

38

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ
АНГИОТЕК – КАК ПОСТАВИТЬ
ДИАГНОЗ? В ПОМОЩЬ
ВРАЧУ-ПЕДИАТРУ

Hereditary angioedema –
how to make a diagnosis?
Helping the pediatrician

51

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД
НА ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ
С ИНФАНТИЛЬНОЙ ФОРМОЙ
БОЛЕЗНИ ПОМПЕ

A modern view on the management
of patients with infantile Pompe
disease

79

МНОГООБРАЗИЕ ЭФФЕКТОВ
АМБРОКСОЛА В ТЕРАПИИ
ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ
ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

The variety of effects of
ambroxol in the treatment of acute
respiratory infections in children



ФАРМАТЕКА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ПЕДИАТРИЯ



01

2022
ТОМ 29

ПОДПИСКА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ ЖУРНАЛ

акушерство и ГИНЕКОЛОГИЯ

www.bionika-media.ru

Уважаемые читатели!

Предлагаем вам оформить подписку с любого выпуска непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»! Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.



Стоимость подписки на 2022 год:

Годовая подписка: 5 808 руб.

Первое полугодие: 3 234 руб.

Ознакомиться с журналом и оформить подписку Вы можете на сайте <https://ag.ahs.su/> или обратившись по телефону: **8 (495) 786-25-41** и по e-mail: podpiska@bionika.ru

Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания, подготовят необходимые документы.



Оформить подписку вы также можете в любом почтовом отделении:

В каталоге «Почта России»
ПР282 Полугодовая

В объединенном каталоге «Пресса России»
38762 Полугодовая

И в альтернативных подписных агентствах:

ООО «Урал Пресс»
<http://www.ural-press.ru>

ООО «СЗА ПРЕССИНФОРМ»
<http://pinform.spb.ru/>



ФАРМАТЕКА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

СОДЕРЖАНИЕ

ТОМ 29 №1 2022

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ОБЗОРЫ

- 10 Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Черняева М.С., Кочетков А.И., Клепикова М.В., Эбзеева Е.Ю., Дё В.А.** Факторы риска лекарственно-индуцированных заболеваний. Часть 3. Межлекарственные взаимодействия и взаимодействие лекарственных средств с пищей
- 19 Коденцова В.М., Рисник Д.В.** Обогащенные кисломолочные напитки для поддержания микронутриентного и иммунного статуса детей
- 26 Белан Э.Б., Никифорова Е.М.** Перспективы использования растительных препаратов при ОРВИ у детей

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

- 31 Егорова О.А., Тарасов А.А.** Гигиена ушей и помощь в растворении ушных пробок у детей

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

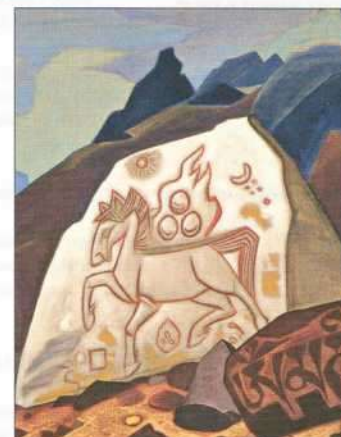
- 38 Бодня О.С.** Наследственный ангиоотек – как поставить диагноз? В помощь врачу-педиатру

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 44 Осидак Л.В., Смородинцева Е.А., Афанасьева О.И., Головачева Е.Г., Гончар В.В., Образцова Е.В., Столяров К.А., Сысоева Т.И., Дорош А.В.** Грипп на пороге. Осельтамивир при лечении детей в возрасте 1 года и старше
- 51 Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н., Жарова О.П., Кондакова О.Б., Рожкова А.Б., Пушков А.А., Савостьянов К.В.** Современный взгляд на ведение пациентов с инфантильной формой болезни Помпе
- 62 Спивак Е.М., Хавкин А.И.** Закономерности изменений клеточного состава желез желудка при хроническом гастрите у детей и подростков

ПРОБЛЕМА

- 67 Ермоленко К.Д.** Гельминтозы у детей: клиническая картина диагностики, лечение и профилактика



Н.К. Рерих. Белый Камень, 1933. Холст, темпера, 80×103 см. Музей Николая Рериха, Нью-Йорк

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛЕКАРСТВ

- 72 Боткина А.С., Дубровская М.И., Хандамирован О.О.** Инозин пранобекс в терапии вирусных дерматозов у детей
- 79 Геппе Н.А., Шахназарова М.Д., Шаталина С.И., Фарбер И.М., Суховьева О.Г., Митькина М.И.** Многообразие эффектов амброзола в терапии острых респираторных инфекций у детей
- 85 Ревякина В.А.** От аллергического ринита до бронхиальной астмы

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- 90 Журтова И.Б., Эльгарова М.А., Губачикова А.М., Курашинова М.Р.** Манифестация первичной надпочечниковой недостаточности у ребенка на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19: клинический случай
- 96 Садыкова Д.И., Макарова Т.П., Шакирова А.Р., Мельникова Ю.С., Сергина П.В., Сергина А.В.** Идиопатическая инфантильная гиперкальциемия: семейный случай
- 100 Камалова А.А., Исмагилова М.И., Гарина Г.А., Бадретдинова А.Н., Зиятдинова Л.М.** DRESS-синдром в практике педиатра: клинический случай



FARMATEKA

REVIEWED JOURNAL FOR CLINICIANS

CONTENTS

VOL. 29 №1 2022



NEWS OF MEDICINE

REVIEWS

- 10 *Sychev D.A., Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Chernyaeva M.S., Kochetkov A.I., Klepikova M.V., Ebzeeva E.Yu., De V.A.* Risk factors of drug-induced diseases. Part 3. Drug-drug and drug-food interactions
- 19 *Kodentsova V.M., Risnik D.V.* Fortified fermented milk drinks to support the micronutrient and immune status of children
- 26 *Belan E.B., Nikiforova E.M.* Prospects for the use of herbal preparations for ARVI in children

CLINICAL EXPERIENCE

- 31 *Egorova O.A., Tarasov A.A.* Ear hygiene and helping to dissolve cerumen plugs in children

NEW DRUGS AND TREATMENT APPROACHES

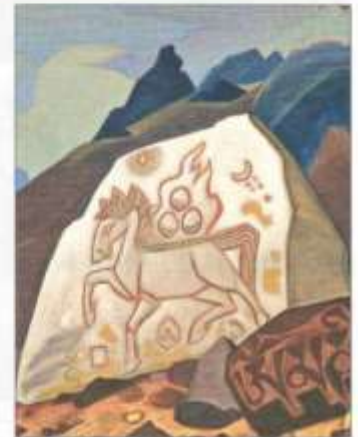
- 38 *Bodnya O.S.* Hereditary angioedema – how to make a diagnosis? Helping the pediatrician

ORIGINAL ARTICLES

- 44 *Osidak L.V., Smorodintseva E.A., Afanasieva O.I., Golovacheva E.G., Gonchar V.V., Obratsova E.V., Stolyarov K.A., Sysoeva T.I., Dorosh A.V.* Influenza on the threshold. oseltamivir in the treatment of children aged 1 year or older
- 51 *Gandaeva L.A., Basargina E.N., Zharova O.P., Kondakova O.B., Rozhkova A.B., Pushkov A.A., Savostyanov K.V.* A modern view on the management of patients with infantile Pompe disease
- 62 *Spivak E.M., Khavkin A.I.* Patterns of changes in the cellular composition of the gastric glands in chronic gastritis in children and adolescents

PROBLEM

- 67 *Ermolenko K.D.* Helminthiasis in children: clinical picture, diagnosis, treatment and prevention



Nicholas Roerich. White stone. 1933. Tempera on canvas, 80×103 cm. Nicholas Roerich Museum, New York

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF DRUGS

- 72 *Botkina A.S., Dubrovskaya M.I., Khandamirovan O.O.* Inosine pranobex in the treatment of viral dermatoses in children
- 79 *Gepe N.A., Shakhnazarova M.D., Shatalina S.I., Farber I.M., Sukhovyeva O.G., Mitkina M.I.* The variety of effects of ambroxol in the treatment of acute respiratory infections in children
- 85 *Revyakina V.A.* From allergic rhinitis to bronchial asthma

CLINICAL CASE

- 90 *Zhurtova I.B., Elgarova M.A., Gubachikova A.M., Kurashinova M.R.* Manifestation of primary adrenal insufficiency in a child against the background of a novel coronavirus infection COVID-19: a clinical case
- 96 *Sadykova D.I., Makarova T.P., Shakirova A.R., Melnikova Yu.S., Sergina P.V., Sergina A.V.* Idiopathic infantile hypercalcemia: a family case
- 100 *Kamalova A.A., Ismagilova M.I., Garina G.A., Badretdinova A.N., Ziyatdinova L.M.* DRESS syndrome in pediatric practice: a clinical case

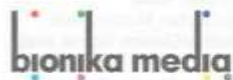
Главный редактор — Д.А. Сычев
 Научные редакторы — В.И. Соколенко,
 В.М. Полонский, Е.А. Куликова
 Ответственный секретарь — Е.В. Полякова
 Выпускающий редактор — Н.С. Зайцева
 Заведующая редакцией — Л.В. Линник
 Арт-директор — М.А. Линдина
 Корректор — Л.Ю. Андреева
 Художники-дизайнеры —
 М.И. Полякова, А.И. Смирнов
 Оператор верстки — Ю.В. Дорошина

УЧРЕДИТЕЛЬ:

ООО «Бионика Медиа Инновации»

ИЗДАТЕЛЬ: ООО «Бионика Медиа»

www.bionika-media.ru



Председатель Совета директоров —

И.Г. Красинская

Генеральный директор — О.О. Горяинова

Адрес издателя: 117485, г. Москва,
 ул. Обручева, 30/1, стр. 2

Адрес редакции: 117485, г. Москва,
 ул. Обручева, 30/1, стр. 2

Тел.: +7 (495) 786-25-57,
 +7 (909) 150-02-82

http://www.pharmateca.ru

E-mail: pharmateca@yandex.ru

Подписка и распространение:

Тел.: +7 (495) 786-25-57, доб. 400

E-mail: podpiska@bionika.ru

Размещение рекламы:

ООО «Бионика Медиа»

Тел.: +7 (495) 786-25-57

E-mail: reklama@bionika-media.ru

Руководитель Департамента по рекламе

в медицинской прессе — Н.И. Дивалекеева

Департамент по рекламе в медицинской

прессе — А.А. Пантелеева, А.Д. Луковина,

Е.С. Фомина

Руководитель направления

«Женское здоровье» — О.А. Михо

Свободная цена

Издание зарегистрировано 24.03.93;
 перерегистрировано «Федеральной службой
 по надзору в сфере связи, информационных
 технологий и массовых коммуникаций
 (Роскомнадзор)»

ПИ №ФС77-59679 от 23.10.14

Отпечатано в ООО «Борус-Принт»

115201, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ
 Москворечье-Сабурово, 1-й Котляковский переулок,
 дом 3, этаж 1, помещ./ком. 1/12.

Подписные индексы по каталогу Почта России:

ПР303 – полугодовой.

по Объединенному каталогу «Пресса России»:

40551 – полугодовой.

ISSN 2073-4034 (print)

ISSN 2414-9128 (online)

ФАРМАТЕКА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АКАРАЧКОВА Е.С., д.м.н., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 АЛЯЕВ Ю.Г., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 АМЕТОВ А.С., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 АНДРЕЕВ Д.Н., к.м.н., МГМСУ им. А.Е. Евдокимова, Москва, Россия
 АНЦИФЕРОВ М.Б., д.м.н., проф., Эндокринологический диспансер ДЗ г. Москвы, Москва, Россия
 БАБАК С.Л., д.м.н., МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия
 БЕЛОБОРОДОВ В.Б., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 БОРЗОВА Е.Ю., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия
 ВЕРБОВОЙ А.Ф., д.м.н., проф., Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
 ГЕРАСИМЕНКО М.Ю., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 ГОРБУНОВА В.А., д.м.н., проф., НИИЦ онкологии ИМ. Н.Н. Блохина, Москва, Россия
 ДИККЕ Г.Б., д.м.н., доцент, Академия медицинского образования им. Ф.И. Инноземца, Санкт-Петербург, Россия
 ЕРШОВА О.Б., д.м.н., Ярославский областной центр профилактики остеопороза, Ярославль, Россия
 ЗАМЕРГРАД М.В., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия
 ЗАХАРОВА И.Н., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 ЗЫРЯНОВ С.К., д.м.н., проф., Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Россия
 КОСЯКОВ С.Я., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 КРУГЛОВА Л.С., д.м.н., проф., Центральная государственная медицинская академия, Москва, Россия
 ЛИЛА А.М., д.м.н., проф., НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
 ЛОРАНСКАЯ И.Д., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 МАЕВ И.В., д.м.н., проф., академик РАН, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия
 МАЗАНКОВА Л.Н., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 НЕНАШЕВА Н.М., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 НОСУЛЯ Е.В., д.м.н., проф., НИИЦ оториноларингологии, Москва, Россия
 ОВЧИННИКОВ А.Ю., д.м.н., проф., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 ОРЛОВА Е.А., д.м.н., доцент, Пензенский институт усовершенствования врачей, Пенза, Россия
 ОСТРОУМОВА О.Д., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 ПОТЕНКОВ Н.Н., д.м.н., проф., РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия
 ПРИЛЕПСКАЯ В.Н., д.м.н., проф., НИИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия
 ПРОЦЕНКО С.А., д.м.н., проф., НИИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия
 РАДЗИНСКИЙ В.Е., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Россия
 РАЧИН А.П., д.м.н., проф., Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии, Москва, Россия
 САВЕЛЬЕВА М.И., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия
 САМСОНОВА Л.Н., д.м.н., доцент, РМАНПО, Москва, Россия
 СВЕЧНИКОВА Е.В., д.м.н., академик РАЕН, Поликлиника №1 УД Президента РФ, Москва, Россия
 СЕМИГЛАЗОВА Т.Ю., д.м.н., проф., НИИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия
 СЕРЕБРОВА С.Ю., д.м.н., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 СИНИЦЫНА И.И., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 СИНОПАЛЬНИКОВ А.И., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 СИНЯКОВА Л.А., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия
 СНАРСКАЯ Е.С., д.м.н., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 СТРЕМОУХОВ А.А., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 СЫЧЕВ Д.А., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, РМАНПО, Москва, Россия
 ТАТОЧЕНКО В.К., д.м.н., проф., НИИЦ здоровья детей, Москва, Россия
 ТОРОПЦОВА Н.В., д.м.н., проф., НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
 УШКАЛОВА Е.А., д.м.н., Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Россия
 ФОМИН В.В., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
 ХАРИТ С.М., д.м.н., проф., НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия
 ХАСАНОВ Р.Ш., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Казанская государственная медицинская академия, Казань, Россия
 ЧАЗОВА И.Е., д.м.н., проф., академик РАН, НИИЦ Кардиологии, Москва, Россия
 ЧЕРНЯК Б.А., д.м.н., проф., Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск, Россия
 ШАЛАЕВ С.В., д.м.н., проф., Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия
 ШАТОХИН М.Н., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия
 ШЕСТАКОВА М.В., д.м.н., проф., академик РАН, НИИЦ Эндокринологии, Москва, Россия
 ЯРУСОВСКАЯ О.В., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия

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

Индексируется в EBSCO Information Services (EBSCO).



Импакт-фактор РИНЦ - 0,418

Совокупный тираж 25 350 экз.

Тираж сертифицирован Национальной тиражной службой

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи. Любая перепечатка статей, опубликованных в журнале, возможна только с письменного разрешения редакции. За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет.

Editor in Chief: Dmitry A. Sychev

Science editors: Valentina I. Sokolenko,
Vladimir M. Polonsky, Ekaterina A. Kulkikova

Executive secretary: Elena V. Polyakova

Publisher editor: Nadezhda S. Zaitseva

Head editor: Lyudmila V. Linnik

Art Director: Marina A. Lyndina

Page-reader: Lidlya Yu. Andreeva

Design: Marina I. Polyakova, Anton I. Smirnov

Layout: Yuliya V. Doroshina

THE FOUNDER:

"Bionika Media Innovation"

THE PUBLISHER:

"Bionika Media"

www.bionika-media.ru



Chairman of Board of Directors:

Irina G. Krasivskaya

Director General: Olga O. Goryainova

Publisher Office Address: 30/1, Obruchev Str.,

Build. 2, Moscow 117485, Russia

Editorial Office Address: 30/1, Obruchev Str.,

Build. 2, Moscow 117485, Russia

Tel.: +7 (495) 786-25-57, +7 (909) 150-02-82

http://www.pharmateca.ru

E-mail: pharmateca@yandex.ru

Subscription and distribution:

Tel.: +7 (495) 332-02-63

E-mail: subscription@bionika-media.ru

Department of Advertising:

Tel.: +7 (495) 786-25-57, ext. 400

E-mail: podpiska@bionika.ru

Head of the Department of Advertising in

Medical Press: Nataliya I. Divlekeeva

Price: free

The journal is registered on 24.03.93; reregistered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications (ROSKOMNADZOR) PI N°FS 77-59679 on 23.10.14

Printed in LLC «Borus-Print»

Address: room 1/12, floor 1, floor 1, 3, 1st Kotlyakovskiy pereulok, Moscow, 115201, Russia

Subscription index in the catalogue of Post of Russia:

PR303 – 6 months

Subscription index in the United catalogue

"Press of Russia":

40551 – 6 months

ISSN 2414-9128 (online)

ISSN 2073-4034 (print)

ISSN 2073-4034



9 772073 403774 >

FARMATEKA

REVIEWED JOURNAL FOR CLINICIANS

EDITORIAL BOARD

- ELENA S. AKARACHKOVA, Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 YURY G. ALYAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 ALEXANDER S. AMETOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 DMITRY N. ANDREEV, PhD, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
 MIKHAIL B. ANTSIFEROV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Endocrinological Dispensary of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia
 SERGEY L. BABAK, Dr. Sci. (Med.), A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
 VLADIMIR B. BELOBORODOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 ELENA Yu. BORZOVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 ANDREY F. VERBOVOY, Dr. Sci. (Med.), Professor, Samara State Medical University, Samara, Russia
 MARINA Yu. GERASIMENKO, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 VERA A. GORBUNOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia
 GALINA B. DIKKE, Dr. Sci. (Med.), F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education, St. Petersburg, Russia
 OLGA B. ERSHOVA, Dr. Sci. (Med.), Yaroslavl Regional Center for Osteoporosis Prevention, Yaroslavl, Russia
 MAXIM V. ZAMEGRAD, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 IRINA N. ZAKHAROVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 SERGEY K. ZYRYANOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, RUDN University, Moscow, Russia
 SERGEY Yu. KOSYAKOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 LARISSA S. KRUGLOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Central State Medical Academy, Moscow, Russia
 ALEXANDER M. LILA, Dr. Sci. (Med.), Professor, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
 IRINA D. LORANSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 IGOR V. MAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of RAS, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
 LYUDMILA N. MAZANKOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 NATALIA M. NENASHEVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 EVGENY V. NOSULYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Moscow, Russia
 ANDREY Yu. OVCHINNIKOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 EKATERINA A. ORLOVA, Dr. Sci. (Med.), Penza Institute for Advanced Medical Studies, Penza, Russia
 OLGA D. OSTROUMOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 NIKOLAY N. POTEKAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
 VERA N. PRILEPSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia
 SVETLANA A. PROTSENKO, Dr. Sci. (Med.), Professor, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia
 VIKTOR E. RADZINSKY, Dr. Sci. (Med.), Professor, RUDN University, Moscow, Russia
 ANDREY P. RACHIN, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia
 MARINA I. SAVELYEVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 LYUBOV N. SAMSONOVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 ELENA V. SVECHNIKOVA, Dr. Sci. (Med.), Academician of Russian Academy of Natural Sciences, Polyclinic № 1 of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia
 TATYANA Yu. SEMIGLAZOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia
 SVETLANA Yu. SEREBROVA, Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 IRINA I. SINITSYNA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 ALEXANDER I. SINOPALNIKOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 LYUBOVA S. SINYAKOVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 ELENA S. SNARSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 ANATOLYA. STREMOUKHOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 DMITRY A. SYCHEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 VLADIMIR K. TATOCHENKO, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia
 NATALIA V. TOROPTSOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
 ELENA A. USHKALOVA, Dr. Sci. (Med.), RUDN University, Moscow, Russia
 VICTOR V. FOMIN, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
 SUSANNA M. KHARIT, Dr. Sci. (Med.), Professor, Research Institute of Children's Infections, St. Petersburg, Russia
 RUSTEM Sh. KHASANOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia
 IRINA E. SHAZOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of RAS, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia
 BORIS A. CHERNYAK, Dr. Sci. (Med.), Professor, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia
 SERGEY V. SHALAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia
 MAXIM N. SHATOKHIN, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
 MARINA V. SHESTAKOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of RAS, National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia
 OLGA V. YARUSTOVSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

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

The journal is indexed in EBSCO Information Services.

Russian Science Citation Index (RSCI): 0,418

Cumulative print run 25,350 copies

Print run certified by the National Circulation Service

The editors reserve the right to shorten and edit articles. Any reprint of articles published in the journal is possible only with the written permission of the publisher. For the content of promotional materials edition is not responsible.



**Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н.,
профессор, член-корр. РАН, ректор ФГБОУ
ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Москва**

Глубокоуважаемые коллеги!

Представляем вашему вниманию выпуск журнала «Фарматека», посвященный проблемам педиатрии. В нем вы найдете материалы, раскрывающие различные аспекты наиболее частых патологий, с которыми сталкиваются педиатры в ежедневной практике, а также описание редких клинических случаев и заболеваний.

Острые инфекции дыхательных путей по-прежнему остаются самой частой патологией детского возраста. А кашель является одним из наиболее частых симптомов, по поводу которого обращаются за амбулаторной медицинской помощью. Среди мукоактивных препаратов в широкой практике хорошо известен амброксол, который используется в качестве мукокинетики и секретолитика. Его основным и малоизученным эффектом, современным данным о фармакокинетике и патогенетических механизмах действия, а также эффективности и безопасности применения амброксола у детей при острых респираторных заболеваниях посвящена одна из статей настоящего выпуска.

Паразитарные заболевания составляют актуальную медицинскую и социально-экономическую проблему, а проблема гельминтозов актуальна и в педиатрии. Разнообразие симптомов свидетельствует о сложностях диагностики заболеваний данной группы и необходимости применения комплекса клинических и лабораторно-инструментальных методов. Специфическое лечение служит основой борьбы с большинством гельминтозов человека. Среди антигельминтных препаратов одним из наиболее эффективных и при тканевых, и при просветных формах гельминтозов является албендазол. Его свойства и особенности применения подробно рассмотрены в одной из публикаций номера.

Ряд материалов рассказывает о редких патологиях, встречающихся в педиатрической практике. Один из них призван показать важность ранней диагностики и оптимального лечения такого редкого заболевания, как наследственный ангиоотек. Обсуждаются некоторые особенности течения этого заболевания в детском и подростковом возрасте.

В рубрике «Оригинальные статьи» читатели могут ознакомиться с результатами исследования, проведенного в ФГАУ НМИЦ здоровья детей в период с 2011 по 2020 г., где под наблюдением находились 12 пациентов (6 мальчиков и 6 девочек) с инфантильной формой болезни Помпе, также известной как гликогеноз II типа.

Особое внимание хотелось бы обратить на серию клинических разборов. Среди которых представлены семейный случай идиопатической инфантильной гиперкальциемии у родных брата и сестры; клинический случай первичной надпочечниковой недостаточности у ребенка 11 лет, проявившейся на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19, а также клинический случай развития тяжелого DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)-синдрома с лихорадкой и поражением легких в дебюте, выраженным кожным синдромом и гепатитом высокой степени на фоне проводимой противосудорожной терапии мальчику 14 лет с впервые выявленной эпилепсией.

ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ

Длительный коронавирус у детей: все не так плохо

Длительный COVID-19 – термин, использующийся для описания эффектов, которые могут продолжаться в течение недель или месяцев после первоначального заболевания. Дети подвержены «длительному COVID» не так сильно, как взрослые. К такому выводу пришли ученые из Университетского колледжа Лондона, которые опросили детей в возрасте от 11 до 17 лет с положительным результатом теста на коронавирус в период с сентября по март. Согласно результатам исследования, симптомы (головные боли, усталость и затрудненное дыхание) спустя 15 недель имели от 2 до 14% опрошенных. За помощью в медицинские учреждения обращались не так много детей. У 53% респондентов появился хотя бы один симптом просто потому, что он в целом распространен среди населения. Среди тех, у кого был положительный результат теста на коронавирус эта доля составила 65%. Три или более симптомов наблюдалось среди 30% с положительным тестом по сравнению с 16% с отрицательными результатами теста на коронавирус (mignews.com).

COVID-19 у детей с онкозаболеваниями: особенности, последствия

Специалисты из Детской исследовательской больницы св. Иуды в США собрали данные из Глобального реестра детей с раковыми заболеваниями и COVID-19. Ученые проанализировали медицинские карты 1,5 тыс. детей до 19 лет с различными онкозаболеваниями, инфицированных коронавирусом и проходивших лечение в 131 больнице 45 стран мира. Чаще всего COVID-19 заражались дети с острыми лимфобластными лимфомами и лейкозами – на них пришлось половина случаев инфекции. Госпитализация потребовалась 65% пациентов, у 20% инфекция протекала в тяжелой форме, 17% нуждались в лечении в отделении интенсивной терапии. Факторами риска тяжелого течения болезни были

интенсивное лечение рака, низкое количество иммунных клеток в крови. Результаты также показали, что дети с онкозаболеваниями подвержены более высокому риску смерти от COVID-19 по сравнению со здоровыми сверстниками – 4 против 0,01–0,7%. Авторы исследования отметили, что показатели тяжести инфекции и смертности от COVID-19 у детей с онкозаболеваниями значительно отличались в зависимости от экономического положения страны. Так, в государствах с низким и средним уровнем доходов риск тяжелого течения болезни у таких пациентов был почти в 6 раз выше, чем у детей с раком в богатых странах. В отличие от взрослых пациентов у детей с онкозаболеваниями и COVID-19 не было связи пола с тяжестью заболевания и смертностью – риски были одинаковыми для мальчиков и девочек. Коронавирус нанес серьезный удар по плановому лечению детей: у 56% терапия была скорректирована в связи с заражением, еще у 45% на время лечения инфекции была отменена химиотерапия. В анализ были включены данные с апреля 2020 по февраль 2021 г., в этот период еще нигде не была одобрена вакцинация детей от COVID-19. Кроме того, исследование проводилось до распространения дельта-варианта коронавируса, и ситуация с заболеваемостью таких детей могла измениться под влиянием этих факторов (rumedo.ru).

ВОЗ предупредила о росте риска вспышек кори из-за COVID-19

Пандемия коронавирусной инфекции привела к снижению охвата вакцинацией от кори, из-за чего повышается риск возникновения вспышек опасного инфекционного заболевания. В ВОЗ указывают, что в 2020 г. более 22 млн детей не были привиты от кори – на 3 млн больше, чем в 2019 г. В то же время за последний год было выявлено на 80% меньше случаев кори, чем годом ранее. Однако специалисты ВОЗ отмечают, что это отчасти связано с ухудшением эпидконтроля. Именно снижение мониторинга еще больше повышает вероятность вспышки: так, в 2020 г. были выявлены всплески заболеваемости в 26 странах. Для защи-

ты от вспышек кори ВОЗ призывает направить больше усилий на иммунизацию детей от кори. По последним показателям, в 2020 г. вторую дозу вакцины от кори получили только 70% детей, что значительно ниже 95%, необходимых для обеспечения популяционного иммунитета (rbc.ru).

Грудное вскармливание связали с улучшением артериального давления у детей 3 лет

С целью оценки связи грудного вскармливания и уровня артериального давления (АД) у детей ученые Манитобского университета воспользовались данными канадского когортного исследования CHILД, в котором отслеживалось состояние здоровья тысяч матерей и детей, родившихся в период с 2009 по 2012 г. Авторы проанализировали показатели около 2,4 тыс. младенцев и сопоставили данные о продолжительности грудного вскармливания с уровнем АД у детей в возрасте 3 лет. Оказалось, что у участников, получавших материнское молоко, АД было ниже по сравнению с их ровесниками на молочных смесях. Самым большим открытием было следующее: это преимущество практически не связано с продолжительностью грудного вскармливания. «Мы обнаружили, что вопреки нашим ожиданиям не имеет значения, как долго вы кормили грудью: будь то два дня, две недели, два месяца или два года. Профиль АД улучшается в любом случае», – сообщили ученые (medportal.ru).

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Амоксициллин не показал эффекта у детей с неосложненными инфекциями дыхательных путей

В клиническом исследовании, опубликованном в журнале The Lancet, амоксициллин не продемонстрировал преимуществ перед плацебо для облегчения симптомов у детей с инфекциями нижних дыхательных путей. Исследователи считают, что большинству таких пациентов не следует назначать антибиотики, если нет подозрения на пневмонию. В исследовании приняли участие 432 ребен-

ка из Англии и Уэльса в возрасте от 6 месяцев до 12 лет. У пациентов наблюдались неосложненные инфекции нижних дыхательных путей с продолжительностью симптомов менее 21 дня без подозрения на пневмонию по клиническим признакам. Половина детей трижды в день в течение недели получала амоксициллин, остальные – плацебо. Продолжительность умеренных–тяжелых симптомов оказалась сходной между группами амоксициллина (5 дней) и плацебо (6 дней). Дальнейшее наблюдение в больнице понадобилось лишь четырем детям группы плацебо и пяти – группы амоксициллина (medvestnik.ru).

Ванкомицин для профилактики инфекций в области хирургического вмешательства при операциях на позвоночнике

Согласно заключению мета-анализа трех ретроспективных когортных исследований с участием 824 педиатрических пациентов, в настоящее время местное применение ванкомицина не может быть рекомендовано в качестве профилактики хирургической инфекции после хирургических вмешательств (ИОХВ) на позвоночнике у детей. Доказательства низкого качества предполагают отсутствие значимой разницы в частоте инфекций в области хирургического вмешательства между основной и контрольной группами. Топический ванкомицин также не предупреждал грамотрицательную коинфекцию у этих пациентов. Проспективных исследований для оценки местного использования ванкомицина для профилактики ИОХВ не проводилось (Global Spine J. 2021;11(5):774–781).

Эффективность и безопасность монтелукаста для детей с обструктивным апноэ сна

Согласно результатам мета-анализа 4 РКИ с участием 305 детей с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) легкой-умеренной степени тяжести, пероральный монтелукаст значительно улучшает параметры мониторинга полисомнографии (ПСГ), типичные и релевантные симптомы, включая храп и дыхание через рот, а также мор-

фологию аденоидов по сравнению с плацебо. Комбинация монтелукаста со стандартными препаратами позволяла улучшать не только параметры мониторинга ПСГ и морфологию аденоидов, но и показатели опросника по определению нарушения дыхания во сне (Sleep-disordered breathing-related questionnaire). В сочетании с однократным введением назального спрея мометазона фуората монтелукаст значительно улучшал параметры мониторинга ПСГ, симптомы храпа и дыхания через рот и морфологию миндалин по сравнению с одним назальным спреем мометазона фуората. В одном исследовании побочных эффектов монтелукаста не отмечено, в другом сообщалось о головной боли, тошноте и рвоте. Авторы рекомендовали применение монтелукаста для краткосрочного лечения детей с легкой и средней степенью ОАС в качестве неинвазивного метода, позволяющего избежать хирургического лечения (Sleep Med. 2021;78:193–201).

Применение пероральных антикоагулянтов, не являющихся антагонистом витамина К, при тромбоземболии у детей

Согласно данным систематического обзора, в настоящее время опубликованы клинические испытания 1–4-й фаз пероральных антикоагулянтов, не относящихся к группе антагонистов витамина К (NOAC), с участием 1007 детей при их применении по показаниям «профилактика тромбоземболии» и «лечение венозной тромбоземболии». Три недавно проведенных исследования фазы 3, в частности, с применением ривароксабана и дабигатрана, показали, что эти препараты по крайней мере так же эффективны, как и традиционные антикоагулянты в качестве средств для острого и длительного лечения венозных тромбоземболий. При этом они редко вызывают клинически значимые кровотечения и рецидивы тромбоза. Кроме того, специально разработанные и изученные педиатрические лекарственные формы позволили обеспечить точное и надежное дозирование, стабильную фармакокинетику и фармакодинамику и меньшее количество взаимодействий

с лекарствами или пищевыми продуктами. Текущие испытания, завершение которых ожидается в ближайшие несколько лет, позволят получить важную информацию о профилактике тромбоземболии в особых педиатрических группах и условиях (Semin Thromb Hemost. 2021;47(6):643–653).

Эффективность и безопасность антифибринолитических препаратов в педиатрической хирургии

Систематический обзор, в который было включено 50 рандомизированных контролируемых исследований антифибринолитических средств (28 РКИ в кардиохирургия, 22 во «внесердечной хирургии») с участием пациентов в возрасте от 0 до 18 лет показал, что все изученные препараты (транексамовая кислота, аprotинин и эpsilon-аминокапроновая кислота) снижали послеоперационную кровопотерю и количество переливаний крови. Режим дозирования варьировался между исследованиями, но эффект с точки зрения снижения кровопотери был сходным независимо от кумулятивной дозы препарата. Частота или типы нежелательных явлений не различались между группой антифибринолитиков и плацебо. Авторы пришли к заключению: использование антифибринолитиков эффективно и безопасно для детей. В качестве препарата выбора с учетом уровня доказательности и профиля безопасности они рекомендовали транексамовую кислоту в ударной дозе от 10 до 15 мг/кг перед операцией с последующим введением в виде непрерывной инфузии на протяжении всей операции в дозе от 1 до 5 мг/кг/ч (Semin Thromb Hemost. 2021;47(5):538–568).

Бисфосфонаты для лечения остеонекроза у детей с лейкоемией

Мета-анализ 5 статей показал, что применение бисфосфонатов, особенно в сочетании с диетическими добавками кальция и витамина D и физиотерапией, приводило к улучшению боли и подвижности у 54 и 50% педиатрических пациентов, перенесших лейкоз, соответственно. Значительно большая

часть пациентов, получавших бисфосфонаты (83%), сообщали о слабой/умеренной боли или ее отсутствии по сравнению с пациентами, получавшими только добавки/физиотерапию (36%) ($p < 0,001$). Шестьдесят шесть процентов пациентов, получавших бисфосфонаты, достигли улучшенной/полной подвижности по сравнению с 27% пациентов, получавших только добавки/физиотерапию ($p = 0,02$). Однако у 46% пациентов наблюдалась прогрессирующая деструкция суставов, несмотря на терапию бисфосфонатами. О побочных эффектах не сообщалось, за исключением реакций острой фазы на внутривенную терапию. Таким образом, бисфосфонаты в сочетании с пищевыми добавками/физиотерапией позволяли уменьшить боль и улучшить подвижность, но не предотвращали разрушения суставов у детей с остеонекрозом на фоне лейкемии (J Pediatr Hematol Oncol. 2021;43(3):e365-e370).

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Американская академия педиатрии призвала к осторожности при использовании оксиметазолина

Американская академия педиатрии опубликовала заявление по применению назального оксиметазолина у детей, в котором подчеркивается, что врачи могут назначать короткие курсы лечения детям младшего возраста (≥ 6 лет) в случае, если ожидаемая польза превышает возможный вред, например при носовом кровотечении, острой дыхательной недостаточности из-за назальной обструкции, осложненном остром синусите, для улучшения хирургической визуализации, снижения отека при эндоскопических исследованиях и др. Из-за сосудосуживающих свойств при попадании в системный кровоток препарат может вызывать угнетение дыхания и сердечной деятельности. Неблагоприятные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы чаще проявляются у детей первого года жизни при наличии сопутствующих заболеваний. При использовании оксиметазолина ребенок должен находиться

в вертикальном положении, флакон следует держать строго вертикально. Использование перевернутого флакона может приводить к существенному увеличению дозы препарата. Следует строго контролировать объем используемого препарата, в т.ч. при хирургическом лечении. При интраоперационном использовании необходимо эффективное взаимодействие хирурга и анестезиолога. Следует контролировать частоту сердечных сокращений, артериальное давление и частоту дыхательных движений. Если во время операции необходимо открыть дополнительный флакон препарата, следует убедиться, что анестезиолог знает об этом. Во время процедуры и после ее окончания избыточное количество оксиметазолина в носо- и ротоглотке следует удалять, чтобы избежать его всасывания. Эксперты ААР подчеркивают, что необходимы дополнительные исследования фармакокинетики оксиметазолина у детей, а также оценка гематостатического эффекта меньшей дозы препарата (medvestnik.ru).

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВА И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

В России зарегистрирован первый препарат для лечения проявлений нейрофиброматоза 1-го типа

Минздрав РФ одобрил терапию детей с симптоматическими неоперабельными плексиформными нейрофибромами (ПН) при нейрофиброматозе 1-го типа препаратом селуметиниба. Это первый препарат в мире, одобренный к применению по данному показанию. Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) – одно из наиболее распространенных генетических заболеваний, которое встречается с частотой 1 на 3000 новорожденных в мире. Причиной развития НФ1 является повреждение гена NF1, кодирующего белок нейрофибромин. В результате патологического процесса происходит дефект нейрофибромин, являющегося супрессором опухолевого роста, и запускается неконтролируемая пролиферация клеток. У 30–50% пациентов с НФ1 опухоли образуются на оболочках нервов (плексиформные нейрофибромы) и могут приво-

дить к обезображиванию внешности, двигательным нарушениям, боли, дисфункции дыхательных путей, нарушению зрения, проблемам с мочевым пузырем и кишечником. Кроме того, опухоли могут трансформироваться в злокачественные. Селуметиниб – пероральный селективный ингибитор фермента MEK, одного из компонентов сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), блокирование которого тормозит рост и пролиферацию клеток. Препарат показал высокую эффективность в клиническом исследовании SPRINT, где применялся в отношении детей в возрасте от 2 до 18 лет с НФ1 и неоперабельными ПН. Селуметиниб не только позволил уменьшить объемы опухолей у некоторых детей, но и снизил болевой синдром и улучшил качество жизни пациентов. В России каждый год рождается около 530 детей с НФ1, из которых у 130 может развиваться ПН (при этом в 90% случаев опухоль неоперабельная). Таким образом, в назначении селуметиниба ежегодно будут нуждаться около 100–110 новых детей (remedium.ru).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Названы опасности употребления детьми коровьего молока

Ученые выяснили, как питание младенца сказывается на возможности развития у них сахарного диабета первого типа. В ходе работы были изучены различные принципы питания беременных женщин и их новорожденных. Авторы исследования пришли к выводу: у детей, которые получали материнское молоко до 12 месяцев, риск развития сахарного диабета первого типа снижался на 61%. Кормление младенцев коровьим молоком, а также обильное употребление молочных продуктов до 15 лет повышало риск развития заболевания. У детей, употреблявших около 2 стаканов коровьего молока в сутки, эта вероятность возрастала до 78%. Авторы планируют продолжить данное исследование, т.к. пока причины полученных результатов не вполне понятны (medikforum.ru).

Специализированные лечебные кисели ЛЕОВИТ уже и для детей старше 12 месяцев

В лечении детей все большее место занимает соблюдение диеты, особенно такой, которая, как и классические диетические столы еще времен М.И. Певзнера, оказывала бы благоприятное влияние на сохранение здоровья ребенка, сокращение сроков лечения и облегчала бы сам процесс выздоровления.

Уже более 20 лет в специализированной диетотерапии взрослых успешно используются кисели ЛЕОВИТ для лечебного и профилактического питания на овсяной основе, т.к. они оказывают благоприятное влияние на функциональную активность различных систем организма, улучшают пищеварение, благотворно воздействуют на функции печени, почек, органов кроветворения, что доказано клиническими исследованиями и многолетней практикой их успешного применения. Сегодня назрела необходимость адаптировать кисели ЛЕОВИТ для детей раннего возраста в соответствии со специальными требованиями Технических Регламентов Таможенного Союза (ТР ТС) к продуктам детского питания.

В декабре 2021 г. компания ЛЕОВИТ зарегистрировала кисели для лечебного и профилактического питания детей старше 12 месяцев: кисель желудочный, кисель успокаивающий, кисель при простуде, кисель при кашле, кисель при гриппе, кисель витаминный для глаз с лютеином, кисель хорошая память, кисель сонный, кисель общеукрепляющий. Кисели для детей ЛЕОВИТ приготовлены из отборных фруктов, ягод, овощей, овсяной муки с добавлением витаминов, минералов, лекарственных растений и других продуктов природы, разрешенных в питании детей с 1 года. Согласно данным клинических исследований, кисели ЛЕОВИТ эффективны и безопасны в применении, они улучшают проведение терапии и способствуют профилактике осложнений, улучшают пищеварение, укрепляют иммунную систему. Детям нравились вкусовые качества киселей ЛЕОВИТ, и они не прерывали диетотерапии, которая продолжалась от 2 недель до 3 месяцев.

Ассортимент детских киселей ЛЕОВИТ достаточно широк и направлен на коррекцию основных проблем со здоровьем ребенка. **Кисель желудочный** предназначен в качестве диетического лечебного и диетического профилактического питания при болезнях желудочно-кишечного тракта, в т.ч. заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки; **кисель успокаивающий** – при повышенной возбудимости и раздражительности; **кисель при простуде** – при сезонных простудных заболеваниях, в т.ч. при ОРВИ и гриппе; **кисель при кашле** – при заболеваниях органов дыхательных путей, сопровождающихся кашлевым синдромом; **кисель при гриппе** – при острых респираторных заболеваниях, гриппе и COVID-19; **кисель общеукрепляющий** – для поддержания иммунной системы; **кисель витаминный для глаз с лютеином** – при повышенной нагрузке на зрительный аппарат; **кисель хорошая память** – при состояниях утомления, сопровождающихся расстройством внимания и памяти; **кисель сонный** – при нарушениях сна.

