность этиологической роли возбудителей, продуцирующих бета-лактамазы (*S. aureus*, *Enterobacteriaceae* spp., *H. influenzae*) – сахарный диабет, цирроз печени, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек, грипп, ВИЧ-инфекция.

В ряде случаев важно учитывать риск инфицирования полирезистентным *S. pneumoniae*, в частности пребывание в соответствующих регионах и наличие детей, посещающих дошкольные учреждения. Однако выделение указанной подгруппы пациентов, требующих применения высоких доз пероральных аминопенициллинов, не нашло отражения во Временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (версия 11 от 7.05.2021).

У пациентов без сопутствующих хронических заболеваний, не принимавших за последние 3 мес системные АБП ≥ 2 дней и не имеющих других факторов риска инфицирования редкими или полирезистентными возбудителями, доминирующими этиологическими факторами развития ВП являются *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Соответственно, в качестве препарата первой линии используется представитель аминопенициллинов с высокой биодоступностью – амоксициллин, сохраняющий высокую антипневмококковую активность в 96% случаев. Однако следует иметь в виду высокую активность аминопенициллинов в отношении энтерококков (прежде всего *E. faecalis*) и анаэробов, что является нежелательным в терапии внебольничной пневмонии нетяжелого течения, поскольку увеличивает частоту клинически значимых расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (более 20%) и может негативно сказаться на приверженности лечению пациентов [17].

В качестве препаратов 2-й линии рассматриваются макролиды (джозамицин, кларитромицин и представитель азалидов – азитромицин). В контексте современных клинических рекомендаций представители данной группы препаратов показаны при плохой переносимости амоксициллина, а также аллергических реакциях на бета-лактамные антибиотики в анамнезе. Макролиды являются препаратами выбора при наличии клинико-эпидемиологических данных, свидетельствующих о ВП, вызванной внутриклеточными возбудителями (*M. pneumoniae* или *C. pneumoniae*), ввиду отсутствия активности любых представителей класса бета-лактамов в отношении указанных патогенов. Кроме того, добавление макролидов к бета-лактамным антибиотикам при стартовой терапии нетяжелой ВП у госпитализированных пациентов улучшает прогноз и снижает длительность пребывания в стационаре, делая оправданной в данной ситуации комбинированную антибактериальную терапию. Следует отметить меньшую частоту побочных реакций со стороны ЖКТ на фоне применения макролидов в сравнении с пероральными аминопенициллином (5% у азитромицина vs более 20% у амоксициллина), что позволяет считать их одними из наиболее безопасных АБП.

При внутригрупповом сравнении препаратов следует отметить более высокую активность кларитромицина и особенно азитромицина в отношении *H. influenzae*, которая занимает второе место по частоте возбудителей ВП и устойчивость которой к амоксициллину в РФ превышает 10% [13]. Следует подчеркнуть практически полное отсутствие описанных резистентных к азитромицину штаммов в РФ, а также высокую активность препарата в отношении *M. catarrhalis*, вызывающей ВП у больных обструктивными заболеваниями легких. Следует также учитывать, что кларитромицин рекомендован Маастрихтским соглашением в схемах эрадикации *H. pylori*, что, при широком его использовании, будет способствовать росту частоты неудач эрадикационной терапии и делает неоправданным его широкое применение в лечении инфекций нижних дыхательных путей. Дополнительными преимуществами азитромицина являются возможность приема 1 раз в сутки и длительный постантбиотический эффект, связанный с сохранением терапевтических концентраций препарата в тканях до 7 сут после прекращения приема, что обосновывает терапию короткими курсами.

Определенные преимущества в лечении ВП имеет и 16-членный макролид джозамицин, имеющий крупные размеры молекулы, что ограничивает активное выведение препарата из бактериальной клетки *S. pneumoniae*, препятствуя формированию резистентности к препаратуре по указанному механизму. В то же время существенным механизмом резистентности к макролидам остается модификация мишени, т. е. метилирование аденина в 23S-РНК рибосомальной 50S-субъединицы, которое не зависит от размера молекулы [18]. Недостатками джозамицина являются относительно высокая цена и необходимость двух- или трехкратного приема в течение суток. Вышесказанное свидетельствует об отсутствии видимых преимуществ джозамицина в сравнении с азитромицином.

Дополнительно следует отметить и неантибактериальные иммуномодулирующие эффекты макролидов и, в частности, азитромицина [19]. Активируя бактерицидные свойства нейтрофилов и макрофагов на начальных этапах патологического процесса, на этапах разрешения воспаления азитромицин способствует апоптозу нейтрофилов, препятствуя выбросу медиаторов воспаления, вторичной альтерации тканей и хронизации процесса, а также подавлению так называемого окислительного «взрыва», в результате чего уменьшается образование высокоактивных соединений кислорода, в первую очередь оксида азота, которые также способны повреждать клетки и ткани.

Следует отметить, что макролиды ингибируют как синтез, так и секрецию провоспалительных цитокинов – интерлейкинов-1, 6, 8, фактора некроза опухоли альфа, а также усиливают секрецию противовоспалительных цитокинов (интерлейкины-2, 4, 10) [20]. Азитромицин, в отличие от ряда других макролидов, например кларитромицина, уже на раннем этапе способен подавлять продукцию интерлейкина-8, трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов и моноцитов [21]. Кроме того, в литературе активно обсуждались стимуляция альвеолярных макрофагов азитромицином и повышение резистентности эпителиальных клеток дыхательных путей, что ускоряет разрешение воспаления [22].

Помимо рекомендованного применения азитромицина в терапии внебольничной пневмонии, осложнившей течение новой коронавирусной инфекции (по данным последней версии Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной

инфекции (версия 11 от 7.05.2021)), в обзоре D. Echeverría-Esna et al (2021) описываются 7 возможных точек приложения препарата и при неосложненной COVID-19 [23]. Среди возможных механизмов его действия, включающего противовирусную и противовоспалительную активность, описываются нарушение связывания и эндоцитоза *SARS-CoV-2* с рецептором ангиотензинпревращающего фермента, снижение активности CD4+ Т-лимфоцитов и подавление продукции провоспалительных цитокинов, снижение пролиферации фибробластов и подавление синтеза коллагена, а также стабилизация трансэпителиального барьера клеток респираторного эпителия и улучшение мукоцилиарного клиренса [23, 24]. Подчеркивается, что применение азитромицина при COVID-19 представляется перспективным, однако имеется недостаточно данных о его изолированной эффективности.

На фармацевтическом рынке РФ присутствуют как пероральные (таблетки, супензия, капсулы, таблетки диспергируемые), так и парентеральные (лиофилизат для приготовления раствора для инфузий) лекарственные формы препарата азитромицина для системного применения.

Для лечения инфекций в амбулаторной практике основным способом введения препаратов остается пероральный. Следует отметить отсутствие видимых преимуществ парентерального применения АБП в лечении нетяжелых инфекций, что было показано на примере бета-лактамных антибиотиков [25]. Внутривенное введение препаратов, в том числе и азитромицина, показано только при тяжелой пневмонии при развитии централизации кровообращения и выраженным нарушении процессов всасывания в ЖКТ.

Одним из существенных требований к пероральным лекарственным формам является высокая биодоступность [26]. В частности, при сравнении ампициллина и амоксициллина, имеющих одинаковый спектр антибактериальной активности, первый не подходит для перорального применения ввиду низкой биодоступности, что снижает концентрацию препарата в системном кровотоке, параллельно увеличивая степень его негативного воздействия на нормальную микрофлору ЖКТ.