На базе производственного комплекса ЛЕОВИТ реализованы одни из самых передовых технологий по производству детского диетического питания, отвечающие российским и международным стандартам качества и пищевой безопасности, в т.ч. для детского питания.

Использование киселей ЛЕОВИТ для лечебного и профилактического питания детей может быть в условиях стационара, а также в амбулаторной практике. Родители их свободно могут приобрести в аптеках и на интернет-порталах.



ЛЕОВИТ

Лечебное питание –
природа для
восстановления здоровья

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ЛЕЧЕБНЫЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ КИСЕЛИ

ДЛЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА
от 1 года

Натуральные
компоненты



Восстановление
здоровья на
натуральности
питания



Профилактика
осложнений
и помощь при
заболеваниях



12+
МЕСЯЦЕВ

- Кисель при простуде
- Кисель при кашле
- Кисель общеукрепляющий
- Кисель желудочный
- Кисель успокаивающий
- Кисель витаминный для глаз с лютеином

www.leovit.ru

Роспотребнадзор

Факторы риска лекарственно-индуцированных заболеваний. Часть 3. Межлекарственные взаимодействия и взаимодействие лекарственных средств с пищей

Д.А. Сычев¹, О.Д. Остроумова¹, А.П. Переверзев¹, М.С. Черныяева²,

А.И. Кочетков¹, М.В. Клепикова¹, Е.Ю. Эбзеева¹, В.А. Дё¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

² Центральная государственная медицинская академия УДГ РФ, Москва, Россия

Risk factors of drug-induced diseases. Part 3. Drug-drug and drug-food interactions

D.A. Sychev¹, O.D. Ostroumova¹, A.P. Pereverzev¹, M.S. Chernyaeva²,

A.I. Kochetkov¹, M.V. Klepikova¹, E.Yu. Ebzeeva¹, V.A. De¹

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

² Central State Medical Academy, Moscow, Russia

Полипрагматизация значительно повышает риск межлекарственных взаимодействий (МЛВД), приводя не только к увеличению числа нежелательных реакций (НР), но и к снижению эффективности применяемых препаратов. МЛВД можно разделить на две основные группы: фармакокинетические и фармакодинамические. Лекарственные средства (ЛС), пищевые продукты, напитки могут изменять действие препаратов, влияя на фармакодинамические механизмы путем синергетического, аддитивного или антагонистического воздействия или фармакокинетических процессов, таких как абсорбция, метаболизм и экскреция, что приводит к снижению эффективности ЛС или повышению их токсичности. ЛС также могут изменять способность организма усваивать определенные продукты или питательные вещества, необходимые для поддержания здоровья человека. Одной из главных причин МЛВД служит индукция, или ингибирование, ферментов цитохрома P-450 (CYP450). Все чаще выявляется роль переносчиков ЛС, особенно P-гликопротеина (P-gp), в причинных взаимодействиях между ЛС. P-gp влияет на абсорбцию, распределение и выведение, следовательно, играет важную роль в фармакокинетических МЛВД. Данные о распространенности случаев взаимодействия ЛС и продуктов питания немногочисленны. Однако известно, что большинство назначений ЛС осуществляется без учета времени приема пищи. К назначаемым препаратам относятся сахароснижающие, антигипертензивные препараты, в т.ч. диуретики, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, β-адреноблокаторы, анальгетики и др. – одни из самых распространенных в клинической практике. Помимо взаимодействий ЛС с пищевыми продуктами и напитками описаны случаи взаимодействия ЛС с травами, биологически активными добавками. Воздействие сразу на несколько механизмов затрудняет диагностику МЛВД, поэтому последние по-прежнему остаются одним из самых важных факторов риска лекарственно индуцированных заболеваний. Для того чтобы оптимизировать лечение, врачам необходимо учитывать факторы, связанные как с пациентом (генетическая предрасположенность, возраст, пол, физиологический статус и т.д.), так и с ЛС. Соответствующая осведомленность о возможных МЛВД имеет решающее значение для предотвращения НР и изменения эффективности ЛС и их последствий.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированные заболевания, факторы риска, межлекарственное взаимодействие, полипрагматизация, нежелательные реакции, взаимодействие лекарственных средства–пища

Для цитирования: Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Черныяева М.С., Кочетков А.И., Клепикова М.В., Эбзеева Е.Ю., Дё В.А. Факторы риска лекарственно-индуцированных заболеваний. Часть 3. Межлекарственные взаимодействия и взаимодействие лекарственных средств с пищей. Фарматека. 2022;29(1):10–18. doi: 10.18565/pharmateca.2022.1.10-18

Polypharmacy increases the risk of drug-drug interactions, leading to poor effectiveness and side effects. Drug-drug interactions can be divided into two main groups: pharmacokinetic and pharmacodynamic. Drugs, food, drinks can change the effect of drugs, affect pharmacodynamic mechanisms by synergistic, additive or antagonistic effects or pharmacokinetic processes such as absorption, metabolism and excretion, which leads to a decrease in the effectiveness of drugs or an increase in its toxicity. Drugs can also alter the ability to absorb essential to health nutrients. One of the main causes of drug-drug interactions is the induction or inhibition of cytochrome P450 (CYP450) enzymes. The carriers of drugs, especially P-glycoprotein (P-gp), can cause interactions between drugs and therefore it plays an important role in the pharmacokinetic drug-drug interactions. Further study is needed on drug-food interactions. However, it is known that widely-used drugs (such as sugar-lowering, antihypertensive drugs, including diuretics, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, β-blockers, analgesics, etc.) usually prescribed without taking into account meal times. Moreover, it's known about drug-herbs interaction and interactions with dietary supplements. Drug-drug interactions is one of the most important risk factors for drug-induced diseases because the diagnosis of drug-drug interactions sometimes is difficult due to different pharmacological mechanisms. Clinicians should always evaluate both patient-related factors (genetic polymorphism, age, sex, physiologic status, etc.) and

drug-related factors. Knowing the significant drug-drug interactions can help the clinician to prevent side effects and drug-induced diseases and optimize pharmacotherapy.

Keywords: drug-induced diseases, risk factors, comorbidities, drug-drug interactions, drug-food interactions, polypharmacy, adverse drug reactions, drug-food interactions

For citations: Sychev D.A., Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Chernyaeva M.S., Kochetkov A.I., Klepikova M.V., Ebzeeva E.Yu., De V.A. Risk factors of drug-induced diseases. Part 3. Drug-drug and drug-food interactions. *Farmateka*. 2022;29(1):10–18. (In Russ.). doi: 10.18565/farmateka.2022.1.10-18

Введение

Помимо межлекарственных (МЛВД) известны взаимодействия между лекарственными средствами (ЛС) и пищевыми продуктами, напитками, травмами, биологически активными добавками. В группе риска развития МЛВД, как следствие — лекарственно-индуцированных заболеваний (ЛИЗ), находятся пожилые люди, т.к. на них приходится более 30% от всех назначений ЛС. Вероятность возникновения МЛВД зависит от факторов, связанных как с пациентом (возраст, пол, сопутствующие заболевания и т.д.), так и с ЛС (доза, время приема, фармакокинетические и фармакодинамические свойства ЛС) [1].

МЛВД — изменение эффективности и безопасности одного ЛС при одновременном или последовательном его применении с другим ЛС [2]. По механизму возникновения МЛВД принято выделять фармакокинетические или фармакодинамические взаимодействия [2–5]. Развитие МЛВД может произойти в результате одновременного действия нескольких механизмов, из-за чего МЛВД иногда трудно идентифицировать, поэтому они по-прежнему остаются одним из самых важных факторов риска ЛИЗ [2].

МЛВД служат причиной 26% всех госпитализаций, связанных с развитием нежелательных реакций (НР) на фоне приема ЛС [2] и 1% госпитализаций среди населения в целом [6]. НР как результат МЛВД составляют 19,8% от всех спонтанных сообщений, полученных Росздравнадзором (72,6% из этих НР оцениваются как серьезные) [7]. Анализ смертельных исходов от НР показал, что в каждом третьем случае применялись потенциально опасные комбинации [2].

Риск возникновения опасных МЛВД зависит от многих факторов,

которые принято разделять на факторы, связанные с пациентом (клиренс препарата у конкретного пациента, возраст, генетические факторы, пол, сопутствующие заболевания, факторы окружающей среды и характер питания), и факторы, специфичные для ЛС (фармакокинетические и фармакодинамические свойства ЛС, количество принимаемых ЛС, доза, время приема, последовательность, форма и способ применения ЛС) [8, 9].

В основе фармакокинетических МЛВД, повышающих риски развития НР и ЛИЗ, лежат изменения абсорбции, распределения, метаболизма и выведения ЛС [6, 10, 11].

Абсорбция ЛС. Благодаря МЛВД на уровне абсорбции может изменяться биодоступность ЛС [12]. На всасывание ЛС через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) может влиять несколько факторов: изменение pH желудочного сока, образование невоссасывающихся комплексов, нарушение моторики ЖКТ, изменение активности Р-гр в ЖКТ [2]. Например, прием ЛС, снижающих pH желудочного сока (например, пентагастрина), может повышать биодоступность таких ЛС, как цефподоксим, ампициллин, кетоконазол, атазанавир, ралтегравир, клопидогрел, диазепам, метотрексат и др. [4]. Метоклопрамид может ускорять опорожнение желудка, тем самым ускорять абсорбцию алкоголя, ацетилсалициловой кислоты (АСК), ацетаминофена, тетрациклина и леводопы [4, 13]. Ингибирование Р-гр может значительно увеличивать биодоступность плохо всасываемых ЛС, тем самым вызывать развитие НР или ЛИЗ [14]. Важным МЛВД, связанным с ингибированием Р-гр в ЖКТ, является взаимодействие дабигатрана этексилата при одновременном при-

еме с ингибитором Р-гр верапамилом: концентрация дабигатрана в сыворотке крови повышается [15], увеличивая риск больших кровотечений на фоне терапии дабигатраном [16, 17].

Распределение ЛС. Примером МЛВД на уровне распределения ЛС служит, например, взаимодействие гемфиброзила с варфарином: он вытесняет варфарин из связи с белками плазмы крови, увеличивая риск развития чрезмерной гипокоагуляции и кровотечений [3]. Данный механизм взаимодействия имеет наибольшее клиническое значение для ЛС, связывающихся с белками плазмы более чем на 90% [3].

Метаболизм ЛС. Изменение активности ферментов метаболизма ЛС — наиболее распространенный и широко изученный механизм развития МЛВД. Клинически значимые МЛВД реализуются вследствие ингибирования или индукции ряда изоферментов СYP: СYP1A2, СYP2B6, СYP2C9, СYP2C19, СYP2D6, СYP2E1 и СYP3A4/5, при этом МЛВД, основанные на ингибировании СYP, составляют основную долю клинически значимых МЛВД [18–20]. Так, при одновременном применении метопролола и пропafenона клиренс метопролола снижается в 2 раза, что ведет к повышению риска его развития НР [21]. Ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) увеличивают концентрацию sildenafil в сыворотке до 11 раз(!) [20]. Совместное применение ингибиторов 3A4 со статинами, например симвастатином, аторвастатином, может увеличивать риск миопатии и рабдомиолиза [3, 21–27]. Индукция СYP2E1 изониазидом приводит к усилению метаболизма парацетамола до его токсичного метаболита, способствуя повышению риска гепатотоксичности [28, 29].

Выведение ЛС. МЛВД могут потенциально влиять на выведение ЛС, следовательно, повышать риски развития ЛИЗ с помощью четырех различных механизмов [30]: подавления канальцевой секреции, изменения рН мочи, снижения почечного кровотока, подавления метаболизма ЛС в почках.

МЛВД могут происходить по механизму конкуренции на уровне активной канальцевой секреции, когда ≥ 2 ЛС используют одну и ту же транспортную систему. Примером могут служить нестероидные противовоспалительные средства, применение которых приводит к появлению токсических эффектов метотрексата: блокируется почечная экскреция антипролиферативного препарата [31]. Также было продемонстрировано, что почечный клиренс метотрексата снижает действие амоксициллина [32].

Некоторые препараты могут нарушать канальцевую секрецию других ЛС. В частности, циметидин – H_2 -блокатор, может влиять на канальцевую секрецию различных молекул [33]. Например, триметоприм с сульфаметоксазолом или без него подавляет ОСТ2-опосредованную (ОСТ – organic cation transporters, русск.: транспортеры органических катионов) канальцевую секрецию антипаркинсонического препарата амантадина, что приводит к усилению воздействия амантадина и возможности возникновения побочных психиатрических симптомов, таких как делирий, спутанность сознания и агрессивное поведение [30, 34].

Гемфиброзил, являясь ингибитором белков-транспортеров органических анионов (ОАТР – organic anion transporting polypeptides) и SLCO1B1 (Solute carrier organic anion transporter family member 1B1, транспортер органических анионов – носителей растворенного вещества член семейства 1B1), способствует повышению концентрации симвастатина в крови и тем самым увеличивает риск развития рабдомиолиза [3].

Фармакологически индуцированные изменения рН мочи влияют на состояние ионизации некоторых ЛС, следовательно, могут влиять на их реабсорбцию из почечных канальцев

[35]. Диуретики способны изменять рН мочи и могут влиять на выведение некоторых ЛС [36], что будет иметь негативные последствия для пациента. Так, литий – это одновалентный катион, на выведение которого влияет уровень натрия в сыворотке крови. Следовательно, интенсивное выведение натрия, вызванное длительным лечением некоторыми диуретиками (например, тиазидными), может увеличивать реабсорбцию лития, вызывая развитие серьезных токсических эффектов вследствие относительной передозировки [37, 38].

Механизмы фармакодинамического взаимодействия ЛС, влияющие на развитие НР и ЛИЗ

В основе фармакодинамических МЛВД лежат изменения фармакологических мишеней, усиливающие или ослабляющие физиологический ответ, именно таким образом фармакодинамические МЛВД могут повышать риск НР и ЛИЗ [39, 40].

При одновременном применении двух ЛС с одинаковым действием существует вероятность суммации эффектов. Если эффект комбинации ЛС представляет собой арифметическую сумму индивидуальных эффектов двух препаратов, это называется аддитивным эффектом [41, 42]. Аддитивные фармакодинамические эффекты служат очень частой причиной ЛИЗ [3]. Клинически значимые примеры аддитивных фармакодинамических МЛВД включают, например, артериальную гипотензию у пациентов с сердечной недостаточностью в результате совместного применения нескольких ЛС с гипотензивным действием (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, тиазидные и/или петлевые диуретики и др.). Другим примером фармакодинамического МЛВД, который может приводить к ЛИЗ, является совместное применение нескольких ЛС, удлиняющих интервал QT на электрокардиограмме, увеличивая риск развития тахикардии типа «пируэт», например совместный прием антибиотика группы фторхино-

лонов левофлоксацина с нейролептиком галоперидолом [38–45].

Примеры МЛВД и их клинические последствия представлены в табл. 1 [3, 30, 34, 40, 46, 47].

Взаимодействие «лекарственные средства–пища»

Взаимодействие ЛС и пищевых продуктов – один из модифицируемых факторов риска развития ЛИЗ, поскольку оно повышает вероятность развития НР, в т.ч. серьезных НР, также подобное взаимодействие может снижать эффективность фармакотерапии [3]. Прием как пищи в целом, так и определенных продуктов питания одновременно с некоторыми ЛС может оказывать влияние на их фармакокинетику и фармакодинамику, следовательно, на терапевтическую эффективность и вероятность развития НР и ЛИЗ [48, 49].

Эпидемиология

Хотя точных данных о распространенности случаев взаимодействия ЛС и продуктов питания в клинической практике нет, а литературные данные ограничены, имеющиеся результаты исследований, посвященных этой проблеме, позволяют говорить о высокой актуальности данного фактора риска ЛИЗ. Так, по данным M. Abdollahi et al. [50], у госпитализированных пациентов из 19 наиболее часто назначаемых ЛС (амиодарон, АСК, диклофенак, железа сульфат, изосорбида динитрат, каптоприл, карведилол, ко-тримоксазол, ловастатин, метопролол, метронидазол, магния гидроксид, нитроглицерин, омепразол, пропранолол, ранитидин, спиринолактон, комбинация гидрохлортиазид+триамтерен, комбинация клонидиня бромид+хлордиазепоксид) 17 (кроме магния гидроксида и АСК) назначались без учета времени приема пищи, что обуславливало наличие высоких рисков взаимодействия, как следствие – изменение профилей эффективности и безопасности данных ЛС. Лидерами по числу назначений без учета потенциальных взаимодействий с пищей были нитроглицерин, метронидазол, каптоприл и сульфат железа [50]. Среди пациентов пожи-

лого и старческого возраста распространённость потенциальных взаимодействий «ЛС–пища» составила 58,5%, по данным S.J.F. Neves et al. [51], при этом максимальные риски развития НР вследствие подобного взаимодействия присутствовали у больных, принимавших одновременно с пищей несколько ЛС. Среди назначений чаще других встречались следующие группы ЛС с высоким потенциальным риском взаимодействия с пищевыми продуктами: сахароснижающие ЛС, антигипертензивные препараты, в т.ч. диуретики, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), β -адреноблокаторы, анальгетики; а среди конкретных ЛС с высокими рисками развития потенциальных НР вследствие взаимодействия с продуктами питания по частоте назначений лидировали каптоприл, пропранолол, метформин, алендронат и фуросемид [51].

Факторы риска

К факторам риска развития взаимодействий между продуктами питания

и ЛС относятся пожилой и старческий возраст, женский пол, низкий уровень образования, длительность заболевания/патологического состояния, подипрагмазия, одновременный прием ЛС и пищи, отсутствие консультирования по вопросам правильного приема ЛС, наличие некоторых хронических заболеваний, например сахарного диабета [50, 51].

Изучение влияния продуктов питания или напитков на фармакокинетический профиль ЛС – неотъемлемая часть процесса регистрации нового ЛС. Как правило, оценивается биодоступность ЛС в эксперименте с участием здоровых добровольцев, в котором определяется концентрация испытуемого ЛС в плазме крови за определенный временной промежуток натошак и после одновременного приема с пищей [52]. Так как биодоступность ЛС при его приеме одновременно с пищей сильно зависит от ее количественного и химического состава, существуют специальные требования к проведению исследований биодоступности и биоэквивалентности ЛС на фоне прие-

ма пищи, в которых стандартизован ее качественный и количественный состав [52–54].

Ярким примером влияния пищи на фармакокинетический профиль ЛС является изменение биодоступности ингибитора тирозинкиназы лапатиниба: по сравнению с приемом натошак биодоступность лапатиниба в разовой дозе 1500 мг после приема его вместе с высококалорийной стандартной пищей увеличивается в среднем на 325% (в 4,25 раза!) [55]. Другими словами, концентрация препарата в сыворотке крови после приема одной таблетки одновременно с пищей сопоставима с приемом 4 таблеток натошак.

Типы взаимодействия «ЛС–пища»

Выделяют два основных типа взаимодействия ЛС и пищи: фармакокинетический и фармакодинамический [48, 49, 52].

Фармакокинетический тип взаимодействия. Продукты питания могут изменять абсорбцию, метаболизм и выведение ЛС (табл. 2) [48, 56, 57].

Таблица 1. Механизмы и клинические последствия МЛВД

Этапы	Механизмы	Клинические последствия (примеры)
Фармакокинетический	Абсорбция: - изменение pH желудочного сока; - изменение состояния нормальной микрофлоры ЖКТ; - изменение моторики ЖКТ; - влияние на активность Р-гликопротеина	Спиринолактон в высоких дозах (>25 мг/сут) ингибирует Р-гликопротеин, что приводит к увеличению всасывания дигоксина, угнетению его выведения, повышению уровня дигоксина в плазме и повышает риск гликозидной интоксикации
	Распределение: - вытеснение из связей с белками плазмы крови; - влияние ЛС на активность Р-гликопротеина, локализованного в эндотелиоцитах ГЭБ	Фибраты вытесняют из связи с белками плазмы крови варфарин, увеличивая риск развития чрезмерной гипокоагуляции и кровотечений, т.к. не связанные с белками плазмы фракции ЛС активны
	Метаболизм: - индукция изоферментов цитохрома Р-450; - ингибирование изоферментов цитохрома Р-450	Индукция CYP2E1 изониазидом способствует усилению метаболизма парацетамола до его токсичного метаболита, что приводит к повышенному риску гепатотоксичности. Кетоконазол является сильным ингибитором CYP3A4, повышает концентрацию симвастатина в плазме крови, что может стать причиной развития поражений поперечно-полосатой мускулатуры вплоть до рабдомиолиза
Фармакодинамический	Выведение: - влияние на клубочковую фильтрацию; - угнетение канальцевой секреции или секреции гепатоцитами в желчь (осуществляется с помощью транспортеров ЛС); - изменения канальцевой реабсорбции	Триметоприм подавляет OAT2-опосредованную канальцевую секрецию антипаркинсонического препарата амантадина, что приводит к усилению воздействия амантадина и повышению риска возникновения побочных психиатрических НР, таких как делирий, спутанность сознания и агрессивное поведение
	Антагонизм: - приводит к ослаблению или исчезновению фармакологических свойств одного или обоих ЛС	Используется в клинической практике для подавления токсического влияния отдельных ЛС и в некоторых других ситуациях
	Синергизм (аддитивный эффект) – действие одного ЛС облегчается или усиливается другим	При применении тройной антитромботической терапии «АСК+клопидогрел+антикоагулянт» возможно фармакодинамическое синергетическое взаимодействие на уровне системы гемостаза, результатом которого может быть клинически значимое кровотечение

Примечание. ГЭБ – гематоэнцефалический барьер.

Таблица 2. Фармакокинетический тип взаимодействия ЛС и пищи

Уровень взаимодействия	Механизм (-ы)	Примеры продуктов питания/вещества, содержащихся в пищевых продуктах	Примеры ЛС
Абсорбция			
1. Взаимодействие на уровне белков-переносчиков			
Органические анион-транспортирующие полипептиды (OATP)	Ингибирование OATP	Грейпфрутовый, апельсиновый и яблочный соки, по всей видимости, за счет наличия в них большого количества флавоноидов	Статины, ингибиторы протеаз, фексофенадин, мидазолам, монтелукаст, алискирен
Переносчик пептидов-1 (PepT-1)	Изменение транскрипции PepT-1	Высокобелковая пища	Леводопа
P-гликопротеин	Ингибирование P-гликопротеина	Грейпфрутовый сок, зверобой продырявленный, фуранокумарины и флавоноиды, присутствующие в большом количестве во фруктах и овощах	Антиаритмические препараты, дигоксин, некоторые антигипертензивные препараты, циклоспорин, такролимус, фексофенадин, морфин и др.
Другие белки-переносчики (MRP, BCRP)	Ингибирование MRP	Метаболиты кверцетина (флавоноид, содержащийся в каперсах, гречневой крупе, луке, особенно красном, яблоках, перце, чесноке, золотом усе, красном винограде, чае, цитрусовых и др. продуктах)	Клиническая значимость требует уточнения
2. Увеличение подвижности («текуести») мембран энтероцитов, что в теории может обуславливать увеличение скорости диффузии ЛС: клиническая значимость требует уточнения			
Метаболизм			
Цитохромы CYP P-450, экспрессируемые клетками ЖКТ, в основном CYP3A и CYP2C9, ряд других ферментов и белков-транспортеров	Влияние некоторых продуктов питания на активность изоферментов цитохрома CYP P-450 и иных значимых для метаболизма ЛС ферментов и белков-транспортеров	Зеленый чай, экстракт виноградных косточек, куркума, соя, имбирь, розмарин, чеснок, мята перечная, корень солодки, соки цитрусовых	Верапамил, мидазолам, нифедипин, симвастатин, фелодипин, такролимус, циклоспорин
Элиминация			
pH мочи	Изменение pH мочи приводит к изменению фармакокинетики ЛС с преимущественно почечным путем выведения	Молоко, пища с высоким содержанием белка	ЛС, имеющие преимущественно почечный путь выведения

Примечание. BCRP – breast cancer resistance protein (белок устойчивости ракомолочной железы), MRP – multidrug resistance-associated protein (белки множественной лекарственной резистентности).

Так, например, дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов фелодипин претерпевает активный пресистемный метаболизм, опосредованный CYP3A4, в кишечнике и в печени, что обуславливает его низкую биодоступность (~15%). Было обнаружено, что грейпфрутовый сок снижает пресистемный метаболизм фелодипина за счет взаимодействия с CYP3A4 в стенке кишечника и таким образом приводит к увеличению системной концентрации фелодипина (AUC и C_{max}); этот эффект может длиться более 24 часов. Достаточное употребление всего лишь 250 мл грейпфрутового сока, чтобы AUC и C_{max} фелодипина увеличились на 267 и 345% соответственно(!) [58]. Клинически взаимодействие грейпфрутового сока и фелодипина приводило к выраженному снижению артериального давления (АД) и ортостатической гипотензии.

В литературе описаны случаи развития приапизма на фоне одновременного применения силденафила и гранатового сока [59]. Предлагаемый механизм этого взаимодействия связан с ингибированием CYP3A4 фитохимическими веществами, содержащимися в гранатовом соке: силденафил, будучи субстратом CYP3A4, может вступать во взаимодействие с гранатовым соком [59].

У женщин, принимавших клозапин, употребляющих в большом количестве кофе, концентрация клозапина в сыворотке крови была примерно в 2,5 раза выше по сравнению с теми, кто кофе не пил [60], что может повышать риски развития НР данного ЛС.

Фармакодинамический тип взаимодействия. Классическим примером фармакодинамического типа взаимодействия пищи с ЛС служит тираминовый синдром («сырный» синдром),

который проявляется гипертоническими кризами (повышение систолического АД на ≥30 мм рт.ст.) с выраженными клиническими симптомами [61]. Тираминовый синдром возникает в случае одновременного приема антидепрессантов группы ингибиторов моноаминоксидазы (иМАО, ниламид, моклобемид, селегилин и др.) [62, 63] с продуктами, содержащими тирамин или его предшественник тирозин (сыры, бобовые, бананы, соя, шоколад и кофеиносодержащие продукты, дрожжевые экстракты, сметана, йогурт, креветочная паста, соевый соус, соевые приправы, соус терияки и др., а также алкоголь). Первым угрожающим симптомом тираминового синдрома является сильная, пульсирующая головная боль. Кроме того, гипертонические кризы при тираминовом синдроме могут сопровождаться повышением температуры, сильными боля-

ми в области сердца, нарушениями ритма сердца, обильным потоотделением, мидриазом, нервно-мышечной возбудимостью, судорогами, светобоязнью, головокружением, тошнотой, рвотой. Могут наблюдаться отечность и багровый цвет кожи головы и лица. Как правило, тираминовый синдром развивается быстро (в течение 15–90 минут после приема соответствующих продуктов питания), а исчезает большинство симптомов примерно через 6 часов. Возможно развитие летального исхода в результате осложнений гипертонического криза (инфаркт миокарда, инсульт, острая сердечная недостаточность) [61–63]. Препараты группы ИМАО тормозят активность моноаминоксидазы, что приводит к увеличению биодоступности моноаминов и усилению их действия. У пациента, принимающего антидепрессанты группы ИМАО и употребляющего пищу, содержащую тирамин (вазоактивный амин), они не распадаются, напротив, попадают в кровоток и воздействуют на симпатические нервные окончания, что провоцирует выброс эндогенных катехоламинов, следовательно, тяжелый симпатоадреналовый гипертонический криз [61–63].

Одновременный прием варфарина и продуктов, обладающих антикоагулянтными/антиагрегантными свойствами (хрен обыкновенный, гинкго, имбирь, малина, чеснок, пиетрум девичий, зеленый чай и др.), могут повышать риски кровотечения [64].

Еще одной группой ЛС, эффективность которых может изменяться при одновременном приеме с некоторыми продуктами питания, являются сахароснижающие ЛС: употребление в пищу женьшеня, какао, кофе, бузины,

льняного семени и некоторых других продуктов питания может усиливать секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы и повышать риск развития гипогликемии [65]. Потребление пациентами, получающими терапию блокаторами РААС и/или антагонистами альдостерона, большого количества продуктов, богатых калием, может приводить к развитию гиперкалиемии.

Отдельные продукты питания и напитки, вступающие во взаимодействие с ЛС

Среди отдельных продуктов питания особое значение имеют напитки, поскольку часто пациенты запивают назначенные им медикаменты не водой, а какими-либо другими жидкостями (соки, молоко, чай, кофе и др.). Во взаимодействие с ЛС могут вступать грейпфрутовый и другие соки (апельсиновый, виноградный, клюквенный, яблочный, гранатовый и др.) [48, 66], молоко [48, 67, 68], кофе и кофеинсодержащие напитки [48, 69, 70], зеленый чай [48, 71].

Так, например, прием апельсинового сока 3 раза в сутки в течение 3 дней приводит к статистически значимому снижению *S*_{max} и AUC атенолола – на 49 и 40%, соответственно [72]. При этом данные изменения клинически значимы ввиду того, что у добровольцев, запивавших атенолол апельсиновым соком, средняя частота сердечных сокращений была значительно выше по сравнению с лицами, запивавшими препарат водой, что может потребовать увеличения дозы атенолола, следовательно, приведет к увеличению риска развития дозозависимых НР [72].

Употребление кофе, других напитков, содержащих в своем составе кофе-

ин (энергетические безалкогольные напитки, кока-кола и др.), чая, какао, шоколада усиливает стимулирующее действие и токсическое действие на центральную нервную систему салбутамола, салметерола, эпинефрина, аминофиллина, теофиллина, повышает токсичность дигоксина [73].

Заключение

МЛВД – потенциально опасное явление, т.к. оно может приводить как к аддитивному эффекту, усиливая действие ЛС, так и к снижению эффективности ЛС, что ведет к неэффективному лечению. Минимизация полипрагмации, выявление факторов риска, консультирование пациентов, направленное на правильный прием ЛС, а также повышение осведомленности специалистов о возможных НР помогут снизить риск развития МЛВД и взаимодействий ЛС с пищевыми продуктами.

Вклад авторов. Д.А. Сычев, О.Д. Остроумова – концепция, дизайн исследования, редактирование. А.П. Переверзев, А.И. Кочетков, М.В. Клепикова, Е.Ю. Эбзеева, В.А. Де – сбор и обработка материала. М.С. Черныяева – написание текста.

Contribution of Authors. D.A. Sychev, O.D. Ostroumova – concept, research design, editing. A.P. Pereverzev, A.I. Kochetkov, M.V. Klepikova, E.Yu. Ebzeeva, V.A. De – collection and processing of material. M.S. Chernyaeva – writing the text.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Day R.O., Snowden L., McLachlan A.J. Life-threatening drug interactions: what the physician needs to know. *Intern Med J.* 2017;47(5):501–12. Doi: 10.1111/imj.13404
- Сычев Д.А. (ред.). Полипрагмация в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие для врачей. 2-е издание, исправленное и дополненное. СПб., 2018. 272 с. [Sychev D.A. (ed.). Polypharmacy in Clinical Practice: Problem and Solutions. A textbook for doctors. 2nd edition, revised and enlarged. SPb., 2018. 272 p. (In Russ.).]
- Tisdale J.E., Miller D.A. (ed.). *Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists, 2018. 1399 p.
- Palleria C., Di Paolo A., Giofrè C., et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci.* 2013;18(7):601–10.
- Létitrier L., Cossin S., Mansiaux Y., et al. Risk of Drug-Drug Interactions in Out-Hospital Drug Dispensings in France: Results From the DRUG-Drug Interaction Prevalence Study. *Front Pharmacol.* 2019;10:265. Doi: 10.3389/fphar.2019.00265.
- Dechanont S., Maphurta S., Butthum B., et al. Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2014;23(5):489–97. Doi: 10.1002/pds.3592.

7. Лепашин В.К., Казаков А.С., Астахова А.В. Фармакоэпидемиологическое исследование нежелательных реакций, связанных с взаимодействием лекарственных средств. *Клиническая фармакология и терапия*. 2013;(4):92–6. [Lepashin V.K., Kazakov A.S., Astakhova A.V. Pharmacoepidemiological study of adverse reactions associated with drug interactions. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2013;(4):92–6. (In Russ.).]
8. Mutalik M., Sanghavi D. Review of Drug Interactions: A Comprehensive Update. *British J Pharmac Res*. 2014;4(8):954–80. Doi: 10.9734/BIPR/2014/85318.
9. Katzung B.G., Master S.B., Trevor A.J. Basic and Clinical Pharmacology: 12th ed. Important drug interactions and their mechanisms. New Delhi: New Delhi Tata McGraw Hill. 2012. 1229 с.
10. Кулес Е.Г. Клиническая фармакология. Учебник. Взаимодействие лекарственных средств. М., 2008. 1056 с. [Kules V.G. Clinical pharmacology. Textbook. Drug-drug interaction. M., 2008. 1056 p. (In Russ.).]
11. Перцев И.М. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии. Х., 2001. 784 с. [Pertsev I.M. Drug-drug interaction and the effectiveness of pharmacotherapy. H., 2001. 784 p. (In Russ.).]
12. Mantia G., Provenzano G. Rilevanza clinica delle interazioni farmacologiche di tipo farmacocinetico. *Acta Med Mediterr*. 2008;24(1):23–7.
13. Johnson B.E., Bustrack J.A., Urbach D.R., et al. Effect of metoclopramide on digoxin absorption from tablets and capsules. *Clin Pharmacol Ther*. 1984;26(6):724–30. Doi: 10.1038/cpt.1984.249.
14. Thummel K.E., Wilkinson G.R. In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 1998;38:389–430. Doi: 10.1146/annurev.pharmtox.38.1.389.
15. Harter S., Sennelsald R., Nehmiz G., et al. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa) after co-medication with verapamil in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;75(4):1053–62.
16. Kawabata M., Yokoyama Y., Sasano T., et al. Bleeding events and activated partial thromboplastin time with dabigatran in clinical practice. *J Cardiol*. 2013;62(2):121–26. Doi: 10.1016/j.jcc.2013.03.010.
17. Finch A., Pillans R. P-glycoprotein and its role in drug-drug interactions. *Austral Prescriber*. 2014;37:137–39. Doi: 10.18773/austprescr.2014.050.
18. Zanger U.M., Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013;138(1):103–41. Doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007.
19. Ogu C.C., Maku J.L. Drug interactions due to cytochrome P450. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2000;13(4):421–23. Doi: 10.1080/08998280.2000.11927719.
20. Wang H., Tompkins L.M. CYP2B6: new insights into a historically overlooked cytochrome P450 isozyme. *Curr Drug Metab*. 2008;9(7):598–610. Doi: 10.2174/138920008785821710.
21. Wagner F., Kalusche D., Trenk D., et al. Drug interaction between propafenone and metoprolol. *Br J Clin Pharmacol*. 1987;24(2):213–20. Doi: 10.1111/j.1365-2125.1987.tb03164.x.
22. Murhead G.J., Wulff M.B., Fielding A., et al. Pharmacokinetic interactions between sildenafil and saquinavir/ritonavir. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;50(2):99–107. Doi: 10.1046/j.1365-2125.2000.00245.x.
23. Gruer P.J., Vega J.M., Mercuri M.F., et al. Concomitant use of cytochrome P450 3A4 inhibitors and simvastatin. *Am J Cardiol*. 1999;84(7):811–15. Doi: 10.1016/s0002-9149(99)00442-7.
24. Martin J., Krum H. Cytochrome P450 drug interactions within the HMG-CoA reductase inhibitor class: Are they clinically relevant? *Drug Saf*. 2003;26(1):13–21. Doi: 10.2165/00002018-200326010-00002.
25. Lee A.J., Maddix D.S. Rhabdomyolysis secondary to a drug interaction between simvastatin and clarithromycin. *Ann Pharmacother*. 2001;35(1):26–31. Doi: 10.1345/aph.10177.
26. Stirling C.M., Isles C.G. Rhabdomyolysis due to simvastatin in a transplant patient: Are some statins safer than others? *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(4):873–74. Doi: 10.1093/ndt/16.4.873.
27. Wagner J., Suessmair C., Pfister H.W. Rhabdomyolysis caused by co-medication with simvastatin and clarithromycin. *Neurol*. 2009;256(7):1182–83. Doi: 10.1007/s00415-009-5078-6.
28. Nolan C.M., Sandblom R.E., Thummel K.E., et al. Hepatotoxicity associated with acetaminophen usage in patients receiving multiple drug therapy for tuberculosis. *Chest*. 1994;105(2):408–11. Doi: 10.1378/chest.105.2.408.
29. Murphy R., Swartz R., Watkins P.B. Severe acetaminophen toxicity in a patient receiving isoniazid. *Ann Intern Med*. 1990;113(10):799–800. Doi: 10.7326/0003-4819-113-10-799.
30. Bonate PL., Reith K., Weir S. Drug interactions at the renal level: implications for drug development. *Clin Pharmacokinet*. 1998;34(5):375–404. Doi: 10.2165/00003088-199834050-00004.
31. Kristensen M.B. Drug interactions and clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 1976;1(5):251–72. Doi: 10.2165/00003088-197601050-00003.
32. Ronchees C.L., Hernández T., Peris J.E., et al. Pharmacokinetic interaction between high-dose methotrexate and amoxicillin. *Ther Drug Monit*. 1993;15(5):375–79. Doi: 10.1097/00007691-199310000-00004.
33. Ito S., Kusuhara H., Yokochi M., et al. Competitive inhibition of the luminal efflux by multidrug and toxin extrusions, but not basolateral uptake by organic cation transporter 2, is the likely mechanism underlying the pharmacokinetic drug-drug interactions caused by cimetidine in the kidney. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;340(2):393–403. Doi: 10.1124/jpet.111.184986.
34. Speeg K.V., Leighton J.A., Maldonado A.L. Toxic delirium in a patient taking amantadine and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Am J Med Sci*. 1989;298(6):410–12. Doi: 10.1097/00000441-198912000-00010.
35. Fagerholm U. Prediction of human pharmacokinetics: renal metabolic and excretion clearance. *J Pharm Pharmacol*. 2007;59(11):1463–71. Doi: 10.1211/jpp.59.11.0002.
36. Ogawa R., Echizen H. Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(8):509–33. Doi: 10.2165/11531320-000000000-00000.
37. Handler J. Lithium and antihypertensive medication: A potentially dangerous interaction. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11(12):738–42. Doi: 10.1111/j.1751-7176.2009.00181.x.
38. Amdsen A. Lithium and drug interactions. *Drugs*. 1982;24(2):133–39. Doi: 10.2165/00003495-198224020-00003.
39. Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Кочетков А.И. и др. Лекарственно-индуцированные заболевания: эпидемиология и актуальность проблемы. *Фарматека*. 2020;27(5):77–84. [Sychev D.A., Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., et al. Drug-induced diseases: epidemiology and relevance of the problem. *Farmateka*. 2020;27(5):77–84. (In Russ.).] Doi: 10.18565/farmateka.2021.5.77-84.
40. Cunningham G., Dodd T.R., Grant D.J., et al. Drug-related problems in elderly patients admitted to Tayside hospitals, methods for prevention and subsequent reassessment. *Age and Ageing*. 1997;26(5):375–82. Doi: 10.1093/ageing/26.5.375.
41. Manneke C.K., Derix F.H., De Ridder M.A., et al. Adverse drug reactions in elderly patients as contributing factor for hospital admission: cross sectional study. *BMJ*. 1997;315(7115):1057–58. Doi: 10.1136/bmj.315.7115.1057.