Одним из путей повышения биодоступности при пероральном введении препаратов, в частности азитромицина, является их применение в форме таблеток, диспергируемых в соответствующем растворителе с образованием перед применением супензии, т. е. таблеток диспергируемых. Данная лекарственная форма обеспечивает равномерную дисперсию частиц действующего вещества, отличаясь от супензий, применение которых у взрослых ограничивает необходимость соблюдения оптимального соотношения «антибиотик/стабилизатор», что не позволяет создать супензию с высокой концентрацией активного вещества [27]. Таблетки диспергируемые производятся по технологии прессования с применением гранулирования, что, в отличие от традиционных пероральных лекарственных форм, обеспечивает большую равномерность дозирования и, как следствие, предсказуемость фармакокинетики. Указанная лекарственная форма в течение короткого времени образует в водной среде дисперсную взвесь частиц (супензию) с быстрым и равномерным высвобождением действующего вещества. Следует отметить, что диспергируемые таблетки в целом имеют более стабильную кинетику растворения и меньшую зависимость от pH среды в сравнении с традиционными формами [27].

Основные преимущества диспергируемых таблеток были показаны на примере бета-лактамных антибиотиков

и тетрацикличес, однако являются справедливыми и для других лекарственных препаратов, выпускаемых в аналогичной лекарственной форме [27, 28].

Среди преимуществ таблеток диспергируемых отмечена улучшенная биодоступность, связанная с увеличением абсорбции препарата в тонкой кишке, которая сочеталась с улучшенной переносимостью. Несмотря на то, что в отличие от бета-лактамных антибиотиков макролиды неактивны в отношении большинства грамотрицательных бактерий, представители которых входят в состав нормальной микрофлоры кишечника, они могут вызывать расстройства со стороны ЖКТ, обусловленные прямой стимуляцией моторики через мотилиновые рецепторы (мотилинподобное действие) [18]. По-видимому, при уменьшении времени пребывания препарата в кишечнике и увеличении степени его абсорбции с уменьшением остаточных количеств, возможность возникновения указанного побочного эффекта будет уменьшаться.

С позиций фармакокинетических/фармакодинамических особенностей азитромицина (в отличие от остальных макролидов) обладает зависимым от концентрации бактерицидным эффектом, а следовательно, максимальная эрадикация микроорганизмов при его введении наблюдается при концентрации, превышающей минимальную подавляющую концентрацию примерно в 10 раз, тогда как время, в течение которого сохраняется эта концентрация, менее существенно. С одной стороны, с этим связана возможность его однократного применения, а с другой – степень и скорость абсорбции в ЖКТ напрямую определяют концентрацию препарата в тканях, а значит, и клиническую эффективность. Исходя из этого, применение азитромицина в форме диспергируемых таблеток может оказаться более клинически эффективным в сравнении с таблетками, покрытыми оболочкой.

Азитромицин в форме диспергируемых таблеток представлен, в частности, российским лекарственным препаратом Азитромицин Экспресс в рамках линейки антибиотиков «Экспресс», которая включает в себя также препараты Амоксициллин Экспресс, Амоксициллин + Клавулановая кислота Экспресс, Доксициклин Экспресс и Цефаксим Экспресс.

Нельзя не отметить удобство применения лекарственной формы в виде диспергируемых таблеток, что связано с возможностью диспергирования таблетки в растворителе с приготовлением суспензии и отсутствием необходимости проглатывания таблетки целиком [29]. Это актуально при крупном размере таблетки, в детском возрасте, а также при наличии у пациента дисфагии той или иной степени выраженности. Следует отметить, что использование лекарственного препарата в форме суспензии неизбежно увеличивает риск ошибок дозирования [27]. Это, с одной стороны, может привести к недостаточной эффективности препарата в связи с уменьшением его концентрации в легочной ткани, а с другой – увеличить риск неблагоприятных побочных реакций со стороны ЖКТ. Применение таблеток диспергируемых позволяет исключить возможность этих ошибок в связи с тем, что одна доза суспензии полностью представлена в одной диспергируемой таблетке.

Следует также учитывать, что применение пероральной лекарственной формы азитромицина в форме таблетки диспергируемой рекомендуется при лечении нетяжелой ВП у госпитализированных пациентов в случае, если госпитализация произошла по немедицинским показаниям (например, невозможность обеспечить адекватное лечение амбулаторно).

С позиций рациональной антибиотикотерапии важно отметить недопустимость использования фторхинолонов на амбулаторном этапе в качестве препаратов 1-й линии лечения ВП. Это связано как с ростом резистентности к ним возбудителей, так и с неблагоприятным профилем безопасности этих препаратов, что требует тщательного мониторинга неблагоприятных побочных эффектов. В частности, по данным С.Н. Козлова и др. (2016) резистентность *S. pneumoniae* к левофлоксацину составила примерно 16% с тенденцией к дальнейшему росту [30]. При этом проявления кардио-, нейро- и артритоксичности должны ограничивать их амбулаторное применение [26]. Следует также отметить востребованность «респираторных» фторхинолонов в терапии туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя с неуклонным ростом резистентности к ним, что делает необходимым держать эти препараты в резерве (2-я и 3-я линия терапии), по возможности не применяя на амбулаторном этапе лечения.

В заключение следует подчеркнуть возможность развития ВП в условиях высокой заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), требующих обязательного назначения эмпирической антибактериальной терапии. Одним из стартовых препаратов терапии ВП в амбулаторных условиях является азитромицин, проявляющий высокую антибактериальную активность в отношении актуальных возбудителей, включая внутриклеточные патогены, а также воздействующий на ряд звеньев патогенеза патологического процесса, вызванного самим коронавирусом. Оптимальной лекарственной формой азитромицина являются диспергируемые таблетки, имеющие преимущества фармакокинетики, удобство применения и, вероятно, более высокую клиническую эффективность. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Никифоров В. В., Суранова Т. Г., Чернобровкина Т. Я., Янковская Я. Д., Бурова С. В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты // Архив внутренней медицины. 2020; № 2: 87-93.
[Nikiforov V. V., Suranova T. G., Chernobrovkina T. Ya., Yankovskaya Ya. D., Burova S. V. New coronavirus infection (COVID-19): clinical and epidemiological aspects // Arkhiv' vnutrenney meditsiny. 2020; № 2: 87-93.]
2. Van der Sluis K. F., van der Poll T., Lutter R., Juffermans N. P., Schultz M. J. Bench-to-bedside review: bacterial pneumonia with influenza – pathogenesis and clinical implications // Crit. Care. 2010; 14 (2): 219.
3. Wu C. P., Adhi F., Highland K. Recognition and management of respiratory co-infection and secondary bacterial pneumonia in patients with COVID-19 // Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2020; 87 (11): 659-663.
4. Ding Q., Lu P., Fan Y., Xia Y., Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients coinfected with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China // J. Med. Virol. 2020; 92 (9): 1549-1555.
5. Pongpirul W. A., Mott J. A., Woodring J. V., Uyeki T. M., MacArthur J. R., Vachiraphan A., Suwanvattana P., Uttayamakul S., Chunsuttiwat S., Choipitayasunondh T., Pongpirul K., Prasithsirikul W. Clinical characteristics of patients hospitalized with coronavirus disease, Thailand // Emerg. Infect. Dis. 2020; 26 (7): 1580-1585.
6. Arentz M., Yim E., Klaff L., Lokhandwala S., Riedo F. X., Chong M., Lee M. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State // JAMA. 2020; 323 (16): 1612-1614.

7. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // Lancet. 2020; 395 (10223): 507-513.
8. Zhang G., Hu C., Luo L., Fang F., Chen Y., Li J., Peng Z., Pan H. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China // J. Clin. Virol. 2020; 127: 104364.
9. Langford B. J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., MacFadden D. R., Soucy J. R., Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis // Clin. Microbiol. Infect. 2020; 26 (12): 1622-1629.
10. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 от 07.05.2021. М. 225 с. [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Versiya 11 ot 07.05.2021. M. P. 225.]
11. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., Zhao X., Huang B., Shi W., Lu R., Niu P., Zhan F., Ma X., Wang D., Xu W., Wu G., Gao G.F., Tan W. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 // N Engl. J. Med. 2020; 382 (8): С. 727-733.
12. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации / Под ред. акад. РАН Б. Р. Гельфанда; отв. ред. к.м.н., доцент Д. Н. Проценко, к.м.н., доцент Б. З. Белоцерковский: 2-е изд., перераб. И доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. 176 с. [Nosocomial pneumonia in adults: Russian national guidelines / Pod red. akad. RAN B.R. Gel'fanda; otv. red. k.m.n., dotsent D. N. Protsenko, k.m.n., dotsent B. Z. Belotserkovskiy: 2-ye izd., perab. I dop. M.: OOO «Izdatel'stvo «Medsitsinskoye informatsionnoye agentstvo», 2016. P. 176.]
13. Синопальников А. И., Фесенко О. В. Внебольничная пневмония. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 112 с. [Sinopal'nikov A. I., Fesenko O. V. Vnebol'nichnaya pnevmoniya. M.: GEOTAR-Media, 2017. p 112]
14. Абатуров А. Е., Агафонова Е. А., Кривуша Е. Л., Никулина А. А. Патогенез COVID-19 // Zdorov'erebenka. 2020; 15 (2): 133-144. [Abaturov A. Ye., Agafonova Ye. A., Krivusha Ye. L., Nikulina A. A. Pathogenesis of COVID-19 // Zdorov'erebenka. 2020; 15 (2): 133-144]
15. Цинзерлинг В. А., Ващукова М. А., Васильева М. В., Исаков А. Н., Луговская Н. А., Наркевич Т. А., Суханова Ю. В., Семенова Н. Ю., Гусев Д. А. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Журнал инфектологии. 2020; 12 (2): 5-11. [Tsinzerling V. A., Vashukova M. A., Vasil'yeva M. V., Isakov A. N., Lugovskaya N. A., Narkevich T. A., Sukhanova Yu. V., Semenova N. Yu., Gusev D. A Questions of the pathomorphogenesis of a new coronavirus infection (COVID-19) // Zhurnal infektologii. 2020; 12 (2): 5-11.]
16. Титова О. Н., Кузубова Н. А., Волчков В. А., Козырев А. Г. Внебольничная пневмония в амбулаторной практике / Методические рекомендации для врачей-терапевтов (врачей общей практики). СПб: ООО «Печатный элемент», 2018. 20 с. [Titova O. N., Kuzubova N. A., Volchkov V. A., Kozyr'ev A. G. Community-acquired pneumonia in outpatient practice / Metodicheskiye rekomendatsii dlya vrachey-terapevtov (vrachey obshchey praktiki). SPb, OOO «Pechatnyy element», 2018. P. 20]
17. Белобородова Н. В., Черненькая Т. В., Богданов М. Б. Алгоритмы антибиотикотерапии в эпоху антибиотикорезистентности: изд. 3-е, перераб. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2019. 360 с. [Beloborodova N. V., Chernen'kaya T. V., Bogdanov M. B. Algorithms of antibiotic therapy in the era of antibiotic resistance: ed. 3rd, rev. and add. M.: OOO «Medsitsinskoye informatsionnoye agentstvo». 2019. P. 360.]
18. Kucers' the use of antibiotics : a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic and antiviral drugs / [edited by] M. Lindsay Grayson, Sara E. Cosgrove, Suzanne M. Crowe, William Hope, James S. McCarthy, John Mills, Johan W. Mouton and David L. Paterson. Seventh edition. – 2018. Taylor & Francis Group. 4891 p.
19. Беловол А. Л. Клиническое значение фармакологических эффектов азитромицина // Ліки України. 2008; № 5: 34-39. [Belovol A. L. Clinical significance of the pharmacological effects of azithromycin // Liki Ukrainy. 2008; № 5: 34-39.]
20. Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells. Chest. 2004; 125 (2 Suppl): 41S-51S.
21. Uriate S. M., Molestina R. E., Miller R. D., Bernabo J., Farinati A., Eiguchi K., Ramirez J. A., Summersgill J. T. Effect of macrolide antibiotics on human endothelial cells activated by Chlamydia pneumoniae infection and tumor necrosis factor-alfa // J. Infect. Dis. 2002; 185: 1631-1636.
22. Asgrimsson V., Gudjonsson T., Gudmundsson G. H., Baldursson O. Novel effects of azithromycin on tight junction proteins in human airway epithelia // Antimicrob. Agents Chem. 2006; 50 (5): 1805-1812.
23. Echeverría-Esnal D., Martin-Oniyuelo C., Navarrete-Rouco M. E., De-Antonio Cuscó M., Ferrández O., Horcajada J. P., Grau S. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review // Expert Rev Anti Infect Ther. 2021; 19 (2): 147-163.
24. Sultana J., Cutroneo P.M., Crisafulli S., Puglisi G., Caramori G., Trifirò G. Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines // Drug Saf. 2020; 43 (8): 691-698.
25. Wang C. Y., Lu C. Y., Hsieh Y. C., Lee C. Y., Huang L. M. Intramuscular ceftriaxone in comparison with oral amoxicillin-clavulanate for the treatment of acute otitis media in infants and children // J. Microbiol. Immunol. Infect. 2004; 37 (1): 57-62.
26. Стратегия и тактика рационального применения antimикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации / Под ред. С. В. Яковлева, С. В. Сидоренко, В. В. Рафальского, Т. В. Спичак. М.: Издательство «Пре100Принт», 2016. 144 с. [Strategy and tactics of the rational use of antimicrobial agents in outpatient practice: Eurasian clinical guidelines / Pod red. S. V. Yakovleva, S. V. Sidorenko, V. V. Rafal'skogo, T. V. Spichak. M.: Izdatel'stvo «Pre100Print», 2016. P. 144.]
27. Зырянов С. К., Байбулатова Е. А. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии // Антибиотики и химиотерапия. 2019; 64 (3-4): 81-91. [Zyryanov S. K., Baybulatova Ye. A. Use of new dosage forms of antibiotics as a way to increase the effectiveness and safety of antibiotic therapy // Antibiotiki i khimioterapiya. 2019; 64 (3-4): 81-91.]
28. Ушакова Е. А. Значение лекарственных форм для рациональной антибиотикотерапии. Лекарственная форма солютаб // Врач. 2007; № 3: 63-66. [Ushkalova Ye. A. The value of dosage forms for rational antibiotic therapy // Lekarstvennaya forma solyutab. Vrach. 2007; № 3: 63-66.]
29. Таточенко В. К. Антибиотики в лекарственной форме Солютаб // Фармактика. 2010; № 14: 46-50. [Tatochenko V. K. Antibiotics in the dosage form Solutab // Farmakтика. 2010; № 14: 46-50.]
30. Козлов С. Н., Козлов Р. С. Современная antimикробная химиотерапия: Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. [Kozlov S. N., Kozlov R. S. Modern antimicrobial chemotherapy: A guide for physicians. 3rd ed., Rev. and add. M.: OOO «Medsitsinskoye informatsionnoye agentstvo», 2017. P. 400.]

ПОКАЗАНИЯ^{1*}:

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

- инфекции верхних дыхательных путей
- инфекции ЛОР-органов
- инфекции нижних дыхательных путей
- инфекции мочеполовых путей, вызванные *Chlamydia trachomatis* (уретрит, цервицит)
- инфекции кожи и мягких тканей
- начальная стадия болезни Лайма (боррелиоз) - мигрирующая эритема (*erythema migrans*)

Способ применения^{1*}



Таблетку проглатывают
целиком, запивая
стаканом воды

Растворить таблетку
в воде, минимум 50 мл

Тщательно размешать
перед употреблением

Необходимо принять сразу
после приготовления



*Полная информация о показаниях, противопоказаниях и способе применения содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Инструкция по медицинскому применению Азитромицин ЭКСПРЕСС от 17.11.2020.

2. С.В. Яковлев, Е.В. Довгань «Аспекты эффективности антибиотиков» - Справочник поликлинического врача №6 2014.

АЗИТРОМИЦИН ЭКСПРЕСС

ФОРМА ДИСПЕРГИРУЕМЫХ ТАБЛЕТОК:



УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ

- Может назначаться людям с затрудненным глотанием
- Приятный фруктовый вкус и аромат¹



БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

- Минимальное воздействие на микрофлору кишечника²

АНТИБИОТИКИ ЛИНЕЙКИ ЭКСПРЕСС:



РЕЦЕПТУРНЫЙ ПРЕПАРАТ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ДОПУСКАЕТСЯ СТРОГО ПО НАЗНАЧЕНИЮ
СПЕЦИАЛИСТА. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

Тракционная механотерапия на аппаратах ORMED. Решение проблемы боли в спине

По статистике, почти 90% населения страны знакомы с проблемой боли в спине. Из них менее половины обращаются за врачебной помощью. Остальные не верят, что с болезнью можно справиться.

Более 30 лет «НВП «Орбита» производит высокотехнологичные автоматизированные комплексы ORMED для дозированного вытяжения и вибрационного массажа костно-мышечной системы позвоночника. Вытяжения позвоночника подразделяются на: «сухое» (может осуществляться с помощью аппаратов **ORMED-профессионал**, **ORMED-тракцион**) и подводное (может осуществляться в ваннах подводного вытяжения Акватракцион); горизонтальное, а также вытяжение на наклонной плоскости; шейное, грудное, поясничное. Зависимо от ритма воздействия: непрерывные (постоянные) и прерывистые, интермиттирующие (циклические) тракции (с помощью различных аппаратов ORMED возможны все виды указанных тракций).

С помощью декомпрессионного аппарата возможно проведение тракционной терапии, которая сегодня является патогенетически обоснованным методом лечения различных дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника. Дозированное по силе и по времени натяжения и ослабления вытяжение (тракция) позвоночника – высокоэффективный метод лечения, оказывающий как немедленное обезболивающее, так и профилактическое действие на длительный срок. Основной механизм действия вытяжения заключается в декомпрессии анатомических структур позвоночного столба. Опыт использования этого метода подтверждает его высокую эффективность, а тенденции развития медицинских технологий указывают на перспективность широкого внедрения в лечебную практику методов и режимов вытяжения позвоночника, проводимых на аппаратах серии **ORMED-профессионал**, **ORMED-тракцион** и **Акватракцион**.

Главными действующими факторами комплекса являются дозированное осевое вытяжение и локально-вибрационное механическое паравертельбральное воздействие на позвоночник и околопозвоночные мышцы и связки, которые поочередно сжимаются или растягиваются. Кратковременное и многократное воздействие на поперечный отросток позвонков возвращает их в нормальное физиологическое положение. Дополнительный лечебный эффект достигается и за счет собственной вибрации роликов, которая заставляет массируемый участок спины колебаться по более сложной траектории. Исчезают ущемления нервных окончаний, снижается мышечный спазм, восстанавливается нормальная подвижность позвонков, улучшается проводимость нервных импульсов к внутренним органам и тканям, а значит, уходит и боль. Лечение на аппаратах ORMED позволяет избежать хирургической операции больным с диагнозом «межпозвонковая грыжа». Под воздействием аппарата мышцы расслабляются, прекращается сжатие межпозвонкового диска, и он, как пружина, восстанавливает свою форму. Одновременно прекращается сжатие нервов и вен сегмента, улучшается венозный отток, нервные клетки сегмента восстанавливают свою функцию, исчезают функциональные блокады в межпозвонковых суставах, происходит репозиция и самокоррекция позвонков. Кроме того, происходит увеличение высоты межпозвонков диска, снижение внутридискового дав-

ления (декомпрессия), что создает возможность вправления выпавшей грыжи межпозвонкового диска, а также условия, способствующие самовправлению и устранению симптомов.

Используются возможности ORMED и в профилактике ишемического инсульта, так как в результате восстановления проводимости нервных импульсов к внутренним органам и тканям обеспечивается нормальное кровообращение в стволе головного мозга и снимается нервно-мышечное напряжение.

ORMED-тракцион – это многофункциональное, высокотехнологичное, тракционное оборудование для вытяжения позвоночника и мануальной терапии. Тракционный аппарат очень удобен, многофункционален и имеет высокотехнологичную систему управления. Встроенный процессор управляет режимом вытяжения по заданной программе. Ход процедуры контролируется на графике в реальном времени на сенсорном ЖК-мониторе. Наличие сенсорного программного управления позволяет проводить тракцию: позиционно и векторно, более эффективно и безопасно.

Рычаги вытяжения позволяют проводить вытяжение под различными углами как по вертикали, так и по горизонтали. Для удобства работы врача на пульте управления аппаратов установлен сенсорный жидкокристаллический дисплей, отображающий проводимую процедуру на графике вытяжения в реальном времени, а также возможность сохранения последней из проведенных на аппарате процедур, с последующей распечаткой отчета.

ORMED-тракцион позволяет проводить специальные манипуляции, включая продольные, боковые и ротационные движения в тазовой области, вращательные движения в грудном отделе позвоночника, необходимые для проведения массажных и мануальных процедур на любых участках его тела.

Все большую популярность в лечении позвоночника приобретает в последнее время метод подводного вытяжения (тракции) позвоночника. Его успех объясняется тем, что в теплой воде под действием небольшой нагрузки на позвоночник происходит полное расслабление мышц, рефлекторно улучшается кровообращение, а значит, и трофика органов и систем. В результате уменьшения гравитационной нагрузки на опорно-двигательный аппарат пациента растягивание околопозвоночных эластичных тканей и связок происходит более физиологично и безопасно.

При подводном вытяжении позвоночника паравертельбрально растягиваются околопозвоночные глубокие мышцы и связки, создается отрицательное давление и происходит декомпрессия диска. Под воздействием теплой воды растяжение происходит с наименьшими усилиями. Сочетанное воздействие на позвоночник пациента теплой воды ванны, тракции и гидромассажа одновременно, в процессе одной процедуры, наиболее физиологично, дозируемо по степени нагрузки и более безопасно. Такую процедуру вытяжения удобно проводить в автоматизированном комплексе для горизонтального подводного вытяжения и гидроаэромассажа позвоночника, со встроенным механизмом подъема пациента **Акватракцион**.

Многофункциональная тракционная система для мануальной терапии «ОРМЕД - тракцион»

ТРАКЦИОННОЕ УСТРОЙСТВО ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, СОЧЕТАЮЩИХ ТРАКЦИОННУЮ, МАНУАЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ И МЕДИЦИНСКИЙ МАССАЖ.



Шейное вытяжение



Вытяжение суставов

Преимущества:

- ВСТРОЕННЫЕ МЕХАНИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОННЫЕ ЗАЩИТЫ препятствуют перегрузкам, тем самым обеспечивая безопасное вытяжение;
- СЕНСОРНЫЙ ЖК-ПУЛЬТ УПРАВЛЕНИЯ позволяет задать все параметры процедуры: нагрузку, время, режим, вид тракции, скорость нарастания нагрузки, скорость ее снижения, время отдыха. Все это можно визуально контролировать на графике вытяжения в реальном времени в процессе проведения процедуры и менять параметры в любой момент;
- ПОЛНОСТЬЮ КОМПЛЕКТУЕТСЯ всем необходимым для проведения процедуры проведения вытяжения: пояса грудной и тазовый (в 2-х размерах: большой и малый), ремни для суставов, подколенник съемный, рычаг вытяжения шеи съемный, кнопка аварийная, подголовник;
- ИНФРАКРАСНЫЙ ОБОГРЕВ способствует активному кровоснабжению органов, расположенных над ними, а также расслаблению спазмированных мышц.

Режимы вытяжения:

- Постоянное (непрерывное) вытяжение с применением постоянного дозируемого усилия в непрерывном интервале времени.