42. Routledge PA, O'Mahony M.S., Woodhouse K.W. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(2):121–26. Doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01875.x.
43. Sandson N.B., Armstrong S.C., Cozza K.L. An overview of psychotropic drug-drug interactions. *Psychosomat.* 2005;46(5):464–94. Doi: 10.1176/appi.psy.46.5.464.
44. Freeman B.D., Dixon D.J., Coopersmith C.M., et al. Pharmacoeconomics of QT-interval prolonging drug administration in critically ill patients. *Pharmacoeconom Drug Saf.* 2008;17(10):971–81. Doi: 10.1002/pds.1637.
45. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика. *Consilium Medicum.* 2019;21(5):62–7. Doi: 10.26442/20751753.2019.5.190415. [Ostroumova O.D., Goloborodova I.V. Drug-induced lengthening of the QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. *Consilium Medicum.* 2019;21(5):62–7. (In Russ.)]. Doi: 10.26442/20751753.2019.5.190415
46. Nusbaum N.J. Aging and sensory senescence. *Southern Med J.* 1999;92(3):267–75. Doi:10.1097/00007611-199903000-00002.
47. Loh KY, Ogle J. Age related visual impairment in the elderly. *Med J Malaysia.* 2004;59(4):562–8, quiz 569.
48. Переверзев А.П., Остроумова О.Д. Взаимодействие пищевых продуктов и лекарственных средств как фактор риска развития лекарственно индуцированных заболеваний: эпидемиология, факторы риска, потенциальные механизмы развития взаимодействий. *Качественная клиническая практика.* 2021;(3):16–23. Doi: 10.37489/2588-0519-2021-3-16-23. [Pereverzev A.P., Ostroumova O.D. Drug-drug and drug-food interactions as a risk factor of drug-induced diseases: epidemiology, risk factors, potential mechanisms. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2021;(3):16–23. (In Russ.)]. Doi: 10.37489/2588-0519-2021-3-16-23.
49. Schmidt L.E., Dalhoff K. Food-drug interactions. *Drugs.* 2002;62(10):1491–502. Doi: 10.2165/00003495-200262100-00005.
50. Abdollahi M., Estami S., Taherzadeh Z., et al. Factors Associated with Potential Food-Drug Interaction in Hospitalized Patients: A Cross-Sectional Study in Northeast Iran. *Evid Based Care.* 2018;8(1):27–34. Doi: 10.22038/EBCJ.2018.24726.1544.
51. Neves S.J.F., Marques A. Prevalence and predictors of potential drug-food interactions among the elderly using prescription drugs. *J Chem Pharmac Res.* 2016;8(4):965–72.
52. Koziolek M., Alcaro S., Augustijns P., et al. The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions – A perspective from the UNGAP group. *Eur J Pharm Sci.* 2019;134:31–59. Doi: 10.1016/j.ejps.2019.04.003.
53. European Medicines Agency (EMA), 2012. Guideline on the Investigation of Drug Interactions. Committee for Human Medicinal Products (CHMP) Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions_en.pdf. (access date: 29.09.2021).
54. Food and drug Administration (FDA), 2002. Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070241.pdf> (access date: 06.08.2021).
55. Koch K.M., Reddy N.J., Cohen R.B., et al. Effects of food on the relative bioavailability of lapatinib in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1191–96. Doi: 10.1200/JCO.2008.18.3285.
56. Won C.S., Oberlies N.H., Paine M.F. Mechanisms underlying food-drug interactions: inhibition of intestinal metabolism and transport. *Pharmacol Ther.* 2012;136(2):186–201. Doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.08.001.
57. Paine M.F., Hart H.L., Ludington S.S., et al. The human intestinal cytochrome P-450 «pie». *Drug Metab Dispos.* 2006;34(5):880–86. Doi: 10.1124/dmd.105.008672.
58. Lown K.S., Bailey D.G., Fontana R.J., et al. Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. *J Clin Invest.* 1997;99(10):2545–53. Doi: 10.1172/JCI119439.
59. Senthikumar S., Balamurugan N., Suresh P., Thirumalaikolundusubramanian P. Pomegranate juice, and sildenafil: Is there a connection? *Urol Ann.* 2012;4(2):108–10. Doi: 10.4103/0974-7796.95560.
60. Roush J. How caffeine affects drug absorption: *Vista Biopharmaceutics* 2015; April 2018. URL: <https://www.vista-biopharmaceutics.com/about1-c1ym> (access date: 28.09.2021).
61. Дроговоз С.М., Лукьянчук В.Д., Шейман Б.С. Антидепрессанты в фокусе лекарственной токсикологии. *Медицина неотложных состояний.* 2014;(2):90–4. [Drogovoz S.M., Lukiyanchuk V.D., Sheiman B.S. Antidepressants in the focus of drug toxicology. *Medsitsina neotlozhnykh sostoyaniy.* 2014;(2):90–4. (In Russ.)].
62. Brown C., Taniguchi G., Yip K. The monoamine oxidase inhibitor-tyramine interaction. *J Clin Pharmacol.* 1989;29(6):529–32. Doi: 10.1002/j.1552-4604.1989.tb03376.x.
63. Tsai H.H., Lin H.W., Pickard A.S., et al. Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review. *Int J Clin Pract.* 2012;66(11):1056–78. Doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.03008.x-50.
64. Переверзев А.П., Остроумова О.Д., Ткачева О.Н., Хотовская Ю.В. межлекарственным взаимодействием: акцент на желудочно-кишечные кровотечения Осложнения фармакотерапии новыми оральными антикоагулянтами, вызванные. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2019;7(2):65–71. [Pereverzev A.P., Ostroumova O.D., Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V. Drug-induced complications of new oral anticoagulant pharmacotherapy: an emphasis on gastrointestinal bleeding. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii.* 2019;7(2):65–71. (In Russ.)].
65. Rehman S.U., Choi M.S., Choe K., Yoo H.H. Interactions between herbs and antidiabetics: an overview of the mechanisms, evidence, importance, and management. *Arch Pharm Res.* 2015;38(7):1281–98. Doi: 10.1007/s12272-014-0517-z.
66. Petric Z., Žuntar I., Putnik P., Bursac Kovacevic D. Food-Drug Interactions with Fruit Juices. *Foods.* 2021;10(1):33. Doi: 10.3390/foods10010033.
67. Reis A., Joaquim J. Drug interaction with milk and the relevance of acidifying/alkalizing nature of food. *Clin Ther.* 2015;37(Suppl. 8):E67–8.
68. Переверзев А.П., Остроумова О.Д., Филиппова А.В. Потенциальные клинически значимые взаимодействия лекарственных средств с молоком. *Профилактическая медицина.* 2021;24(10):84–8. Doi: 10.17116/profmed20212410184. [Pereverzev A.P., Ostroumova O.D., Filippova A.V. Potential clinically significant drug interactions with milk. *Profilakticheskaya meditsina.* 2021;24(10):84–8. (In Russ.)].
69. Belayneh A., Molla F. The Effect of Coffee on Pharmacokinetic Properties of Drugs: A Review. *Biomed Res Int.* 2020;2020:7909703. Doi: 10.1155/2020/7909703.
70. Переверзев А.П., Остроумова О.Д. Взаимодействие лекарственных средств и кофе. *Consilium Medicum.* 2021;23(10):494–500. Doi: 10.26442/20751753.2021.10.201089. [Pereverzev A.P., Ostroumova O.D. Interaction of drugs and coffee. *Consilium Medicum.* 2021;23(10):494–500. (In Russ.)]. Doi: 10.26442/20751753.2021.10.201089
71. Meyboodi M., Mohammadpour A.H., Emami S.A., Karbasforooshan H. Drug Interactions of Green Tea. *J Pharm Care.* 2020;8(4):196–203. Doi:

10.18502/jpc.v8i4.5243.

72. Lilja J.J., Raaska K., Neuvonen P.J. Effects of orange juice on the pharmacokinetics of atenolol. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61(5-6):337-40.

73. Avoid Food Drug Interactions. A Guide from the National Consumers League and U.S. Food and Drug Administration. Available at: https://curehht.org/wp-content/uploads/2017/11/Food_and_Drug_Interactions_FDA.pdf (access date: 26.09.2021).

Food_and_Drug_Interactions_FDA.pdf (access date: 26.09.2021).

Поступила / Received: 15.11.2021

Принята в печать / Accepted: 17.12.2021

Автор для связи: Ольга Дмитриевна Остроумова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; ostroumova.olga@mail.ru

Corresponding author: Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Chair of Therapy and Polymorbid Diseases n.a. Academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia; ostroumova.olga@mail.ru

ORCID / eLibrary SPIN:

Д.А. Сычев, <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; eLibrary SPIN: 4525-7556

О.Д. Остроумова, <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>; eLibrary SPIN: 3910-6585

А.П. Переверзев, <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>; eLibrary SPIN: 4842-3770

М.С. Черняева, <https://orcid.org/0000-0003-3091-7904>; eLibrary SPIN: 2244-0320

А.И. Кочетков, <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>; eLibrary SPIN: 9212-6010

М.В. Клепикова, <https://orcid.org/0000-0003-4258-1889>; eLibrary SPIN: 1718-1030

Е.Ю. Эбзеева, <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>; eLibrary SPIN: 2011-6362

В.А. Дё, <https://orcid.org/0000-0002-3900-758X>

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Уважаемые авторы приглашаем Вас к сотрудничеству с журналом «Фарматека».

«Фарматека» – это рецензируемый медицинский журнал, входящий в перечень ВАК, выпускающий 14 постоянных тематических номеров в год по разным специальностям, а также несколько специализированных выпусков по узким тематикам.

К рассмотрению принимаются статьи, напечатанные стандартным шрифтом 14 через 1,5 интервал, рисунки предоставляются отдельно. Статья должна содержать официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней – подписи всех авторов, подтверждающие право на ее публикацию в журнале и размещение на сайте издательства.

Статья должен включать:

1. название;
2. фамилии и инициалы авторов, ORCID/Scopus ID всех авторов;
3. аффилиацию – полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;
4. информацию об авторе для корреспонденции: ФИО полностью, ученая степень, должность, место работы, контакты (e-mail, телефон);
5. резюме и ключевые слова (на русском и английском языках);
6. рисунки и таблицы (на усмотрение автора);
7. библиографию.

В конце статьи должны быть раскрыты конфликт интересов и источник финансирования.

Все материалы предоставляются по электронной почте на адрес редакции: pharmateca@yandex.ru

Резюме

Объем резюме должен быть не более 200–250 слов. Также указываются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Для оригинальных статей обязательно наличие структурированного резюме (обоснование, цель, методы, результаты, заключение).

Текст

Объем оригинальной статьи около 7–8 страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 3–4 страницы. Обзоры не должны превышать 12 страниц. Для статей разного типа существуют соответствующие шаблоны оформления и структурирования, представленные на сайте журнала.

Таблицы. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно упоминанию ее в тексте. Столбцы в таблице должны иметь краткие заголовки. Все пояснения, включая расшифровку аббревиатур, размещаются в сносках.

Иллюстрации и подписи к ним. Формат файла рисунка tiff или jpeg, расширение от 300 dpi, размер от 1 Мб. Нумерация рисунков дается арабскими цифрами согласно порядку их упоминания в тексте. Подпись к рисунку состоит из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей).

Библиография. Источники перечисляются строго в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), арабскими цифрами в квадратных скобках. Для русскоязычных источников оформляется транслитерация (авторы и название журнала – транслитерация, название статьи/книги – английский перевод). Если статья, имеет DOI, необходимо его указать.

Примеры оформления:

Книги

1. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная артериальная гипертензия как патология клеточных мембран. М., 1987. [Postnov Yu.V., Orlov S.N. Primary hypertension as a pathology of cell membranes. Moscow, 1987. (In Russ.)].
2. Levey A.S. Clinical evaluation of renal function. In Greenberg A. (ed.) *Primer on kidney disease*. San Diego (California): Academic Press, 1998. P. 20–27.

Журналы

1. Вербова Н.И., Капралова И.Ю., Вербовой А.Ф. Содержание остеопротегерина и адипокинов при гипотиреозе у женщин. *Врач.* 2014;8:66–8. [Verbovaya N.I., Kapralova I.YU., Verbovoj A.F. The content of osteoprotegerin and adipokines in hypothyroidism in women. *Vrach.* 2014;8:66–8. (In Russ.)].
2. Peralta C.A., Shlipak M.G., Wasser-Fyr C., Bosworth H., Hoffman B., Martins S., Oddone E., Goldstein M.K. Association of antihypertensive therapy and diastolic hypotension in chronic kidney disease. *Hypertension.* 2007;50:474–80. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA.107.088088

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи. Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, к публикации не принимаются. Статьи, несоответствующие указанным требованиям, могут быть возвращены авторам без рассмотрения.

По всем интересующим вопросам просьба обращаться в редакцию: тел. 8 (909) 150-02-82; e-mail: pharmateca@yandex.ru

Редакция журнала также помогает в подготовке и выпуске книг и методических пособий.

© В.М. Коденцова, Д.В. Рисник, 2022
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.1.19-25>

Обогащенные кисломолочные напитки для поддержания микронутриентного и иммунного статуса детей

В.М. Коденцова¹, Д.В. Рисник²

¹ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Fortified fermented milk drinks to support the micronutrient and immune status of children

V.M. Kodentsova¹, D.V. Risnik²

¹ Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Большинство витаминов (A, D, E, C, группа B) и ряд минеральных веществ (Zn, Fe, Se, Mg, Cu, P), а также пробиотики играют важную роль в поддержании иммунного статуса организма. Обследование детей раннего и дошкольного возраста и их питания показывает, что приоритетным дефицитом является дефицит витамина D, а также ряда минеральных веществ. По результатам исследования потребления микронутриентов детьми дошкольного возраста и оценки обеспеченности микронутриентами по концентрации в крови большинство детей подвержены дефициту сразу нескольких из них. Эффективным способом улучшения микронутриентного и иммунного статуса является использование в питании обогащенных витаминами, минеральными веществами и пробиотиками в сочетании с пребиотиками пищевых продуктов массового потребления, а также специализированных пищевых продуктов, предназначенных для разных категорий населения. Натуральное молоко и кисломолочные продукты вносят весомый вклад в потребление витаминов D, B₁, B₂, B₆ и B₁₂, кальция, фосфора, магния, а также являются эффективными носителями пробиотиков. Для достижения симбиотического действия часто используют комбинацию про- и пребиотиков (инулин и др.). Обогащенные продукты служат дополнительным источником микронутриентов, восполняя их недостаточное потребление с традиционным рационом. Продукты детского питания для детей раннего возраста – обогащенные микронутриентами, пре- и пробиотиками молочные напитки, предназначенные для детей 1–3 лет, имеют несомненные преимущества перед традиционными продуктами. К сырью, используемому при их изготовлении, предъявляются повышенные требования, не допускается использование консервантов, подсластителей, искусственных ароматизаторов. Включение в рацион обогащенных кисломолочных напитков, предназначенных для детей этого возраста, улучшает обеспеченность организма добавленными в них микронутриентами, способствует нормализации микробиоты кишечника, способствует снижению заболеваемости и улучшению когнитивных функций детей.

Ключевые слова: дети раннего возраста, обеспеченность микронутриентами, витамин D, цинк, пробиотики, пребиотики, обогащенные микронутриентами кисломолочные напитки

Для цитирования: Коденцова В.М., Рисник Д.В. Обогащенные кисломолочные напитки для поддержания микронутриентного и иммунного статуса детей. Фарматека. 2022;29(1):19–25. doi: 10.18565/pharmateca.2022.1.19-25

Most vitamins (A, D, E, C, group B) and a number of minerals (Zn, Fe, Se, Mg, Cu, P), as well as probiotics, play an important role in maintaining the immune status. Examination of children of early and pre-preschool age and their nutrition shows that the priority deficiency is the deficiency of vitamin D, as well as a deficiency of a number of minerals. According to the results of a study of micronutrient intake by pre-school children and an assessment of micronutrient sufficiency by blood concentration, most children are prone to deficiency of several of them at once. An effective way to improve micronutrient and immune status is to use of mass consumption foods enriched with vitamins, minerals and probiotics in combination with prebiotics, as well as specialized foods intended for different categories of the population. Natural milk and dairy products make a significant contribution to the intake of vitamins D, B₁, B₂, B₆ and B₁₂, calcium, phosphorus, magnesium, and are also effective carriers of probiotics. To achieve a symbiotic effect, a combination of pro- and prebiotics (inulin, etc.) is often used. Fortified foods serve as an additional source of micronutrients, making up for their insufficient intake from the traditional diet. Baby food products for young children – milk drinks enriched with micronutrients, pre- and probiotics, intended for 1–3 year-old children, have undeniable advantages over traditional products. The raw materials used in their manufacture are subject to increased requirements, the use of preservatives, sweeteners, artificial flavors is not allowed. The inclusion of fortified fermented milk drinks intended for children of this age in the diet improves the provision of the body with micronutrients, contributes to the normalization of the intestinal microbiota, reduces morbidity and improves the cognitive functions of children.

Keywords: young children, micronutrient sufficiency, vitamin D, zinc, probiotics, prebiotics, fortified fermented milk drinks

For citations: Kodentsova V.M., Risnik D.V. Fortified fermented milk drinks to support the micronutrient and immune status of children. Farmateka. 2022;29(1):19–25. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.1.19-25

Введение

Оптимальное потребление микро- и макроэлементов (МН; витаминов и эссенциальных макро- и микроэлементов) детьми, соответствующее физиологической возрастной потребности ребенка, определяет их нормальный рост, умственное и физическое развитие, а также здоровье в целом, включая иммунитет. Нормы физиологической потребности закреплены в нормативных документах каждого государства, с появлением новых научных знаний они пересматриваются и обновляются. В России в 2021 г. вступили в действие актуализированные нормы [1], важным отличием которых от предыдущей редакции является увеличение рекомендуемых норм потребления витамина D для детей и взрослых. Кроме того, в них впервые в мировой практике представлен комплекс качественно-количественных показателей эталонного кишечного микробиома, включающего современные таксономические и функциональные характеристики, дающие представление о фенотипе микробиоты у взрослого человека [2].

Функциональные компоненты пищи, участвующие в поддержании иммунного гомеостаза

В поддержании иммунного гомеостаза важную роль играют МН и некоторые другие компоненты пищи. Известно, что большинство витаминов (A, D, E, C, группа B) и ряд минеральных веществ (Zn, Fe, Se, Mg, Cu, P), а также пробиотики играют важную роль в поддержании иммунного статуса организма.

Нормальная обеспеченность витамином D способствует снижению частоты и тяжести вирусной инфекции, между уровнем 25-гидроксивитамина D в плазме крови и инфекцией верхних дыхательных путей обнаруживается обратная зависимость [3]. Витамин D усиливает врожденный клеточный иммунитет за счет стимуляции экспрессии антимикробных пептидов (кателицидин и дефенсин). Витамин D способствует дифференцировке моноцитов в макрофаги, увеличивая продукцию супероксида, фагоцитоз и уничтожение бактерий. Кроме того, витамин

D способен модулировать адаптивный иммунный ответ, подавляя функцию клеток Т-хелперов типа 1 (Th1) и уменьшая продукцию провоспалительных цитокинов – интерлейкина-2 (IL-2) и интерферона- γ (INF- γ) [3]. Комиссией по диетическим продуктам, питанию и аллергии Комитета по продовольствию Европейского агентства по безопасности пищевых продуктов установлена причинно-следственная связь между потреблением витамина D с пищей и его вкладом в нормальное функционирование иммунной системы и здоровой воспалительной реакции [4]. В результате дополнительно к текущей маркировке обогащенных этим витамином пищевых продуктов о поддержании нормального состояния костей и зубов, нормального роста и развития костей у детей, нормального всасывания и усвоения кальция и фосфора, поддержания нормальной концентрации кальция в крови и нормальной функции мышц разрешено вынесение на этикетку дополнительной информации: «Витамин D способствует нормальной функции иммунной системы и здоровому воспалительному ответу» [4].

С дефицитом цинка связывают снижение регенераторных возможностей кожи и слизистых оболочек, развитие иммунопатологических реакций [5]. Цинк модулирует противовирусный и антибактериальный иммунитет и регулирует воспалительный ответ. Он регулирует пролиферацию, дифференцировку, созревание и функционирование лейкоцитов и лимфоцитов, играет сигнальную роль, участвуя в модуляции воспалительных реакций [6]. Дефицит цинка снижает количество лимфоцитов и нарушает их функцию, значительно увеличивает продукцию провоспалительных цитокинов [6, 7]. Дополнительный прием цинка увеличивает количество Т- и NK-клеток, повышает экспрессию IL-2 и растворимого рецептора IL-2. Наблюдается отрицательная связь средней силы между уровнем цинка и высокой заболеваемостью детей [8]. У детей 3–7 лет с пониженным содержанием цинка достоверно чаще отмечали случаи вторичного инфицирования кожных покровов (82%), в 6 и более раз увеличивалась склонность к частым острым респираторным

вирусным инфекциям, достигая 85%. Установлено, что отставание в росте достоверно чаще ($p < 0,05$) отмечали у детей с низкими концентрациями данного микроэлемента [5]. Согласно результатам мета-анализа, прием цинка детьми в возрасте 2–59 месяцев в течение 2–12 месяцев снижает заболеваемость пневмонией на 21% [9].

Более низкие уровни витамина D, Zn и Mg в сыворотке крови были связаны с тяжелым течением COVID-19 [10, 11].

Пробиотики (от греческого «на всю жизнь») – живые микроорганизмы, способные сохраняться (или временно колонизировать) в кишечнике человека и оказывать благотворное влияние на физиологию хозяина. Пробиотики являются диетическим фактором, который может влиять на микробиоту кишечника человека. Пробиотические бактерии способны стимулировать специфические и неспецифические защитные механизмы в организме человека. Использование пробиотиков рекомендуется при ослаблении иммунитета организма, что снижает риск возникновения воспаления, аллергии или инфекции [12]. Пробиотики могут восстанавливать разнообразие кишечной флоры, вызванное использованием антибиотиков [9]. Механизмы действия пробиотиков разнообразны. Они продуцируют антимикробные вещества (органические кислоты или бактериоцины), регулируют иммунный ответ за счет секреции IgA против возможных патогенов, снижают риск развития аллергии, улучшают функцию барьера слизистой оболочки кишечника, повышают стабильность или способствуют восстановлению микрофлоры при ее нарушении, модулируют экспрессию генов-хозяев, высвобождают функциональные белки-ферменты (лактаза) и уменьшают адгезию патогенов [9, 12, 13].

Пробиотики – это природные соединения растительного происхождения, которые не могут усваиваться или расщепляться организмом человека и поэтому служат источником пищи для пробиотиков, особенно для рода *Bifidobacterium*, увеличивая их количество. Это неперевариваемые пищевые ингредиенты, которые благотворно влияют на хозяина, избирательно сти-

«Кисломолочные напитки «Иммунло Бэби» «Фрутояня» для

мулируя рост и/или активность ограниченного числа бактерий в толстой кишке, что может улучшать здоровье хозяина [12]. Наиболее известный среди пребиотиков – инулин – природный линейный полисахарид (полифруктозан) сладкого вкуса, получаемый из корней цикория или топинамбура. В пищевой промышленности его используют в качестве не только пребиотика, но и модификатора текстуры, заменителя жира, заменителя сахара [14]. Прием в течение 7 недель здоровыми взрослыми инулина с *Lactobacillus casei* положительно влиял на показатели антиоксидантного статуса организма [15]. Прием в течение 24 недель детьми в возрасте 3–6 лет во время антибиотикотерапии по 6 г в день пребиотика фруктанов инулиноподобного типа приводил к увеличению в фекалиях *Bifidobacterium* по сравнению с количеством в группе детей, получавших мальтодекстрин [16]. Для получения симбиотического эффекта часто используют комбинацию про- и пребиотиков.

Распространенность недостатка некоторых МН, участвующих в поддержании иммунного гомеостаза, среди детского населения

Дети раннего возраста получают МН с грудным молоком матери или специализированными пищевыми продуктами для питания детей раннего возраста. Перечисленные продукты, предназначенные для питания детей, как правило, обогащены витаминами и/или минеральными веществами [17]. Затем постепенно происходит переход ребенка к обычному питанию с общего стола с использованием традиционных пищевых продуктов.

Частота выявления неадекватного потребления МН среди детей в возрасте 18–35 месяцев составила 91% для витамина D, 31% для железа, 19% для йода и 5% для витамина А [18]. Практически у всех детей (97%) в возрасте 1–3 лет, проживающих в Москве, Иванове, Ярославле, выявлен недостаток витамина D в рационе. Недостаток кальция и цинка в рационе был обнаружен примерно у половины обследованных детей, железа – примерно у 2/3 детей [19].

Наиболее проблемными для детей нашей страны являются витамин D и витамины группы В [20]. Недостаток витамина D обнаружен примерно у 2/3 из 55 обследованных рожениц, проживающих в Архангельске, при этом статус витамина D у новорожденных был заметно хуже, чем у их матерей [21]. Недостаточность и дефицит витамина D разной степени глубины были выявлены у всех обследованных 20 детей на естественном вскармливании [22]. Высокая частота недостатка этого витамина сохраняется и у детей старшего возраста: среди детей второго года жизни она достигает 71,3%, на третьем году жизни увеличивается до 86,9% [23].

Многоцентровое проспективное когортное эпидемиологическое исследование (1230 детей в возрасте от 0 до 3 лет по 65–130 детей в каждом городе) показало, что независимо от сезона года и географической широты места проживания нормальная обеспеченность (концентрация 25-гидроксивитамина D в плазме крови) встречается только у 12,9–42,5% детей [24].

В некоторые периоды риск развития или углубление недостаточности МН могут повышаться [20]. Вероятность дефицита витаминов и минеральных веществ у детей 2–3 лет увеличивается вследствие отказа от использования специализированных обогащенных МН продуктов для питания детей раннего возраста и перехода на питание с общего с родителями стола [7]. Причиной недостатка витаминов у детей часто бывают воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, использование щадящих диет, нарушения всасывания жиров при гипофункции печени, желчного пузыря, муковисцидозе, при применении лекарственной терапии. Дефицит витамина D очень часто обнаруживается среди пациентов с туберкулезом, хроническими заболеваниями почек, инфекциями нижних дыхательных путей, перенесших бронхит и внебольничную пневмонию [25].

Уровень цинка в сыворотке крови часто болеющих и страдающих атопическими аллергическими заболеваниями детей ниже, чем у здоровых и редко болеющих детей [26]. Недостаток витамина D и цинка часто сопутствует друг

другу. У детей 1 года жизни с дефицитом цинка по сравнению с младенцами с достаточным уровнем цинка чаще был диагностирован рахит (86,2%) [27].

Все эти состояния у детей требуют повышенного внимания к питанию, обеспечивающему потребности ребенка не только в макронутриентах, но и в МН и коррекции микронутриентной недостаточности.

Коррекция дефицита МН у детей путем использования обогащенных пищевых продуктов детского питания

При питании традиционной пищей без использования обогащенных продуктов количество витаминов в рационе ребенка не всегда обеспечивает его потребности в МН. Физиологичным способом улучшения микронутриентного статуса организма ребенка раннего возраста является использование в питании обогащенных МН пищевых продуктов, при промышленном изготовлении которых МН добавлены в пищевой продукт в ходе технологического процесса [28].

К категории обогащенной МН пищевой продукции, которая может быть использована в питании детей, относятся пищевые продукты массового потребления или спроса (которые регулярно и повсеместно использует в питании население всех возрастов, включая детей старше 3 лет); специализированная пищевая продукция для питания здоровых детей; специализированная пищевая продукция диетического лечебного и диетического профилактического питания, в т.ч. для детского питания [29].

Одна порция обогащенных (витаминизированных) продуктов содержит от 15 до 50% от рекомендуемого суточного потребления витаминов и/или минеральных веществ. Законодательно регламентированное обогащение молочных продуктов витамином D, пшеничной муки и хлеба витаминами группы В и железом, йодирование соли применяются за рубежом, однако в Российской Федерации обогащение пищевой продукции осуществляется по инициативе изготовителей в недостаточном объеме [29].

Наличие в составе ежедневного рациона пищевых продуктов, обогащен-

ных витаминами, пищевыми волокнами и биологически активными веществами (витаминами и минеральными веществами), недавно провозглашено одним из принципов здорового питания (Федеральный закон «О внесении изменений в Федеральный закон "О качестве и безопасности пищевых продуктов"» от 01.03.2020 № 47-ФЗ). Согласно СанПиН 2.3/2.4.3590-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к организации общественного питания населения» (п. 8.1.6), «для дополнительного обогащения рациона питания детей микронутриентами в эндемичных по недостатку отдельных микроэлементов регионах в меню должна использоваться специализированная пищевая продукция промышленного выпуска, обогащенная витаминами и микроэлементами, а также витаминизированные напитки промышленного выпуска».

Натуральные молоко и кисломолочные продукты вносят весомый вклад в потребление витаминов D, B₁, B₂, B₆ и B₁₂, кальция, фосфора, магния. Кисломолочные продукты также содержат витамин K₂ [30]. В молочных продуктах некоторые МН находятся в более выигрышных для человека формах. Витамин D содержится в виде не только холекальциферола (витамин D₃), но и гидроксилированной формы – 25(OH)D₃, которая обладает более высокой витаминной активностью для человека [28, 30, 31]. Витамин B₂, содержащийся в молоке, усваивается практически полностью (90%) [32]. Благодаря особому состоянию кальция, содержащемуся в молоке в комплексе с казеином и фосфоказеином, а также в виде растворимых солей [33], кальций из молочных продуктов усваивается лучше, чем из зерновых продуктов и листовых овощей (шпинат и кресс-салат) [33, 34].

Повысить пищевую ценность молочных продуктов и напитков на молочной основе можно путем их обогащения МН и другими биологически активными пищевыми компонентами. Часто в состав продуктов на молочной основе включают пребиотики (галактоолигосахариды, инулин), лакто-, бифидобактерии, фруктовые наполнители (банан, персик и т.д.).

Преимущества и особые требования к обогащенным специализированным пищевым продуктам детского питания

Практически все продукты прикорма промышленного изготовления, используемые в питании детей до 12 месяцев жизни, как правило, обогащены витаминами и/или микроэлементами, причем в количествах, регламентируемых Техническими регламентами Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции», ТР ТС 033/2013 «О безопасности молока и молочной продукции», а также ТР ТС 027/2012 «О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в т.ч. диетического лечебного и диетического профилактического питания» [35]. Содержание добавленных витаминов и минеральных веществ регламентируется и обязательно маркируется на этикеточной надписи продукта.

К качеству и безопасности продуктов детского питания для детей раннего возраста, а также ингредиентов, входящих в их состав, в России предъявляются исключительно строгие требования, установленные Едиными санитарно-эпидемиологическими и гигиеническими требованиями к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) Таможенного союза ЕАЭС. Техническим регламентом Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции». Санитарно-химические и санитарно-микробиологические показатели безопасности, как правило, жестче, чем для пищевой продукции, предназначенной для массового потребления.

При производстве (изготовлении) пищевой продукции для детского питания не разрешается добавление консервантов (бензойной кислоты и ее солей), подсластителей. Для придания аромата и вкуса разрешается использовать только натуральные пищевые ароматизаторы (вкусоароматические вещества). Предпочтение отдается использованию натуральных красителей или натуральных окрашенных ингредиентов.

Все специализированные продукты детского питания для детей раннего

возраста подлежат обязательной государственной регистрации и проходят клиническую апробацию. Достоверная информация о специализированных пищевых продуктах детского питания, прошедших государственную регистрацию и разрешенных к ввозу и обороту на территории Российской Федерации, сведения об их гигиенической характеристике, дозировке и способе применения, противопоказаниях размещена на официальном сайте Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) в сети Интернета (<http://fp.crc.ru/>). Поиск осуществляют в Реестре продукции, прошедшей государственную регистрацию или в Едином реестре свидетельств о государственной регистрации ЕЭК. Информация находится в свободном доступе.

Обогащенные МН напитки на молочной основе – компонент здорового питания детей

Данные, свидетельствующие о несомненной пользе включения в рацион детей младшего возраста обогащенных МН напитков, продолжают накапливаться и анализироваться [36]. Исследование, проведенное в Бельгии, показало, что обогащенные продукты вносят заметный вклад в потребление витамина D детьми раннего возраста [37].

Эффективным носителем пробиотиков являются кисломолочные продукты (ферментированное молоко), употребление которых улучшает здоровье хозяина [38]. В качестве примера, отражающего современные тенденции в пищевой промышленности, можно привести линейку предназначенных для детей раннего возраста старше 8 месяцев, детей дошкольного старше 3 лет и школьного возраста кисломолочных продуктов, обогащенных пребиотиком, витаминно-минеральным премиксом и пробиотиками «Immuno Baby» бренда «ФрутоНяня». Серия продуктов изготовлена из молока (2,7% жирности), фруктового наполнителя «Клубника–банан», «Яблоко–груша», «Черника–земляника–сжевика» (вода, сахар, пюре фруктово-ягодное концентрированное; сок лимонный концентрированный); пребиотик – инулин, цинк, витамин D; закваска из термофильных молоч-

- Кисломолочные напитки «Иммуно Бэби» «ФрутоНяня» для детей старше 8 месяцев.
- Сочетает полезные свойства пребиотика инулина, витаминно-минерального премикса «Иммупобэби» (минеральное вещество – цинк (Zn), витамин D₃), закваски из термофильных молочнокислых стрептококков и пробиотиков – закваска молочнокислых ацидофильных палочек, пробиотика – бифидобактерии (BB-12™).
- Одобрено и рекомендовано Российским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов.
- Помогают поддержать защитные силы организма, при регулярном ежедневном употреблении – доказано клинически в 2021 году.



Лучшим питанием для ребенка первого года жизни является грудное молоко. Необходима консультация педиатра. Информацию о возрастных ограничениях смотрите на индивидуальной упаковке продукта. Рецептúra АО «ПРОГРЕСС» BB-12™, CHR. HANSEN BB-12®, LA-5™ and CHR. HANSEN LA-5® принадлежат Chr. Hansen (A/S). Исследование проведено Российским обществом детских гастроэнтерологов, нутрициологов и гепатологов в 2021 г. При ежедневном употреблении детям старше 8 мес. Реклама.

нокислых стрептококков; пробиотик — закваска молочнокислых ацидофильных палочек; пробиотик — бифидобактерии (BB-12™). Содержание молочнокислых микроорганизмов (*Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*) составляет не менее 10 млн КОЕ/см³, бифидобактерий (*Bifidobacterium*) (BB-12™) — 1 млн КОЕ/см³.

Заключение

Профилактика микронутриентной недостаточности у детей младшего возраста направлена на обеспечение

полного соответствия между потребностями растущего организма в МН и их поступлением с пищей. По данным за 2012 г., в возрастной категории от 1 года до 2 лет только треть детей употребляли обогащенные МН продукты детского питания, в возрасте от 2 до 3 лет — менее 10% [24].

Для поддержания микронутриентного статуса в рацион детей дошкольного возраста целесообразно включать промышленно изготовленные пищевые продукты, обогащенные комплексом МН, с учетом физиоло-

гических потребностей детей данного возраста, в т.ч. в форме молочных напитков [39]. Набор и сочетание обогащающих компонентов могут способствовать повышению иммунного статуса. Необходима всесторонняя разъяснительная работа, обучение родителей основам здорового питания своего ребенка.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации», утверждены руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека — Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 22.07.2021. [Methodological recommendations MR 2.3.1.0253-21 «Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation», approved by the head of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare — Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on 22.07. 2021. (In Russ.)].
2. Попова А.Ю., Тутельян В.А., Никитюк Д.Б. О новых (2021) Нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Вопросы питания. 2021;90(4):6–19. [Popova A.Yu., Tutelyan V.A., Nikityuk D.B. On the new (2021) Norms of physiological requirements in energy and nutrients of various groups of the population of the Russian Federation. Voprosy pitaniia. 2021;90(4):6–19. (In Russ.)]. Doi: 10.33029/0042-8833-2021-90-4-6-19.
3. Shakoор H., Feehan J., Al Dhaher A. S., Ali H.I., Piatat C., Ismail L.C., Apostolopoulos V., Stojanovska L. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? Maturitas. 2021;143:1–9. Doi: 10.1016/j.maturitas.2020.08.003.
4. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin D and normal function of the immune system and inflammatory response (ID 154, 159), maintenance of normal muscle function (ID 155) and maintenance of normal cardiovascular function (ID 159) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA J. 2010;8(2):1468.
5. Ревякина В.А., Мухортык В.А., Кувшинова Е.Д. и др. Пути коррекции недостаточности цинка у детей с атопическим дерматитом. Российский аллергологический журнал. 2018;15(3):68–71. [Revyakina V.A., Mukhortykh V.A., Kuvshinova E.D., et al. Correction of zinc insufficiency in children with atopic dermatitis. Rossiiskii allergologicheskii zhurnal. 2018;15(3):68–71. (In Russ.)].
6. Skalny A.V., Rink L., Ajsuvakova O.P., et al. Zinc and respiratory tract infections: perspectives for COVID-19. Int J Mol Med. 2020;46:17–26. Doi: 10.3892/ijmm.2020.4575.
7. Haase H., Rink L. Multiple impacts of zinc on immune function. Metallomics. 2014;6(7):1175–80. Doi: 10.1039/c3mt00353a.
8. Санникова Н.Е., Бородулина Т.В., Левчук Л.В. и др. Актуальность оценки пищевого статуса детей раннего и дошкольного возраста. Фундаментальные исследования. 2015;1–8:1676–79. [Sannikova N.E., Borodulina T.V., Levchuk L.V., et al. Relevance of assessing the nutritional status of children of early and preschool age. Fundamentalnye issledovaniya. 2015;1–8:1676–79. (In Russ.)].
9. Lassi Z.S., Moin A., Bhutta Z.A. Zinc supplementation for the prevention of pneumonia in children aged 2 months to 59 months. Cochrane Database System Rev. 2016;12(12):CD005978. doi: 10.1002/14651858.CD005978.pub3.
10. Beigmohammadi M.T., Bitarafan S., Abdollahi A., et al. The association between serum levels of micronutrients and the severity of disease in patients with COVID-19. Nutrition. 2021;111:400. Doi: 10.1016/j.nut.2021.111400.
11. Charoenngam N., Holick M.F. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. Nutrients. 2020;12(7):2097. Doi: 10.3390/nu12072097.
12. Sharifi-Rad J., Rodrigues C.F., Stojanović-Radić Z., et al. Probiotics: Versatile Bioactive Components in Promoting Human Health Medicina (Kaunas). 2020;56(9):433. Doi: 10.3390/medicina56090433.
13. Wang X., Zhang P., Zhang X. Probiotics Regulate Gut Microbiota: An Effective Method to Improve Immunity. Molecules. 2021;26(19):6076. Doi: 10.3390/molecules26196076.
14. Surumaki M., Kotake M., Iwasaki M., et al. The application of omics technologies in the functional evaluation of inulin and inulin-containing prebiotics dietary supplementation. Nutr Diabetes. 2015;5:e185. Doi: 10.1038/nutd.2015.3.
15. Kleniewska P., Pawliczak R. Influence of synbiotics on selected oxidative stress parameters. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:9315375. Doi: 10.1155/2017/931537.
16. Soldi S., Vasileiadis S., Lohner S., et al. Prebiotic supplementation over a cold season and during antibiotic treatment specifically modulates the gut microbiota composition of 3-6 year-old children. Benef Microbes. 2019;10(3):253–63. Doi: 10.3920/BM2018.0116.
17. Update of the tolerable upper intake level for vitamin D for infants. EFSA J. 2018;16(8):5365. Doi: 10.2903/j.efsa.2018.5365.
18. Gibson S., Sidnell A. Nutrient adequacy and imbalance among young children aged 1–3 years in the UK. Nutrition bulletin. 2014;39(2):172–80. Doi: 10.1111/mbu.12087.
19. Боровик Т.Э., Гусева И.М., Звонкова Н.Г. и др. Особенности организации и потребления пищевых веществ детьми в возрасте от 1 года до 3 лет, проживающими в Центральном федеральном округе РФ (Москва, Иваново, Ярославль). Вопросы питания. 2016;85(6):86–9. [Borovik T.E., Guseva I.M., Zvonkova N.G., et al. Features of organization and consumption of food substances by children aged 1 to 3 years old residing in the Central Federal Region of the Russian Federation (Moscow, Ivanovo, Yaroslavl). Voprosy pitaniia. 2016;85(6):86–9. (In Russ.)].
20. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Множественная

- микронутриентная недостаточность у детей дошкольного возраста и способы ее коррекции. *Лечащий врач*. 2020;6:52–7. [Kodentsova V.M., Risnik D.V. Multiple micronutrient deficiency in preschool children and methods for its correction. *Lechaschiy vrach*. 2020;(6):52–7. (In Russ.)].
21. Малявская С.И., Карамян В.Г., Кострова Г.Н., Лебедев А.В. Обеспеченность витамином D женщин и новорожденных в диаде «мать-дитя» в условиях приарктической зоны РФ в зимний период. *Акушерство и гинекология*. 2018;(3):58–62. [Malyavskaya S.I., Karamyan V.G., Kostrova G.N., Lebedev A.V. Vitamin D supply of women in labor and newborns in the «mother-child» dyad in the Arctic zone of the Russian Federation in winter. *Akusherstvo i Ginekologiya=Obstetrics and Gynecology*. 2018;(3):58–62. (In Russ.)]. Doi: 10.18565/aig.2018.3.58-62.
22. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А. и др. Обеспеченность витамином D детей грудного возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(6):68–76. [Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Kuryaninova V.A., et al. Vitamin D provision for babies. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016;61(6):68–76. (In Russ.)]. Doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-68-76.
23. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Г.В. и др. Результаты многоцентрового исследования «РОДНИЧОК» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015;1:62–70. [Zakharova I.N., Maltsev S.V., Borovik G.E., et al. Results of a multicenter research «Rodnichok» for the study of vitamin D insufficiency in infants in Russia. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2015;1:62–70. (In Russ.)].
24. Национальная программа оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации. *Союз педиатров России и др.* 2-е изд., испр. и доп. М.: ПедиатрЪ, 2016. 36 с. [National program for optimizing the nutrition of children aged 1 to 3 years in the Russian Federation. *The Union of Pediatricians of Russia and others*. 2nd ed. M.: *Pediatr*. 2016. 36 p. (In Russ.)].
25. Коденцова В. М., Рисник Д. В. Обеспеченность детей витамином D. Сравнительный анализ способов коррекции. *Лечащий врач*. 2020;2:35–43. [Kodentsova V.M., Risnik D.V. Provision of children with vitamin D: comparative analysis of correction methods. *Lechaschiy vrach*. 2020;2:35–43. (In Russ.)].
26. Халиуллина С.В. Клиническое значение дефицита цинка в организме ребенка (обзор литературы). *Вестник современной клинической медицины*. 2013;6(3):72–78. [Khalullina S.V. Clinical significance of zinc deficiency in the body of a child (literature review). *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. 2013;6(3):72–78. (In Russ.)].
27. Легонькова Т.И., Штыкова О.Н., Войтенкова О.В., Степина Т.Г. Клиническое значение цинка: результаты проспективного наблюдения за детьми в течение 14 лет. *Медицинский совет*. 2018;(11):147–53. [Legonkova T.I., Shtykova O.N., Voitenkova O.V., Stepina T.G. Clinical significance of zinc: results of the 14-year prospective study of children. *Meditsinskiy sovet=Medical Council*. 2018;(11):147–53. (In Russ.)]. Doi: 10.21518/2079-701X-2018-11-147-153.
28. Giustina A., Adler R.A., Binkley N., et al. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(1):89–116. Doi: 10.1007/s11154-019-09532-w.
29. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Анализ отечественного и международного опыта использования обогащенных витаминами пищевых продуктов. *Вопросы питания*. 2016;85(2):31–50. [Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. The analysis of domestic and international policy of food fortification with vitamins. *Voprosy pitaniya*. 2016;85(2):31–50. (In Russ.)].
30. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Обогащенные молочные продукты как перспективный носитель дефицитных микронутриентов в рационе россиян. *Молочная промышленность*. 2021;8:58–61. [Kodentsova V.M., Risnik D.V. Fortified dairy products as a promising carrier of deficient micronutrients in the diet of russians. *Molochnaya promyshlennost'*. 2021;8:58–61. (In Russ.)]. Doi: 10.31515/1019-8946-2021-08-10-13.
31. Jakobsen J., Christensen T. Natural Vitamin D in Food: To What Degree Does 25-Hydroxyvitamin D contribute to the Vitamin D Activity in Food? *JBM R Plus (WOA)*. 2021;5(1):e10453. Doi: 10.1002/jbm4.10453.
32. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Спиричев В.Б. Биодоступность витамина В-2 из продуктов растительного и животного происхождения. *Физиологический журнал*. 1995;1:39–48. [Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., Spirichev V.B. Bioavailability of Vitamin B-2 from Plant and Animal Products. *Fiziologicheskii zhurnal*. 1995;1:39–48. (In Russ.)].
33. Guéguen L., Pointillart A. The bioavailability of dietary calcium. *J Am Coll Nutr*. 2000;19(2 Suppl):1195–365. Doi: 10.1080/07315724.2000.10718083.
34. Caroli A., Poli A., Ricotta D., et al. Invited review: Dairy intake and bone health: a viewpoint from the state of the art. *J Dairy Sci*. 2011;94(11):5249–62. Doi: 10.3168/jds.2011-4578.
35. Коденцова В.М. Обогащенные витаминами продукты прикорма в питании детей раннего возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(5):102–5. [Kodentsova V.M. Vitamin-fortified complementary foods for infant nutrition. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016;61(5):102–5. (In Russ.)]. Doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-102-105.
36. Коденцова В.М. Обогащенные молочные напитки для коррекции витаминной недостаточности у детей дошкольного и дошкольного возраста. *Вопросы современной педиатрии*. 2017;16(2):118–25. [Kodentsova V.M. Enriched Milk Drinks for Vitamin Deficiency Correction in Toddlers and Preschoolers. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2017;16(2):118–25. (In Russ.)]. Doi: 10.15690/vsp.v16i2.1712.
37. Moyersoen I., Lachat C., Cuypers K., et al. Do current fortification and supplementation programs assure adequate intake of fat-soluble vitamins in Belgian infants, toddlers, pregnant women, and lactating women? *Nutrients*. 2018;10(2):223. Doi: 10.3390/nu10020223.
38. Li C., Niu Z., Zou M., et al. Probiotics, prebiotics, and synbiotics regulate the intestinal microbiota differentially and restore the relative abundance of specific gut microorganisms. *J Dairy Sci*. 2020;103(7):5816–29. Doi: 10.3168/jds.2019-18003.
39. Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции. М.: ПедиатрЪ, 2021. 116 с. [National program «Vitamin D insufficiency in children and adolescents of the Russian Federation: approaches to the correction». M.: *Pediatr*. 2021. 116 p. (In Russ.)].