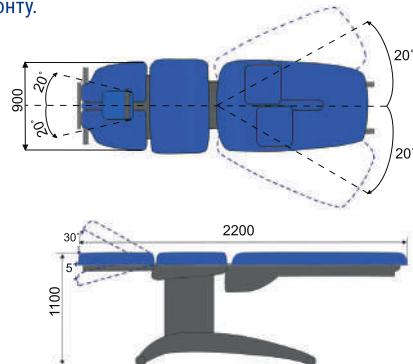


- Переменное вытяжение - в течении коротких интервалов времени дозированное усилие увеличивается или уменьшается.



- **Дифференцированное позиционное вытяжение** во фронтальной плоскости достигается за счет разности длин тяговых ремней. При этом длина ремня на больной стороне больше, чем на здоровой.

- **Векторное шейное вытяжение** в сагittalной плоскости спереди и сзади достигается путем изменения угла тракции по отношению к горизонту.



Приглашаем на обучение врачей и средний медицинский персонал по программе: «Работа на аппаратах серии «ORMED». Заявки на обучение присылайте на e-mail: ormed@ormed.ru

8-800-700-86-96

ormed@ormed.ru

Россия, 450095, РБ, г. Уфа, ул. Центральная 53/3

www.ormed.ru

vk.com/ormedtm

ormedorbita



Современные возможности терапии больных атопическим дерматитом ингибиторами Янус-киназы

Н. В. Зильберберг, доктор медицинских наук, профессор

М. М. Кохан, доктор медицинских наук, профессор

Ю. В. Кениксфест¹, доктор медицинских наук, профессор

ГБУ СО УрНИИДВиИ, Екатеринбург, Россия

Резюме. Атопический дерматит – широко распространенный хронический дерматоз мультифакториальной природы с превалирующей долей генетического компонента и сложным патогенезом. В патогенезе атопического дерматита важную роль играет наследственная детерминированность, приводящая к нарушению состояния кожного барьера, дефектам иммунной системы (стимуляция Th2-клеток с последующей гиперпродукцией IgE); гиперчувствительность к аллергенам и неспецифическим раздражителям, колонизации кожи и слизистых патогенными микроорганизмами, а также дисбаланс вегетативной нервной системы с повышением продукции медиаторов воспаления. К генетическим факторам развития атопического дерматита относят наличие мутации гена филаггрина, приводящей к нарушению функции эпидермального барьера при атопическом дерматите, а также семейный анамнез атопического дерматита и других атопических заболеваний. С дефектами иммунной системы связано развитие воспалительной реакции в коже с участием Т-лимфоцитов. В острую фазу заболевания преобладает Th2-ответ, когда происходит стимуляция Th2-клеток с последующей гиперпродукцией специфических IgE; в хроническую – происходит переключение с Th2- на Th1-иммунный ответ. В патофизиологические механизмы атопического дерматита вовлечены ряд интерлейкинов и ИФН- γ , которым для передачи сигнала требуется участие внутриклеточной сигнальной системы JAK/STAT, в том числе Янус-киназы 1-го типа. Заболевание развивается обычно в первые 2 года жизни и в 2/3 случаев сохраняется во взрослом возрасте, при этом 45% всех случаев начинала заболевания приходится на первые 6 месяцев жизни: в 60% случаев заболевание развивается в течение первого года жизни и в 85% случаев в возрасте до 5 лет. В зрелом возрасте кожный процесс сохраняется у 38-42% больных. С течением времени подходы к терапии дерматоза претерпевали значительные изменения. В настоящей статье приведен актуальный обзор результатов клинических исследований препарата упадацитиниб в лечении больных атопическим дерматитом взрослых и подростков.

Ключевые слова: атопический дерматит, системная терапия, ингибитор Янус-киназы, результаты исследований.

Для цитирования: Зильберберг Н. В., Кохан М. М., Кениксфест Ю. В. Современные возможности терапии больных атопическим дерматитом ингибиторами Янус-киназы // Лечебный Врач. 2021; 9 (24): 68-71. DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.012

New possibilities of the therapy of patients with atopic dermatitis with Janus kinaseinhibitors

N. V. Zilberberg, M. M. Kokhan, Yu. V. Keniksfest¹

Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology, Ekaterinburg, Russia

Abstract. Atopic dermatitis is a common chronic dermatosis of multifactorial nature with prevalence of genetic component and complex pathogenesis. In the pathogenesis of atopic dermatitis, an important role is played by hereditary determinism, leading to a violation of the state of the skin barrier, defects of the immune system (stimulation of Th2 cells with subsequent overproduction of IgE); hypersensitivity to allergens and non-specific irritants, colonization of the skin and mucous membranes by pathogenic microorganisms, as well as an imbalance of the autonomic nervous system with an increase in the production of inflammatory mediators. The genetic factors for the development of atopic dermatitis include the presence of a mutation in the filaggrin gene, leading to dysfunction of the epidermal barrier in atopic dermatitis, as well as a family history of atopic dermatitis and other atopic diseases. The development of an inflammatory reaction in the skin with the participation of T-lymphocytes is associated with defects in the immune system. In the acute phase of the disease, the Th2 response predominates, when Th2 cells are stimulated with subsequent overproduction of specific IgE; in chronic – there is a switch from Th2- to Th1-immune response. A number of interleukins and IFN- γ , which require the participation of the JAK/STAT signaling system, including Janus kinase, are involved in the pathophysiological mechanisms of atopic dermatitis. The disease usually develops in the first 2 years of life, and in 2/3 of cases persists into adulthood, while 45% of all cases of onset of the disease occur in the first 6 months of life: in 60% of cases, the disease develops during the first year of life and in 85% cases under the age of 5 years. In adulthood, the skin process persists in 38-42% of patients. Over time, approaches to the treatment of the dermatosis have undergone significant changes. This article provides an up-to-date review of the results of clinical trials of the drug upadacitinib in the treatment of atopic dermatitis.

¹Контактная информация: keniksfest@mail.ru

Keywords: atopic dermatitis, systemic therapy, Janus kinase inhibitor, research results.

For citation: Zilberberg N. V., Kokhan M. M., Keniksfest Y. V. New possibilities of the therapy of patients with atopic dermatitis with Janus kinase inhibitors // Lechaschy Vrach. 2021; 9 (24): 68-71. DOI: 10.51793/OS.2021.24.9.012

Aтопический дерматит (АтД) – мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1].

АтД – одно из наиболее распространенных заболеваний (от 20% до 40% в структуре кожных болезней), встречающееся во всех странах, у лиц обоего пола и в разных возрастных группах. Распространенность АтД среди детского населения составляет до 20%, среди взрослого населения – 2-8% [1]. По данным Федерального статистического наблюдения в 2018 г. в Российской Федерации заболеваемость АтД составила 188,2 случая, а распространенность – 426,3 случая на 100 000 всего населения. Среди детей в возрасте от 0 до 14 лет заболеваемость АтД составила 774,4 случая на 100 000 соответствующего населения, а распространенность – 1589,4 случая на 100 000 всего населения. Заболеваемость АтД среди детей в возрасте от 15 до 17 лет в Российской Федерации составила 374,1 случая, а распространенность – 1134,0 случая на 100 000 соответствующего населения [1, 2]. Таким образом, заболеваемость и распространенность АтД в РФ особенно высока у детей и подростков, что делает актуальным поиск новых подходов к терапии данного заболевания.