Поступила / Received: 13.12.2021

Принята в печать / Accepted: 21.01.2022

Автор для связи: Вера Митрофановна Коденцова, д.б.н., профессор, главный науч. сотр., лаборатории витаминов и минеральных веществ, ФИЦ питания и биотехнологии, Москва, Россия; kodentsova@ion.ru

Corresponding author: Vera M. Kodentsova, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Vitamins and Minerals, Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia; kodentsova@ion.ru

ORCID:

Коденцова В.М., <https://orcid.org/0000-0002-5288-1132>

Рисник Д.В., <https://orcid.org/0000-0002-3389-8115>

© Э.Б. Белан, Е.М. Никифорова, 2022
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.1.26-30>

Перспективы использования растительных препаратов при ОРВИ у детей

Э.Б. Белан, Е.М. Никифорова

Кафедра иммунологии и аллергологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Prospects for the use of herbal preparations for ARVI in children

E.B. Belan, E.M. Nikiforova

Department of Immunology and Allergology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) представляют наиболее распространенную форму острой патологии. Препараты растительного происхождения, представляя комплементарную медицину, могут способствовать улучшению течения заболевания. В статье рассматриваются различные растения с точки зрения непосредственного противовирусного и иммуностропного действий. С позиций доказательной медицины приведены данные о клинической эффективности некоторых препаратов при ОРВИ.

Ключевые слова: ОРВИ, препараты растительного происхождения, *Pelargonium sidoides*, *Sambucus nigra*, эхинацея

Для цитирования: Белан Э.Б., Никифорова Е.М. Перспективы использования растительных препаратов при ОРВИ у детей. Фарматека. 2022;29(1):26–30. doi: 10.18565/pharmateca.2022.1.26-30

Acute respiratory viral infections (ARVI) are the most common form of acute pathology. Herbal preparations, representing complementary medicine, can help improve the course of the disease. The article discusses various plants from the point of view of direct antiviral and immunotropic actions. From the standpoint of evidence-based medicine, data on the clinical efficacy of certain drugs in ARVI are presented.

Keywords: ARVI, herbal preparations, *Pelargonium sidoides*, *Sambucus nigra*, echinacea

For citations: Belan E.B., Nikiforova E.M. Prospects for the use of herbal preparations for ARVI in children. Farmateka. 2022;29(1):26–30. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.1.26-30

Введение

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) представляют наиболее распространенную форму острой патологии, в т.ч. 80–90% из всех регистрируемых в РФ инфекций. Как минимум 1 раз в год заболевание переносит каждый житель страны [1]. Этому способствует как разнообразие видового состава возбудителей (вирусы парагриппа, гриппа, адено-, рино-, энтеровирусы и т.д., всего известно более 200 таких возбудителей), так и генетическая лабильность и высокая контагиозность многих из них [1]. Одновременное коинфицирование несколькими возбудителями приводит к более тяжелому течению заболевания, трудностям в диагностике и терапии таких вариантов патологического процесса.

Для различных форм ОРВИ рассмотрены следующие коды в Международной классификации болезней 10-го пересмотра:

- J00. Острый назофарингит.
- J02. Острый фарингит.
- J04. Острый ларингит и трахеит.
- J04.0. Острый ларингит.
- J04.1. Острый трахеит.
- J04.2. Острый ларинготрахеит.

J06. Острые инфекции дыхательных путей множественной и неуточненной локализации.

J06.0. Острый ларинготрахеит.

J06.9. Острая инфекция верхних дыхательных путей неуточненная.

Основу лечения ОРВИ составляет симптоматическая и элиминационная терапия, цель которой – разжижение секрета, удаление слизи, восстановление проходимости носовых ходов и дыхательных путей, в т.ч. с помощью деконгестантов (до 12 лет только топические).

К сожалению, возможности противовирусной терапии ОРВИ в настоящее время достаточно ограничены [2, 3]. В некоторых случаях не позднее 1–2-го дня болезни можно рассмотреть целесообразность назначения препаратов α -интерферонов (назальные формы, ректальные суппозитории) или интерферонов [4, 5]. Антибактериальные препараты, как правило, не показаны при неосложненных формах ОРВИ, отсутствии иммунокомпрометации и хронической патологии легких. Если заболевание имеет вирусную этиологию, антибиотики могут быть показаны только в случае наличия иммунодефицита с риском развития бактериально-

го процесса, а также при хронической патологии легких. При доказанной роли бактериальной флоры могут быть использованы также топические формы антибактериальных препаратов [4].

Развитие инфекций рассматривается в неотрывной связи от состояния иммунной системы пациента [6, 7], а различные варианты иммуностропной терапии – в качестве патогенетического лечения при инфекционных заболеваниях дыхательных путей [6–9]. Заключение, сделанное экспертами Cochrane Collaboration, свидетельствует: использование иммуностимуляторов у часто болеющих детей на 40% снижает эпизоды респираторных инфекций [6, 7, 10].

Дискутабелен вопрос о целесообразности назначения при ОРВИ препаратов цинка, витамина D₃, гомеопатических средств и т.д., относящихся к категории средств с недоказанной эффективностью (не является эквивалентом доказанной неэффективности) [11, 12], традиционно в лечении больных ОРВИ различного возраста используются растительные препараты.

Методы т.н. комплементарной медицины с позиций современной науки

не имеют исчерпывающих объяснений механизма действия препаратов, однако повсеместное массовое их применение в последние годы требует проведения серьезных исследований с соблюдением методологии, принятой в клинических исследованиях аллопатических средств. Следует иметь в виду, что биологически активные молекулы растительного сырья традиционно используются в качестве предшественников известных лекарственных средств (кофеин, сердечные гликозиды, β -каротин и т.д.), что в целом привело к появлению термина «фитоцевтика». Кроме того, в некоторых случаях использование растительных препаратов целесообразнее с экологических позиций [13]. Вместе с

тем следует также учитывать, что имеющиеся препараты изучены в различной степени, поэтому при описании группы препаратов следует избегать обобщенных характеристик.

Возможность использования при лечении ОРВИ препаратов растительного происхождения диктуется помимо муколитических и отхаркивающих свойств наличием у некоторых из них способности влиять на адсорбцию и репродуктивный цикл респираторных вирусов (табл. 1), а также противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами (табл. 2). Последнее представляется особенно актуальным, поскольку именно иммунопатогенетические механизмы в значительной

степени ответственны за развитие симптомов ОРВИ [1].

Наиболее изученные растительные препараты при ОРВИ – это препараты плодов пеларгонии сидовидной (*Pelargonium sidoides*), андрографиса метельчатого (*Andrographis paniculata*), бузины черной (*Sambucus nigra*); некоторым пациентам с профилактической целью могут также быть рекомендованы препараты женьшеня: *Panax ginseng* (Asian red ginseng), *Panax quinquefolius* (American ginseng), ромашки (*Camellia sinensis*), лука посевного (*Allium sativum*).

Пеларгония сидовидная (*P. sidoides*), препараты которой традиционно используются в лечении ОРВИ, принадлежит вместе с другими представи-

Таблица 1. Противовирусная активность лекарственных растений в отношении основных респираторных вирусов [1]

Растения	Вирус	Авторы исследований
<i>Allium sativum</i> (лук посевной)	Parainfluenza, rhinovirus	N.D. Weber, 1992 ^a
<i>Forsythia suspensa</i> (форзиция свисающая)	RSV	Y. Chen, 2009 ^b
<i>Geranium sanguineum</i> (герань кроваво-красная)	Influenza	J. Serkedjjeva, 2008 ^c ; G. Gegova, 1993(синергия с римантидином) ^d
<i>Glycyrrhiza</i> spp. (корень солодки)	Influenza	T.T. Dao, 2011e; X.X. Chen, 2015 (синергия с рибавирином) ^f
	Rhinovirus	M. Yamaya, 2007 ^g
	RSV	C. Feng Yeh, 2013 ^h
<i>Lonicera japonica</i> (японская жимолость)	Influenza	Y. Ding, 2017 ⁱ
<i>Pelargonium sidoides</i> (пеларгония сидовидная)	Influenza	L.L. Theisen, 2012 ^j
	Coronavirus, Coxsackie, parainfluenza	M. Michaelis, 2011 ^k
	Rhinovirus, RSV	A.M. Fal, 2016 ^l
<i>Pinus</i> spp. (разновидности сосны)	Influenza	J.N. Won, 2013m; K. Watanabe, 1995 ⁿ
<i>Prunella vulgaris</i> (черноголовка обыкновенная)	Influenza	L. Tian, 2011 ^o
<i>Rosmarinus officinalis</i> (розмарин)	RSV	H.B. Shin, 2013 ^p
<i>Salvia</i> spp. (шалфей)	Influenza	S. Bang, 2017 ^q
<i>Sambucus</i> spp. (бузина травянистая)	Influenza (fruit)	Z. Zakay-Rones, 1995 ^r
	Rhinovirus (fruit)	A.M. Fal, 2016 ^l
	RSV (branch tip)	A.R. McCutcheon, 1995 ^s ; A.M. Fal, 2016 ^l
	Parainfluenza, adenovirus, Coxsackie virus (flower)	B. Glatthaar-Saalmüller, 2011 ^t
<i>Thuja</i> spp. (виды туи)	Influenza	J.N. Won, 2013 ^m

^a Weber N.D., Andersen D.O., North J.A., et al. In vitro virucidal effects of *Allium sativum* (garlic) extract and compounds. *Planta Med.* 1992;58:417–23.

^b Chen Y., Li X., Zhou J.Y., et al. Effect of an active component from *Forsythia suspensa* (Thunb) Vahl against respiratory syncytial virus in vitro. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2009;38:733–35.

^c Serkedjjeva J., Gegova G., Mladenov K. Protective efficacy of an aerosol preparation, obtained from *Geranium sanguineum* L. in experimental influenza infection. *Pharmazie.* 2008;63:160–63.

^d Gegova G., Manolova N., Serkedzhieva Iu., et al. Combined effect of selected antiviral substances of natural and synthetic origin. II. Anti-influenza activity of a combination of a polyphenolic complex isolated from *Geranium sanguineum* L. and rimantadine in vivo. *Acta Microbiol Bulg.* 1993;30:37–40.

^e Dao T.T., Nguyen P.H., Lee H.S., et al. Chalcones as novel influenza A (H1N1) neuraminidase inhibitors from *Glycyrrhiza inflata*. *Bioorg Med Chem Lett.* 2011;21:294–98.

^f Chen X.X., Zhou H.X., Qi W.B., et al. Antiviral effects of the combination of glycyrrhizin and ribavirin against influenza A H1N1 virus infection in vivo. *Yao Xue Xue Bao.* 2015;50:966–72.

^g Yamaya M., Sasaki T., Yasuda H., et al. Hochu-ekki-to inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells. *Br J Pharmacol.* 2007;150:702–10.

^h Feng Yeh C., Wang K.C., Chiang L.C., et al. Water extract of licorice had anti-viral activity against human respiratory syncytial virus in human respiratory tract cell lines. *J Ethnopharmacol.* 2013;148:466–73.

ⁱ Ding Y., Cao Z., Cao L., et al. Antiviral activity of chlorogenic acid against influenza A (H1N1/H3N2) virus and its inhibition of neuraminidase. *Sci Rep.* 2017;7:45723.

^j Theisen L.L., Muller C.P. EPs 7630 (Umckaloabo), an extract from *Pelargonium sidoides* roots, exerts anti-influenza virus activity in vitro and in vivo. *Antiviral Res.* 2012;94:147–56.

^k Michaelis M., Doerr H.W., Cinatl J.Jr. Investigation of the influence of EPs 7630, a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides*, on replication of a broad panel of respiratory viruses. *Phytomedicine.* 2011;18:384–86.

^l Fal A.M., Conrad F., Schönknecht K., et al. Antiviral activity of the "virus blocking factor" (VBF) derived i.a. from *Pelargonium* extract and *Sambucus* juice against different human-pathogenic cold viruses in vitro. *Wiad Lek.* 2016;69:499–511.

^m Won J.N., Lee S.Y., Song D.S., Poo H. Antiviral activity of the plant extracts from *Thuja orientalis*, *Aster spathulifolius*, and *Pinus thunbergii* against influenza virus A/PR/8/34. *J Microbiol Biotechnol.* 2013;23:125–30.

ⁿ Watanabe K., Momose F., Handa H., Nagata K. Interaction between influenza virus proteins and pine cone antitumor substance that inhibits the virus multiplication. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;214:318–23.

^o Tian L., Wang Z., Wu H., et al. Evaluation of the anti-neuraminidase activity of the traditional Chinese medicines and determination of the anti-influenza A virus effects of the neuraminidase inhibitory TCMs in vitro and in vivo. *J Ethnopharmacol.* 2011;137:534–42.

^p Shin H.B., Choi M.S., Ryu B., et al. Antiviral activity of carnosic acid against respiratory syncytial virus. *Virology.* 2013;10:303.

^q Bang S., Li W., Ha T.K.Q., et al. Anti-influenza effect of the major flavonoids from *Salvia plebeia* R Br via inhibition of influenza H1N1 virus neuraminidase. *Nat Prod Res.* 2018;32(10):1224–28.

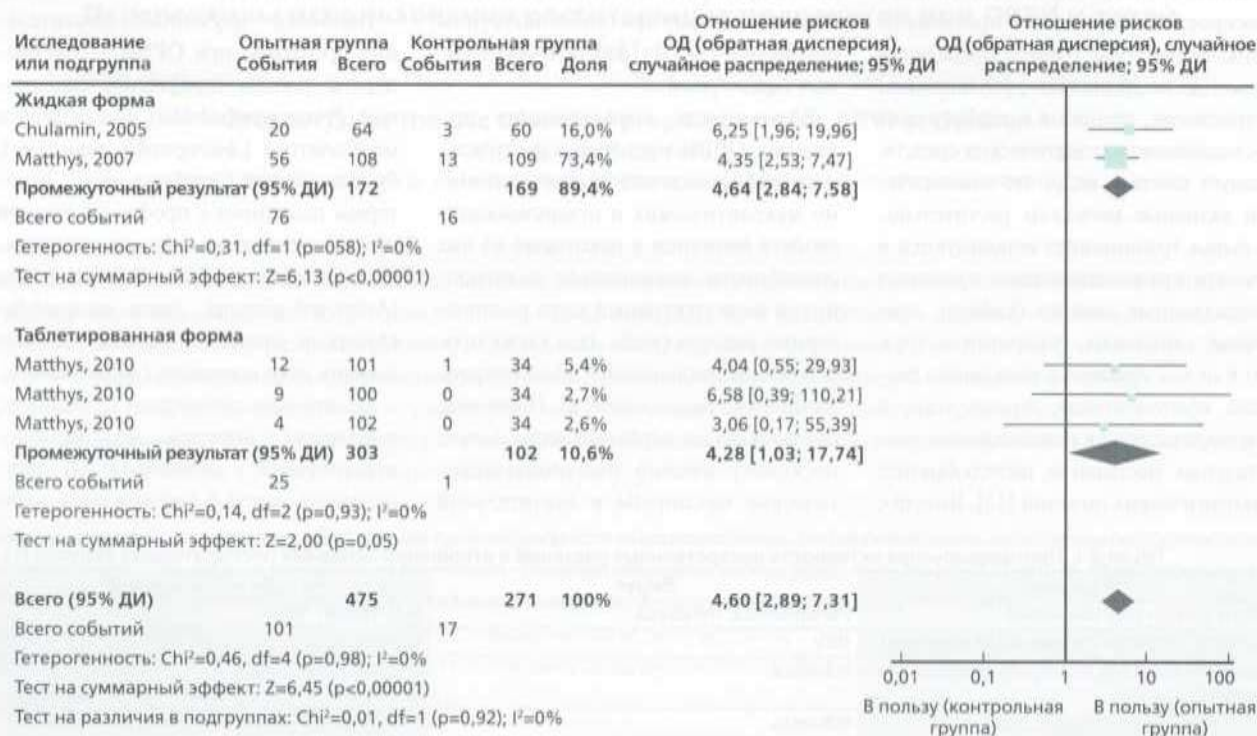
^r Zakay-Rones Z., Varsano N., Zlotnik M., et al. Inhibition of several strains of influenza virus in vitro and reduction of symptoms by an elderberry extract (*Sambucus nigra* L.) during an outbreak of influenza B Panama. *J Altern Complement Med.* 1995;1:361–69.

^s McCutcheon A.R., Roberts T.E., Gibbons E., et al. Antiviral screening of British Columbian medicinal plants. *J Ethnopharmacol.* 1995;49:101–10.

^t Glatthaar-Saalmüller B., Rauchhaus U., Rode S., et al. Antiviral activity in vitro of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret against viruses causing respiratory infections. *Phytomedicine.* 2011;19:1–7.

Примечание. RSV – respiratory syncytial virus.

Рис. 1. Влияние *P. sidoides* на кашель при ОРВИ у взрослых [2]



Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Адаптировано из: Wagner L., Cramer H., Klose P., et al. Herbal Medicine for Cough: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Forsch Komplement.* 2015;22(6):359–68. Doi: 10.1159/000442111.

телями к семейству *Geraniaceae*, однако в отличие от других растений, в частности *Geranium sanguineum*, обладает также противовирусной активностью (табл. 2) [1].

Перспективы изучения препаратов *P. sidoides* (Умкалор) при ОРВИ определяются разнонаправленным действием пеларгонии сидовидной на патогенез и симптомы заболевания. Как видно из сведений, представленных в табл. 1 и 2, препарат обладает одновременно неспецифической противовирусной активностью, что в условиях крайнего разнообразия этиологии ОРВИ представляется его несомненным достоинством, иммуностропным действием со стимуляцией механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, а также секретомоторным действием. Систематический обзор и мета-анализ 11 исследований эффективности препаратов *P. sidoides* при ОРВИ продемонстрировали достоверный, хотя и умеренный, эффект в отношении улучшения симптомов заболевания [14].

Все исследования за исключением

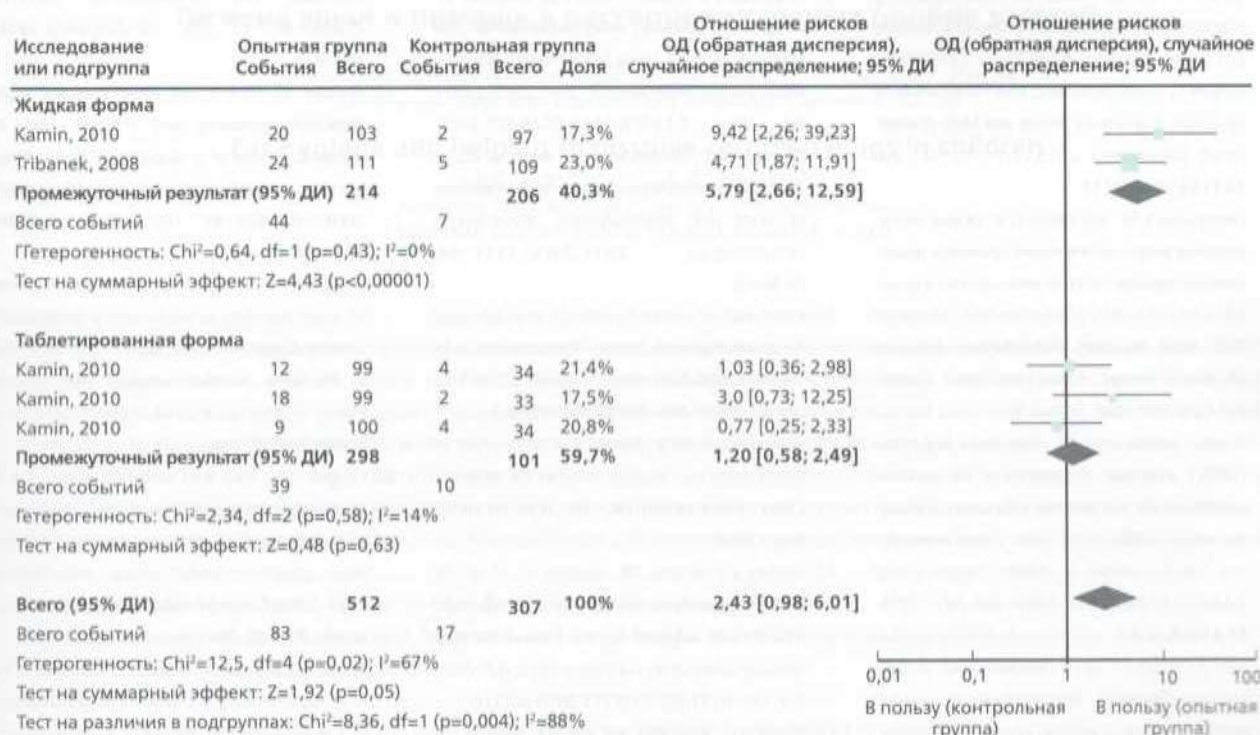
одного продемонстрировали улучшение симптомов ОРВИ, в т.ч. при оценке тяжести кашля, лихорадки, боли в горле, слабости, что сопровождалось улучшением качества жизни. Для оценки тяжести симптомов использовалась система BSS (Bronchitis Severity Score), включившая 5 симптомов, в т.ч. кашель. Качество жизни оценивалось с помощью опросников EQ-VAS (EuroQol Visual Analogue Scale), EQ-5D (EuroQol 5D), IMOS (Integrative Medicine Outcome Scale) и IMPSS (Integrative Medicine Patient Satisfaction Scale).

В целом результаты мета-анализа этих исследований демонстрируют умеренную эффективность препаратов *P. sidoides* (Умкалор) относительно группы контроля как для взрослых (относительный риск [ОР]=4,60, 95% доверительный интервал [ДИ]: 2,89–7,31; $p=0,00001$), так и для детей (ОР=2,43, 95% ДИ: 0,98–6,01; $p=0,05$). При этом, по данным W. Kamin [15], побочные эффекты встречались с одинаковой частотой как в основной группе, так и в группе сравнения. Достоверного улуч-

шения относительно группы сравнения по шкале BSS в группе, получавшей *P. sidoides*, только в одном исследовании не было получено [16].

Кашель является одним из симптомов, в наибольшей степени ухудшающих качество жизни при респираторных инфекциях. Анализ данных 2871 пациента (в 7 исследований включались только взрослые пациенты, в 4 – дети и подростки 1–18 лет), получавших пероральные формы препарата в возрастной дозе [17–21]. На рис. 1, 2 приведены результаты мета-анализа исследований препаратов *P. sidoides* (Умкалор) на выраженность кашля.

Двойное слепое рандомизированное исследование, в ходе которого 40 взрослых и детей с подтвержденным диагнозом «грипп В» получали сироп плодов бузины черной или плацебо показало сокращение продолжительности симптомов ОРВИ в основной группе на 1,3 дня [22]. Аналогичные результаты (сокращение тяжести и продолжительности симптомов при гриппе А и В) в двойном слепом плацебо-контролиру-

Рис. 2. Влияние *P. sidoides* на кашель при ОРВИ у детей [2]

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Адаптировано из: Wagner L., Cramer H., Klose P., et al. Herbal Medicine for Cough: a Systematic Review and Meta-Analysis. Forsch Komplement. 2015;22(6):359–68. Doi: 10.1159/000442111

емом рандомизированном исследовании, включившем 60 человек, показаны в исследовании Z. Zakay-Rones et al. [23]. Сокращение продолжительности и тяжести симптомов ОРВИ также продемонстрировано для 2-недельного профилактического курса препарата в рамках рандомизированного исследования E. Tiralongo в Австралии в 2016 г. [24].

Результаты систематического анализа данных об эффективности препаратов эхинацеи в настоящее время при-

знаны недостаточными для рекомендации препаратов. Отчасти это обусловлено разнообразием видового состава (*Echinacea angustifolia*, *Echinacea pallida*, *Echinacea purpurea*), крайне различающимся дизайном исследований, большими различиями в изучаемых дозах (включая сверхмалые) [1].

Заключение

С учетом вышесказанного и принимая во внимание наличие убедитель-

ной доказательной базы об эффективности и высоком профиле безопасности препарата Умкалор представляется возможным рекомендовать его в качестве базового средства для лечения ОРВИ у детей в возрасте 1 года и старше.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Таблица 2. Фитотерапевтическое действие растений при вирусных респираторных инфекциях [1]

Действие	Растения
Противовирусное	<i>Glycyrrhiza</i> spp., <i>Sambucus</i> spp. fruit, <i>Allium sativum</i> , <i>Pelargonium sidoides</i> , <i>Geranium sanguineum</i> , <i>Populus</i> spp., <i>Tilia</i> spp., <i>Lonicera japonica</i> , <i>Forsythia suspensa</i> , <i>Usnea</i> spp., <i>Andrographis paniculata</i>
	Группа зонтичных (<i>Apiaceae</i> group): <i>Ligusticum</i> spp., <i>Lomatium dissectum</i> , <i>Osmorhiza occidentalis</i> , <i>Hedera helix</i>
	Группа губоцветных (<i>Lamiaceae</i> group): <i>Salvia apiana</i> , <i>Thymus vulgaris</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i> , <i>Prunella vulgaris</i>
	Группа хвойных (<i>Evergreen</i> group): <i>Pinus</i> spp., <i>Abies</i> spp., <i>Picea</i> spp., <i>Thuja</i> spp., <i>Juniperus</i> spp.
Иммуностимулирующее	<i>Echinacea angustifolia</i> , <i>Ligusticum</i> spp., <i>Lomatium dissectum</i> , <i>Andrographis paniculata</i> , <i>Eupatorium perfoliatum</i> , <i>Thuja</i> spp., <i>Astragalus membranaceus</i> , <i>Allium sativum</i> , <i>Pelargonium sidoides</i>
Анальгезирующее	<i>Echinacea angustifolia</i> , <i>Ulmus fulva</i> , <i>Althaea officinalis</i> , <i>Alcea rosea</i> , <i>Calendula officinalis</i> , <i>Salix</i> spp., <i>Populus</i> spp., <i>Aconitum</i> spp.
Потогонное	<i>Eupatorium perfoliatum</i> , <i>Achillea millefolium</i> , <i>Encelia farinosa</i> , <i>Salvia apiana</i> , <i>Asarum canadense</i> , <i>Zingiber officinale</i> , <i>Aristolochia watsonii</i> , <i>Monarda fistulosa</i> , <i>Tilia</i> spp., <i>Verbesina encelioides</i> , <i>Asclepias tuberosa</i>
Противовоспалительное	<i>Glycyrrhiza</i> spp., <i>Solidago canadensis</i> , <i>Euphrasia</i> spp., <i>Achillea millefolium</i> , <i>Grindelia</i> spp., <i>Lomatium dissectum</i> , <i>Eriodictyon</i> spp., <i>Pinus</i> spp., <i>Abies</i> spp., <i>Picea</i> spp., <i>Populus</i> spp., <i>Tilia</i> spp., <i>Forsythia suspensa</i> , <i>Andrographis paniculata</i> , <i>Hedera helix</i>
Лимфостимулирующее	<i>Phytolacca americana</i> , <i>Galium aparine</i> , <i>Calendula officinalis</i> , <i>Asclepias tuberosa</i> , <i>Asclepias asperula</i>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yarnell E. (AHG). Herbs for Viral Respiratory Infections. *Alternative and complementary therapies* 2017;24(1). Doi: 10.1089/ACT.2017.29150.EYA.
2. Wagner L., Cramer H., Klose P., et al. Herbal Medicine for Cough: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Forsch Komplement*. 2015;22(6):359–68. Doi: 10.1159/000442111.
3. Свистушкин В.М., Мустафаев Д.М. Острые респираторные вирусные инфекции: принципы рациональной терапии. *Русский медицинский журнал*. 2014;26:1897–902. [Svistushkin V.M., Mustafayev D.M. Acute respiratory viral infections: principles of rational therapy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;26:1897–902. (In Russ.)].
4. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с ОРВИ. 2018. 33 с. [Acute respiratory viral infection (ARVI) in children. Federal clinical guidelines for the care of children with ARVI. 2018. 33 p. (In Russ.)].
5. МР 3.1.0140-18. 3.1. Профилактика инфекционных болезней. Неспецифическая профилактика гриппа и других острых респираторных инфекций. Методические рекомендации. [MP 3.1.0140-18. 3.1. Prevention of infectious diseases. Nonspecific prophylaxis of influenza and other acute respiratory infections. Guidelines. (In Russ.)].
6. Casanova V., Sousa F.H., Stevens C., Barlow P.G. Antiviral therapeutic approaches for human rhinovirus infections. *Future Virol*. 2018;13(7):505–18. Doi: 10.2217/fv-2018-0016.
7. Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa Rosales F., Flenady V., Sienra-Monge J.J. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD004974. Doi: 10.1002/14651858.CD004974.pub2.
8. Белан Э.Б., Садчикова Т.Л. Острые респираторные вирусные инфекции: актуальный взгляд на проблему и современный подход к лечению. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2018;11:60–4. [Belan E.B., Sadchikova T.L. Acute respiratory viral infections: an actual look at the problem and a modern approach to treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2018;11:60–4. (In Russ.)].
9. Безрукова Е.В., Воробейчиков Е.В., Конусова В.Г. и др. Применение иммунопрепаратов для лечения острого вирусного назофарингита. *Медицинская иммунология*. 2021;23(5):1151–64. Doi: 10.15789/1563-0625-EOI-2300. [Bezrukova E.V., Vorobeichikov E.V., Konusova V.G., et al. The use of immunopreparations for the treatment of acute viral nasopharyngitis. *Meditsinskaya immunologiya*. 2021;23(5):1151–64. (In Russ.)].
10. Karsch-Völk M., Barrett B., Kiefer D., et al. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2(2):CD000530. Doi: 10.1002/14651858.CD000530.pub3.
11. Allari G.M., Arroll B. Prevention and treatment of the common cold: making sense of the evidence. *CMAJ*. 2014;186(3):190–99. Doi: 10.1503/cmaj.121442.
12. Ulbricht C., Abrams T.R., Conquer J., et al. An Evidence-Based Systematic Review of Umckalababo (*Pelargonium sidoides*) by the Natural Standard Research Collaboration. *J Diet Suppl*. 2010;7(3):283–302. Doi: 10.3109/19390211.2010.507116.
13. Selvakumari Sreenathkumar. Current Updates On Global Phytochemicals and Novel Phyto Drug Delivery System In Herbal Medicine [Online First]. *Intech Open, May 28th 2021*. Doi: 10.5772/intechopen.97671.
14. Timmer A., Günther J., Motschall E., et al. Pelargonium sidoides extract for treating acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(10):CD006323. Doi: 10.1002/14651858.CD006323.pub3.
15. Kamin W., Maydannik V.G., Malek F.A., Kieser M. Efficacy and tolerability of EPs 7630 in patients (aged 6–18 years old) with acute bronchitis. *Acta Paediatr*. 2010;99(4):537–43. Doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01656.x.
16. Wang L., Zhang R.M., Liu G.Y., et al. Chinese herbs in treatment of influenza: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Respir Med*. 2010;104(9):1362–69. Doi: 10.1016/j.rmed.2010.05.015.
17. Matthys H., Eisebitt R., Seith B., Heger M. Efficacy and safety of an extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) in adults with acute bronchitis. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytomedicine*. 2003;10 (Suppl. 4):7–17. Doi: 10.1078/1433-187x-00308.
18. Matthys H., Funk P. EPs 7630 improves acute bronchitic symptoms and shortens time to remission. Results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Planta Med*. 2008;74(6):686–92. Doi: 10.1055/s-2008-1074519.
19. Chuchalin A.G., Berman B., Lehman W. Treatment of acute bronchitis in adults with a pelargonium sidoides preparation (EPs 7630): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Explore (NY)*. 2005;1(6):437–45. Doi: 10.1016/j.explore.2005.08.009.
20. Lizogub V.G., Riley D.S., Heger M. Efficacy of a pelargonium sidoides preparation in patients with the common cold: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Explore (NY)*. 2007;3(6):573–84. Doi: 10.1016/j.explore.2007.09.004.
21. Seifert G., Brandes-Schramm J., Zimmermann A., et al. Faster recovery and reduced paracetamol use – a meta-analysis of EPs 7630 in children with acute respiratory tract infections. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):119. Doi: 10.1186/s12887-019-1473-z.
22. Zakay-Rones Z., Varsano N., Zlotnik M., et al. Inhibition of several strains of influenza virus in vitro and reduction of symptoms by an elderberry extract (*Sambucus nigra* L.) during an outbreak of influenza B Panama. *J Altern Complement Med*. 1995;1(4):361–69. Doi: 10.1089/acm.1995.1.361.
23. Zakay-Rones Z., Thom E., Wollan T., Wadstein J. Randomized study of the efficacy and safety of oral elderberry extract in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Int Med Res*. 2004;32(2):132–40. Doi: 10.1177/147323000403200205.
24. Tiralongo E., Wee S.S., Lea R.A. Elderberry Supplementation Reduces Cold Duration and Symptoms in Air-Travelers: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Nutrients*. 2016;8(4):182. Doi: 10.3390/nu8040182.

Получила / Received: 17.12.2021

Принята в печать / Accepted: 21.01.2022

Автор для связи: Элеонора Борисовна Белан, д.м.н., профессор, зав. кафедрой иммунологии и аллергологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; belan.eleonora@yandex.ru

Corresponding author: Eleonora B. Belan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Immunology and Allergology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; belan.eleonora@yandex.ru

ORCID:

Э.Б. Белан, <https://orcid.org/0000-0003-2674-4289>Е.М. Никифорова, <https://orcid.org/0000-0003-1475-9301>

© О.А. Егорова, А.А. Тарасов, 2022
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.1.31-37>

Гигиена ушей и помощь в растворении ушных пробок у детей

О.А. Егорова^{1, 2}, А.А. Тарасов¹

¹ Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия

² Смоленская областная клиническая больница, Смоленск, Россия

Ear hygiene and helping to dissolve cerumen plugs in children

O.A. Egorova^{1, 2}, A.A. Tarasov¹

¹ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

² Smolensk Regional Clinical Hospital, Smolensk, Russia

В статье представлены сведения о гигиене ушей у детей, необходимости применения церуменолитиков. Рассмотрен обзор данных образования и лечения ушных пробок в педиатрической практике и возможных осложнениях. Сделан вывод о выборе медицинских средств и методов с более высоким уровнем безопасности и высокой доказательной базой, например многофункционального отоларингологического средства для промывания ушного прохода А-Церумен Плюс, содержащего поверхностно-активные вещества растительного происхождения: натрия ацилсаркозинат – 15%, лаурат сахарозы – 5%; и вспомогательные вещества, способствующие гигиене ушей у детей, растворению ушных пробок и профилактике их образования. Средство показано детям разных возрастных групп начиная с 6-месячного возраста как с лечебной, так и с профилактической целью.

Ключевые слова: гигиена ушей, серная пробка, церуменолитис, А-Церумен Плюс

Для цитирования: Егорова О.А., Тарасов А.А. Гигиена ушей и помощь в растворении ушных пробок у детей. Фарматека. 2022;29(1):31–37. doi: 10.18565/pharmateca.2022.1.31-37

The article presents information about the ear hygiene in children, the need for the use of cerumenolytics. A review of data on the formation and treatment of cerumen plugs in pediatric practice and possible complications is discussed. The conclusion is made about the choice of medical devices and methods with a higher level of safety and a high evidence base, for example, the multifunctional otolaryngological agent for washing the ear canal A-Cerumen Plus, containing surfactants of plant origin; sodium acylsarcosinate – 15%, sucrose laurate – 5%; and excipients that promote ear hygiene in children, dissolving ear plugs and preventing their formation. The drug is indicated for children of different age groups, starting from the age of 6 months, both for therapeutic and prophylactic purposes.

Keywords: ear hygiene, cerumen plug, cerumenolysis, A-Cerumen Plus

For citations: Egorova O.A., Tarasov A.A. Ear hygiene and helping to dissolve cerumen plugs in children. Farmateka. 2022;29(1):31–37. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.1.31-37

Актуальность

Гигиена уха – это комплекс мероприятий, направленных на сохранение и гигиеническое содержание органа слуха. Здоровье органа слуха во многом зависит от правильной гигиены наружного слухового прохода. Особенно важна гигиена уха в детском возрасте, т.к. использование различных предметов для чистки ушей и ношение наушников во многом повышают риск возникновения заболеваний уха (наружных и средних отитов), что способствует стойкой тугоухости у ребенка. Проблема образования серных пробок актуальна для медицинской педиатрической практики во всем мире и является одной из наиболее частых причин обращений пациентов к врачу-оториноларингологу. В доступной литературе, посвященной

заболеваемости ЛОР-органов у детей [1, 2], большое внимание уделяется уходу за наружным ухом. Проведенные исследования с логопедами по влиянию серных пробок на речевое развитие детей показали, что длительное нахождение серных пробок в ушах детей дошкольного возраста приводит к развитию дефектов речи, а у детей раннего возраста – к задержке речевого развития [3, 4]. Отсутствие отоскопии и туалета наружного слухового прохода при проведении аудиологического скрининга новорожденных и детей первого года жизни часто приводит к гипердиагностике нарушений слуха, что актуально для врачей родильных домов и участковых педиатров, в обязанности которых входит проведение первичного скрининга слуховой функции методом отоакустической эмиссии [1, 5, 6].

Гигиена ушей немедицинскими средствами способствует развитию посттравматических наружных и средних отитов [2]. У детей в возрасте до 3 лет острый средний отит (ОСО) выходит на первое место по частоте развития оториноларингологических заболеваний [7]. Причиной ОСО могут служить травмы, наносимые родителями своим детям при туалете слухового прохода. Доказано, что туалет наружного слухового прохода ватной палочкой способствует развитию наружного (55%) и среднего грибкового отита (3%) [8]. Согласно данным Минздрава РФ и Роспотребнадзора, в 2017–2018 гг. показатель заболеваемости острыми инфекциями верхних дыхательных путей у детей в возрасте 0–17 лет составил 80 тыс. случаев заболеваний на 100 тыс. человек, из них до 60% страда-

ют заболеваниями ушей [9]. В связи с этим актуальным становится вопрос о посещении врача оториноларинголога детской поликлиники для проведения гигиены слухового прохода.

Как известно, 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о начале пандемии COVID-19 (Coronavirus disease, 2019) из-за быстрого и глобального распространения инфекции, вызываемой новым коронавирусом. По имеющимся данным, дети реже болеют COVID-19 с менее выраженной клинической симптоматикой, реже требуют госпитализации, заболевание у них протекает легче [10], что, однако, не исключает частого посещения детьми детской поликлиники и высокой нагрузки на врача-оториноларинголога первичного поликлинического звена по поводу симптомов острой респираторной вирусной инфекции. В связи с этим в настоящее время большинство родителей опасаются посещать детские лечебные учреждения и проводят гигиену ушей детей самостоятельно, что приводит к увеличению числа оториноларингологических заболеваний.

Серные пробки

По данным литературы, около 4% населения РФ имеют серные пробки (СП). Последние выявлены у 4 млн лиц трудоспособного возраста, у 750 тыс. пожилых людей и 860 тыс. детей [11, 12]. При обследовании новорожденных в 20% случаев требуется туалет слухового прохода [1]. СП присутствует примерно у 1 из 10 детей, может вызывать дискомфорт в ушах, снижение слуха и мешает врачу адекватно визуализировать барабанную перепонку для диагностики ОСО и других состояний, таких как выпот за барабанной перепонкой, инородные тела и т.д. [13, 14]. Ушная сера является частым обращением к врачу первичной медицинской помощи и служит наиболее частой причиной боли в ушах. Проведенное исследование, которое включило 819 детей в возрасте от 1 месяца до 12 лет с инфекцией верхних дыхательных путей, включая подозрение на ОСО, показало влияние ушной серы на диагноз ОСО. СП присутствовала у 594 (72,5%) детей, причем у 478 (80,5%)

была двусторонняя. Наличие серных пробок чаще встречалось у детей младшего возраста. Приблизительно у 50% детей с ОСО диагностирована СП, которая не позволила поставить первоначальный диагноз ОСО. [13]. Серная пробка в слуховом проходе может некорректно интерпретировать слуховые и вестибулярные тесты, поэтому ее следует удалить до проведения этих исследований. Ежегодные затраты, связанные с процедурами по удалению серной пробки, в Соединенных Штатах составляет 50 млн долл., что делает это значительным бременем для системы здравоохранения [14–17].

Участок 16-й хромосомы (ген *C11*) отвечает за продукцию ушной серы и потоотделения у человека. У взрослого человека в каждом наружном слуховом проходе находится 2000 серных желез, которые выделяют 12–20 мг ушной серы в месяц. Ушная сера – это смесь вязких выделений сальных желез и менее вязких модифицированных апокринных потовых желез, которая производится во внешней трети хрящевой части наружного слухового прохода. Основные компоненты ушной серы – сквален, ланостерол и холестерин. В состав ушной серы могут входить слущенные клетки эпидермиса, гиалуроновая кислота, белки (иммуноглобулины), минеральные соли, частицы пыли [2]. Выделяют два различных генетически детерминированных типа ушной серы: мягкий (доминантный признак) и сухой (рецессивный признак). У людей монголоидной расы и коренных американцев наиболее часто отмечается сухой тип ушной серы – это сухие, слоистые массы серого цвета. У людей европеоидной и негроидной расы чаще встречается мягкий тип – массы темно-коричневого цвета [6, 8].

Ушная сера защищает кожу наружного слухового прохода и барабанной перепонки от неблагоприятных воздействий, предотвращает пересыхание кожи наружного слухового прохода и ограничивает контакт с оседающими в слуховом проходе чужеродными частицами, тем самым препятствует воспалительному процессу в ухе [14]. Ушная сера оказывает бактерицидное действие на основных возбудителей

ОСО и наружного отита: *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* [18]. Есть данные об умеренном антимикотическом эффекте, который обусловлен составляющими компонентами и свойствами ушной серы, а именно: насыщенными жирными кислотами, лизоцимом, пептидами, относительно низким pH [2]. Ушная сера, обеспечивающая адекватную влажность и эластичность стенок слухового прохода, способствует усилению звуковой волны, проходящей через слуховой проход, в среднем на 12 дБ [19]. СП не влияет на измерение температуры ушным термометром [20]. Однако избыток ушной серы, напротив, приводит к образованию серных пробок, вызывающих неприятные ощущения (в т.ч. и болевые) и раздражение наружного слухового прохода. Важно дифференцировать избыточное накопление ушной серы (ее гиперсекреция) от недостаточно эффективного процесса выведения [19, 21].

Защита наружного слухового прохода от чужеродных частиц осуществляется путем естественной эвакуации серных масс из него. Данный процесс осуществляется благодаря миграции слущенного эпителия в сторону преддверия наружного слухового прохода. При нормальной деятельности желез ушная сера, засыхая в корочки, свободно удаляется из перепончато-хрящевой отдела слухового прохода в результате смещения передней стенки движениями в нижнечелюстном суставе при разговоре и жевании [11, 17, 22]. Под действием определенных факторов серные массы скапливаются в полости наружного слухового прохода, образуя плотный комок – СП. Существуют люди, у которых СП никогда не образуются, а некоторые страдают от серных пробок регулярно [21, 22].

Предрасполагающим фактором образования серных пробок у детей являются анатомические особенности наружного и среднего уха. У новорожденных слуховой проход заполнен миксоидной тканью, казеозными массами и слущенным эпителием [2, 6, 8]. По мере взросления начинают полноценно работать серные железы. У грудных детей могут образовываться

молочные пробки вследствие затекания жидкости в слуховой проход во время срыгивания. Эпидермальные пробки образуются вследствие слущивания эпидермиса и представляют скопление серных чешуек, которое слегка размягчено в центре и ограничено снаружи мембраной перламутрового цвета. Усиленное слущивание эпидермиса наружного слухового прохода чаще наблюдается у детей, страдающих нарушением трофики, тяжелой формой атопического дерматита, синдромом Картагенера. Эпидермальные пробки разбухают от воды, поэтому промывание не приводит к удалению пробки [22, 23].

Основным симптомом образования СП является чувство заложенности уха, которое возникает за счет возврата СП звуковой волны в барабанную перепонку. Часто дети с СП жалуются на звон (шум) в ушах, иногда на ощущение инородного тела в ухе. Когда ушная сера скапливается вблизи перепонки, возникает оталгия. У маленьких детей отмечается беспокойство, теревление уха рукой [2, 8, 23].

Методы удаления ушной серы у детей

В практике врача-оториноларинголога выделяют следующие способы удаления серных пробок – это промывание (ирригация), аспирация, кюретаж и церуменолизис [12–14, 24]. СП следует удалять, если она вызывает такие симптомы, как потеря слуха, зуд, боль, шум в ушах, или когда она препятствует оценке состояния наружного слухового прохода, барабанной перепонки или вестибулярной системы. Также очищение слухового прохода проводят, если ушная сера ограничивает обследование пациентов, которые не могут сообщить о своих симптомах, например пациентов с задержкой развития, невербальных пациентов с поведенческими изменениями, а также маленьких детей с лихорадкой, задержкой речи [14, 16].

Удаление ушной серы ватными палочками у детей часто дает отрицательные результаты, т.к. родители ребенка смещают ушную серу в костную часть слухового канала, к барабанной перепонке, откуда она уже не

может удалиться при жевательных движениях [25]. Применение ватных палочек в профилактических целях увеличивает риск образования СП за счет раздражения кожи слухового прохода и за счет уплотнения уже образовавшейся серы. С учетом беспокойного поведения ребенка и сложности объективного контроля процедуры родителем применение ватных палочек нередко приводит к травме наружного слухового прохода, а в ряде случаев к повреждению барабанной перепонки [2, 14, 19, 21].

Ушные свечи не следует использовать для удаления серы, поскольку они неэффективны и имеют потенциальные побочные эффекты [25]. В детской практике недопустимо использование взрослых ушных свечей, которые отличаются от детских свечей своим диаметром. Диаметр слухового прохода ребенка должен совпадать с размером лечебной свечи. Однако применение подобных свечей несет некоторую опасность для ребенка, т.к. горячий расплавленный воск свечи может капать в наружный слуховой проход, вызывая болезненные ожоги кожи и повреждение барабанной перепонки. По данным литературы, применение ушных свечей не имеет клинической эффективности и создает угрозу травматизации наружного слухового прохода и барабанной перепонки [2, 24–26].

Промывание (ирригация) наружного слухового прохода является наиболее распространенным методом удаления серных пробок на приеме врача-оториноларинголога. Для этого используют шприц Жане или электронный ирригатор [26]. Сообщается, что успех лечения СП с помощью промывания колеблется от 68 до 92% [27]. Осложнения ирригации встречаются редко, примерно в 1 случае на каждые 1000 промываний ушей, могут включать боль, повреждение наружного слухового прохода, наружный отит, головокружение, перфорацию барабанной перепонки [28]. Для маленьких детей промывание ушей с помощью шприца Жане имеет и негативный психоэмоциональный фактор, т.к. часто вид шприца пугает детей. Относительными противопоказаниями к промыванию

относится сахарный диабет, перфорация барабанной перепонки, наружный отит [24].

Для ирригации наружного слухового прохода используются растворы морской воды в специальных флаконах, которые можно применять дома. Подобный метод самостоятельного очищения наружного слухового прохода не рекомендован детям раннего возраста. У детей серные массы мягкой консистенции могут быть аспирированы с помощью электроотсоса, который вытягивает пробку из уха за счет создания отрицательного давления в наружном слуховом проходе. Часто аспирационный туалет наружного слухового прохода проводится после промывания с целью удаления остатков жидкости и размягченных серных масс. Если при аспирации не применяется жидкость, ее можно проводить пациентам с перфорацией барабанной перепонки. Данная процедура проводится врачом под микроскопическим контролем во избежание травмы наружного слухового прохода жесткой насадкой отсоса [26].

Удаление серных масс с использованием специализированных хирургических инструментов (навивного ушного зонда, крючков) проводится только под визуальным контролем врача-оториноларинголога и фиксации ребенка. Ручное удаление ушной серы с использованием бинокулярного микроскопа имеет положительный результат в 90% [14], но может вызывать травму наружного слухового прохода, включая боль, кровотечение и перфорацию барабанной перепонки [29]. Механические методы гигиены ушей у детей (промывание, кюретаж) не являются сложными для врача-оториноларинголога, но не подходят врачу-педиатру, не владеющему навыками отоскопии. Оба метода требуют повышенных затрат на процедуры и наличие оборудования, а также участия ЛОР-специалиста [26]. Поэтому интерес к возможности использования иных средств и методов для гигиены наружного слухового прохода от серных масс, вызывающих его полную или частичную закупорку, важен для врачей общей практики, прежде всего семейных врачей. Церуменолизис является наиболее

безопасным методом удаления серных пробок, используемым как монотерапия церуменолитическими средствами, так и как этап, предшествующий и значительно облегчающий вымывание серных пробок. При этом данный метод наиболее эффективен в педиатрической практике.

Церуменолизис

Церуменолизис — метод туалета наружного слухового прохода, основанный на введении в наружный слуховой проход веществ, размягчающих или растворяющих ушную серу. В качестве размягчающих компонентов чаще всего используют глицерин или растительные масла. В качестве пенетрантов — веществ, разрыхляющих СП, используются такие компоненты, как бикарбонат натрия или карбамидный пероксид. Применение церуменолитических препаратов является единственным эффективным и безопасным способом профилактики серных пробок у пациентов, имеющих повышенный риск их образования [1, 2, 6, 8, 17, 19, 21].

Церуменолитики могут быть разделены на три группы: на основе масляных соединений (например, оливковое масло), на водной основе (например, перекись водорода) и неводной/немасляной основе, таких как пероксид карбамида. Церуменолитики на водной основе действуют, втягивая воду в ушную серу, что приводит к ее фрагментации, тогда как препараты на масляной основе смазывают и смягчают серу без фрагментации [14, 30]. Результаты исследования по действию различных церуменолитиков на ушную серу показали, что препараты на неводной/немасляной основе были сопоставимыми с препаратами на водной основе, а церуменолитики на масляной основе имели ограниченное действие. Результаты исследования показывают, что церуменолитики на водной основе более эффективны, чем церуменолитики на масляной основе [31, 32].

Однако в литературе нет единого мнения, во многих исследованиях не сообщается о существенной разнице между препаратами на водной и неводной основе, что совпадает с

выводом Кокрановского обзора [33]. Результаты исследования по действию разных видов церуменолитиков на ушную серу различной консистенции показали схожую эффективность и отсутствие статистически значимой разницы против мягкой, средней и твердой консистенции серы [33]. Церуменолитические средства обычно назначают для лечения СП, и известно, что они связаны с относительно низкой частотой побочных эффектов при использовании у пациентов без активной инфекции уха и с интактной барабанной перепонкой [34]. Церуменолитики снижают потребность в спринцевании или ручном удалении пораженной серы, а также могут повысить эффективность ручного удаления и промывания [14]. Существует мало доказательств в поддержку использования конкретного церуменолитика у взрослых и детей [33, 35]. Относительные показатели эффективности различных церуменолитиков для лечения различной консистенции ушной серы также неизвестны.

Было проведено несколько сравнений церуменолитиков *in vitro* и в естественных условиях [32, 36–39], однако в большинстве этих исследований сравнивали небольшое количество препаратов, данные были статистически недостоверны. В исследованиях доказано, что лечение любой формой церуменолитика на водной или масляной основе более эффективно, чем отсутствие лечения [40]. Кокрановский обзор опубликованных данных о церуменолитиках показал, что церуменолитические капли эффективны, но авторы исследования не обнаружили разницы между составляющими агентами [33].

А-Церумен Плюс

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке РФ средства, растворяющие серные массы и облегчающие их удаление из слухового прохода у детей, единичны. Одним из них является многофункциональное средство для промывания наружного слухового прохода у детей всех возрастных групп начиная с 6 месяцев — церуменолитик А-Церумен Плюс, особенно удобный

для детей. Ранее неоднократно была описана эффективность аналога данного препарата под торговым названием А-Церумен, рекомендованный для использования взрослыми и детьми с 2,5 лет [1, 2, 6, 8, 12].

Действующими составляющими медицинского изделия А-Церумен Плюс являются поверхностно-активные вещества: натрия ашисаркозинат — 15%, лаурат сахарозы — 5% [41]. Комбинация поверхностно-активных веществ растворяет серные массы, очищает слуховой проход и предупреждает развитие серных пробок. Данное средство отличается не только очищающим, но и увлажняющим действием. А-Церумен Плюс представляет собой водную эмульсию сурфактантов, которая уменьшает поверхностное натяжение СП [41]. Именно сурфактанты отвечают за быстрое растворение уплотнений серы. За счет этого пробка легко выводится из слухового прохода. Проникая внутрь СП, препарат растворяет ее, не вызывая набухания. При этом происходит постепенный лизис СП и нормализация секреции серы без риска вестибулярных и слуховых расстройств. А-Церумен Плюс способствует растворению ушной серы и облегчает ее удаление из ушной раковины. После удаления пробки в ухе снова начинает вырабатываться сера, которая выполняет защитную и увлажняющую функцию. Средство препятствует повторному возникновению пробок.

Данное средство не содержит консервантов, что очень важно при применении у детей-аллергиков. Поверхностно-активные вещества произведены из растительного сырья. Неоспоримым преимуществом препарата является его возможность использования в раннем детском возрасте начиная с 6 месяцев.

Показания к назначению: регулярная гигиена ушей, растворение серных пробок, профилактика образования серных пробок. Средство можно использовать при соблюдении регулярной гигиены ушей, в т.ч. после нахождения в запыленных местах или длительного контакта с водой, а также при использовании слухового аппарата или наушников.

А-Церумен Плюс выпускается в двух формах: капли и спрей. Форма выпуска в виде капель представляет собой упаковку из 2, 4, 5, 10 флаконов, каждая из которых содержит 2 мл, т.е. одну дозу для обработки обеих ушей. Спрей А-Церумен Плюс содержит 280 доз и оснащен дозирующим устройством (одно нажатие – одна доза) [41]. Родитель может сам определиться, что для ребенка будет удобнее использовать.

Преимущество флаконов-капельниц в том, что они рассчитаны на одного пациента. Поэтому одной упаковки может хватить на всю семью. Спрей также можно использовать для всей семьи, но, по гигиеническим требованиям, после каждого применения необходимо проводить обработку наконечника.

Недостаток капель – это то, что их сложно использовать самостоятельно без посторонней помощи, когда необходимо ввести определенную дозу. Спрей более удобен: одно нажатие соответствует необходимой дозировке. В случае частого применения или для устранения плотной пробки лучше

использовать спрей, т.к. струя действует целенаправленно и проникает глубже. Средство удобно применять благодаря тому, что оно помещено в пластиковый флакон. Его можно взять с собой на улицу и не бояться, что лекарство случайно разобьется.

Действие начинается быстро. Согласно инструкции по медицинскому применению, время экспозиции средства в наружном слуховом проходе составляет всего 1 минуту. Это является существенным преимуществом именно данного церуменолитика, т.к. на рынке есть средства, у которых время экспозиции составляет 20–60 минут. Быстрое действие особенно важно для маленьких детей, т.к. их трудно удерживать в одном положении длительное время [42]. Температура средства в момент использования должна быть в пределах температуры тела пациента. Для профилактики скопления ушной серы и регулярной гигиены средство следует применять дважды в неделю. Для промывания уже имеющихся серных пробок рекомендуется использовать утром и вечером в

течение 3–4 дней. Для удобства применения следует наклонить голову набок и ввести раствор в наружный слуховой проход. При использовании флакона-капельницы закапать по ½ флакона в каждое ухо, при впрыскивании спрея по 2 нажатия в каждое ухо. Для лучшего проникновения раствора помассировать козелок (выступ у основания ушной раковины), слегка на него надавливая. Выпрямить голову и вытереть отделяемое из уха ватным тампоном. Не следует глубоко вставлять флакон в ушной проход во избежание раздражения.

Средство А-Церумен Плюс не рекомендовано к применению в случае наличия повышенной чувствительности к его компонентам, перфорации барабанной перепонки, при остром отите инфекционно-воспалительного генеза, наличии шунта в барабанной перепонке, а также в течение 6–12 месяцев после его удаления.

Данное средство допускается применять сочетанно с другими лекарственными препаратами. При применении одновременно с другими местными

Каждому ушку – капельку заботы!

СОВРЕМЕННОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ БЕРЕЖНОЙ ГИГИЕНЫ УШЕЙ У ДЕТЕЙ С 6 МЕСЯЦЕВ

Действует через 1 минуту*

- ✓ 2 РАЗА В НЕДЕЛЮ для регулярной гигиены и профилактики серных пробок
- ✓ 4 ДНЯ ПО 2 РАЗА В ДЕНЬ для растворения серных пробок

Удобно и безболезненно
Без ватных палочек
Натуральные компоненты
Производится во Франции

БИОКОДЕКС

© 2013/211 от 20.09.2013
ООО «БИОКОДЕКС» 119048, г. Москва, Якиманский пер., д. 6, стр. 1. Тел: +7 495 793-26-80. E-mail: plus@biocodex-corp.ru. Адрес интернет-сайта: biocodex.ru

* Инструкция по применению средства многофункционального отоларингологического для промывания ушного прохода «А-Церумен Плюс®» (A-Cerumen Plus®). Информация для специалистов здравоохранения. На правах рекламы.

отоларингологическими средствами следует соблюдать интервал между их использованием.

Заключение

Таким образом, проблема ушных пробок – весьма распространенная и серьезная для здоровья в педиатрической практике. На современном этапе

перуменолитик А-Церумен Плюс нашел широкое применение в детской оториноларингологии. Он с успехом используется в качестве гигиены ушей, профилактики и лечения серных пробок у детей с 6 месяцев. Средство безопасно, не оказывает раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки. Благоприятный профиль переносимости и удобство применения рекомендуют его к широкому применению ЛОР-врачами, семейными и врачами общей практики.

симости и удобство применения рекомендуют его к широкому применению ЛОР-врачами, семейными и врачами общей практики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Богомилский М.Р., Радциг Е.Ю., Вязменов Э.О. Новые возможности церуменолитиса у детей. *Педиатрия*. 2008;87(2):104–6. [Bogomilsky M.R., Radtsig E.Yu., Vjazmenov E.O. New possibilities of cerumenolysis in children. *Pediatriya*. 2008;87(2):104–6. (In Russ.).]
2. Карпова Е.П., Вагина Е.Е. Серные пробки у детей. Эффективная фармакотерапия. 2013;14:22–5. [Karpova E.P., Vagina E.E. Sulfur plugs in children. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013;14:22–5. (In Russ.).]
3. Черкасова Е.Л., Сапожников Я.М. Минимальные нарушения слуха и их влияние на речь детей дошкольного возраста. *Материалы XVIII Съезда оториноларингологов России*. СПб., 2011. С. 416–19. [Cherkasova E.L., Sapozhnikov Ya.M. Minimal hearing impairments and their impact on the speech of preschool children. *Proceedings of the XVIII Congress of Otorhinolaryngologists of Russia*. SPb., 2011. P. 416–9. (In Russ.).]
4. Сапожников Я.М. Аудиологический скрининг новорожденных и грудных детей и его особенности у недоношенных новорожденных с различным сроком гестации. *Детская оториноларингология*. 2012;2:10–4. [Sapozhnikov Ya.M. Audiological screening of newborns and infants and its features in premature newborns with different gestational age. *Detskaya otorinolaryngologiya*. 2012;2:10–4. (In Russ.).]
5. Сапожников Я.М., Гаращенко Т.И. Вопросы организации и особенности проведения аудиологического скрининга у различных категорий новорожденных и детей первого года жизни. *Материалы VI Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания»*. Минск, 2014. С. 127–28. [Sapozhnikov Ya.M., Garashchenko T.I. Issues of organization and features of audiological screening in various categories of newborns and children of the first year of life. *Materials of the VI Congress of pediatricians of the CIS countries «Child and society: problems of health, development and nutrition»*. Minsk, 2014. P. 127–28. (In Russ.).]
6. Сапожников Я.М. Серные пробки: значение ушной серы, статистика и причины серных пробок, возрастные особенности, влияние на слухопротезирование и речевое развитие детей, методы удаления, церуменолитис. *Поликлиника*. 2017;1–3:28–31. [Sapozhnikov Ya.M. Wax plugs: the importance of earwax, statistics and causes of wax plugs, age characteristics, impact on hearing aids and speech development of children, removal methods, cerumenolysis. *Poliklinika*. 2017;1–3:28–31. (In Russ.).]
7. Карпова Е.П., Емельянова М.П., Тулупов Д.А. Терапевтический алгоритм ведения детей с острым средним отитом. *Фарматека*. 2021;28(1):45–8. [Karpova E.P., Emelyanova M.P., Tulupov D.A. Therapeutic algorithm for the management of children with acute otitis media. *Farmateka*. 2021;28(1):45–8. Doi: 10.18565/farmateka.2021.1.45-48.
8. Богомилский М.Р., Радциг Е.Ю., Рахманова И.В. Значение гигиены наружного уха у новорожденных и грудных детей в профилактике заболеваемости. *Педиатрия*. 2012;91(4):54–7. [Bogomilsky M.R., Radtsig E.Yu., Rakhmanova I.V. The value of external ear hygiene in newborns and infants in the prevention of morbidity. *Pediatriya*. 2012;91(4):54–7. (In Russ.).]
9. Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С. и др. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). Клинические рекомендации. 2020. [Baranov A.A., Lobzin Yu.V., Namazova-Baranova L.S. et al. Acute respiratory viral infection (ARVI). *Clinical guidelines*. 2020. (In Russ.).] URL: https://pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/ОРВИ%20дети%20СПР.v1_2019%20-%20финал.pdf.
10. Методические рекомендации особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2. (03.07.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации. [Guidelines for the features of clinical manifestations and treatment of a disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children. Version 2. (07/03/2020). Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.).] URL: https://static0.minzdraz.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_дети_COVID-19_v2.pdf.
11. Оториноларингология: национальное руководство. Под ред. В.Т. Пальчуна М., 2008. С. 541–44. [Otorhinolaryngology: national guidelines. Ed. by V.T. Palchun. M., 2008. P. 541–4. (In Russ.).]
12. Гаров Е.В., Сударев П.А. Серные пробки: новый взгляд на старую проблему. *Русский медицинский журнал*. 2012;27:1387–89. [Garov E.V., Sudarev P.A. Sulfur plugs: a new look at an old problem. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2012;27:1387–89. (In Russ.).]
13. Marchisio P, Pipolo C, Landi M, et al.; Italian Earwax Study Group. Cerumen: a fundamental but neglected problem by pediatricians. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;87:55–60. Doi: 10.1016/j.ijporl.2016.05.014.
14. Schwartz S.R., Magit A.E., Rosenfeld R.M., et al. Clinical practice guideline (update): earwax (cerumen impaction) executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;156:14–29. Doi: 10.1177/0194599816678832.
15. Straw S. Submission 25. In: *Inquiry into the Hearing Health and Wellbeing of Australia*. Glen Waverley: Crystal Clear Ear Clinic, 2016.
16. Yang E.L., Macy T.M., Wang K.H., et al. Economic and Demographic Characteristics of Cerumen Extraction Claims to Medicare. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;142:157–61. Doi: 10.1001/jamaoto.2015.3129.
17. Tynan T., Griffin A., Whitfield B.C.S. An ex vivo comparison of over-the-counter cerumenolytics for ear wax. *Aust J Otolaryngol*. 2020;3:33. Doi: 10.21037/ajo-20-50.
18. Stone M., Fulghum R.S. Bactericidal activity of wet cerumen. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1984;93(2):183–86. Doi: 10.1177/000348948409300217.
19. Крюков А.И., Гуров А.В., Грозов Е.В., Киселева О.А. Оценка эффективности препаратов, используемых

- мык для удаления серных пробок. Медицинский совет. 2014;15:64–7. [Kryukov A.I., Gurov A.V., Garov E.V., Kiseleva O.A. Evaluation of the effectiveness of drugs used to remove sulfur plugs. *Meditsinskii sovet*. 2014;15:64–7. (In Russ.).]
20. Twerenbold R., Zehnder A., Breidhardt T., et al. Limitations of infrared ear temperature measurement in clinical practice. *Swiss Med Wkly*. 2010;140:w13131. Doi: 10.4414/smw.2010.13131.
21. Славский А.Н., Пшонкина Д.М. Церуменализис: новое решение старой проблемы. Русский медицинский журнал. 2013;33:1686–89. [Slavsky A.N., Pshonkina D.M. Cerumenolysis: a new solution to an old problem. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2013;33:1686–9. (In Russ.).]
22. Детская оториноларингология. Под ред. М.Р. Богомильского, В.Р. Чистяковой. М., 2005. [Pediatric otorhinolaryngology. Ed. M.R. Bogomil'skiy, V.R. Chistyakova. M., 2005. (In Russ.).]
23. Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., Магомедов М.М. Практическая оториноларингология. М., 2006. [Paichun V.T., Luchikhin L.A., Magomedov M.M. Practical otorhinolaryngology. M., 2006. (In Russ.).]
24. Michaudet C., Malaty J. Cerumen Impaction: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2018;98(8):525–29.
25. Urkin J., Bar-David Y., Holdstein Y. Cleaning earwax impaction: clinical tips for the primary care clinician. *Clin Pediatr (Phila)*. 2015;54(14):1311–14. Doi: 10.1177/0009922815594761.
26. Морозова С.В. Ушная сера: актуальные вопросы нормы и патологии в клинической практике. Русский медицинский журнал. 2018;3(II):53–7. [Morozova S.V. Ear wax: topical issues of norm and pathology in clinical practice. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2018;3(II):53–7. (In Russ.).]
27. Poulton S., Yau S., Anderson D., et al. Ear wax management. *Aust Fam Phys*. 2015;44:731–34.
28. Pavlidis C., Pickering J.A. Water as a fast acting wax softening agent before ear syringing. *Aust Fam Physician*. 2005;34:303–4.
29. Snelling J.D., Smithard A., Waddell A. Noise levels generated within the external auditory canal during microsuction aural toilet and the effect on hearing: a prospective controlled series. *Clin Otolaryngol*. 2009;34:21–5. Doi: 10.1111/j.1749-4486.2008.01841.x.
30. Shope T.R., Chen C.P., Liu H., Shaikh N. Randomized Trial of Irrigation and Curetting for Cerumen Removal in Young Children. *Front Pediatr*. 2019;7:216. Doi: 10.3389/fped.2019.00216.
31. Chalishazar U., Williams H. Back to basics: finding an optimal cerumenolytic (earwax solvent). *Br J Nurs*. 2007;16:806–8. Doi: 10.12968/bjon.2007.16.13.24247.
32. Saxby C., Williams R., Hickey S. Finding the most effective cerumenolytic. *J Laryngol Otol*. 2013;127:1067–70. Doi: 10.1017/S0022215113002375.
33. Aaron K., Cooper T.E., Warner L., et al. Ear drops for the removal of ear wax. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7:CD012171. Doi: 10.1002/14651858.CD012171.pub2.
34. Roland P.S., Smith T.L., Schwartz S.R., et al. Clinical practice guideline: cerumen impaction. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139:S1–21. Doi: 10.1016/j.otohns.2008.06.026.
35. Wright T. Ear wax. *BMJ*. 2015;351:h3601. Doi: 10.1136/bmj.h3601.
36. Bellini M.J., Terry R.M., Lewis F.A. An evaluation of common cerumenolytic agents: an in-vitro study. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1989;14:23–5. Doi: 10.1111/j.1365-2273.1989.tb00332.x.
37. Chalishazar U., Williams H. Back to basics: finding an optimal cerumenolytic (earwax solvent). *Br J Nurs*. 2007;16:806–8. Doi: 10.12968/bjon.2007.16.13.24247.
38. Singer A.J., Sauris E., Viccellio A.W. Ceruminolytic effects of docusate sodium: a randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2000;36:228–32. Doi: 10.1067/mem.2000.109166.
39. Srisukhunchai C., Kasemsiri B., Rattanaekchai T., et al. A comparative in vitro study on the cerumenolytic effect of docusate sodium versus 2.5% sodium bicarbonate using UV-visible absorption spectroscopy. *J Otol*. 2020;15:99–102. Doi: 10.1016/j.joto.2019.09.001.
40. Clegg A.J., Loveman E., Gospodarevskaya E., et al. The safety and effectiveness of different methods of earwax removal: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2010;14:1–192. Doi: 10.3310/hta14280.
41. Инструкция по применению «Средство многофункциональное отоларингологическое для промывания ушного прохода «А-Церумен Плюс» (A-Cerumen Plus). ПУ №ФЗН 2013/1211 от 20.09.2013. [Instructions for use «Multifunctional otolaryngological tool for washing the ear canal» A-Cerumen Plus «(A-Cerumen Plus). Registration certificate No. RZN 2013/1211 dated 20.09.2013. (In Russ.).]
42. Инструкция по применению Ремо-Вакс. [Instructions for use Remo-Vaks. (In Russ.).] URL: <https://delta-medical.ru/%d0%b8%d0%bd%d1%81%d1%82%d1%80%d1%83%d0%ba%d1%86%d0%b8%d1%8f-%d0%bf%d0%be-%d0%bf%d1%80%d0%b8%d0%bc%d0%b5%d0%bd%d0%b5%d0%bd%d0%b8%d1%8e-%d1%80%d0%b5%d0%bc%d0%be-%d0%b2%d0%b0%d0%ba%d1%81/>

Поступила / Received: 06.07.2021

Принята в печать / Accepted: 10.08.2021

Автор для связи: Ольга Анатольевна Егорова, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Смоленский государственный медицинский университет; зав. детским оториноларингологическим отделением, Смоленская областная клиническая больница, Смоленск, Россия; ola-egorova@yandex.ru

Corresponding author: Olga A. Egorova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Otorhinolaryngology, Smolensk State Medical University; Head of the Children's Otorhinolaryngological Department, Smolensk Regional Clinical Hospital, Smolensk, Russia; ola-egorova@yandex.ru

ORCID:

О.А. Егорова, <https://orcid.org/0000-0002-6316-6046>

А.А. Таразон, <https://orcid.org/0000-0002-3236-2642>

© О.С. Бодня, 2022

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.1.38-43>**Наследственный ангиоотек – как поставить диагноз? В помощь врачу-педиатру**

О.С. Бодня

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, кафедра аллергологии и иммунологии, Москва, Россия

Hereditary angioedema – how to make a diagnosis? Helping the pediatrician

O.S. Bodnya

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Department of Allergology and Immunology, Moscow, Russia

Наследственный ангиоотек – это редкое заболевание, которое обычно проявляется в детстве или подростковом возрасте периодическими эпизодами потенциально опасного для жизни ангиотека. Очень важна ранняя диагностика и оптимальное лечение этого заболевания, чтобы избежать неэффективных методов лечения, назначать адекватную терапию, тем самым улучшая качество жизни пациентов. В данной статье обсуждаются некоторые особенности течения этого заболевания в детском и подростковом возрасте.

Ключевые слова: C1-ИНГ (ингибитор C1), наследственный ангиоотек

Для цитирования: Бодня О.С. Наследственный ангиоотек – как поставить диагноз? В помощь врачу-педиатру. Фарматека. 2022;29(1):38–43. doi: 10.18565/pharmateca.2022.1.38-43

Hereditary angioedema is a rare condition that usually manifests with recurrent episodes of potentially life-threatening angioedema during childhood or adolescence. Early diagnosis and optimal treatment of this disease is very important in order to avoid ineffective methods of treatment and to prescribe adequate therapy, thereby improving the quality of life of patients. This article discusses some of the features of the course of this disease in childhood and adolescence.

Keywords: C1-inh (C1 inhibitor), hereditary angioedema

For citations: Bodnya O.S. Hereditary angioedema – how to make a diagnosis? Helping the pediatrician. Farmateka. 2022;29(1):38–43. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.1.38-43

Введение

Наследственный ангиоотек (НАО) – редкое потенциально жизнеугрожающее генетически детерминированное орфанное заболевание.

Первые случаи наследственного ангионевротического отека описаны Уильямом Ослером почти 140 лет назад, однако диагностика этого заболевания, впервые клинически проявляющегося в детском возрасте, до сих пор затруднена [1]. Задержка постановки диагноза НАО даже в развитых странах составляет не менее 5 лет, тогда как в РФ эта цифра колеблется от 13 до 20 лет. С учетом распространенности заболевания в общей популяции с частотой примерно 1:10 тыс. – 150 тыс. человек и населения РФ 147 млн можно предположить, что с данным диагнозом в РФ должно быть от 2940 до 4900 человек, тогда как на сегодняшний день число зарегистрированных в федеральном регистре пациентов с НАО составляет около 300 человек [2]. Пациенты «без

диагноза» годами наблюдаются у врачей различных специальностей, имея массу диагнозов, подчас самых невероятных, остаются без патогенетически обоснованной специализированной медицинской помощи, подвергаются необоснованным оперативным вмешательствам и, к сожалению, нередко погибают от фатальной асфиксии. Помимо низкой информированности врачебного сообщества о данном заболевании ключевой проблемой, не позволяющей адекватно помочь больным НАО, остается отсутствие организованного взаимодействия между специалистами различных профилей (аллергологи-иммунологи, педиатры, врачи скорой и неотложной медицинской помощи, терапевты, хирурги, стоматологи т.д.), которые могут столкнуться с пациентами данной категории [3]. Другим фактором, который приводит к запоздалой или гиподиагностике, служит отсутствие указаний в семейном анамнезе на НАО, что встречается в 25% случаев из-за генетической

мутации *de novo*. Нам бы хотелось в этой статье обсудить особенности течения данного заболевания в детском и подростковом возрасте и привлечь внимание врачей-педиатров к этой проблеме.

Наследственные ангиотеки

НАО – хроническое заболевание, относящееся к группе первичных иммунодефицитов с аутосомно-доминантным наследованием и неполной пенетрантностью, связанное с качественным или количественным генетически детерминированным дефектом генов, кодирующих синтез ингибитора эстеразы компонента комплемента C1, которое проявляется в виде рецидивирующих отеков кожи и слизистых оболочек дыхательных путей, желудочно-кишечного и урогенитального трактов. Код по Международной клинической классификации 10-го пересмотра: Д 84.1 – Дефект в системе комплемента.

Патогенез

Основным вазоактивным медиатором НАО является брадикинин. Именно данное обстоятельство обуславливает отсутствие терапевтического эффекта при использовании глюкокортикостероидов, антигистаминных препаратов. Дефицит ингибитора С1-эстеразы (С1-ИНГ) и ряда других факторов приводит к нарушению ингибирования С1г и С1s компонентов комплемента. Следствием является увеличение образования брадикинина из кининогена. Брадикинин взаимодействует с рецепторами к брадикинину 2-го типа на эндотелиальных клетках, что ведет к повышению проницаемости капилляров, экстравазации внутрисосудистой жидкости, в совокупности – к образованию отека.

Характерные особенности отека при НАО: отсутствие зуда, гиперемии кожи, сопутствующей крапивницы, отсутствие эффекта от лечения глюкокортикостероидами и антигистаминными препаратами.

Классификация НАО

Выделяют две формы НАО [4]:

I. НАО вследствие недостаточности С1-ИНГ, представленных двумя типами ангиоотечек и разделенных на основании антигенного уровня С1-ИНГ:

- НАО типа I характеризуется низкими антигенными и функциональными уровнями С1-ИНГ. Встречается среди 80–92% всех пациентов. Болезнь отличается абсолютным количественным дефицитом С1-ИНГ, при этом уровень С1-ИНГ варьируется в пределах 5–30% от нормальных значений;

- НАО типа II возникает вследствие дисфункции С1-ИНГ и характеризуется нормальным (или) повышенным антигенным, но пониженным функциональным уровнем С1-ИНГ. В 15% случаев среди всех типов НАО выявляется структурный дефект, который отличается снижением функциональной активности С1-ИНГ, хотя уровень С1-ИНГ может оставаться в пределах или быть несколько выше нормы.

При НАО с дефицитом С1-ИНГ аутосомно-доминантное наследование происходит из-за мутации в

гене *SERPING1*, и уже описано 748 мутаций, при которых большинство пораженных пациентов гетерозиготны [5]. Эта генетическая гетерогенность отчасти объясняет вариабельность клинических проявлений у этих больных. Различие между НАО типа I и II имеет диагностический характер. Клиническая картина и лечение одинаковы для обоих фенотипов.

II. НАО с нормальными или почти нормальными антигенными и функциональными уровнями С1-ИНГ:

- НАО с мутацией в гене XII фактора (*HAE-FXII*), который наследуется по аутосомно-доминантному типу с низкой пенетрантностью;

- НАО с мутацией в гене ангиопоэтина-1 (*HAE-ANGPT1*);

- НАО с мутацией в гене плазминогена (*HAE-PLG*);

- НАО с мутацией в гене кининоген-1 (*KNG1*);

- НАО с мутацией в белке миоферлин (*MYOF*);

- НАО с мутацией в гене гепарансульфат-глюкозамин 3-О-сульфотрансфераза-6 (*H3S3T6*) [6–11].

Однако у многих пациентов данной группы генных мутаций не обнаружено и патогенез заболевания остается неясным. Имеются клинические данные, согласно которым брадикинин может играть главную роль в большинстве типов НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ, в первую очередь у пациентов с НАО-FXII и НАО-PLG [12, 13]. НАО-ANGPT1 и НАО-MYOF обусловлены мутациями, затрагивающими эндотелий сосудов [10]. НАО с нормальным С1-ИНГ редко встречается среди детей, но в большинстве случаев начинается в подростковом возрасте [14]. В данной статье этот тип НАО не рассматривается.

Особенности клинического течения НАО

Несмотря на тот факт, что данное заболевание генетически обусловлено, его симптомы редко возникают у новорожденных и грудных детей, хотя самое раннее возникновение клиники заболевания описано у 4-недельного мальчика [15]. Несомненно, приступы могут впервые возникнуть в любом

возрасте, но обычно появление симптомов НАО с дефицитом С1-ИНГ начинается в возрасте от 5 до 11 лет [16]. У половины женщин с НАО первые приступы развиваются в возрасте до 12 лет и 90% – к 23 годам. Среди пациентов мужского пола с НАО 50 и 90% имеют первые приступы в возрасте до 13 и 25 лет соответственно [17]. В целом в 50% случаев НАО-С1-ИНГ начало заболевания приходится на возраст около 10 лет с увеличением частоты и тяжести приступов в период полового созревания. Более того, существует прямая связь между ранним появлением симптомов и большей тяжестью заболевания на протяжении всей жизни [4].

Как уже отмечалось, при рождении и в раннем детском возрасте (за исключением редких случаев) НАО ничем себя не проявляет. Большинство первых атак у детей проявляются ангиоотечком (АО) кожи. Абдоминальные приступы часто могут оставаться нераспознанными у детей, т.к. боль в животе и диспепсические проявления часто встречаются в детском возрасте. При АО верхних дыхательных путей у детей может быстро развиваться асфиксия, вероятно из-за малого диаметра дыхательных путей.

Частота приступов – в значительной степени варьирующийся показатель. Отличительной чертой отеков при НАО служит постепенная динамика симптомов: отеки достаточно медленно нарастают в течение 12–36 часов и разрешаются в течение 2–5 дней, а абдоминальные симптомы исчезают в течение 12–36 часов.

Потенциальные триггеры обострения НАО: механическая травма, интенсивность которой может быть разной (от легкого сдавления одеждой или легкого ушиба и до перелома кости), хирургическое вмешательство, малоинвазивные диагностические процедуры, экстракция зуба, лекарственные препараты: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), пероральные контрацептивы, содержащие эстроген, препараты гормонозаместительной терапии, инфекции, стресс. У детей большинство приступов возникает из-за инфекций верхних дыхательных путей, механи-

Рис. 1. Маргинальная эритема



Рис. 2. Отек стенки кишечника на рентгенограмме



ческих травм и стресса. У подростков частыми триггерами АО служат менструация и овуляция [18].

Как и у взрослых, НАО-С1-ИНГ у детей характеризуется появлением рецидивирующих плотных безболезненных незудящих отеков, локализующихся практически на любых участках тела: верхних и нижних конечностях (руки, стопы, бедра и др.), на лице (периорбитальная область, губы), в полости рта (язык, мягкое небо), шее, туловище, конечностях, слизистых оболочках верхних отделов дыхательных путей и урогенитального тракта.

Характерно, что АО НАО-С1-ИНГ не сопровождается явлениями крапивницы, однако примерно 60% от всех случаев АО сопровождается кольцевидной, или маргинальной, эритемой (*erythema annulare*), обильными бледными высыпаниями мультиформного характера, не сопровождающимися зудом, жжением и местной гиперемией (рис. 1). В педиатрической популяции маргинальная эритема встречается в 42–58% случаев. Маргинальная эритема чаще присутствует в продромальный период приступов АО, однако у детей младшего возраста маргинальная эритема описывается как самостоятельное явление без последующего АО и как

первое проявление НАО-С1-ИНГ [18]. Часто данные высыпания ошибочно диагностируются как крапивница, что приводит к неправильной постановке диагноза и назначению неадекватной терапии. Продромальный период предшествует приступу за несколько часов или за день (продолжительность действия предшествующих симптомов – до 1 дня) у 50% пациентов с НАО [19]. Также достаточно часто в период продрома встречаются гриппоподобные состояния, парестезии, усталость, нарушение пищеварения, неспецифическая сыпь и другие неспецифические симптомы.

Периферические АО (подкожные отеки конечностей) – наиболее частая локализация АО у детей. Рецидивирующий, деформирующий, безболезненный и незудящий АО часто ошибочно принимается за аллергическую реакцию.