В патогенезе АтД важную роль играет наследственная детерминированность, приводящая к нарушению состояния кожного барьера, дефектам иммунной системы (стимуляция Th2-клеток с последующей гиперпродукцией IgE); гиперчувствительность к аллергенам и неспецифическим раздражителям, колонизации кожи и слизистых патогенными микроорганизмами (*Staphylococcus aureus*, *Malassezia furfur*) [1], а также дисбаланс в регуляции вегетативной нервной системы и повышенная продукция медиаторов воспаления. К генетическим факторам развития АтД относят наличие мутации гена филагрина, приводящей к нарушению функции эпидермального барьера при АтД, а также семейный анамнез АтД и других атопических заболеваний [3]. С дефектами иммунной системы связано развитие воспалительной реакции в коже с участием Т-лимфоцитов. В острую фазу заболевания преобладает Th2-ответ, когда происходит стимуляция Th2-клеток с последующей гиперпродукцией специфических IgE; в хроническую – происходит переключение с Th2-на Th1-иммунный ответ [4]. Ключевыми цитокинами, вовлеченными в патофизиологические механизмы АтД и определяющими системный характер воспаления, являются ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-31 и ИФН- γ , которым для передачи сигнала требуется участие внутриклеточной сигнальной системы JAK/STAT, в том числе Янус-киназы 1 (JAK-1) [5].

Заболевание развивается обычно в первые 2 года жизни и в 2/3 случаев сохраняется во взрослом возрасте, при этом 45% всех случаев начала заболевания приходится на первые 6 месяцев жизни: в 60% случаев заболевание развивается в течение первого года жизни и в 85% случаев – в возрасте до 5 лет. В зрелом возрасте кожный процесс сохраняется у 38-42% больных. Проявления АтД могут возникнуть и у взрослых, однако является ли это дебютом заболевания или возобновлением процесса после длительной ремиссии на фоне кожных проявлений в младенчестве, до конца не ясно [6, 7].

Клинические и морфологические проявления АтД многообразны и зависят от возраста больных [8]. При этом показано, что чем старше больные, тем тяжелее протекает кожный процесс [9].

Наличие стигм на коже, поражение видимых участков тела, выраженный зуд, который приводит к нарушению сна, существенно ухудшают качество жизни пациента, определяя социальную дезадаптацию, плохую успеваемость в школе, трудности при выборе профессии, эмоциональные переживания и проблемы в семье [10].

Лечение АтД должно иметь комплексный и индивидуальный подход в зависимости от возраста, распространенности, тяжести заболевания и анамнестических данных, включающий устранение провоцирующих факторов (раздражителей, аллергенов, стресса), увлажнение кожи и восстановление эпидермального барьера, противовоспалительное лечение, контроль за инфекционным процессом при наличии осложнений [1].

Согласно современным отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям всем пациентам с АтД независимо от степени тяжести рекомендованы увлажняющие и смягчающие средства (эмоленты) наружно [10]. В качестве наружной терапии АтД различной степени тяжести показано лечение глюкокортикоидами, применяемыми в дерматологии, а пациентам со средней и тяжелой формой АтД – топическими ингибиторами кальциневрина [11]. Системная терапия больных АтД включает назначение антигистаминных препаратов, различные варианты фототерапии. Пациентам в возрасте от 6 лет и старше при АтД средней и тяжелой степени тяжести при отсутствии эффекта от стандартных методов лечения и при отсутствии противопоказаний рекомендуется назначение генно-инженерной биологической терапии рекомбинантным моноклональным антителом изотипа IgG4, блокирующим эффекты ИЛ-4 и ИЛ-13 (дупилумаб) [12]. При тяжелом течении АтД у взрослых и при отсутствии противопоказаний назначается иммunoиспрессивная терапия циклоспорином, системные глюкокортикоиды короткими курсами. При наличии вторичного инфицирования кожи проводится лечение антибактериальными, противомикробными и антимикотическими препаратами, в том числе и различных их комбинациях.

До 2021 г. возможности системной терапии больных АтД были ограничены вышеперечисленными вариантами лечения. В июне 2021 г. на территории РФ зарегистрирован препарат упадаситиниб (upadacitinib, торговое наименование Ранвэз) со следующими показаниями к применению: терапия среднетяжелого и тяжелого АтД у взрослых пациентов и детей от 12 лет и старше, которым показано лечение препаратами системного действия.

Упадаситиниб (УПА) является одним из новых селективных ингибиторов JAK1, прошедшим внушительную программу клинических исследований до внедрения в клиническую практику. На этапе II фазы клинических испытаний, которые были проведены как двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в терапии больных со среднетяжелым и тяжелым течением АтД, были использованы различные суточные дозы УПА: 7,5, 15 или 30 мг орально (или плацебо) в течение 16 недель, а всего под наблюдением было 167 пациентов [13]. На 16-й неделе все группы пациентов, получавших препарат УПА, демонстрировали значительные клинические преимущества по сравнению с плацебо, в то же время суточная доза УПА 30 мг обеспечивала максимальную клиническую эффективность с достижением индекса EASI 90 (Eczema Area and Severity Index, Индекс площади поражения кожи экземой и степени ее тяжести) у половины больных АтД, а также снижение выраженности симптомов заболевания, в том числе зуда, в большей степени, чем при использовании более низких доз УПА – 7,5 или 15 мг в сутки [13, 14].

Клиническая программа 3-й фазы клинических исследований УПА при среднетяжелом и тяжелом АтД у подростков старше 12 лет и взрослых пациентов состояла из нескольких исследований, как в режиме монотерапии УПА в дозировке 15 или 30 мг в сутки в сравнении с плацебо (Measure UP 1, Measure UP 2), так и при применении УПА в тех же дозировках в сочетании с топическими глюкокортикоидами (ТКС), (AD Up). Все перечисленные исследования проводились в группах больных АтД, имевших показания к системной терапии, включали 16-недельный заслепленный период, а затем длительный открытый период, в них принимали участие 847, 836 и 901 пациент соответственно. Первичной конечной точкой исследований на 16-й неделе являлся удельный вес пациентов, достигших показателя EASI 75 и vIGA-AD (валидизированная оценка тяжести проявлений АтД), уменьшившегося за время лечения до 0/1 степени, учитывалось также изменение выраженности зуда по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ).

Результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность УПА у больных АтД, так, достижение регресса индекса EASI на 75% от исходного уровня отмечено у 69,6% получавших 15 мг в сутки и у 79,7% пролеченных дозой 30 мг в сутки, тогда как у больных, получавших плацебо, такой показатель эффективности был зафиксирован лишь в 16,3% случаев. Уменьшение выраженности кожного процесса по индексу vIGA 0/1, то есть до состояния «чистой или почти чистой кожи»,

было достигнуто на 16-й неделе у 48,1% и 62,0% пациентов соответственно [15].

Дополнительный анализ данных показал, что среди пациентов, получавших УПА 15 мг или 30 мг в течение 16 недель, показатель EASI 90 был достигнут в 51,3% и 65,8% случаев соответственно [15].

Важной особенностью терапии УПА оказалось значимое снижение выраженности зуда у части пациентов с АтД уже на 2-3 день лечения, причем зуд уменьшался по данным ЧРШ более чем на 4 пункта у 52,2% пациентов, принимавших 15 мг УПА, и у 60,0% больных на суточной дозе 30 мг на сроке 16 недель терапии. Эффективность УПА на 16-й неделе лечения была сопоставима у взрослых и подростков, причем у подростков в возрасте от 12 до 18 лет со среднетяжелым и тяжелым АтД доля достигших EASI 75 составила 83,3% (30 мг УПА) и 71,4% (15 мг УПА).

Клиническое исследование AD Up было посвящено оценке эффективности/безопасности УПА в дозах 15 мг или 30 мг в комбинации с ТГС у подростков и взрослых со среднетяжелым и тяжелым АтД, являющихся кандидатами для назначения системной терапии. В исследовании принял участие 901 пациент, получавший на первом этапе 15 или 30 мг УПА в сочетании с ТКС средней силы с переходом на слабые ТКС или указанные ТКС и плацебо.

Эффективность комбинированной терапии, определяемая по EASI 75, была продемонстрирована более чем у 40% больных уже после 2-й недели недели лечения и у 77,1% (30 мг УПА) и 64,6% (15 мг УПА) к 16-й неделе. По данным субанализа исследования AD Up эффективность УПА в сочетании с ТКС к 16-й неделе была сопоставима у взрослых и подростков с АтД по данным динамики EASI 75, vIGA-AD 0/1. Та же тенденция отмечалась по показателям снижения интенсивности зуда по ЧРШ у подростков и взрослых и составила 54,5-65,1% соответственно [16, 17].