Вторым по частоте встречаемости вариантом проявлений НАО у детей являются абдоминальные атаки, вызванные отеком различных участков слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Развитию приступов абдоминальных отеков при НАО часто предшествуют ощущения спазмов в околопупочной области, слабость, тошнота, спастические боли в эпигастрии. Отек в области абдоминальных органов, как правило, сопровождается выраженным болевым абдоминальным синдромом, тошнотой, рвотой и диареей. У детей отек ЖКТ может имитировать «острый живот», причем оценить частоту отеков ЖКТ у детей трудно, т.к. «боли в животе» – распространенный симптом, особенно среди младенцев. Клинически болевой синдром проявляется в виде разлитой боли в брюшной полости, кишечных колик; данная клиника при неустановленном диагнозе часто приводит к ненужным лапаротомиям. Приступы могут длиться от 12 до 36 часов и могут проходить в тяжелой форме, что сопряжено со значительными осложнениями и риском смерти [20]. Острая боль в животе неизвестной этиологии является частой жалобой в педиатрической неотложной помощи, и НАО-С1-ИНГ должен быть среди заболеваний, рассматриваемых при дифференциальной

диагностике. При ультразвуковом обследовании и компьютерной томографии отмечаются отек слизистой оболочки интестинальной стенки, а также свободная жидкость в брюшной полости (рис. 2), что, хотя и неспецифично для НАО-С1-ИНГ, может быть простым диагностическим инструментом для детей и полезным для установления диагноза, не связанного с острой хирургической патологией [18].

Поражение гортани при НАО-С1-ИНГ редко встречается у детей, однако это может быть первым признаком заболевания и опасным для жизни состоянием. Кроме того, асфиксия может развиваться быстрее, чем у взрослых, из-за меньшего диаметра дыхательных путей у детей [21]. Клиническая картина не отличается от отека верхних дыхательных путей воспалительной или аллергической этиологии, однако он не поддается лечению кортикостероидами, антигистаминными препаратами и адреналином.

У детей отек может поражать и другие органы, включая половые органы, мочевой пузырь, почки, мышцы, суставы, перикард, плевру и центральную нервную систему, хотя и реже, чем у взрослых.

При вовлечении слизистых оболочек различных органов развивается следующая клиника: пищевода – дисфагия; желудка – тошнота, рвота; кишечника – боли в животе, клиника кишечной непроходимости; мочевого пузыря – дизурия, анурия; мозговых оболочек, внутреннего уха – тошнота, рвота, головокружение, менингеальные симптомы.

Атака НАО может характеризоваться сочетанием отека кожи, слизистых оболочек и поражения ЖКТ. Тяжесть симптомов наследственных отеков весьма вариабельна и не коррелирует с плазменным уровнем С1-ИНГ.

Диагностика

Диагноз НАО ставится на основании данных анамнеза, особенностей клинической картины, лабораторного обследования [4].

При постановке диагноза НАО-С1-ИНГ следует руководствоваться указанными выше характерными симптомами, семейным анамнезом

(отсутствует в 25% случаев) и биохимическими тестами. Для лабораторного подтверждения диагноза НАО используется ряд тестов: определение концентрации С4-компонента системы комплемента, концентрации и функциональной активности ингибитора С1-эстеразы [4].

У пациентов с НАО-С1-ИНГ снижен уровень С4, который потребляется из-за активации классического пути комплемента без его физиологического ингибитора С1-ИНГ [22]. С4 является отличным скрининговым тестом для пациентов с дефицитом С1-ИНГ, т.к. почти 100% пациентов с НАО-С1-ИНГ/II имеют низкие уровни этого компонента с чувствительностью от 81 до 96% [4]. Исходя из вышесказанного, алгоритм диагностики рекомендует первоначальный скрининг с определением уровней компонента С4-комплемента в сыворотке или плазме. Если уровень ниже 50% от референтных значений, после исследования следует определить антигенный уровень С1-ИНГ, а затем при необходимости функциональную активность С1-ИНГ. В тех случаях, когда уровень С4 в норме, но клиническая картина свидетельствует в пользу НАО, тест следует повторить во время приступа АО, поскольку в этой ситуации уровень С4 неизменно снижен. Затем диагноз должен быть подтвержден свидетельством того, что уровни С1-И-ИНГ в сыворотке или плазме ниже 50% от референтных значений. При НАО-С1-ИНГ типа I, который имеют около 85% пациентов, уровни и функция С1-ИНГ в сыворотке низкие. При НАО-С1-ИНГ типа II уровни С1-ИНГ в норме или повышены, и для постановки диагноза требуется оценка функциональной активности С1-ИНГ, которую можно проводить с помощью иммуноферментного или хромогенного анализа, причем последний более чувствителен.

В соответствии с общепринятыми стандартами диагноз НАО базируется на двух последовательно установленных снижениях концентрации С4, концентрации (количественной) и/или функциональной активности С1-ИНГ. Длительность периода между исследованиями должна составлять 1–3 месяца [3].

Детям, как и взрослым, диагноз НАО-С1-ИНГ устанавливается по единому алгоритму, но есть некоторые нюансы. Согласно онтогенезу иммунной системы детей, система комплемента незрелая в течение первого года жизни, поэтому уровни С4 и С1-ИНГ в сыворотке крови, а также функциональная активность С1-ИНГ в детском возрасте физиологически низкие [23]. Концентрации С1-ИНГ в сыворотке достигают уровня взрослых в возрасте от 6 до 12 месяцев, а уровни С4 – в возрасте примерно 2–3 лет. По этой причине в отличие от того, что происходит у взрослых, С4 не является точным скрининговым инструментом для диагностики НАО-С1-ИНГ у детей в возрасте до 12 месяцев. Кроме того, в большинстве анализов комплемента отсутствуют подтвержденные референтные значения для детей [18]. Как и у взрослых, окончательный диагноз НАО-С1-ИНГ будет детям установлен только после двух лабораторных скрининговых тестов с соответствующими результатами, второй из которых следует проводить только после 1-го года жизни. Стоит отметить, что каждый ребенок в возрасте до 1 года с семейным анамнезом НАО-С1-ИНГ, даже если он не демонстрирует клинических проявлений заболевания, должен рассматриваться как имеющий НАО-С1-ИНГ до тех пор, пока этот диагноз не будет исключен [4, 23].

Кроме того, в арсенале методов диагностики НАО активно используются генетические исследования. При этом необходимо подчеркнуть, что установление генетического дефекта не обязательно для диагноза НАО. У 5–10% больных НАО при проведении полноценного генетического исследования не обнаруживаются мутаций. Объем обследования и его целесообразность определяет врач-аллерголог-иммунолог.

Создание безопасной среды для ребенка с НАО

Уход за детьми с НАО требует просвещения родителей, опекунов, учителей, воспитателей детского сада и медицинских работников в отношении заболевания, чтобы предотвратить тяжелые последствия НАО, улучшить

качество жизни пациентов и их семей. Родители/опекуны должны получать письменную информацию, содержащую индивидуальный план ведения пациента, включая профилактические меры и план действий по лечению приступа [23]. Детей старшего возраста можно научить самостоятельно принимать лекарства дома, чтобы обеспечить быстрое и эффективное лечение во время приступов. Нужно помнить, что выявление и устранение провоцирующих факторов снижают риск приступов. Согласно этой линии рекомендаций, следует избегать физических нагрузок с большой вероятностью механической травмы, своевременно лечить инфекции; показана иммунизация больных и лиц, контактировавших с ними, особенно против вирусов гриппа и гепатита А и В. Следует избегать препаратов, повышающих уровень брадикинина, вызывающих или prolongирующих приступ НАО, таких как ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина-II, эстрогены и глиптины. Подростки, нуждающиеся в контрацепции, должны получать только прогестагены. С другой стороны, такие триггеры, как напряженная физическая активность, часто связанная с механической травмой (футбол), и эмоциональные проблемы (стресс), являются неотъемлемым элементом детства и особенно подросткового возраста [24]. Ограничения предполагаемых триггеров должны быть индивидуальными и разумными, применяться вместе с использованием профилактических мер, где это необходимо, с целью избежать каких-либо ограничений в повседневной деятельности и образе жизни. Цель лечения НАО-1/2 в любом возрасте – нормализация жизни детей и повышение качества жизни.

Фармакотерапия

Лечение НАО за последние годы резко изменилось: появились новые и эффективные препараты для купирования приступов. В большинстве случаев прогноз НАО относительно благоприятный в плане выживаемости, при разумном лечении и профилактике приступы возникают крайне редко и не угрожают жизни больно-

го. При этом всегда сохраняется риск отека гортани, что может приводить к асфиксии и летальному исходу.

Лечение НАО можно разделить на лечение приступов (лечение по необходимости) и профилактическое лечение, которое разделяется на краткосрочную профилактику (перед оперативными вмешательствами и стоматологическими манипуляциями) и долгосрочное профилактическое лечение (профилактика рецидивов).

Всем пациентам с недостаточностью С1-ИНГ должен быть составлен индивидуальный план по методам купирования АО и долгосрочной профилактике приступов. При этом необходимо учитывать тяжесть состояния, локализацию отеков, частоту рецидивов и ответ на проводимую терапию, сопутствующую патологию, удаленность от места, где возможно оказание экстренной помощи, возраст и пол пациента, а также способность родителей/опекунов оказать помощь ребенку самостоятельно.

Купирование атаки

Для лечения приступов на территории РФ доступны две группы препаратов: полученный из плазмы концентрат С1-ИНГ (Беринерт®) применяется с рождения, блокатор брадикининовых В2-рецепторов (Фиразир®) – с 2-летнего возраста.

Долгосрочная профилактика

Цель долгосрочной профилактики – снижение частоты и тяжести приступа. Следует отметить, что число атак в год не позволяет предсказывать тяжесть следующей атаки [4].

К доступным в настоящее время препаратам относятся аттенуированные андрогены, антифибринолитические средства и моноклональные антитела против калликреина (ланаделумаб). Первые два давно доступны, имеют меньшую стоимость и не требуют внутривенного доступа для их введения. Однако

есть опасения по поводу их побочных эффектов и эффективности [1].

В РФ наиболее широко используемым аттенуированным андрогеном является даназол, однако его применение в отношении детей противопоказано из-за побочных эффектов, которые зависят от дозы и среди прочего включают вирилизацию и закрытие эпифизов [18]. Антифибринолитические средства, такие как транексамовая кислота, имеют меньше побочных эффектов, но их эффективность не доказана, однако они являются безопасным вариантом и чаще используются у детей с НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ [12].

Совсем недавно в РФ был одобрен ланаделумаб (Такзайро®), человеческое моноклональное антитело против калликреина для долгосрочной профилактики у детей в возрасте 12 лет и старше [25]. Рекомендуемая начальная доза составляет 300 мг каждые 2 недели подкожно.

В отношении пациентов, которым на фоне лечения удалось добиться контроля приступов, можно рассмотреть возможность снижения дозы до 300 мг каждые 4 недели. Местные реакции были наиболее частым побочным эффектом [25]. Ланаделумаб (Такзайро®) значительно изменил долгосрочную профилактику, поскольку, обладая отличным профилем безопасности, имеет подкожный путь введения [25, 26]. Тем не менее необходимы дополнительные исследования для оценки эффективности и безопасности для детей младшего возраста.

Краткосрочная профилактика

Оперативные вмешательства, малоинвазивные диагностические процедуры, стоматологические манипуляции могут служить причиной приступа АО. Вследствие этого больные НАО нуждаются в специальной подготовке перед оперативными вмешательствами (экстракции зубов, эндоскопические

исследования, полостные операции и др.). С целью профилактики рекомендуется назначать С1-ИНГ (Беринерт®), он безопасен и эффективен для детей и подростков и является препаратом выбора для краткосрочной профилактики [4, 23]. Его применение показано за 1–2 часа до процедуры детям 10–30 МЕ на 1 килограмм массы тела. Доза должна быть выбрана с учетом клинических обстоятельств (например, типа процедуры и тяжести заболевания). Концентраты С1-ИНГ хорошо переносятся при лечении приступов НАО, а также при использовании их в качестве средства предоперационной профилактики. Также необходимо знать, что при развитии отека возможно введение дополнительной дозы препарата данной группы.

Возможно применение антифибринолитических средств: транексамовая кислота в дозе 25 мг/кг/сут, разделенной на 2–3 приема, за 5 дней до и через 2–5 дней после процедуры. Даже при профилактической терапии пациент должен иметь при себе препарат для лечения острого приступа, т.к. риск АО после этих процедур не может быть полностью устранен.

Заключение

За последние годы произошел заметный прогресс в изучении генетики и патофизиологии НАО, что позволило использовать более эффективные и безопасные методы лечения. Однако, несмотря на то что начало заболевания возникает в детстве, НАО остается неизвестным заболеванием, которое недостаточно диагностируется педиатрами. Цель этого обзора – повысить осведомленность о НАО среди этих специалистов, чтобы увеличить диагностическую выявляемость НАО у детей.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Farkas H., Martinez-Saguer I., Bork K., et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1inhibitor deficiency. *Allergy*. 2017;72(2):300–13. Doi: 10.1111/all.13001.
2. Бодня О.С. Наследственный ангиоотек – что мы знаем об этом заболевании? *Терапия*. 2020;2:100–6. [Bodnya O.S. Hereditary angioedema – what do we know about this disease? *Terapiya*. 2020;2:100–6. (In Russ.).]
3. Пампура А.Н., Плавунин Н.Ф., Бодня О.С. и

- др. Наследственный ангиоотек: от диагноза к оптимальной терапии. Учебно-методические рекомендации. М., 2019. [Pampura A.N., Plavunov N.F., Bodnya O.S. Hereditary angioedema: from diagnosis to optimal therapy. Educational-methodical recommendations. M., 2019. (In Russ.)].
4. Maurer M., Magerl M., Betschel S., et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022;00:1–30. Doi: 10.1111/all.15214.
 5. Ponard D., Gaboriaud C., Charignon D., et al. SERPING1 mutation update: mutation spectrum and C1 inhibitor phenotypes. *Hum Mutat*. 2020;41:38–57. Doi: 10.1002/humu.23917.
 6. Bork K., Barnstedt S.E., Koch P., Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet*. 2000;356(9225):213–17. Doi: 10.1016/S0140-6736(00)02483-1.
 7. Dewald G., Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Comm*. 2006;343(4):1286–89. Doi: 10.1016/j.bbrc.2006.03.092.
 8. Bafunno V., Firinu D., D'Apolito M., et al. Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):1009–17. Doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.020.
 9. Bork K., Wulff K., Rossmann H., et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the Nterminal cleavage site of bradykinin. *Allergy*. 2019;74(12):2479–81. Doi: 10.1111/all.13869.
 10. Ariano A., D'Apolito M., Bova M., et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy*. 2020;75(11):2989–92. Doi: 10.1111/all.14454.
 11. Bork K., Wulff K., Mohl B.S., et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(4):1041–48. Doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.011.
 12. Bork K., Wulff K., Witzke G., Hardt J. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). *Allergy*. 2017;72(2):320–24. Doi: 10.1111/all.13076.
 13. Bork K., Wulff K., Witzke G., et al. Treatment of patients with hereditary angioedema with the c.988A>G (p.Lys330Glu) variant in the plasminogen gene. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):52. Doi: 10.1186/s13023-020-1334-8.
 14. Zuraw B.L., Bork K., Binkley K.E., et al. Hereditary angioedema with normal C1inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33:5145–56. Doi: 10.2500/aap.2012.33.3627.
 15. Bork K., Barnstedt S.E. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J Am Dent Assoc*. 2003;134(8):1088–94. Doi: 10.14219/jada.archive.2003.0323
 16. Belbèzier A., Bocquet A., Bouillet L. Idiopathic angioedema: current challenges. *J Asthma Allergy*. 2020;13:137–44. Doi: 10.2147/JAA.S205709.
 17. Martinez-Saguer I., Graff J., Rusicke E., et al. Does early clinical manifestation of hereditary angioedema (HAE) influence the clinical course of the disease? *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):AB30.
 18. Campos R.A., et al. Hereditary angioedema: a disease seldom diagnosed by pediatricians. *J Pediatr*. 2021;97:510–6. Doi: 10.1016/j.jpeds.2020.10.011.
 19. Christiansen S.C., Davis D.K., Castaldo A.J., Zuraw B.L. Pediatric hereditary angioedema: onset, diagnostic delay, and disease severity. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55(10):935–42. Doi: 10.1177/0009922815616886.
 20. Aabom A., Andersen K.E., Fagerberg C., et al. Clinical characteristics and real-life diagnostic approaches in all Danish children with hereditary angioedema. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12:55. Doi: 10.1186/s13023-017-0604-6.
 21. Magerl M., Doumoulakis G., Kalkounou I., et al. Characterization of prodromal symptoms in a large population of patients with hereditary angioedema. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39:298–303. Doi: 10.1111/ced.12285.
 22. Busse P.J., Christiansen S.C. Hereditary angioedema. *N Engl. Med*. 2020;382:1136–48. Doi: 10.1056/NEJMra1808012.
 23. Wahn V., Aberer W., Aygören-Pürsün E., et al. Hereditary angioedema in children and adolescents – a consensus update on therapeutic strategies for German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31:974–89. Doi: 10.1111/pai.13309.
 24. Martinez-Saguer I., Rusicke E., Aygören-Pürsün E., et al. Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(2):e131–37. Doi: 10.1016/j.ajog.2010.03.003.
 25. Riedl M.A., Maurer M., Bernstein J.A., et al. Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy*. 2020;75:2879–87. Doi: 10.1111/all.14416.
 26. Levy D., Caballero T., Hussain I., et al. Long-term efficacy of subcutaneous C1 inhibitor in pediatric patients with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2020;33:136–41. Doi: 10.1089/ped.2020.1143.

Поступила / Received: 27.12.2021

Принята в печать / Accepted: 31.01.2022

Автор для связи: Ольга Сергеевна Бодня, к.м.н., доцент кафедры аллергологии и иммунологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; os.bodnya@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5009-8251>; eLibrary SPIN: 8477–0538
Corresponding author: Olga S. Bodnya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Allergology and Immunology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia; os.bodnya@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5009-8251>; eLibrary SPIN: 8477–0538

© Коллектив авторов, 2022
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.1.44-50>

Грипп на пороге. Осельтамивир при лечении детей в возрасте 1 года и старше

Л.В. Осидак, Е.А. Смородинцева, О.И. Афанасьева, Е.Г. Головачева, В.В. Гончар, Е.В. Образцова, К.А. Столяров, Т.И. Сысоева, А.В. Дорош
 НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

Influenza on the threshold. oseltamivir in the treatment of children aged 1 year or older

L.V. Osidak, E.A. Smorodintseva, O.I. Afanasieva, E.G. Golovacheva, V.V. Gonchar, E.V. Obratsova, K.A. Stolyarov, T.I. Sysoeva, A.V. Dorosh
 Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Обоснование. Показано, что в доковидный период число заболевших острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) детей ежегодно регистрировали примерно на уровне 80–120 тыс. заболеваний на 100 тыс. населения детского возраста (в 3,3 раза выше, чем у взрослых) без тенденции к снижению. При этом частота встречаемости ранее зарегистрированного, а во время пандемии COVID-19 исчезнувшего гриппа у детей была ранее в 1,9–2,8 раза более высокой, чем у всего населения. По данным НЦ по гриппу ВОЗ, в России к 48–49-й неделе 2021 г. вирусы гриппа появляются в циркуляции вновь, прогнозируя эпидподъем этого заболевания наряду с COVID.

Цель исследования: обобщение результатов наблюдения за лечебной эффективностью ингибитора нейраминидазы осельтамивира при гриппе у детей в возрасте 1 года и старше.

Методы. При изучении лечебной эффективности осельтамивира у больных гриппом и ОРВИ под наблюдением находились 434 ребенка в возрасте от года до 17 лет. Этиологию ОРВИ устанавливали при помощи обнаружения антигенов возбудителей в материале из носовых ходов и носоглотки пациентов методом полимеразной цепной реакции или иммунофлуоресцентным экспресс-методом.

Результаты. Включение препарата на ранних сроках заболевания в терапию гриппа способствовало более быстрой ликвидации основных симптомов заболевания (повышенной температуры тела, интоксикации, признаков катарального воспаления в носоротоглотке и гортани детей 1 года и старше) и сокращению длительности выделения вируса гриппа в перечисленных органах. Доказано увеличение эффективности препарата при сочетании его применения с интраназальным введением рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$.

Ключевые слова: грипп, ОРВИ, дети 1 года и старше, интерферон $\alpha 2b$, осельтамивир

Для цитирования: Осидак Л.В., Смородинцева Е.А., Афанасьева О.И., Головачева Е.Г., Гончар В.В., Образцова Е.В., Столяров К.А., Сысоева Т.И., Дорош А.В. Грипп на пороге. Осельтамивир при лечении детей в возрасте 1 года и старше. Фарматека. 2022;29(1):44–50. doi: 10.18565/pharmateca.2022.1.44-50

Background. It has been shown that in the pre-COVID period, the number of children with acute respiratory viral infection (ARVI) was annually recorded at about 80–120 thousand diseases per 100 thousand of the pediatric population (3.3 times higher than in adults) without a downward trend. At the same time, the incidence of previously registered, but disappeared during the COVID-19 pandemic, influenza in children was previously 1.9–2.8 times higher than in the general population. According to the WHO National Center for Influenza, influenza viruses will reappear in circulation in Russia by 48–49 weeks 2021, predicting an epidemic rise of this disease along with COVID.

Objective. Summary of the results of monitoring of the therapeutic efficacy of the neuraminidase inhibitor oseltamivir in influenza in children aged 1 year or older.

Methods. 434 children aged from 1 to 17 years were followed-up for the study of the therapeutic efficacy of oseltamivir in patients with influenza and acute respiratory viral infections. The etiology of ARVI was established by detecting pathogen antigens in the material from the nasal passages and nasopharynx of patients by polymerase chain reaction or immunofluorescence express method.

Results. The inclusion of the drug in the early stages of the disease in the treatment of influenza contributed to a more rapid elimination of the main symptoms of the disease (fever, intoxication, signs of catarrh in the nasopharynx and larynx in children aged 1 year or older) and a reduction in the duration of influenza virus isolation in these organs. An increase in the effectiveness of the drug when combined with intranasal administration of recombinant interferon $\alpha 2b$ has been proven.

Keywords: influenza, ARVI, children 1 year and older, interferon $\alpha 2b$, oseltamivir

For citations: Osidak L.V., Smorodintseva E.A., Afanasieva O.I., Golovacheva E.G., Gonchar V.V., Obratsova E.V., Stolyarov K.A., Sysoeva T.I., Dorosh A.V. Influenza on the threshold. oseltamivir in the treatment of children aged 1 year or older. Farmateka. 2022;29(1):44–50. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.1.44-50

Введение

В России, согласно данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, в доковидный период число заболевших острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ), в т.ч. и гриппом, детей ежегодно регистрировали примерно на уровне 80–120 тыс. заболеваний на 100 тыс. населения детского возраста (в 3,3–6 раз выше, чем у взрослых) без тенденции к снижению [1, 2]. При этом частота встречаемости зарегистрированных случаев гриппа у детей (в пересчете на 100 тыс.) была в 1,9–2,8 раза более высокой, чем у всего населения (табл. 1).

По данным Национального центра по гриппу (НЦГ) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), спектр возбудителей ОРВИ был разным, обусловленным сезоном и возрастом наблюдаемых пациентов: среди дошкольников это адено-, рино-, респираторно-синцитиальный (РС) и парагриппозные вирусы, у школьников – адено- и метапневмовирусы [3, 4]. Примерно в 25–30% случаев, особенно во вновь созданных коллективах (группа ДДУ, первый класс школ), имело место одновременное участие нескольких возбудителей, обусловленное эффектом «перемешивания». Вирус гриппа доминировал у пациентов любого возраста только во время

эпидемического подъема гриппа (см. рисунок).

Появление в 2019 г. нового возбудителя, SARS-CoV-2, ставшего причиной COVID-19, привело к вытеснению из эпидемической циркуляции других возбудителей ОРВИ, прежде всего вирусов гриппа, и отсутствию эпидемического подъема гриппа зимой 2020–2021 гг. Аналогичная эпидемическая ситуация зарегистрирована ВОЗ и в других странах мира [5, 6].

Наблюдения за этиологией и течением ОРВИ у 853 детей в возрасте от 0 до 17 лет, госпитализированных в два детских стационара (базовых для ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ им. А.А. Смородинцева), позволили

Рис. Мониторинг гриппа у госпитализированных больных в 8 городах России в 2016–2021 гг.

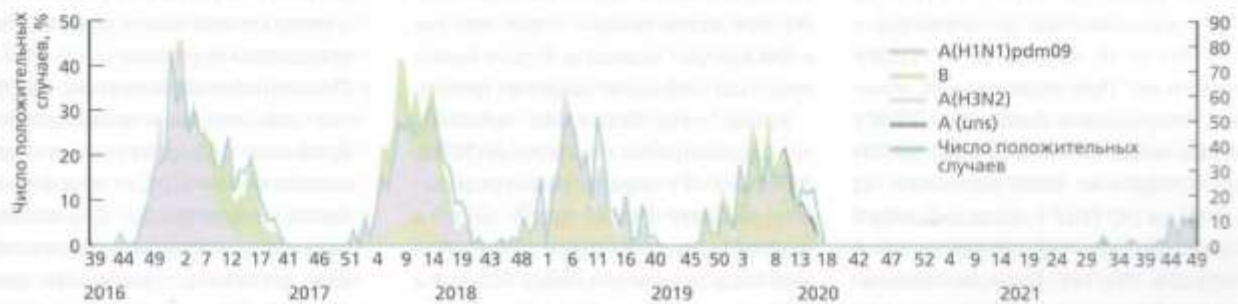


Таблица 1. Сведения о заболеваемости гриппом в России в течение 2016–2018 гг.

Год	Всего с гриппом		До 17 лет		До 14 лет	
	п	на 100 тыс.	п	на 100 тыс.	п	на 100 тыс.
2016	88 717	60,73	32 715	116,55	30 153	125,30
2017	51 143	34,93	26 938	93,91	24 189	97,98
2018	38 838	26,48	20 027	68,37	18 456	73,05

Таблица 2. Спектр вирусов в этиологии ОРВИ у детей в сезон 2020–2021 гг.

Возбудитель ОРВИ		Возраст наблюдаемых пациентов				Всего
		0–2 года	3–6 лет	7–14 лет	15–17 лет	
грипп	А	H1N1	0	0	0	0
		H3N2	0	0	0	0
	В	0	0	0	0	0
Парагрипп, п (%)		25 (10,3)	16 (13,0)	8/12,1	0	49/10,9
Адено-, п (%)		11 (4,5)	9 (7,3)	2/3,0	1/5,9	23/5,13
РС, п (%)		18 (7,5)	6/4,9	1/1,5	0	25/5,6
Метапневмо-, п (%)		43 (17,8)	26/21,1	6/79,1	0	75/16,7
Корона, п (%)		17 (7,0)	15/12,2	11/16,7	3//17,6	46/10,3
Бока, п (%)		33 (13,6)	7/5,7	3/4,5	0	43/9,6
Рино-, п (%)		59 (24,4)	29/23,6	21/31,8	10/58,8	119/26,6
mixt, п (%)		24 (9,9)	11/8,9	8/12,1	0	43/9,6
SARS-COV-2, п (%)		12 (4,95)	4/3,25	6/9,1	3/17,64	25/5,6
ПЦР+, п (%)		242 (63,0)	123/49,0	66/39,3	17/33,0	448/51,4
ПЦР-, п (%)		142 (37,0)	128/51,0	102/60,7	33/67,0	405/48,6
Всего пациентов, п (%)		384 (45,0)	251/29,4	168/19,7	50/5,9	853/100,0

Примечание. ПЦР – полимеразная цепная реакция.

сделать вывод, согласно которому в течение эпидемического периода с 41-й недели 2020 по 22-ю 2021 г. регистрируемые острые респираторные заболевания у обследованного контингента пациентов были только негриппозной этиологии (табл. 2).

Среди пациентов доминировали дети первых 2 лет жизни: 384 (45,0%), у которых преобладала регистрация рино-: 59 (24,4%) из 242 ПЦР+, и метапневмо-: 43 (17,8%) вирусных инфекций. Те же инфекции чаще других регистрировались в возрастной группе детей 3–6 лет. У школьников преобладали случаи заболеваний с невыясненной этиологией: 102 (60,7%) из 168 пациентов в возрасте 7–14 лет и 33 (67,0%) из 50 госпитализированных подростков 15–17 лет. Из доказанных возбудителей у них также преобладал риновирус – 21 (31,8%) из 66 ПЦР+ обследованных детей в возрасте 7–14 лет и 10 (58,8%) из 17 ПЦР+ подростков. При этом следует отметить, что участие в этиологии ОРВИ у детей в возрасте 0–2 и 3–6 лет SARS-CoV-2 вируса не было значимым: 12 (4,95%) из 242 ПЦР+ обследованных в возрасте 0–2 лет, 4 (3,25%) среди детей в возрасте 3–6 лет. Его роль повышалась при развитии заболеваний у пациентов более старшего возраста: 6 (9,1%) из 66 ПЦР+ детей в возрасте 7–14 лет и 3 (17,64%) из 17 ПЦР+ подростков.

Вместе с тем в 2020–2021 гг., по данным ВОЗ, вирусы гриппа как В, так и А не исчезли из циркуляции, а их спорадическая активность была зарегистрирована во многих странах мира [5, 6].

С августа–сентября 2021 г. вирусы гриппа начали также выявляться у заболевших и в системе Сигнального надзора (СН) за гриппом у больных в России [7]. А уже в ноябре 2021 г., по данным НЦГ ВОЗ в России при НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава России, во многих городах страны был зарегистрирован рост частоты диагностирования гриппа А(Н3N2). По данным Еженедельного национального бюллетеня по гриппу и ОРВИ, за 49-ю неделю 2021 г. уровень заболеваемости населения ОРВИ и гриппом в целом по стране повысился по сравнению с предыдущей неделей

и, составив 109,9 на 10 тыс. населения, стал выше базовой линии (70,0) на 57,0% и выше еженедельного эпидемического порога на 48,5%. При исследовании материалов лабораторными методами от 6189 больных гриппом и ОРВИ зарегистрировано 927 (15,0%) случаев гриппа, в т.ч. 886 случаев гриппа А(Н3N2), антигенный состав которых подобен референс-штамму А/Камбоджа/е0826360/2020 (Н3N2), входящему в состав вакцины, рекомендованных ВОЗ для Северного полушария на сезон 2021–2022 гг. Кроме того, в НЦГ Москвы доказано наличие чувствительности у 26 выделенных вирусов гриппа А(Н3N2) к ингибиторам нейраминидазы (осельтамивир, занамивир).

В ноябре появилось сообщение CDC США о вспышке гриппа А(Н3N2) в университетском городке в Мичигане [8]. Эти факты говорят о том, что уже в ближайшие месяцы в стране может развиваться очередная эпидемия гриппа.

Кроме того, Всемирная организация здравоохранения животных (МЭБ) сообщила об учащении развития вспышек птичьего гриппа среди диких и домашних птиц, которые с мая этого года были зарегистрированы более чем в 40 странах. В октябре того же года было зарегистрировано почти 16 тыс. случаев птичьего гриппа, что предполагает повышенный риск циркуляции вируса [9].

Способность вирусов гриппа к антигенной изменчивости в виде дрейфа (точечных мутаций в гене в пределах подтипа, вызывающих ежегодные подъемы заболеваемости) или шифта (только у вирусов гриппа типа А – изменение структуры HA, и/или NA) определяет высокую восприимчивость населения и основные эпидемиологические особенности этой инфекции: повсеместное распространение, короткие интервалы между эпидемиями (1–2 года для гриппа А и 2–4 для гриппа В), вовлечение в эпидемический процесс всех возрастных групп населения. Отсутствие специфического иммунитета к шифтовым вариантам вируса гриппа типа А приводит к быстрому распространению инфекции по всему миру с увеличением числа тяжелых форм заболевания и леталь-

ных исходов, что наблюдалось во время пандемии гриппа в 2009 г. и во время эпидемического подъема гриппа в сезон 2015–2017 гг. [10, 11].

Патогенез гриппа складывается из комплекса процессов, развивающихся одновременно или последовательно друг за другом на всех этапах репродукции возбудителей, и последующего их распространения по организму, основные из которых – это:

1. Адсорбция и внедрение вирусов гриппа в эпителиальные клетки респираторного тракта (входные ворота инфекции) при условии наличия в них специфических клеточных рецепторов, представленных для вируса гриппа силовыми кислотами гликопротеинов [12]. Репродукция новых вирионов сопровождается цитопатическим (по отношению к клеткам) эффектом, их разрушением и отторжением вместе с вновь образующимися вирусами.
2. Проникновение патогенов, продуктов окислительно-метаболических процессов и разрушенных эпителиальных клеток в русло крови (вирусемия, токсинемия) с развитием вазопатии (системных токсических или токсико-аллергических реакций) [13, 14].
3. Доказана возможность развития эндотелиоза (альтеративной воспалительной реакции) в виде клеточного некроза и апоптоза, повышения проницаемости капилляров, а в наиболее критических случаях – и циркуляторных нарушений при репродукции вирусов гриппа в клетках эндотелия кровеносных сосудов [15].

Возможно развитие геморрагического капилляротоксикоза, микротромбоэмболий, которые в виде застойного полнокровия головного мозга и мелких кровоизлияний в эпикард, плевру, легкие и другие органы с глубокими гемодинамическими расстройствами считаются постоянной находкой при патологоанатомическом исследовании умерших от гриппа в первые дни болезни [16].

Основной принцип успеха терапии гриппа – раннее начало сразу же при появлении первых симптомов заболевания с учетом выраженности, тяже-

сти течения и локализации процесса, наличия осложнений, а также возраста и преморбидного фона пациента.

Следует, к сожалению, отметить, что выбор этиотропных препаратов для лечения гриппа у детей раннего возраста весьма мал. Это препараты рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ (ИФН- $\alpha 2b$, разрешен с рождения), а также рекомендуемые детям в возрасте ≥ 1 года осельтамивир (суспензия) и полимерный препарат Орвирем (римантадин+альгинат натрия) в сиропе [17].

С появлением нового антигенного варианта вируса гриппа – возбудителя пандемии 2009 г., резистентного к общепринятому противовирусному препарату ремантадину, спасением оказались препараты селективного действия – ингибиторы нейраминидазы, блокирующие ключевой фермент репликации вирусов гриппа А, и В-нейраминидаза, контролирующая процессы инфицирования клеток хозяина и выхода из них вирионов. Один из них – осельтамивира фосфат (Ф. Хоффманн-Ля Рош, Швейцария), является «пролекарством», который в организме превращается в осельтамивира карбоксилат – ингибитор нейраминидазы вирусов гриппа типов А и В. FDA (Food and Drug Administration) в 2012 г. одобрило применение препарата для лечения гриппа у младенцев в возрасте от 2 недель и старше [18].

С целью лечения гриппа препарат получили более 90 млн людей, включая примерно 30 млн детей более чем 80 стран. На основании предписания ВОЗ препараты ингибиторов нейраминидазы входят в стратегический резервный фонд большинства стран Европейского Союза для профилактики и лечения гриппа при пандемии [19].

Цель настоящего исследования: обобщение результатов наблюдения над лечебной эффективностью осельтамивира (моно или в сочетании с рекомбинантным ИФН- $\alpha 2b$, вводимым интраназально), при гриппе у детей ≥ 1 года жизни, выполненных сотрудниками отделения РВИ у детей ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева.

Методы

Препараты этиотропного действия:

- ингибитор нейраминидазы осельтамивир (Швейцария) Регистрационный номер капсул П № 012090/01, порошка для приготовления суспензии для приема внутрь ЛС-000550. В России разрешен к применению с лечебной целью детям ≥ 1 года жизни. Пациенты получали осельтамивир в двух лекарственных формах (в капсулах или в суспензии): при массе тела менее 15 кг – 30 мг, от 15 до 23 кг – 45 мг, в капсулах не больше 75 мг 2 раза в сутки в течение 3–5 дней.
- рекомбинантный ИФН- $\alpha 2b$ (Гриппферон) капли и спрей назальные (ООО «Фирн-М», Москва). В 1 мл препарата содержится не менее 10 тыс. МЕ ИФН, а также антиоксидант трилон-В и биологически совместимый полимер повидон-8000 [20].

Этиологию заболеваний определяли в материале из носовых ходов и носоглотки с помощью методов ПЦР (ОТ-ПЦР в режиме реального времени) с использованием комплекта реагентов по протоколу CDC) и ИФЛ-диагностики с помощью стандартных препаратов флуоресцирующих антител [21]. Статистическая обработка полученных данных проводилась на ПК Pentium IV с использованием прикладных программ Microsoft Excel 7,0, Stat Soft Statistica v 6.0

Исследование лечебной эффективности осельтамивира при гриппе у 434 детей осуществлялось сотрудниками ФГБУ в течение 2009–2019 гг. в соответствии с федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 01.09.2010 (с ред. от 01.01.2017) и Правилами Надлежащей клинической практики государств – членов ЕАЭС (Евразийский Экономический Союз).

Результаты

Прежде всего сравнили эффективность препарата при гриппе (55 человек ≥ 5 лет) и ОРВИ негриппозной этиологии (67 детей). Всего осельтамивир получили 74 человека, 48 детей вошли в состав групп сравнения, получив базовую патогенетическую терапию, назначаемую и пациентам основных групп.

Доказано, что применение ингибитора нейраминидазы осельтамивира оказалось эффективным при лечении детей с гриппом, тогда как при ОРВИ негриппозной этиологии его эффективность оказалась незначительной (табл. 3).

Проведенная оценка безвредности применения осельтамивира для больных при помощи динамики показателей клинического анализа крови, общего анализа мочи и рутинных биохимических показателей (содержание мочевины, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы в сыворотке крови) не выявила нежелательного воздействия препарата на обследованных пациентов, что было доказано и ранее [22].

В наших исследованиях доказано, что тяжелые и осложненные формы гриппа развивались в основном у лиц с низким содержанием ИФН, особенно во входных воротах инфекции [23], что

Таблица 3. Результаты сравнительного исследования лечебной эффективности осельтамивира у детей с гриппом и ОРВИ

Клинические симптомы	Продолжительность симптомов (в днях) по группам наблюдения (M \pm m)				
	грипп (n=55)		ОРВИ (n=67)		
	А, n=32	Б, n=23	А, n=42	Б, n=25	
Повышенная температура тела	2,3 \pm 0,1	3,6 \pm 0,1*	3,9 \pm 0,2*	4,5 \pm 0,2	
Интоксикация	2,2 \pm 0,2	4,3 \pm 0,1*	4,1 \pm 0,1*	4,5 \pm 0,2	
Катаральные явления	в носо-/ротоглотке	3,8 \pm 0,19	5,8 \pm 0,1*	5,4 \pm 0,2*	6,1 \pm 0,1
	в легких	0	0	4,6 \pm 0,2	5,2 \pm 0,2
Острый период заболевания	4,9 \pm 0,2	6,2 \pm 0,2*	6,4 \pm 0,3*	7,8 \pm 0,5*	

Примечание. Группы: А – осельтамивир, Б – сравнения; * $p < 0,05$ по отношению к показателям в группе А грипп.

Таблица 4. Возраст и нозологический диагноз у детей с гриппом при изучении лечебной эффективности осельтамивира

Признак	Частота признака в наблюдаемых группах						
	2009–2010, 2010–2011 гг.			2015–18 гг.			
	А, n=68	Б, n=39	С, n=54	А, n=61	Б, n=54	С, n=36	
Возраст (гг)	1–2, n (%)	20 (29,4)	20 (51,3)	23 (42,6)	33 (54,1)	29 (53,7)	23 (63,9)
	3–6, n (%)	22 (32,6)	10 (25,6)	12 (30,8)	23 (37,7)	20 (37,0)	10 (27,8)
	7–17, n (%)	26 (38,2)	9 (23,1)	19 (35,2)	5 (8,2)	5 (9,3)	3 (8,3)
Диагноз	Ринофарингит, n (%)	44 (64,7)	17 (47,2)	38 (70,4)	39 (63,9)	32 (59,3)	17 (47,1)
	ОСЛТ, n (%)	14 (20,6)	10 (25,4)	10 (18,5)	12 (24,4)	14 (25,9)	8 (22,2)
	Бронхит, n (%)	10 (14,7)	9 (23,1)	6 (11,1)	10 (24,4)	8 (14,8)	10 (27,8)

Примечание. Получили: А – осельтамивир, Б – осельтамивир+ИФН- α 2b, С – группа сравнения. ОСЛТ – острый стенозирующий ларинготрахеит.

стало показанием к проведению исследования эффективности сочетанного применения осельтамивира и препарата рекомбинантного ИФН- α 2b, вводимого интраназально (табл. 4).

Эти наблюдения осуществлялись в основном в эпидемические подъемы гриппа. В состав сравниваемых групп вошли 312 детей в возрасте от 1 до 17 лет с верифицированным гриппом. После рандомизации 129 пациентов получили осельтамивир, 93 – сочетание осельтамивира с рекомбинантным ИФН- α 2b, вводимым интраназально, 90 детей, вошедших в состав группы сравнения, патогенетически направленную базисную терапию, которую получали и пациенты остальных групп. Преобладали дети первых 6 лет жизни с гриппом типа А(H1N1)рdm, поскольку этот контингент доминировал при госпитализации как в начале, так и в конце исследований.

Клинические проявления заболеваний, имевших преимущественно среднетяжелую степень тяжести течения, зависели от возраста детей и нозоло-

гического диагноза. Но во всех случаях доминировали признаки гриппа. В 100% случаев имело место острое начало с повышением температуры тела $>38^{\circ}\text{C}$ на фоне других проявлений интоксикации (слабость, недомогание, адинамия, снижение аппетита, у школьников – головная боль). У пяти детей регистрировали носовые кровотечения. Катаральные проявления в носоглотке детей были представлены в основном симптомами ринита и фарингита (табл. 5). У каждого четвертого имелись симптомы ОСЛТ (сухой навязчивый болезненный, часто лающий кашель, осиплость голоса). Этиотропные препараты назначали сразу после поступления ребенка в стационар.

Включение препарата в терапию детей способствовало более быстрому выздоровлению. Имело место статистически значимо доказанное положительное влияние препарата на продолжительность как температурной реакции (максимальной и общей) и интоксикации, так и признаков ката-

рального воспаления в носо/ротоглотке и гортани, а также общей продолжительности заболевания.

При этом более выраженный результат получен при введении осельтамивира в комплексе с ИФН- α 2b (табл. 6).

Кроме того, показано статистически значимо более выраженное влияние осельтамивира, особенно при сочетании с интраназальным введением рекомбинантного ИФН- α 2b, на сокращение вирусыведения возбудителя гриппа в носо/ротоглотке пациентов (табл. 7).

Ни в одном из случаев не развивалось каких-либо побочных эффектов на введение препарата, даже среди детей с проявлениями дермато- и респираторного аллергозов, что подтверждалось не только клинически, но и динамикой лабораторных показателей.

Заключение

Таким образом, проведенное многоэтапное клинико-лабораторное исследование эффективности и безо-

Таблица 5. Клиническая симптоматика гриппа у наблюдаемых пациентов при оценке лечебной эффективности препарата осельтамивир

Клинические симптомы		Всего с симптомами в группах наблюдения n=243		
		осельтамивир, n=129	осельтамивир+ИФН- α 2b, n=93	группа сравнения, n=90
Повышение температуры тела (в 100%)	37,0–37,9, n (%)	22 (17,1)	10 (10,8)	25 (27,8)
	38,0–38,9, n (%)	73 (56,6)	64 (68,8)	47 (52,2)
	>39 , n (%)	34 (26,4)	19 (20,4)	18 (20,0)
Интоксикация	Всего, n (%)	129 (100,0)	93 (100,0)	90 (100,0)
	Недомогание, адинамия, n (%)	129 (100,0)	93 (100,0)	90 (100,0)
	Снижение аппетита, n (%)	83 (64,3)	53 (57,0)	60 (66,7)
	Головная боль, n (%)	26 (20,1)	10 (10,8)	12 (13,3)
	Рвота, n (%)	12 (9,3)	14 (15,1)	5 (5,6)
	Возбуждение/Судороги, n (%)	10 (7,8)	11 (11,8)	5 (5,6)
Носовое кровотечение, n (%)		8 (6,2)	7 (7,5)	5 (5,6)
Катаральные симптомы в носоглотке		129 (100,0)	93 (100,0)	90 (100,0)
Стеноз гортани I–II степеней, n (%)		26 (20,1)	24 (25,8)	18 (20,0)
Бронхообструктивный синдром, n (%)		12 (9,3)	10 (10,8)	8 (9,9)

Таблица 6. Результаты изучения лечебной эффективности осельтамивира при гриппе у детей 1 года и старше. Продолжительность симптомов в группах, дни (M±m)

Клинические симптомы		Осельтамивир n=129	Осельтамивир+ ИФН-α2b n=93	Группа сравнения n=90
Повышение температуры тела	>38°C	2,0±0,3	1,3±0,16**	2,7±0,06*
	Всего	3,3±0,15	2,0±0,3**	4,2±0,02**
Интоксикация		2,6±0,1	2,0±0,3**	4,3±0,03**
Признаки катарального воспаления в	Носо/глотке	4,5±0,3	3,5±0,1**	7,9±0,3**
	гортани	3,15±0,2	2,0±0,3**	4,3±0,1**
	Бронхах и легких	4,8±0,55	4,0±0,3	7,0±0,9**
Всего заболевания		5,2±0,3	4,0±0,2**	6,9±0,2**

Примечание. Различия показателя по отношению к таковому в основной группе (осельтамивир) статистически значимы. * p<0,05, ** p<0,01.

Таблица 7. Продолжительность обнаружения возбудителей в носо/ротоглотке детей

Сравниваемые группы детей	До лечения		через 2 дня		через 4–5 дней	
	n	Иф+ абс. (%)	n	Иф+ абс. (%)	n	Иф+ абс. (%)
Осельтамивир	129	129 (100,0)	120	50 (41,7)*, **	116	3 (2,6)*, **
Осельтамивир+ ИФН α2b	93	93 (100,0)	89	27(30,3)*	60	0*
Сравнения	90	90 (100,0)	87	87 (100,0)	54	8 (62,1)

Примечание. n – число обследованных, различия показателей статистически значимы по отношению: * к показателям в группе сравнения, ** к показателям в группе осельтамивир+ИФН-α2b.

пазности ингибитора нейраминидазы осельтамивира при лечении детей в возрасте 1 года и старше показало возможность использования данного препарата при гриппе, подъем заболеваемости которого неминуемо будет в эпидемический сезон 2021–2022 гг. и в последующем. Оптимально сочетанное при-

менение с рекомбинантным ИФН-α2b, который вводят интраназально. Включение этого комплекса на ранних сроках заболевания в терапию гриппа способствует более быстрой ликвидации основных симптомов заболевания (повышенной температуры тела, интоксикации, признаков катарального воспаления в носо/ротоглотке

и гортани) и таким образом способствует более быстрому выздоровлению.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях (Форма 1) за январь–декабрь 2016 и 2017 гг. в Российской Федерации. Федеральная служба РФ по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2018;1:75–7. [Information on infectious and parasitic diseases (Form 1) for January–December 2016 and 2017 in the Russian Federation. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2018;1:75–7. (In Russ.)].
2. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях (Форма 1) за январь–декабрь 2018 г. в Российской Федерации. Федеральная служба РФ по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2019;1:75–7. [Information on infectious and parasitic diseases (Form 1) for January–December 2018 in the Russian Federation. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2019;1:75–7. (In Russ.)].
3. Соминина А.А., Смородицева Е.А., Столяров К.А., Мельникова А.А., Совершенствование системы надзора за гриппом в Российской Федерации: основные результаты сигнального надзора за гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017;16(1):7–15. [Sominina A.A., Smorodintseva E.A., Stolyarov K.A., Melnikova A.A., Improving the influenza surveillance system in the Russian Federation: the main results of signal surveillance of influenza and other acute respiratory viral infections. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2017;16(1):7–15. (In Russ.)]. Doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-1-7-15.
4. Осидак Л.В., Дондурей Е.А., Образцова Е.В. и др. ОРВИ. Структура заболеваемости и современные подходы к терапии ОРВИ у детей. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019;3:33–8. [Osidak L.V., Dondurey E.A., Obratsova E.V., et al. Morbidity pattern and modern approaches to ARVI treatment in children. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2019;3:33–8. (In Russ.)].
5. Weekly Epidemiological Record. 2021;96(42):241–64.
6. Update WHONo407 от 22.11.2021 URL: <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/surveillance-and-monitoring/influenza-updates/current-influenza-update>.
7. Ежедневный национальный бюллетень по гриппу и ОРВИ за 49 неделю 2021 г. (06.12.21–12.12.21). Ситуация в России. Резюме. [Weekly national bulletin on influenza and SARS for the 49th week of 2021 (06.12.21–12.12.21), The situation in Russia. Resume. (In Russ.)].
8. Delahoy M.J., Mortenson L., Bauman L., et al. Influenza A(H3N2) Outbreak on a University Campus – Michigan, October–November 2021. *MMWR: Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:1712–14. doi: 10.15585/mmwr.mm7049e1.
9. Dawood FS., et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in Humans (Novel Swine ORIGI Influenza A(H1N1) Virus investigation Team. *N Engl J Med*. 2009;25:2605–15. Doi: 10.1056/NEJMoa0903810.
10. Киселев О.И., Ершов Ф.И., Быков А.Т., Покровский В.И. Пандемия гриппа 2009/2010. СПб., М., Сочи, 2010. 98 с. [Kiselev O.I., Ershov F.I., Bykov A.T., Pokrovsky V.I. Influenza

- pandemic 2009/2010. St. Petersburg, Moscow, Sochi, 2010. 98 p. (In Russ.).
11. Азаренок А.А. и др. Способность вирусов гриппа и их поверхностных белков стимулировать апоптоз и некроз клеток эндотелия *in vitro*. Цитология. 2013;55(6):430–35. [Azarenok A.A., et al. The ability of influenza viruses and their surface proteins to stimulate apoptosis and necrosis of endothelial cells *in vitro*. *Cytologiya*. 2013;55(6):430–35. (In Russ.).]
 12. Жилинская И.Н. и др. Репродукция вируса гриппа в клетках эндотелия кровеносных сосудов человека. Вопросы вирусологии. 2012;2:20–3. [Zhilinskaya I.N., et al. Reproduction of the influenza virus in the endothelial cells of human blood vessels. *Voprosy virusologii*. 2012;2:20–3. (In Russ.).]
 13. Львов Д.К., Малышев Н.А., Колобухина Л.В. и др. Грипп, вызванный новым пандемическим вирусом А/Н1N1swl: клиника, диагностика, лечение: методические рекомендации. М.: Департамент здравоохранения г. Москвы, 2009. 18 с. [Lvov D.K., Malyshev N.A., Kolobukhina L.V., et al. Influenza caused by the new pandemic virus A/H1N1 swl: clinic, diagnosis, treatment: guidelines. M.: Moscow Department of Health, 2009. 18 p. (In Russ.).]
 14. Азаренок А.А. Роль вируса гриппа и его поверхностных белков в развитии дисфункции клеток эндотелия. Дисс. канд. мед. наук. СПб., 2014. [Azarenok A.A. The role of the influenza virus and its surface proteins in the development of endothelial cell dysfunction. *Diss. Cand. of Med. Sciences. SPb.*, 2014. (In Russ.).]
 15. Жилинская И.Н., Лапина Л.А., Оберган Т.Ю. и др. Активация фибринолиза белками вирусов гриппа человека и птиц. Тромбоз, гемостаз и реология. 2011;4(48):70–78. [Zhilinskaya I.N., Lapina L.A., Obergan T.Yu., et al. Activation of fibrinolysis by proteins of human and avian influenza viruses. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2011;4(48):70–78. (In Russ.).]
 16. Цинзерлинг В.А. Патоморфология гриппозной инфекции. В кн: Грипп: современное состояние проблемы. Под ред. О.И. Киселева, Л.М. Цыбаловой, В.И. Покровского. М., 2012. С. 283–314. [Tsinslerling V.A. Pathomorphology of influenza infection. In the book: *Influenza: the current state of the problem*. Ed. by O.I. Kiselyov, L.M. Tsybalova, V.I. Pokrovsky. M., 2012. P. 283–314. (In Russ.).]
 17. Осидак Л.В., Головачева Е.Г., Афанасьева О.И. и др. Лечим ОРВИ у детей раннего возраста. Фарматека. 2020;27(9):42–49. [Osidak L.V., Golovacheva E.G., Afanasyeva O.I., et al. We treat acute respiratory infections in young children. *Farmateka*. 2020;27(9): 42–49. (In Russ.).] Doi: 10.18565/pharmateka.2020.9.42-49.
 18. Gubareva L.V., Kaiser L., Hayden F.G. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet*. 2000;355(9206):827–35. Doi: 10.1016/S0140-6736(99)11433-8.
 19. Siedler K., Skopnik H. Oseltamivir for treatment of influenza in infants less than one year: a retrospective analysis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2010;29:495.
 20. Осидак Л.В., Афанасьева О.И., Головачева Е.Г., и др. Рекомбинантный интерферон α -2b (Гриппферон) в терапии и профилактике ОРВИ. Фарматека. 2020;27(1):80–91. [Osidak L.V., Afanasyeva O.I., Golovacheva E.G., et al. Recombinant interferon α -2b (Grippferon) in the therapy and prevention of acute respiratory viral infections. *Farmateka*. 2020;27(1):80–91. (In Russ.).] doi: 10.18565/pharmateka.2020.1.80-91.
 21. Сборник методических рекомендаций по выделению вирусов, ИФ и ПЦР-диагностике гриппа, вводу данных сигнального надзора в системе online. СПб., 2011. 68 с. [Collection of methodological recommendations on the isolation of viruses, IF and PCR diagnostics of influenza, the introduction of signaling surveillance data in the system. St. Petersburg, 2011. 68 p. (In Russ.).]
 22. Афанасьева О.И. Клиника, иммунопатогенез и противовирусная терапия современного гриппа у детей: Дисс. докт. мед. наук. СПб., 2011. [Afanasyeva O.I. Clinic, immunopathogenesis and antiviral therapy of modern influenza in children: *Diss. Doct. of Med. Sciences*. St. Petersburg, 2011. (In Russ.).]
 23. Афанасьева О.И., Головачева Е.Г., Осидак Л.В., и др. Показатели цитокинового статуса у детей с ОРВИ на фоне терапии интраназальными препаратами интерферона. Детские инфекции 2021;20(4):6–12. [Afanasyeva O.I., Golovacheva E.G., Osidak L.V., et al. Indicators of cytokine status in children with acute respiratory viral infections on the background of therapy with intranasal interferon preparations. *Detskie infektsii*. 2021;20(4):6–12. Doi: 10.22627/2072-8107-2021-20-4-6-12. (In Russ.).]

Поступила / Received: 17.12.2021

Принята в печать / Accepted: 24.01.2022

Автор для связи: Людмила Викторовна Осидак, д.м.н., профессор, ведущий науч. сотр. отделения респираторных вирусных инфекций у детей, НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия; Lvosidak@mail.ru

Corresponding author: Lyudmila V. Osidak, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher at the Department of Respiratory Viral Infections in Children, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia; Lvosidak@mail.ru

ORCID:

Л.В. Осидак, <https://orcid.org/0000-0003-1140-3158>

О.И. Афанасьева, <https://orcid.org/0000-0002-1229-171X>

Е.А. Смородинцева, <https://orcid.org/0000-0002-5002-0523>

Е.Г. Головачева, <https://orcid.org/0000-0002-1934-7288>

Е.В. Образцова, <https://orcid.org/0000-0001-8762-6724>

К.А. Столяров, <https://orcid.org/0000-0002-1765-2799>

© Коллектив авторов, 2022
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.1.51-61>

Современный взгляд на ведение пациентов с инфантильной формой болезни Помпе

Л.А. Гандаева¹, Е.Н. Басаргина^{1,2}, О.П. Жарова¹, О.Б. Кондакова¹, А.Б. Рожкова³,
А.А. Пушков¹, К.В. Савостьянов¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Россия

² Клинический институт детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова, Самара, Россия

A modern view on the management of patients with infantile Pompe disease

L.A. Gandaeva¹, E.N. Basargina^{1,2}, O.P. Zharova¹, O.B. Kondakova¹,
A.B. Rozhkova³, A.A. Pushkov¹, K.V. Savostyanov¹

¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

² Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia

³ V.P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiological Dispensary, Samara, Russia

Обоснование. Болезнь Помпе, также известная как гликогеноз II типа, относится к заболеваниям, обусловленным нарушением обмена веществ, приводящим к отложению гликогена внутри лизосом в мышечной ткани. На тактику ведения и прогноз пациентов с инфантильной формой болезни Помпе может влиять CRIM-статус. В статье представлен опыт ведения пациента с CRIM-отрицательным статусом при болезни Помпе и продемонстрирована важность ранней диагностики заболевания.

Цель исследования: обосновать актуальность определения CRIM-статуса у пациентов с болезнью Помпе и значимость ранней диагностики заболевания.

Методы. Под наблюдением врачей кардиологического отделения ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава РФ в период с 2011 по 2020 г. находились 12 пациентов (6 мальчиков и 6 девочек) с инфантильной формой БП, подтвержденной как с помощью энзимодиагностики, так и результатами генетического тестирования, получавших ФЗТ путем внутривенного введения рекомбинантной кислой α -глюкозидазы человека. В настоящее время два пациента продолжают наблюдение в клинике. Применены клинические (сбор семейного анамнеза, осмотр пациента), лабораторные (определение уровней креатининфосфокиназы, креатинфосфокиназы-MB, лактатдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, натрийуретического пептида), инструментальные (эхокардиография, электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование почек и органов брюшной полости), молекулярно-генетические (секвенирование гена GAA методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру) и биохимические исследования в объеме энзимодиагностики путем тандемной масс-спектрометрии.

Результаты. Наиболее перспективна ФЗТ при ее начале до появления клинических проявлений, что делает крайне важной раннюю диагностику заболевания. Индукция иммунной толерантности у CRIM-негативных пациентов может позволить уменьшить образование антител к алглюкозидазе- α , позволяя усиливать эффективность терапии детей данной категории. У пациентов с БП, демонстрирующих недостаточный клинический ответ на стандартные схемы ФЗТ, может быть рассмотрено повышение дозы и/или кратности введения препарата.

Ключевые слова: болезнь Помпе, редкие болезни сердца, кардиомиопатия, гипертрофия миокарда, CRIM-статус, алглюкозидаза- α , гипертрофическая кардиомиопатия, инфантильная форма болезни Помпе

Для цитирования: Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н., Жарова О.П., Кондакова О.Б., Рожкова А.Б., Пушков А.А., Савостьянов К.В. Современный взгляд на ведение пациентов с инфантильной формой болезни Помпе. Фарматека. 2022;29(1):51–61. doi: 10.18565/pharmateca.2022.1.51-61

Background. Pompe disease, also known as type II glycogenosis, is a metabolic disorder that causes glycogen to be deposited within lysosomes in muscle tissue. CRIM status may influence the management and prognosis of patients with infantile Pompe disease. The article presents the experience of managing a patient with a CRIM-negative status in Pompe disease and demonstrates the importance of early diagnosis of the disease.

Objective. Substantiation of the relevance of determining the CRIM status in patients with Pompe disease and the importance of early diagnosis of the disease.

Methods. In the period from 2011 to 2020, 12 patients (6 boys and 6 girls) with infantile Pompe disease, confirmed both by enzyme diagnostics and by the results of genetic testing, were followed-up by doctors of the Cardiology Department of the National Research Center for Children's Health, all patient received ERT by intravenous recombinant human acid α -glucosidase. Currently, 2 patients continue to be followed-up in the clinic. Clinical (family history taking, examination of the patient), laboratory (determination of the creatinine phosphokinase, creatine phosphokinase-MB, lactate dehydrogenase, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, natriuretic peptide levels), instrumental (echocardiography, electrocardiography, chest x-ray, ultrasound examination of the kidneys

and abdominal organs), molecular genetic (GAA gene sequencing by direct automatic Sanger sequencing) and biochemical (enzyme diagnostics by tandem mass spectrometry) were used.

Results. ERT is most promising when it is started before the onset of clinical manifestations, which makes early diagnosis of the disease extremely important. The induction of immune tolerance in CRIM-negative patients may reduce the formation of antibodies to α -glucosidase, allowing to enhance the effectiveness of therapy in children of this category. In patients with Pompe disease who demonstrate an insufficient clinical response to standard ERT regimens, an increase in the dose and/or frequency of administration of the drug can be considered.

Keywords: Pompe disease, rare heart diseases, cardiomyopathy, myocardial hypertrophy, CRIM status, α -glucosidase, hypertrophic cardiomyopathy, infantile Pompe disease

For citations: Gandaeva L.A., Basargina E.N., Zharova O.P., Kondakova O.B., Rozhkova A.B., Pushkov A.A., Savostyanov K.V. A modern view on the management of patients with infantile Pompe disease. *Farmateka*. 2022;29(1):51–61. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateka.2022.1.51-61

Введение

Болезнь Помпе (БП), или болезнь накопления гликогена типа II (OMIM 232300), — редкое моногенное заболевание с полисистемными проявлениями. Распространенность заболевания составляет около 1:40 000 до 1:140 000 в зависимости от формы и региона [1]. БП вызывается мутациями в гене, кодирующем синтез фермента кислой α -глюкозидазы (GAA), и имеет аутосомно-рецессивный характер наследования [2]. Ген GAA расположен на длинном плече 17-й хромосомы 17q25.2–25.3.

Проявления БП у детей варьируются от бессимптомного течения с повышением уровня креатининфосфокиназы (КФК) в крови до грубой задержки моторного развития с выраженной мышечной слабостью. Возраст появления симптомов и тяжесть течения зависят от остаточной активности фермента. Выделяют две основные формы заболевания: с ранним (инфантильная форма) и поздним началом. БП с поздним началом подразделяют на детскую (1–5 лет), ювенильную (5–18 лет) и взрослую (старше 18 лет) [3].

Инфантильная форма БП манифестирует в течение первых 6 месяцев жизни прогрессирующей гипертрофией миокарда желудочков, задержкой моторного развития, мышечной гипотонией, гепатомегалией и макроглоссией. В биохимическом анализе крови имеет место повышение содержания внутриклеточных ферментов, таких как КФК, КФК-МВ, аспартатамино-трансферазы (АСТ), аланинамино-трансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и выраженное повышение уровня натрийуретического пептида

(NT-proBNP). Инфантильная форма заболевания носит быстропрогрессирующий характер с развитием тяжелой сердечной и дыхательной недостаточности, что служит причиной летального исхода [4]. Большинство детей умирают в течение первого года жизни в отсутствие своевременного лечения [1, 5].

Стандартом диагностики БП является определение активности фермента α -глюкозидазы в сухих пятнах крови с последующим проведением молекулярно-генетического исследования детей с пониженной активностью фермента для выявления мутации в гене GAA [6, 7]. Поскольку БП имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, для возникновения заболевания необходимо наличие одной мутации в гомозиготном состоянии или двух различных мутаций в компаунд-гетерозиготном состоянии. Пациентам с двумя различными патогенными вариантами важно подтвердить диагноз с помощью сегрегации родственников, чтобы продемонстрировать, что две мутации находятся в двух разных аллелях.

Важным фактором, влияющим на результат фермент-заместительной терапии (ФЗТ) БП, является определение перекрестно-реактивного иммунологического статуса (CRIM – Cross-reactive immunological material). Принято считать, что у пациентов с инфантильной формой заболевания активность α -глюкозидазы в лейкоцитах составляет менее 1%, т.е. происходит синтез нефункциональной формы фермента, однако у ряда пациентов такой синтез «нативных» ферментов отсутствует полностью. Пациенты с

остаточной активностью фермента классифицируются как CRIM-положительные (CRIM+), пациенты с полным отсутствием фермента относятся к CRIM-отрицательным (CRIM-) [8]. Дети с CRIM-отрицательным статусом показывают слабый ответ на проводимую ФЗТ, т.к. их организм распознает рекомбинантную α -глюкозидазу как чужеродный иммуногенный материал и вырабатывает к ней нейтрализующие антитела. Информацию о CRIM-статусе и предполагаемой тяжести течения заболевания при уже известных нуклеотидных вариантах гена GAA можно найти в базе данных мутаций, созданной Центром Помпе в Роттердаме [9]. CRIM-статус определяют методом Вестерн-блоттинга с использованием гомогенатов культивируемых фибробластов либо мононуклеаров периферической крови пациента, однако в настоящее время в России данный анализ не выполняется [10].

Изначально исследования патофизиологии БП были сосредоточены на сердечной и скелетных мышцах, однако в дальнейшем было доказано отложение гликогена в других типах клеток, таких как двигательные нейроны, гладкомышечные и эндотелиальные клетки [11–14]. Гистологическое исследование мышечной ткани для постановки диагноза в настоящее время не является обязательным [15].

Текущий стандарт лечения БП основан на ФЗТ препаратом алглюкозидаза- α — рекомбинантного фермента — предшественника α -глюкозидазы, одобренного в 2006 г. ФЗТ доступна для всех типов заболевания, но эффекты от нее различны [16–

18]. Первоначально рекомендованная доза препарата алглюкозидаза- α составляла 20 мг/кг каждые две недели для всех пациентов с БП. Эта рекомендация основана только на одном исследовании, в котором сравнивались две небольшие группы пациентов с инфантильной формой БП, получавших алглюкозидазу- α в дозе 20 мг/кг/2 нед. либо 40 мг/кг/2 нед., где не было получено разницы между ними в отношении безопасности и эффективности режимов дозирования [19]. Следует принять во внимание, что образование антител против α -глюкозидазы ухудшает ответ на ФЗТ и требует дополнительного специфического медикаментозного лечения и необходимости изменения режима дозирования ФЗТ. В последних исследованиях показана эффективность применения более высокой дозы (20–40 мг/кг каждую неделю) препарата пациентами с инфантильной формой, проявляющейся выраженной мышечной слабостью и/или тяжелым течением гипертрофической кардиомиопатии [20–22].

К сожалению, в настоящее время отсутствуют международные рекомендации по лечению инфантильной формы БП, включившие новые знания, полученные в последние годы [23].

Цель исследования: обосновать актуальность определения CRIM-статуса у пациентов с болезнью Помпе и значимость ранней диагностики заболевания.

Методы

Под наблюдением врачей кардиологического отделения ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава РФ в период с 2011 по 2020 г. находились 12 пациентов (6 мальчиков и 6 девочек) с инфантильной формой БП, подтвержденной как с помощью энзимодиагностики, так и результатами генетического тестирования, получавших ФЗТ путем внутривенного введения рекомбинантной кислой α -глюкозидазы человека. В настоящее время два пациента продолжают наблюдение в клинике. Сводные данные по пациентам представлены в *табл. 1*.

Возраст пациентов на момент постановки диагноза варьировался от 3 до

24 месяцев (M=8 месяцев), ФЗТ была начата в возрасте от 4 до 24 месяцев (M=8 месяцев). При сборе анамнеза были выявлены следующие жалобы: задержка моторного развития, регресс ранее приобретенных моторных навыков (в возрасте от 2 до 6 месяцев, M=4 месяца), одышка, трудности вскармливания, частые респираторные инфекции. При клиническом осмотре у всех детей обращали на себя внимание выраженная мышечная гипотония, задержка моторного развития, периоральный и периорбитальный цианоз, макроглоссия, одышка, гепатомегалия. У трех пациентов отмечены тахикардия и пастозность нижних конечностей, у 1 – спленомегалия и отеки нижних конечностей.

Применены клинические (сбор семейного анамнеза, осмотр пациента); лабораторные (определение уровней КФК, КФК-МВ, ЛДГ, АСТ, АЛТ, натрийуретического пептида); инструментальные (эхокардиография, электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование почек и органов брюшной полости); молекулярно-генетические (секвенирование гена *GAA* методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру) и биохимические исследования в объеме энзимодиагностики путем тандемной масс-спектрометрии.

Результаты

При молекулярно-генетическом подтверждении диагноза у восьми детей выявлены мутации в обоих аллелях гена *GAA*, приводящие к развитию заболевания, у четырех удалось выявить мутацию только в одном из аллелей гена кислой α -глюкозидазы.

У всех детей в биохимическом анализе крови выявлено повышение уровня КФК до 5–6 норм, ЛДГ до 3–4, АЛТ до 5–10, АСТ до 5–10 норм. На фоне проводимой ФЗТ значимой динамики снижения содержания данных ферментов в сыворотке крови не отмечено. У пациентов В, С, D, получавших ФЗТ и наблюдавшихся дольше всего (в течение 12 месяцев), зарегистрированы колебания биохимических показателей без определенной тенденции.

По данным Эхо-КГ, у всех пациентов с инфантильной формой БП выявлена гипертрофия миокарда обоих желудочков. У 7 из них (А, В, С, D, E, F, G) до начала ФЗТ индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ составлял от 233 до 607 г/м² (Z-score – 7,5–14,3). На фоне длительно проводимой ФЗТ отмечено быстрое уменьшение данного показателя, через 52 недели после начала ФЗТ ИММ ЛЖ составил от 112 до 161 г/м² (Z-score – 3,7–5,5). Толщина ЗСЛЖ у всех 12 детей до начала ФЗТ составила от 8,5 до 20 мм (Z-score – 3,3–9,58), толщина МЖП от 9 до 21 мм (Z-score – 3,94–13,74). Через 16 недель после начала патогенетической терапии в большинстве случаев отмечено уменьшение выраженности гипертрофии миокарда ЛЖ, у детей, получавших терапию в течение года (n=3), толщина ЗСЛЖ составила от 7 до 12 мм (Z-score – 2,9–6,1), толщина МЖП – 10–12 мм (Z-score – 3,6–4,7). В дебюте заболевания у 7 пациентов сократительная способность ЛЖ была в норме, в 5 случаях отмечено значительное снижение ФВ ЛЖ (от 15 до 36%). К 26-й неделе терапии у всех детей ФВ ЛЖ нормализовалась. Помимо патогенетической всем пациентам была назначена терапия, направленная на коррекцию симптомов ХСН: 10 детей получали петлевые диуретики (А, В, С, D, E, F, G, H, I, J), 7 – ингибиторы АПФ (А, С, D, E, F, G, I), 10 – β -адреноблокаторы (А, В, С, D, E, F, H, I, K, L), 3 – сердечные гликозиды (D, E, G). Также регулярно проводились курсы щадящего периферического массажа.

Ниже представляем два клинических случая с инфантильной формой БП ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава РФ и Самарского областного клинического кардиологического диспансера им. В.П. Полякова.

Клинический случай 1

Девочка с CRIM-отрицательным статусом от первой беременности на фоне холестаза, анемии легкой степени тяжести, с тугим обвитием шеи плода пуповиной. Родилась на 39-й неделе гестации естественным путем с массой тела 2690 г, длиной 50 см. Пренатально при ультразвуковом исследовании плода патологии не

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с инфантильной формой БП

Пациент	Пол	Возраст дебюта, месяц	Возраст постановки диагноза, месяц	Возраст начала ФЗТ, месяц	Активность GAA	Выявленная мутация, аллель 1	Выявленная мутация, аллель 2	CRIM-статус	Потенциальный эффект мутации, аллель 1	Потенциальный эффект мутации, аллель 2
A	Ж	3	24	24	0,38 мкмоль/л/ч (норма >2,64)	c.1210G>A	c. 2853G>T	CRIM+	Потенциально менее тяжелое течение заболевания, классическая инфантильная форма	В базе данных не описана
B	М	0	3	4	7,5 нМ/мг/ч (норма – 13–53)	c.307T>C	Нет данных	CRIM+	Потенциально менее тяжелое течение заболевания	-
C	М	1	4	8	0,4 нМ/мг/ч (норма – 13–53)	c.307T>C	c.1030_1039del	CRIM+	Потенциально менее тяжелое течение заболевания	В базе данных не описана
D	Ж	пренатально	4	5	2,2 нМ/мг/ч (норма – 13–53)	c.875A>T	c.875A>T	-	В базе данных не описана	-
E	М	1	5	10	3,4 нМ/мг/ч (норма – 13–53)	c.2662G>T	Нет данных	CRIM-	Очень тяжелое течение заболевания, классическая инфантильная форма	-
F	М	3	5	5	0,53 мкмоль/л/ч (норма >2,64)	c.2662G>T	c.506T>C	CRIM-	Очень тяжелое течение заболевания, классическая инфантильная форма	Потенциальный эффект неизвестен
G	Ж	2	6	10	7,8 нМ/мг/ч (норма – 13–53)	c.2077_2078dupA	Нет данных	-	В базе данных не описана	-
H	Ж	3	4	5	0,22 мкмоль/л/ч (норма – 1–25).	c2140_2141dup	c.2431dup	CRIM-	В базе данных не описана	Очень тяжелое, классическая инфантильная форма
I	М	0	4	-	0,12 мкмоль/л/ч (норма>2,32)	c.1109G>A	c.1441T>C	CRIM+	Потенциально менее тяжелое течение заболевания	Классическая инфантильная форма
J	М	0	0	2	0,23 мкмоль/л/ч (норма>2,32).	c.1655T>C	ex.18del	CRIM+	Потенциально менее тяжелое течение заболевания, классическая инфантильная форма	Патогенная мутация
K	Ж	0	3	3	0,14 мкмоль/л/ч (норма>2,32)	c.1799G>A	Нет данных	CRIM+	Потенциально менее тяжелое течение заболевания, классическая инфантильная форма	
L	Ж	0	8	12	0,53 мкмоль/л/ч (норма>2,32).	c.1655T>C	c.1476_1477ins17	CRIM+	Потенциально менее тяжелое течение заболевания, классическая инфантильная форма	В базе данных не описана

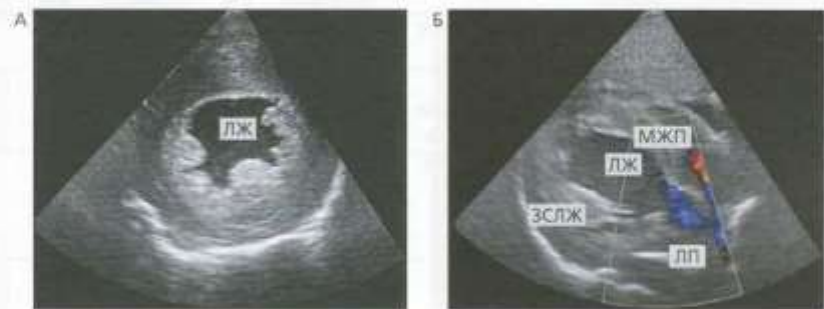
выявлено, после рождения эхокардиографии (Эхо-КГ) не проводилась. При обследовании родителей (Эхо-КГ, электрокардиография – ЭКГ) патологии не выявлено.

Родители отмечали отставание в моторном развитии с 4-месячного возраста. Девочка не удерживала голову, не сидела, отмечались вялость, общая мышечная слабость, стонущее дыхание и сниженный аппетит. Ребенок был госпитализирован в Самарский областной клинический кардиологический диспансер в тяжелом состоянии. При осмотре реакция на болевые раздражители замедлена и снижена, голос тихий, плач непродолжительный, малоэмоциональный, аппетит снижен (из бутылочки сосет вяло и неохотно), одышка с участием вспомогательной мускулатуры с частотой дыхания в покое до 50–65 в минуту, пальпаторно гепатомегалия (+3 см ниже края правой реберной дуги). Обращали внимание диффузная мышечная гипотония, макроглоссия и гиперсаливация.

По результатам лабораторного обследования: резкое повышение уровней АСТ (317,7 ЕД/л при норме до 35,0 ЕД/л), АЛТ (217,8 ЕД/л при норме до 40,0 ЕД/л), КФК (1425 ЕД/л при норме до 172,0 ЕД/л), КФК-МВ (62,5 ЕД/л при норме до 24,0 ЕД/л), ЛДГ (2189 ЕД/л при норме до 248,0 ЕД/л), NT-proBNP (12891 пг/мл при норме до 125,0 пг/мл), высокочувствительного тропонина (0,172 нг/мл при норме до 0,02 нг/мл).

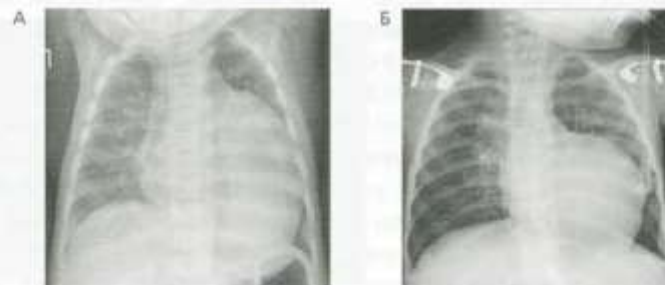
По Эхо-КГ (рис. 1) резко увеличен объем полости левого желудочка (ЛЖ): конечный диастолический размер – КДР ЛЖ 39 мм (Z-score +5), гипертрофия стенок ЛЖ – (межжелудочковая перегородка – МЖП 12 мм (Z-score +6,59), задняя стенка ЛЖ 11 мм (Z-score +4,6)), индекс массы миокарда левого желудочка 432 г/м², снижена сократительная способность миокарда ЛЖ (фракция выброса 31% Simpson), недостаточность на атриовентрикулярных клапанах 2-й степени, повышение давления в системе легочной артерии (42 мм рт.ст.). На рентгенограмме органов грудной клетки (рис. 2) выявлена кардиомегалия (кардиоторакальный индекс 0,7). На ЭКГ – ускорение атриовентрикулярной проводимости с

Рис. 1. Эхо-КГ при поступлении



А – проекция короткой оси ЛЖ, Б – парастеральная позиция, В-режим. Симметричная гипертрофия и дилатация ЛЖ без обструкции выходного отверстия ЛЖ, неоднородность миокарда.

Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки



А – при поступлении, до лечения, Б – через 3 месяца комбинированного лечения.

признаками неполной блокады правой ножки пучка Гиса, voltaжные признаки гипертрофии обоих желудочков, выраженные изменения трофики миокарда и признаки субэндокардиальной ишемии.

Учитывая сочетание кардиомегалии, гипертрофии миокарда с мышечной гипотонией, макроглоссией, лабораторные изменения, заподозрен диагноз «болезнь Помпе». По результатам энзимодиагностики выявлено резкое снижение активности α -глюкозидазы (0,06 мкмоль/л/ч при норме от 1,0 до 25,0 мкмоль/л/ч), по результатам секвенирования гена GAA выявлены ранее описанные нуклеотидные варианты: с.118С>Т, приводящий к замене р.Arg40*, и с.2662G>Т, приводящий к замене р.Glu888*, в компаунд-гетерозиготном состоянии. При анализе выявленных мутаций в соответствии с базой данных Pompe disease GAA variant database отмечена ассоциация с потенциально очень тяжелым течением заболевания, оба нуклеотидных

варианта имели CRIM-отрицательный статус [9, 24]. Учитывая CRIM-отрицательный статус пациента, принято решение предварительно провести индукцию иммунной толерантности. Наиболее изученной и эффективной является схема с комбинацией, включающей 3 препарата: ритуксимаб, метотрексат, внутривенные иммуноглобулины (табл. 2) [3, 25, 26]. С целью купирования симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН) ребенок получал комбинированную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями: диуретик, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), β -адреноблокатор, антагонист минералкортикоидных рецепторов. Учитывая тяжелое состояние ребенка при поступлении, не удалось избежать подключения искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

При оценке состояния пациентки через 3 месяца от начала лечения отмечено улучшение эмоционального фона, она начала улыбаться, появилась

Таблица 2. Схема лечения с начальной индукцией иммунной толерантности

Препарат	Начало терапии	Неделя									
		1-я	2-я	3-я	4-я	6-я	8-я	10-я	12-я	14-я	
Алглюкозидаза α 20 мг/кг внутривенно	День 1-й		День 14-й		День 28-й	День 42-й	День 56-й	День 70-й	День 84-й	День 98-й	
*Ритуксимаб 12,5 мг/кг внутривенно	За 2 дня до первого введения алглюкозидазы- α	День 6-й	День 13-й	День 20-й							
**Метотрексат 0,4 мг/кг подкожно	День 1-й, 2-й, 3-й		День 14-й, 15-й, 16-й		День 28-й, 29-й, 30-й						
Имуноглобулин человеческий 0,5 г/кг внутривенно	День 1-й				День 28-й		День 56-й		День 84-й		

мышечная сила в руках, однако продолжалась аппаратная вентиляция через трахеостому с умеренными параметрами. По данным лабораторных исследований отмечено снижение уровня КФК с 1425 до 330,8 ЕД/л, КФК-МВ с 62,5 до 27,9 ЕД/л, ЛДГ с 2189 до 1370,5 ЕД/л, NT-proBNP с 12891 до 1810 пг/мл, высокочувствительный тропонин I с 0,172 до 0,03 нг/мл, АСТ с 317,7 до 174,7 ЕД/л. Согласно результатам Эхо-КГ уменьшился КДР ЛЖ с 39 до 31 мм (Z-score +2,16), увеличилась фракция выброса ЛЖ (с 31 до 58%), уменьшился индекс массы миокарда ЛЖ с 432,0 до 323,7 г/м². На рентгенограмме органов грудной клетки уменьшился кардиоторакальный индекс (КТИ) с 0,7 до 0,58.

Молекулярно-генетическое обследование матери показало наличие нуклеотидного варианта с.118С>Т, приводящего к замене р.Arg40* в гетерозиготном состоянии; нуклеотидного варианта с.2662G>Т, приводящего к замене р.Glu888* не выявлено. Молекулярно-генетическое обследование отца ребенка не проводилось (отказался от обследования).

Этот клинический случай демонстрирует эффективность предварительно проведенной индукции иммунной толерантности у пациента с CRIM-отрицательным статусом, без проведения иммуносупрессии, вероятно, быстрое формирование антител к алглюкозидазе α , что, безусловно, снизило бы эффективность проводимой ФЗТ.

Клинический случай 2

Мальчик 3,5 года с CRIM-положительным статусом наблюдается

в кардиологическом отделении ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава РФ с возраста 1 месяц. Ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания на 22-й неделе гестации, острой респираторной вирусной инфекции на 24-й и 37-й неделях гестации. Роды вторые, оперативные, в связи с угрозой несостоятельности рубца на матке. Масса тела при рождении 3500 г, длина 54 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Семейный анамнез отягощен: у сибса мужского рода летальный исход в возрасте 1 года 3 месяцев в связи с поздно диагностированной БП. ФЗТ не проводилась.

После рождения состояние ребенка тяжелое за счет судорожного синдрома. По результатам лабораторно-инструментального обследования выявлены высокие показатели КФК 1668 ЕД/л, АСТ 279 ЕД/л, АЛТ 69 ЕД/л, ЛДГ 1705 ЕД/л. По данным Эхо-КГ, проведенной на 7-е сутки жизни, отмечено умеренное расширение правого предсердия, утолщение МЖП до 4,5 мм, открытое овальное окно 4 мм с лево-правым сбросом. Принимая во внимание сочетание отягощенного семейного анамнеза, гипертрофии миокарда ЛЖ и лабораторные данные, проведена энзимодиагностика БП методом транскраниальной магнитной стимуляции, при которой выявлено снижение активности α -глюкозидазы (0,12 мкмоль/л/час при норме >2,32 мкмоль/л/час).

Молекулярно-генетический анализ: в экзоне 13 гена GAA выявлена мутация с.1655Т>С, приводящая к аминокислотной замене р.Leu552Pro,

описана в базе данных как ассоциированная с классической инфантильной формой заболевания, имеет CRIM-положительный статус, а также делеция в 18 экзоне гена GAA ex.18del в компунд-гетерозиготном состоянии. Молекулярно-генетическое обследование родителей пробаанда (ген GAA); у мамы мутация с.1655Т>С в гетерозиготном состоянии, у отца – ex.18del в гетерозиготном состоянии.