Важной частью программы клинических испытаний УПА было исследование по оценке эффективности/безопасности данного препарата по сравнению с дупилумабом у взрослых со среднетяжелым и тяжелым АтД, являющихся кандидатами для назначения системной терапии (Heads Up). В исследовании приняли участие 692 пациента, рандомизированных на группы: терапия УПА 30 мг в сутки и введение подкожно плацебо; терапия препаратом дупилумаб (300 мг п/к каждые 2 недели) и плацебо вместо УПА. УПА в дозе 30 мг в сутки в режиме монотерапии показал превосходство по сравнению с дупилумабом (300 мг 1 раз в 2 недели) по первичной и всем вторичным конечным точкам на 16-й неделе. Регресс кожного процесса по показателям EASI 75, EASI 90, vIGA-AD 0/1, уменьшение выраженности зуда по ЧРШ при лечении УПА продемонстрировали достоверно более высокую эффективность терапии УПА больных с АтД [17].

Мониторирование нежелательных явлений (НЯ) в процессе проведения клинических исследований во время двойного слепого периода до 16 недель показало, что УПА в дозах 15 и 30 мг хорошо переносился пациентами.

Частота серьезных нежелательных явлений НЯ и НЯ, приведших к прекращению приема исследуемых препаратов, была одинаковой в различных группах как при лечении только УПА, так и при дополнительном использовании ТКС. Наиболее часто регистрируемыми НЯ, возникающими при лечении ($\geq 5\%$ в любой группе терапии), были акне, которые в среднем возникали у 10,0-14,0% больных; назофарингит (5,0-8,0%), инфекции верхних дыхательных путей (7,0-12,0%), были зарегистрированы немногогочисленные случаи возникновения герпеса полости рта, некритичного повышения уровня креатинфосфокиназы в крови (3,0-6,0%), головные боли (4,0-7,0%). Частота развития НЯ, приводящих к прекращению терапии, составила около 1% пациентов в различных группах, получавших УПА, УПА и ТКС, тогда как в группах, получавших плацебо, этот показатель фиксировался у 2% больных [16].

Заключение

Подходы к терапии АтД должны иметь комплексный и индивидуальный характер с учетом возраста пациентов, распространенности тяжести заболевания. Новые парадигмы лечения необходимы для предотвращения прогрессирования заболевания до более тяжелых, инвалидизирующих форм дерматоза. Расширение спектра патогенетической терапии с включением ингибитора Янус-киназы 1-го типа упадацитиниба полностью отвечает современным тенденциям дерматологии, эффективно и с приемлемым профилем безопасности как у взрослых, так и у подростков 12-18 лет с АтД среднетяжелого и тяжелого течения. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Клинические рекомендации 2021 «Атопический дерматит». https://www.cr.mnzdrav.gov.ru/clin_recomend-2021. [Clinical practice guidelines 2021 «Atopic dermatitis». https://www.cr.mnzdrav.gov.ru/clin_recomend-2021.]
2. Хамаганова И. В., Новожилова О. Л., Воронцова И. В. Эпидемиология атопического дерматита // Клиническая дерматология и венерология. 2017; 4 (16): 21-25. [Khamaganova I. V., Novozhilova O. L., Vorontsova I. V. Epidemiology of atopic dermatitis // Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2017; 4 (16): 21-25.]
3. Palmer C. N., Irvine A. D., Terron-Kwiatkowski A. 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.
4. McGirt L. Y., Beck L. A. Innate immune defects in atopic dermatitis // J Allergy Clin Immunol. 2006; 118: 202-208.
5. Bao L., Zhang H., Chan L. S. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis // JAKSTAT. 2013; 2 (3): e24137.
6. Ненашева Н. Н. Особенности атопического дерматита у взрослых пациентов. Эффективная фармакотерапия // Дерматовенерология и дерматокосметология. 2012; 3: 6-15. [Nenashova N. N. Features of atopic dermatitis in adult patients. Effective pharmacotherapy // Dermatovenerologiya i dermatokosmetologiya. 2012; 3: 6-15.]
7. Lebwohl M. G., Del Rosso J. Q., Abramovits W. et al. Pathways to managing atopic dermatitis: consensus from the experts // J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2013; 6 (Suppl. 7): 2-18.
8. Кениксфест Ю. В. Типы течения атопического дерматита у детей (Катамнестическое исследование. Клинико-иммунологические особенности). Автореф. дисс. ... к.м.н: 14.01.10. Екатеринбург, 2002. 24 с. [Keniksfest Yu. V. Types of atopic dermatitis in children (Follow-up study. Clinical and immunological features). Avtoref. diss. ... k.m.n: 14.01.10. Yekaterinburg, 2002. P. 24.]
9. Eckert L., Gupta S., Amand C. et al. The burden of atopic dermatitis in US adults: Health care resource utilization data from the 2013 National Health and Wellness Survey // J. Acad. Dermatol. 2018; 78 (1): 54-61.
10. Giam Y. C., Hebert A. A., Dizon M. V. A review on the role of moisturizers for atopic dermatitis // Asia Pac Allergy. 2016; 6 (2): 120-128.
11. Dabade T. S., Davis D. M., Wetter D. A. 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: 100-106.
12. Guttman-Yassky E., Thaci D., Pangan A. L., et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial // J Allergy Clin Immunol. 2020; 145: 877-884.
13. Nezamololama N., Fieldhouse K., Metzger K., Gooderham M. Emerging systemic JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: a review of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib // Drugs in Context. 2020; 9: 2020-8-5. DOI: 10.7573/dic.2020-8-5.
14. Guttman-Yassky E., et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate, double-blind, randomized controlled phase 3 studies // Lancet. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00588-2.
15. Guttman-Yassky E., Teixeira H. D., Simpson E. L., et al. Safety and Efficacy of Upadacitinib Monotherapy in Adolescents and Adults with Moderate-to-severe Atopic Dermatitis: Results From 2 Pivotal, Phase 3, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled Studies (Measure Up 1 and Measure Up 2). Oral presentation at: EADVirtua; Oct 29-31, 2020. D3T03.4B.
16. Reich K., Teixeira H. D., de Bruin-Weller M., et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet. 2021; 397 (10290): 2169-2181.
17. Blauvelt A., Teixeira H. D., Simpson E. L., Antonio, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. doi:10.1001/jamadermatol.2021.3023. Published online August 4, 2021. Downloaded From: <https://jamanetwork.com/> on 08/17/2021.

Доступные инновации: первый серийный МРТ 1.5Т Philips, произведенный в России

Компания Philips и НПАО «АМИКО» впервые произвели магнитно-резонансный томограф. Производство было запущено в марте этого года, оборудование вскоре начнет поступать в российские больницы. Система Philips Ingenia 1.5T стала первым МРТ с напряженностью поля 1,5 тесла, который начали серийно производить в России. Новое оборудование уже скоро поступит в клиники, что поможет повысить качество оказываемой в них медицинской помощи. Планируемые инвестиции Philips в производство МРТ в России в ближайшие пять лет — около 5 млн долларов США.

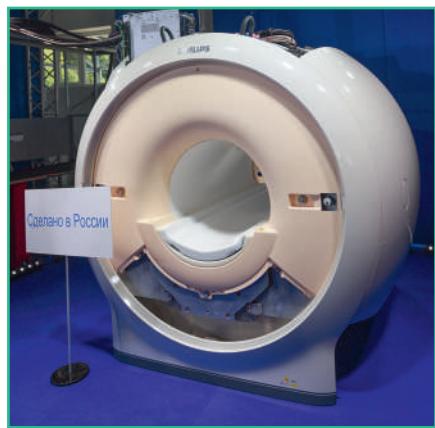
Сотрудничество Philips и НПАО «АМИКО» началось в 2017 году с выпуска ультразвуковых систем высокого и экспертного класса. Эти решения, как и компьютерные томографы Philips, изготавливаются на заводе в Московской области уже более трех лет. По сравнению с производством КТ и УЗ-систем, изготовление магнитно-резонансных томографов — еще более сложный процесс, требующий высокой квалификации персонала, значительного количества компонентов и максимальной точности операций. Чтобы подготовить площадку, Philips поставила на завод прецизионное сборочное оборудование и инструменты. В результате медицинское оборудование Philips, произведенное в России, отвечает единым международным стандартам компании и ничем не уступает по качеству аппаратам, поставленным из-за рубежа, а производственные мощности позволяют про-

изводить не менее 50 аппаратов МРТ в год. Первая модель МРТ, которую Philips производит в России, — система Ingenia 1.5T. Этот томограф позволяет получать цифровые МР-изображения высокого качества при коротком времени процедуры. Модель Ingenia 1.5T была выбрана для производства в России, поскольку это универсальная система, которая подходит для проведения широкого спектра исследований. Оборудование может быть оснащено программным обеспечением для оптимизации рабочих процессов в отделении лучевой диагностики, а также современными клиническими пакетами и приложениями. Такой аппарат способен удовлетворить самые насущные потребности российской системы здравоохранения.

Лучших акушеров и гинекологов России наградили в Сочи

Подведены итоги IX Национальной премии «Репродуктивное завтра России», инициаторами которой являются Междисциплинарная ассоциация специалистов репродуктивной медицины, медиабюро StatusPraesens и фармацевтическая компания «Гедон Рихтер». Торжественная церемония награждения традиционно проводится в рамках работы Всероссийского форума и научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и собирает лучших практикующих врачей, а также представителей немедицинских специальностей, внесших большой вклад в развитие медицины и здравоохранения в области охраны материнства и детства. На сегодняшний день «Репродуктивное завтра России» является одной из наиболее авторитетных премий, которая отмечает достижения практикующих специалистов в этой области и высоко ценится среди профессионального медицинского сообщества.

Виктор Радзинский, д.м.н, профессор, член-корреспондент РАН, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, президент Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС): «Репродуктивное здоровье должно стать национальной идеей для всех россиян. Без всеобщего охвата резко снизившегося населения, которое в то же вре-



Коротко

- Портал Psoriaz.life совместно с Благотворительным фондом «ЛЮДИ — ЛЮДЯМ» запустили социальную кампанию «САМОИЗОЛЯЦИЯ», направленную на поддержку людей с псориазом и развенчивание мифов вокруг этого заболевания. Задачи кампании сконцентрированы на привлечении внимания широкой общественности к заболеванию, снижении градуса его стигматизации в обществе и обеспечении необходимой психологической поддержкой людей с псориазом.
- Заболеваемость ветряной оспой в России в 2020 году снизилась на 40,3% по сравнению с 2019 годом — такие данные были опубликованы в ежегодном государственном докладе Роспотребнадзора «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году». Тем не менее ветрянка по-прежнему занимает одно из лидирующих мест в Российской Федерации по величине экономического ущерба среди инфекционных заболеваний. Одновременно специалисты ведомства обращают внимание на то, что резкое снижение распространения ветряной оспы связано с ограничительными мерами в период пандемии COVID-19, поэтому после отмены социального дистанцирования могут возникнуть вспышки ветряной оспы, которые уже отмечаются в некоторых регионах.

мя является основой репродукции, мы не сможем прогрессировать как государство, общество и в целом как человеческая популяция в нашей стране».

Мероприятие ориентировано в первую очередь на медицинское сообщество. Информация о лучших российских специалистах по женскому здоровью и доступных населению уникальных медицинских возможностях — один из критерий выбора врача-гинеколога, который делают пациентки, заботясь о своем здоровье.

К нашему сожалению, в № 8 (24) 2021 на стр. 25 допущена опечатка. Первый автор статьи «Комплексная терапия острых респираторных вирусных инфекций с бактериальными осложнениями у детей дошкольного возраста» — И. Н. Ермакова.



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
21-23 октября 2021 года состоится

XX РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общественности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей. Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетическим заболеваниям, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экзопатологии.

Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

В рамках Конгресса будет проходить Конкурс молодых ученых по специальностям педиатрия и стоматология с вручением дипломов.

На Конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке, в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологические активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Российский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и содержит мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, «круглые столы», сессии «вопрос-ответ» и клинические разборы. По завершению проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

Прием тезисов до 10 июля 2021 года.

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ФЕДЕРАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

РЕКЛАМА

2021

Москва, 21-23 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XX Российского Конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82, E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress-pedklin.ru



**Для взрослых пациентов и
детей от 12 лет и старше при
среднетяжелом и тяжелом
атопическом дерматите,
которым показано лечение
препаратами системного
действия¹**

**РАНВЭК может
давать пациентам...**

ОЧИЩЕНИЕ КОЖИ И СНИЖЕНИЕ ЗУДА²

- Устойчивые показатели очищения кожи у пациентов, достигших EASI 75/90 на 16-й неделе терапии, сохраняются в течение 52 недель²
- Очищение кожи при достижении индекса EASI 75 уже на 2-й неделе²
- Значительное снижение интенсивности зуда (ЧРШ \geq 4)* на 16-й неделе, сохраняется до 52-й недели²
- Значительное снижение интенсивности зуда (ЧРШ \geq 4)* на следующий день после начала лечения упадацитинибом в дозе 30 мг**²

ДОСТИЖЕНИЕ РЯДА КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И УМЕНЬШЕНИЕ ЗУДА СОГЛАСНО РЕЗУЛЬТАТАМ ПРЯМОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ УПАДАЦИТИНИБА С ДУПИЛУМАБОМ

- Превосходство упадацитиниба в дозе 30 мг[†] над дупилумабом в скорости очищения кожи по EASI 75/90/100 на 16-й неделе³
- Превосходство упадацитиниба в дозе 30 мг[†] над дупилумабом в снижении зуда по ЧРШ максимальной интенсивности зуда уже на 1-й неделе и сохраняется на 16-й неделе³

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПО РАЗЛИЧНЫМ ПОКАЗАНИЯМ^{1,4}

- РАНВЭК зарегистрирован в РФ по четырем показаниям: атопический дерматит, ревматоидный артрит, псориатический артрит и анкилозирующий спондилит¹
- Сопоставимый профиль безопасности упадацитиниба 15 мг у взрослых и подростков от 12 лет с АтД^{5#1,2}

*Улучшение показателя максимальной интенсивности зуда по ЧРШ \geq 4 по сравнению с исходным уровнем. **Только с дозой 30 мг; через день после начала терапии с дозой 15 мг. [†]Упадацитиниб в дозе 30 мг 1 раз в сутки по сравнению с дупилумабом 300 мг 1 раз в 2 недели. [‡]Среднее процентное изменение показателя максимальной интенсивности зуда по шкале ЧРШ по сравнению с исходным уровнем. [§]Упадацитиниб в дозе 30 мг все еще исследуется для подростков. Рекомендуемая доза упадацитиниба для лечения среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита у подростков от 12 лет и старше с массой тела не менее 40 кг, которым показано лечение препаратами системного действия составляет 15 мг один раз в сутки.

- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата РАНВЭК: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Дата обращения 03.09.2021.
- Guttman-Yassky, Emma et al. "Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials." Lancet (London, England) vol. 397,10290 (2021): 2151-2168.
- Blauvelt A et al. Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Analysis of the Heads Up Phase 3 Trial. Poster presented at the 2021 Revolutionizing Atopic Dermatitis (RAD) Virtual Conference, June 13, 2021.
- Reich K, Telxeira HD, de Bruin-Weller M, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10290):2169-2181.