С возраста 3 месяцев получает ФЗТ препаратом алглюкозидаза α из расчета 20 мг/кг/2 нед. Поскольку на основании генетического анализа пациент имел CRIM-положительный статус, ФЗТ инициирована без применения индукции иммунной толерантности. При обследовании на фоне лечения в возрасте 3 лет: контакту доступен, понимает обращенную речь, выполняет инструкцию, навыки опрятности и самообслуживания в стадии формирования; речь фразовая, дизартричная, периодически заикание, птоза, нистагма нет, лицо симметрично, гипомимично, глотание не нарушено, глоточные рефлексы снижены, гиперсаливация, дисфония; объем активных и пассивных движений не нарушен, мышечный тонус диффузно снижен, сила мышц в дистальных отделах снижена до 4 баллов, в проксимальных до 4–3 баллов, сухожильные рефлексы с рук средней живости, с ног значительно снижены; патологические рефлексы не вызываются; моторные навыки: сидит, садится, стоит, встает, используя миопатические приемы, ходит, бегает, но без отрывания ног от поверхности пола. По данным лабораторного обследования сохраняются повышение уров-

ней АСТ (286,69 при норме <42 ЕД/л), АЛТ (169,63 при норме <40 ЕД/л), ЛДГ (833,68 при норме 91,0–295,0 ЕД/л), NT-proBNP (193,5 при норме <62 пг/мл). Отмечена положительная динамика параметров Эхо-КГ: полости сердца не расширены, сократительная способность не снижена, повышенная трабекулярность апикального и медиального сегментов ЛЖ, диастолическая функция ЛЖ не нарушена, межжелудочковая перегородка – 4,7 мм (в медиальном отделе 5,5 мм, Z-score – 1,21), задняя стенка ЛЖ – 4,5 мм (не утолщена, Z-score – 0,29), недостаточность митрального клапана +1, недостаточность трикуспидального клапана +1,5 (рис. 3). Рентгенологическая картина в возрасте 3 месяцев и 3 лет также показала положительную динамику в виде уменьшения размера кардиоторального индекса и представлена на рис. 4. В комплексе с ФЗТ с возраста 1 месяца получает β -адреноблокатор и антагонист минералокортикоидных рецепторов.

Второй клинический случай демонстрирует эффективность применения ФЗТ при своевременной диагностике заболевания и инициации лечения. Принимая во внимание CRIM-положительный статус пациента, предварительной индукции иммуноtolерантности не проводилось, при дальнейшем наблюдении показано регулярное исследование уровня антител к аллюкозидазе- α .

Обсуждение

Инфантильная форма БП дебютирует при рождении или в течение первых месяцев жизни, ее симптомами являются тяжелая задержка или регресс моторного развития, гепатомегалия, макроглоссия, гипертрофическая кардиомиопатия и кардиореспираторная недостаточность. Без своевременного начала ФЗТ летальный исход наступает на первом году жизни [27].

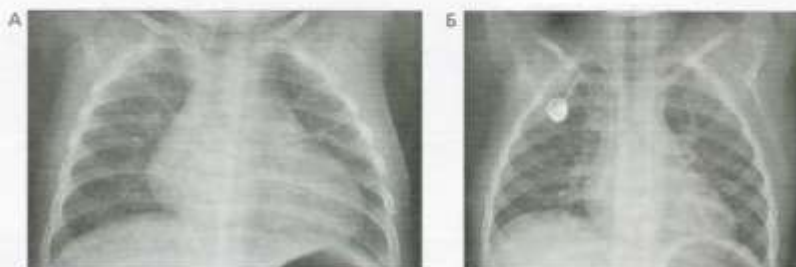
В 2006 г. FDA (Food and Drug Administration) одобрило аллюкозидазу- α для лечения БП. Доступность ФЗТ изменила естественное течение БП, значительно увеличив выживаемость и улучшив долгосрочные клинические результаты. Несмотря на возможности ФЗТ,

Рис. 3. Эхо-КГ в возрасте 3 лет



А – апикальная позиция, В-режим, Б – парастеральная позиция, М-режим. Камеры сердца не расширены, стенки желудочков не утолщены, сократительная способность миокарда в норме.

Рис. 4. Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции



А – в возрасте 3 месяцев, до начала ФЗТ, сердце широко прилежит к диафрагме, КТИ=0,64; Б – в возрасте 3 лет на фоне ФЗТ – сердце широко прилежит к диафрагме, КТИ=0,55.

общий ответ неоднороден и зависит от множества факторов, включая возраст пациента на момент инициации ФЗТ, степень выраженности ХСН и фенотипа ремоделирования сердца, дозу ФЗТ и выработку антител в ответ на введение аллюкозидазы- α [25], ограниченное поглощение фермента в мышцах, неспособность препарата преодолевать гематоэнцефалический барьер и вариабельность реакции скелетных мышц [28, 29].

На фоне проводимой ФЗТ у части пациентов в нашей когорте отмечена положительная динамика в течении заболевания: улучшился эмоциональный статус, появились новые моторные навыки, купированы проявления ХСН. Результаты представлены в табл. 3.

У 4 пациентов (Е и G) не наблюдалось положительной динамики в течении заболевания, что наиболее вероятно связано с поздним началом патогенетической терапии, летальный исход наступил вследствие нарастаю-

щей дыхательной и сердечной недостаточности. Несмотря на первоначально обнадеживающие результаты лечения, 3 детей (В, С, D) умерли после 44–130 недель ФЗТ; 2 пациента умерли внезапно, у пациента С развилась тяжелая дыхательная и сердечная недостаточность на фоне инфекционного заболевания, приведшая к летальному исходу. Наиболее эффективна ФЗТ для пациента J (клинический случай 2) с началом лечения практически сразу после рождения до появления клинической картины заболевания: у мальчика отмечена умеренная мышечная гипотония, приобретение моторных навыков в соответствии с возрастными нормами, имеет место задержка речевого развития, обусловленная мышечной слабостью. Безусловно, поздняя диагностика БП, соответственно, позднее начало патогенетического лечения определяют неблагоприятный исход заболевания ввиду развития необратимых изменений в мышечной ткани.

Исследование 2010 г., оценивавшее влияние CRIM-статуса на результаты лечения БП, показало, что пациенты с CRIM-отрицательным статусом, получавшие монотерапию ФЗТ, либо умерли, либо зависели от аппарата ИВЛ в возрасте 27,1 месяца из-за выработки антител к вводимой аллюкозидазе- α [8]. Было показано, что почти у всех CRIM-отрицательных и некоторых CRIM-положительных пациентов развиваются высокие титры нейтрализующих антител при ФЗТ. Чтобы избежать образования высоких титров антител у CRIM-отрицательных пациентов, была

предложена профилактическая индукция иммунной толерантности с помощью ритуксимаба, метотрексата и внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) [24, 26]. Этот подход также был применен к CRIM-положительным субъектам, у которых развиваются высокие титры антител [24, 26]. Быстрое определение CRIM-статуса важно и должно быть проведено до инициации ФЗТ, но не должно задерживать начало ФЗТ. Следовательно, пациентов с инфантильной формой БП с неизвестным CRIM-статусом следует рассматривать как CRIM-отрицательных. Схема

медикаментозной индукции иммунной толерантности для пациентов с инфантильной формой БП впервые разработана для уменьшения развития и минимизации влияния антител к α -глюкозидазе на терапевтический ответ на ФЗТ и стала стандартом лечения CRIM-отрицательных пациентов с инфантильной формой БП [24, 26, 30–32]. К сожалению, при лечении большинства наших пациентов мы не имели возможности исследовать CRIM-статус и проводить профилактическую индукцию иммунной толерантности, что отчасти помимо

Таблица 3. Выживаемость и динамика моторных навыков у пациентов с инфантильной формой БП

Пациент	Длительность ФЗТ	Моторные навыки	Исход
A	С января 2014 г. по настоящее время	Уверенно держит голову, хорошо удерживает предметы руками с 27 месяцев, Сидит самостоятельно с 30 месяцев	Продолжается наблюдение, носитель трахеостомы
B	44 недели	Держит голову, удерживает предмет, поворачивается на бок с 8 месяцев. Сидит самостоятельно с 13 месяцев	Умер в возрасте 15 месяцев внезапно, причина смерти неизвестна
C	130 недель	Уверенно держит голову, самостоятельно сидит с 11 месяцев. Встает у опоры с 14 месяцев. Ходит самостоятельно с 21 месяца	Умер в возрасте 39 месяцев – двусторонняя полисегментарная пневмония
D	82 недели	удерживает предмет, поворачивается на бок с 8 месяцев. Поворачивается на живот с 11 месяцев. Уверенно держит голову, поворачивается с живота на спину с 17 месяцев	Умер в возрасте 28 месяцев, причина смерти неизвестна
E	6 недель	не отмечено	Умер в возрасте 11 месяцев от нарастающей дыхательная и сердечная недостаточность
F	12 недель	Удерживает предмет с 8 месяцев	Умер в возрасте 10–11 месяцев, нарастающая дыхательная и сердечная недостаточность
G	12 недель	Не отмечено	Умер в возрасте 13 месяцев – двусторонняя полисегментарная пневмония, нарастающая дыхательная и сердечная недостаточность
H	20 недель	Не отмечено	Умер в возрасте 10–11 месяцев, нарастающая дыхательная и сердечная недостаточность, осложнившееся инфекцией дыхательных путей
I	ФЗТ не начата ввиду осложнившихся семейных обстоятельств	Не отмечено	Умер в возрасте 10–11 месяцев, двусторонняя полисегментарная пневмония
J	С июня 2018 г. по настоящее время	Держит голову с 2 месяцев, сидит самостоятельно с 7 месяцев, ходит с 1 года. Часто спотыкается, падает, при вертикализации использует миопатические приемы. Мышечный тонус снижен, псевдогипертрофия мышц голени, отмечается ограничение подвижности голеностолных суставов	Продолжается наблюдение
K	64 недели	В 7 месяцев попытки кратковременного удержания головы, переворачивается с боку на бок лежа на спине, переворачивается с живота на спину, тянется за игрушкой, удерживает, переключает из руки в руку	Умер в возрасте 18 месяцев, нарастающая дыхательная и сердечная недостаточность, двусторонняя полисегментарная пневмония
L	С октября 2020 г. по настоящее время	Не отмечено	Продолжается наблюдение

Таблица 4. Мониторинг состояния сердечно-сосудистой, дыхательной, костно-мышечной систем, желудочно-кишечного тракта пациентов с инфантильной формой БП после инициации ФЗТ

Параметры	На момент начала ФЗТ	Каждые 4 недели	Каждые 3 месяца	Каждые 6 месяцев
Рост, масса тела, окружность головы, окружность груди	+	+		
Оценка NT-proBNP	+	+ до нормализации толщины стенок миокарда	+	
Оценка уровня иммуноглобулинов А, М, G		Если проводилась иммуносупрессия		
Оценка CD19+ лимфоцитов			Если проводилась иммуносупрессия	
Определение антител к алглокозидазе α	+		+	
ЭКГ	+	+ до нормализации толщины стенок миокарда	+	
ХМ-ЭКГ	+		+	
ЭхоКГ	+	+ до нормализации толщины стенок миокарда	+	
Оценка функции внешнего дыхания				+
Оценка типа и продолжительности вентиляции (ИВЛ)			+	
Полисомнография				+
Оценка наличия гастроинтестинальных нарушений				+
Консультация по питанию (диетолога)				+
Аудиометрия				+
Оценка остроты зрения				+
Оценка когнитивного развития				+
Оценка моторного статуса: по шкале Альберта (шкала моторного развития младенцев (AIMS) – сила мышц по шкале Комитета медицинских исследований	+		+	

позднего начала может обуславливать неблагоприятные исходы болезни.

В настоящее время продолжают исследования по выработке оптимального алгоритма проведения ФЗТ у пациентов с БП с недостаточным клиническим эффектом при использовании рекомендованной дозы и кратности введения алглокозидазы-α. Исследования E. Poelman et al. (2020) показали, что пациенты, получавшие более высокие дозы ФЗТ (еженедельное введение препарата в дозе 20–40 мг/кг либо 40 мг/кг/2 нед.), имели лучшую динамику по моторному развитию, респираторной функции и показателям биохимических маркеров [33]. Также в статье, опубликованной группой авторов из США, продемонстрировано существенное улучшение моторных навыков и функции дыхания при увеличении дозировки ФЗТ до 40 мг/кг/нед. по сравнению с использованием стандартной дозы 20 мг/кг/2 нед. [21].

Высокая выживаемость пациентов с инфантильной формой заболевания привела к новым фенотипам с сердеч-

ными, речевыми, слуховыми, скелетно-мышечными, респираторными, глотательными и нейрокогнитивными нарушениями. В опубликованной литературе продемонстрировано, что у пациентов в отдаленные сроки наблюдаются мышечная слабость, речь с «гнусавым» оттенком, дисфагия с риском аспирации, птоз и аритмия [34]. Пациентам с инфантильной формой БП после инициации ФЗТ рекомендован регулярный мониторинг клинического состояния и лабораторно-инструментальных параметров (табл. 4) [35].

Заключение

За последние 15 лет благодаря ФЗТ появилась возможность оказания медицинской помощи детям с инфантильной формой БП, однако в то же время заболевание из быстропрогрессирующего и фатального на первом году жизни превратилось в хроническое все еще с высокой летальностью. Наиболее перспективна ФЗТ при ее начале до появления клинических проявлений, что делает крайне важной раннюю диагностику заболевания. Индукция

иммунной толерантности у CRIM-негативных пациентов может позволить уменьшить образование антител к алглокозидазе-α, позволив усилить эффективность терапии детей данной категории. У пациентов с БП, демонстрирующих недостаточный клинический ответ на стандартные схемы ФЗТ, может быть рассмотрено повышение дозы и/или кратности введения препарата. Поскольку в настоящее время нет единого алгоритма ведения пациентов с инфантильной формой, необходимы дальнейшие исследования для улучшения качества оказываемой помощи.

Генная терапия с использованием векторов, нацеленных не только на скелетные и сердечные мышцы, является дальнейшим перспективным направлением исследований [23].

Финансирование. Отсутствует.

Funding. There was no funding for this article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hirschhorn R., Reuser A.J.J. Glycogen storage disease type II: Acid α -glucosidase (acid maltase) deficiency. In: C. Scriver, A. Beaudet, D. Valle, W. Sly, (Ed.). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, 2001. C. 3389–420.
- van der Ploeg A.T., Reuser A.J. Pompe's disease. *Lancet*. 2008;372(9646):1342–53. Doi: 10.1016/S0140-6736(08)61555-X.
- Hahn A., Hennermann J.B., Huemer M., et al. *Diagnosis and Care of Infants and Children with Pompe Disease*. *Klin Padiatr*. 2020 Feb 18. English. doi: 10.1055/a-1110-7335.
- van der Beek N.A., van Capelle C.I., van der Velden-van Etten K.I., et al. Rate of progression and predictive factors for pulmonary outcome in children and adults with Pompe disease. *Mol Genet Metab*. 2011;104(1–2):129–36. Doi: 10.1016/j.ymgme.2011.06.012.
- van den Hout H.M., Hop W., van Diggelen O.P., et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics*. 2003;112(2):332–40. Doi: 10.1542/peds.112.2.332.
- Winchester B., Bali D., Bodamer O.A., et al. Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: report from an international consensus meeting. *Mol Genet Metab*. 2008;93(3):275–81. Doi: 10.1016/j.ymgme.2007.09.006.
- van der Ploeg A.T., Kruisshaar M.E., Toscano A., et al. European Pompe Consortium. European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. *Eur J Neurol*. 2017;24(6):768–e31. Doi: 10.1111/ene.13285.
- Kishnani P.S., Goldenberg P.C., DeArme S.L., et al. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab*. 2010;99(1):26–33. Doi: 10.1016/j.ymgme.2009.08.003.
- Pompe disease GAA variant database. URL: <https://www.pompevariantdatabase.nl>.
- Савостьянов К.В., Никитин С.С., Карпачёва К.Е. Лабораторные исследования и болезнь Помпе: от подозрения до мониторинга терапии. *Нервно-мышечные болезни*. 2016;6(1):54–62 [Savost'yanov K.V., Nikitin S.S., Karpacheva K.E. Laboratory studies and Pompe disease: from suspicion to therapy monitoring. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2016;6(1):54–62. (In Russ.)] Doi: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-54-62.
- DeRuisseau L.R., Fuller D.D., Qiu K., et al. Neural deficits contribute to respiratory insufficiency in Pompe disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(23):9419–24. Doi: 10.1073/pnas.0902534106.
- Fuller D.D., ElMallah M.K., Smith B.K., et al. The respiratory neuromuscular system in Pompe disease. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;189(2):241–49. Doi: 10.1016/j.resp.2013.06.007.
- Turner S.M., Hoyt A.K., ElMallah M.K., et al. Neuropathology in respiratory-related motoneurons in young Pompe (Gaa^{-/-}) mice. *Respir Physiol Neurobiol*. 2016;227:48–55. Doi: 10.1016/j.resp.2016.02.007.
- McCall A.L., Salemi J., Bhanap R., et al. The impact of Pompe disease on smooth muscle: a review. *J Smooth Muscle Res*. 2018;54(0):100–18. Doi: 10.1540/jsmr.54.100.
- Kishnani P.S., Steiner R.D., Bali D., et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2006;8(5):267–88. Doi: 10.1097/01.gim.0000218152.87434.f3.
- Kishnani P.S., Nicolino M., Voit T., et al. Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*. 2006;149(1):89–97. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.02.035.
- Kishnani P.S., Corzo D., Nicolino M., et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurol*. 2007;68(2):99–109. Doi: 10.1212/01.wnl.0000251268.41188.04. [Epub 2006 Dec 6. Erratum in: *Neurology*. 2008;71(21):1748.]
- Kishnani P.S., Corzo D., Leslie N.D., et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res*. 2009;66(3):329–35. Doi: 10.1203/PDR.0b013e3181b24e94.
- Chen M., Zhang L., Quan S. Enzyme replacement therapy for infantile-onset Pompe disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD011539. Doi: 10.1002/14651858.CD011539.pub2.
- van Gelder C.M., Poelman E., Plug I., et al. Effects of a higher dose of alglucosidase alfa on ventilator-free survival and motor outcome in classic infantile Pompe disease: an open-label single-center study. *J Inher Metab Dis*. 2016;39(3):383–90. Doi: 10.1007/s10545-015-9912-y.
- Khan A.A., Case L.E., Herbert M., et al. Higher dosing of alglucosidase alfa improves outcomes in children with Pompe disease: a clinical study and review of the literature. *Genet. Med*. 2020;22(5):898–907. Doi: 10.1038/s41436-019-0738-0. [Epub 2020 Jan 6. PMID: 31904026; PMCID: PMC7469631].
- Chien Y.H., Tsai W.H., Chang C.L., et al. Earlier and higher dosing of alglucosidase alfa improve outcomes in patients with infantile-onset Pompe disease: Evidence from real-world experiences. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;23:100591. Doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100591.
- Hahn A., Schänzer A. Long-term outcome and unmet needs in infantile-onset Pompe disease. *Ann. Transl. Med*. 2019;7(13):283. Doi: 10.21037/atm.2019.04.70.
- Banugaria S.G., Prater S.N., Patel T.T., et al. Algorithm for the early diagnosis and treatment of patients with cross reactive immunologic material-negative classic infantile pompe disease: a step towards improving the efficacy of ERT. *PLoS One*. 2013;8(6):e67052. Doi: 10.1371/journal.pone.0067052.
- Desai A.K., Baloh C.H., Steasman J.W., et al. Benefits of Prophylactic Short-Course Immune Tolerance Induction in Patients With Infantile Pompe Disease: Demonstration of Long-Term Safety and Efficacy in an Expanded Cohort. *Front. Immunol*. 2020;11:1727. Doi: 10.3389/fimmu.2020.01727.
- Kazi Z.B., Desai A.K., Berrier K.L., et al. Sustained immune tolerance induction in enzyme replacement therapy-treated CRIM-negative patients with infantile Pompe disease. *JCI Insight*. 2017;2(16):e94328. Doi: 10.1172/jci.insight.94328.
- van Capelle C.I., van der Meijden J.C., van den Hout J.M., et al. Childhood pompe disease: clinical spectrum and genotype in 31 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11:65. Doi: 10.1186/s13023-016-0442-y.
- Beck M. Alglucosidase alfa: Long term use in the treatment of patients with Pompe disease. *Clin Risk Manag*. 2009;5:767–72. Doi: 10.2147/tcrm.s5776.
- Do H.V., Khanna R., Gotschall R. Challenges in treating Pompe disease: an industry perspective. *Ann. Transl. Med*. 2019;7(13):291. Doi: 10.21037/atm.2019.04.15.
- Desai A.K., Kazi Z.B., Bali D.S., Kishnani P.S. Characterization of immune response in Cross-Reactive Immunological Material (CRIM)-positive infantile Pompe disease patients treated with enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab Rep*. 2019;20:100475. Doi: 10.1016/j.ymgmr.2019.100475.
- Desai A.K., Li C., Rosenberg A.S., Kishnani P.S. Immunological challenges and approaches to immunomodulation in Pompe disease: a literature review. *Ann. Transl. Med*. 2019;7:285. Doi: 10.21037/atm.2019.05.27.
- Poelman E., Hoogeveen-Westerveld M., Kroos-de Haan M.A., et al. High sustained

antibody titers in patients with classic infantile pompe disease following immunomodulation at start of enzyme replacement therapy. *J Pediatr*. 2018;195:236–43. Doi: 10.1016/j.jpeds.2017.11.046.

33. Poelman E., van den Dorpel J.J.A., Hoogveen-Westerveld M., et al. Effects of higher and more frequent dosing of alglucosidase alfa

and immunomodulation on long-term clinical outcome of classic infantile Pompe patients. *J Inher Metab Dis*. 2020;43:1243–53. Doi: 10.1002/jimd.12268.

34. Prater S.N., Banugaria S.G., DeArmiy S.M., et al. The emerging phenotype of long-term survivors with infantile Pompe disease. *Genet Med*. 2012;14:800–10. Doi: 10.1038/gim.2012.44.

gim.2012.44.

35. Fatehi F., Ashrafi M.R., Babaee M., et al. Recommendations for Infantile-Onset and Late-Onset Pompe Disease: An Italian Consensus. *Front Neurol*. 2021;12:739931. Doi: 10.3389/fneur.2021.739931.

Поступила / Received: 17.12.2021

Принята в печать / Accepted: 21.01.2022

Автор для связи: Лейла Ахатовна Гандаева, к.м.н., старший науч. сотр., врач-детский кардиолог, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Россия; dr.gandaeva@gmail.com

Corresponding author: Leila A. Gandaeva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Pediatric Cardiologist, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia; dr.gandaeva@gmail.com

ORCID:

Л.А. Гандаева, <https://orcid.org/0000-0003-0890-7849>

Е.Н. Басаргина, <https://orcid.org/0000-0002-0144-2885>

О.П. Жарова, <https://orcid.org/0000-0003-4221-8406>

О.Б. Концакова, <https://orcid.org/0000-0002-6316-9992>

А.Б. Рожкова, <https://orcid.org/0000-0002-7665-3919>

А.А. Пушков, <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>

К.В. Савостьянов, <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>

ТЕРАПИЯ + ФАРМАТЕКА

Уважаемые читатели! Предлагаем Вам оформить подписку на комплект журналов «Фарматека» и «Терапия» на специальных условиях, непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»! Это удобная, своевременная доставка на самых выгодных условиях.

СПЕЦИАЛЬНОЕ ПРЕДЛОЖЕНИЕ!

Стоимость на 2022 год:

14 номеров журнала «Фарматека» +
10 номеров журнала «Терапия»

6 300
рублей за комплект

Стоимость подписки на первое полугодие 2022 года:

7 номеров журнала «Фарматека» +
5 номеров журнала «Терапия»

3 500
рублей за комплект

Оформить подписку Вы можете обратившись по телефону: **8(495) 786 25 41** и по e-mail: podpiska@bionika.ru.

Наши менеджеры помогут подобрать Вам удобную форму доставки издания и подготовят необходимые документы.



© Е.М. Спивак, А.И. Хавкин, 2022
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.1.62-66>

Закономерности изменений клеточного состава желез желудка при хроническом гастрите у детей и подростков

Е.М. Спивак¹, А.И. Хавкин^{2,3}

¹ Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

² Научно-исследовательский клинический институт детства МЗ МО, Москва, Россия

³ Белгородский государственный исследовательский университет, Белгород, Россия

Patterns of changes in the cellular composition of the gastric glands in chronic gastritis in children and adolescents

E.M. Spivak¹, A.I. Khavkin^{2,3}

¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

² Research Clinical Institute of Childhood, Moscow, Russia

³ Belgorod State Research University, Belgorod, Russia

Обоснование. Выработка стратегии помощи детям, страдающим хроническим гастритом, невозможна без его подтверждения при морфологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки желудка.

Цель исследования: установить закономерности изменений клеточного состава.

Методы. Обследованы 213 больных 7–17 лет с хроническим Hp-ассоциированным гастритом. В гастробιοптатах определяли клеточный состав фундальных и пилорических желез. С помощью иммуногистохимического анализа определяли клетки, содержащие гастрин, соматостатин, пепсиногены-I и -II, кислый и нейтральный муцины. Результаты выражали в % из расчета на 1000 эпителиоцитов.

Результаты. По мере усиления воспаления в фундальных железах уменьшается количество главных клеток и клеток, содержащих пепсиногены-I и -II, увеличивается число обкладочных, добавочных и эндокринных клеток. В пилорических железах нарастает пул эндокриноцитов, существенно падает количество обкладочных клеток и клеток, иммунопозитивных к пепсиногену-II. Параллельно степени выраженности процесса наблюдается резкий рост D- и G-клеток, увеличивается количество эпителиоцитов, содержащих кислый и нейтральный муцины.

Заключение. Хроническое воспаление слизистой оболочки желудка сопровождается значительной перестройкой клеточного состава ее желез.

Ключевые слова: хронический гастрит, железы желудка, клеточный состав, дети, подростки

Для цитирования: Спивак Е.М., Хавкин А.И. Закономерности изменений клеточного состава желез желудка при хроническом гастрите у детей и подростков. Фарматека. 2022;29(1):62–66. doi: 10.18565/pharmateca.2022.1.62-66

Background. The development of a strategy for treatment of children with chronic gastritis is impossible without its confirmation in the morphological study of biopsy specimens of the gastric mucosa.

Objective. Determination of the patterns of changes in the cellular composition

Methods. 213 patients aged 7–17 years with chronic Hp-associated gastritis were examined. In gastrobiopsy specimens, the cellular composition of the fundic and pyloric glands was determined. Cells containing gastrin, somatostatin, pepsinogens I and II, acidic and neutral mucins were determined using immunohistochemistry assay. The results were expressed in % per 1000 epitheliocytes.

Results. As inflammation increases in the fundic glands, the number of chief cells and cells containing pepsinogens I and II decreases, and the number of parietal, mucoid, and endocrine cells increases. In the pyloric glands, the pool of endocrinocytes increases, and the number of parietal cells and cells immunopositive to pepsinogen II decreases significantly. In parallel with the severity of the process, a sharp increase in D- and G-cells is observed, and the number of epitheliocytes containing acidic and neutral mucins increases.

Conclusion. Chronic inflammation of the gastric mucosa is accompanied by a significant restructuring of the cellular composition of its glands.

Keywords: chronic gastritis, gastric glands, cellular composition, children, adolescents

For citations: Spivak E.M., Khavkin A.I. Patterns of changes in the cellular composition of the gastric glands in chronic gastritis in children and adolescents. Farmateka. 2022;29(1):62–66. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.1.62-66

Введение

Постановка диагноза хронического гастрита (ХГ) невозможна без

морфологического, включая и иммуногистохимического, исследования слизистой оболочки желудка (СОЖ).

В рутинной практике для оценки СОЖ используется визуально-аналоговая шкала (ВАШ), которая не учитывает

анатомо-физиологических особенностей организма ребенка. Результаты гистологической картины СОЖ базируются на полуколичественных критериях, что, с нашей точки зрения, ограничивает использование ВАШ в педиатрии. В связи с этим приобретает значение морфометрический анализ СОЖ, в рамках которого измеряются е1-толщина, глубина ямок и шеек, высота поверхностного эпителия, количество желез в отдельных областях. Однако эти показатели достаточно вариабельны, низкоспецифичны, кроме того, отсутствует нормативная база [1, 2]. В то же время оценка клеточного состава желез СОЖ более перспективна, особенно при сочетании световой микроскопии и иммуногистохимического анализа [3–5]. При этом информация о количественных характеристиках субпопуляций клеток в фундальных и пилорических железах у детей, страдающих хроническом гастритом, практически отсутствует.

Цель исследования: установить закономерности изменений клеточного состава фундальных и пилорических желез при ХГ у детей.

Методы

Обследованы 213 больных 7–17 лет с верифицированным ХГ, из них 111 мальчиков и 102 девочки.

Для морфологического исследования использовался биопсийный материал СОЖ, полученный из тела и антрального отдела. Срезы толщиной 5–10 мкм окрашивали гематоксилин-эозином и шифф-йодной кислотой с альциановым синим (PAS-реакция).

Результаты оценивались по стандартной ВАШ с оценкой обсемененности Нр, активности и выраженности воспалительного процесса (по степени нейтрофильной и лимфоплазмоцитарной инфильтрации соответственно), атрофии и кишечной метаплазии.

Определяли основные субпопуляции клеток желез тела и антрального отдела желудка (главные, париетальные, эндокринные, добавочные) в % (абсолютное число клеток каждого пула из расчета на 1000 эпителиоцитов желез СОЖ).

Пятидесяти детям проведено иммуногистохимическое исследование биоптатов СОЖ (аппарат «Ventana Bench Mark XT», фирма «Roche»; Швейцария). Применялись наборы моноклональных антител к гастрину, соматостатину, пепсиногенам-I и -II, кислому и нейтральному муцинам (фирмы «Dako» и «Roche»). Количество эпителиоцитов, продуцирующих соответствующие субстраты, выявлены по методике С. R. Taylor, R. Cote [6].

В качестве референсной базы использовали данные морфометрического анализа СОЖ без достоверных признаков воспаления.

Статистическая обработка цифрового материала проводилась с применением программы «Statistica 10». Рассчитывали средние величины (M), их ошибки (m), стандартное отклонение (SD). Вариационные ряды анализировались на соответствие закону нормального распределения с помощью признака Шапиро–Уилка. Статистическая значимость различий в зависимости от его характера опре-

делялась по критериям Стьюдента или Манна–Уитни, в случае относительных величин (% и ‰) с помощью углового преобразования Фишера.

Результаты

В процессе работы нами было установлено, что воспалительный процесс сопровождается значительной перестройкой клеточного состава желез СОЖ как в теле, так и в антральном отделе.

В фундальных железах (табл. 1) по мере усиления воспалительного процесса наблюдалось резкое уменьшение числа главных клеток, которое при выраженном процессе составляло лишь 40,5% от нормы. Параллельно имело место нарастание числа париетальных и добавочных клеток. Наибольшим количественным изменениям были подвержены эндокринные клетки, число которых уже при незначительном воспалении возрастало более чем вдвое, а при выраженном в 3,5 раза.

В антральном отделе (табл. 2), как и в теле, в наибольшей степени нарастало число эндокринных клеток: при выраженном воспалительном процессе он увеличивался по отношению к референсным значениям практически вдвое, что сопровождалось существенным снижением париетальных клеток. Количество добавочных клеток уменьшалось параллельно нарастанию степени воспалительного процесса (максимально на 24,1% при выраженном воспалении).

По данным иммуногистохимического анализа (табл. 3) было установлено,

Таблица 1. Клеточный состав фундальных желез при ХГ у детей в зависимости от степени воспалительного процесса, %

Клетки	Воспалительный процесс в теле желудка			
	нет	незначительный	умеренный	выраженный
Главные	464±11	309±5***	256±8***	188±15***
Париетальные	193±10	229±5***	242±7***	256±18***
Добавочные	282±11	324±8***	338±8***	348±19***
Эндокринные	61±3	140±5***	165±7***	211±15***

*** p 0,005.

Таблица 2. Клеточный состав желез пилорических желез при ХГ у детей в зависимости от степени воспалительного процесса, %

Клетки	Воспалительный процесс в антральном отделе желудка			
	нет	незначительный	умеренный	выраженный
Париетальные	61±13	41±6***	30±5*	17±4***
Добавочные	694±13	617±13**	573±10***	527±12***
Эндокринные	245±11	339±13***	396±10***	461±11***

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,005.

что в теле желудка по мере усиления воспалительного процесса наблюдалось значительное уменьшение числа клеток, содержащих пепсиногены-I и -II (PgI и PgII), возрастало число клеток с низким количеством гранул, содержащих Pg, как в фундальных, так и в пилорических железах.

Обсуждение

Как известно, главные клетки являются наиболее специализированным типом из всех клеток СОЖ и для их окончательной дифференцировки при миграции из генеративной зоны требуется значительное время [6–8]. При хроническом воспалительном процессе в СОЖ увеличивается скорость клеточного обновления, в ходе которого формируется большее число менее специализированных клеток, прежде всего добавочных. В этих условиях уменьшение секреции пепсиногена направлено на снижение агрессивной составляющей желудочного секрета, что проявляется ростом главных клеток с низким числом Pg-содержащих гранул в цитоплазме. То есть целесообразной защитно-приспособительной реакцией при действии на СОЖ таких повреждающих факторов, как соляная кислота, пепсин, гистамин, является усиление продукции муцина, что может быть обеспечено увеличением числа шеечных мукоцитов.

Данные предположения подтвердились нашими результатами морфометрии. Число добавочных клеток в фундальных железах достоверно уве-

личивалось по мере усиления воспаления (на 23,4%). По результатам иммуногистохимического анализа еще более (на 56,3%) нараста доля клеток, содержащих кислый муцин (MUC-6). Одновременно количество добавочных клеток, иммунопозитивных к PgII, снизилось почти в 2 раза, что отразило процесс муцинизации СОЖ и торможение продукции пепсиногенов в условиях текущего хронического воспалительного процесса.

В здоровой СОЖ определялся небольшой пул D-клеток. Уже при незначительном воспалении имело место кратное увеличение их числа (в 5,56 и 2,34 раза соответственно), а дальнейшее прогрессирование приводило к нарастанию числа D-клеток, максимально в 8,13 и 5,06 раза.

В отношении популяции D-клеток при хроническом воспалительном процессе СОЖ в специальной литературе приводятся прямо противоположные данные. В большинстве работ у взрослых пациентов констатируется уменьшение их числа, что сопровождается снижением плазменной концентрации соматостатина. После успешной антихеликобактерной терапии эти показатели демонстрируют обратную динамику [9–11]. Уменьшение числа D-клеток, регистрируемое у лиц среднего и старшего возраста при Нр-ассоциированном ХГ, рассматривается как следствие воздействия патогена. Другие исследователи сообщают об увеличении числа D-клеток у детей или отсутствие изменений [12–15].

По данным литературы, число G-клеток при воспалении в СОЖ увеличивается, при этом дефицит соматостатина в этих условиях приводит к нарушению контроля данной популяции эндокринных клеток, что ведет к гипергастринемии [10, 12, 13, 16].

Известно, что D- и G-клетки взаимно влияют друг на друга. На мембранах G-клеток расположены рецепторы к соматостатину (SSTR2), а D-клетки имеют рецепторы для гастринна (CCK2R). Посредством соматостатина они паракринно оказывают тормозящее воздействие на G-клетки через специфический рецептор SSTR2. Избыточный уровень гастринна приводит к увеличению синтеза и секреции соматостатина D-клетками [17–19].

Детальный анализ количества клеток СОЖ, иммунопозитивных к гастрину и соматостатину в антральном отделе при различных степенях воспалительного процесса у детей с ХГ, позволил установить, что резкий прирост обоих видов клеток, достигший максимума при умеренном воспалении, затем сменился некоторым их снижением (в среднем на 11,1% для соматостатина и на 1,7% для гастринна). Следовательно, можно предположить, что по мере прогрессирования хронического воспалительного процесса на каком-то этапе возникает уменьшение синтетического потенциала, что в первую очередь затрагивает популяцию D-клеток.

Основываясь на результатах морфометрии, мы полагаем, что указанная диссоциация между пулами D- и

Таблица 3. Результаты иммуногистохимического анализа клеточного состава желез желудка при ХГ у детей в зависимости от степени воспалительного процесса, %

Клетки	Воспалительный процесс в антральном отделе желудка			
	нет	незначительный	умеренный	выраженный
Фундальные железы				
Содержание Pg I	772±44	720±46	563±48**	508±44**
Содержание Pg II	715±39	667±41	596±42	426±41***
Мало Pg-гранул	0	13±7	33±6***	50±11***
D-клетки	16±3	89±13***	129±14***	130±23***
Клетки с MUC5	15±3	15±3	21±5	24±5
Клетки с MUC6	229±29	242±21	286±22	358±11*
Плорические железы				
Мало Pg-гранул	0	0	60±8***	99±11***
D-клетки	50±11	117±24*	253±24***	225±21***
G-клетки	131±16	244±23***	416±34***	409±33***
Клетки с MUC5	32±5	48±6	51±5*	43±3*
Клетки с MUC6	505±22	525±42	532±42	589±21*

Примечание. MUC5 – нейтральный муцин; MUC6 – кислый муцин.

* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,005.

G-клеток у детей служит результатом опережающего уменьшения числа клеток, продуцирующих соматостатин, на фоне более сохранной популяции клеток, секретирующих гастрин.

Усиление контролирующей функции соматостатина в условиях гиперфункции G-клеток подтверждается еще одним фактом. В отсутствие воспаления в слизистой оболочке антрального отдела абсолютное большинство D-клеток служат клетками закрытого типа, которые не имеют щитоплазматических выростов, обращенных в направлении интрагастрального пространства. По мере усиления воспаления резко увеличивается количество D-клеток открытого типа: в фундальных железах — в 3,6, в пилорических в 3,2 раза.

Известно, что на апикальной поверхности D-клеток открытого типа имеется рецептор, аналогичный таковому у G-клеток (CaSR). Посредством этих сенсорных структур ими считывается информация об уровне кислотности в полости желудка [20]. Увеличение числа D-клеток, зарегистрированных нами у детей с ХГ, по-видимому, отражает необходимость получения дополнительной информации об уровне pH для усиления контроля за G-клетками.

Причины увеличения числа париетальных клеток в теле желудка: гипергастринемия ведет к увеличению числа гистаминсодержащих клеток (ECL), имеющих соответствующие рецепторы (ССК-2), а увеличение их числа, сопровождающееся повышением секреции гистамина, стимулирует париетальные клетки посредством

H₂-рецепторов, расположенных на их базальной мембране.

Другой механизм, вероятно имеющий меньшее значение, заключается в непосредственной стимуляции париетальных клеток гастрином путем связывания с рецептором ССК-2 [21].

Клиническим отражением гиперплазии пула париетальных клеток у детей и подростков с ХГ служит гиперацидность, которая определяется при pH-метрии у абсолютного большинства из них.

Естественным ограничителем активности париетальных клеток в теле желудка, тормозящим их кислотообразующую функцию, служит соматостатин. Увеличение общего числа D- и G-клеток открытого типа отражает усиление их контролирующей функции в отношении секреции соляной кислоты париетальными клетками.

При исследовании гастробиоптатов с использованием ВАШ у наших пациентов часто выявлялись морфологические признаки атрофии СОЖ (37,6%). Этот факт в сочетании с падением числа главных клеток нередко трактуется как проявление атрофического гастрита. Однако в ранее проведенных нами исследованиях показано, что клеточный состав желез СОЖ характеризуется высокой пластичностью. Регресс воспаления сопровождается увеличением количества главных клеток в фундальных железах, уменьшением или исчезновением признаков атрофии [22–25]. Такая динамика характерна для неопределенной атрофии, связанной с появлением смешанной клеточной инфильтрации и

отеком СОЖ, сопутствующих ее воспалению [1, 26, 27].

Выводы

1. Процесс воспаления в СОЖ служит причиной ее значительной перестройки: в фундальных железах уменьшается число главных и увеличивается число обкладочных, добавочных и эндокринных клеток. В пилорических железах также увеличивается число эндокринных клеток на фоне уменьшения пула обкладочных клеток.
2. Иммуногистохимический анализ показал, что в теле желудка на фоне роста степени интенсивности воспалительного процесса снижается число клеток, содержащих Pgl и PglI. В антральной области при невысокой интенсивности воспалительного процесса отмечается увеличение числа клеток, содержащих Pgl-II, однако при нарастании интенсивности воспалительного процесса их количество снижается.
3. Хронический воспалительный процесс проходит на фоне активации эндокринной функции желез СОЖ, что проявляется выраженным увеличением в них числа D- и G-клеток, а интенсификация продукции муцинов выражается в увеличении числа клеток, содержащих кислые и нейтральные муцины.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сидоркин А.О. Многофакторный анализ оценки наличия и степени выраженности атрофического гастрита. *Медицинский академический журнал.* 2010;2(10):64–8. [Sidorkin A.O. Multivariate analysis for assessing the presence and severity of atrophic gastritis. *Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal.* 2010;2(10):64–8. (In Russ.)]
2. Волянец Г.В., Хавкин А.И., Филатов Ф.П. и др. Этиологическая характеристика основных типов хронического гастрита у детей. *Русский медицинский журнал.* 2005;13(18):1208–13. [Volynets G.V., Khavkin A.I., Filatov F.P., et al. Etiological characteristics of the main types of chronic gastritis in children. *Russkii meditsinskiy zhurnal.* 2005;13(18):1208–13. (In Russ.)]
3. Шапов А.А., Волянец Г.В., Шапов А.А. и др. Оптическая биопсия в диагностике измененной слизистой оболочки пищевода у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015;10(122):7–12. [Shapov A.A., Volynets G.V., Shapov A.A., et al. Optical biopsy in the diagnosis of changes in the mucous membrane of the esophagus in children. *Ekspierimetal'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2015;10(122):7–12. (In Russ.)]
4. Шапов А.А., Волянец Г.В., Хавкин А.И. и др. Конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;4(140):111–16. [Shapov A.A., Volynets G.V., Khavkin A.I., et al. Confocal laser endomicroscopy in the diagnosis of changes in the mucous membrane of the stomach and duodenum in children. *Ekspierimetal'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2017;4(140):111–16. (In Russ.)]
5. Bockerstett K.A., Wong C.F., Koehn S., et al. Molecular Characterization of Gastric Epithelial Cells

- Using Flow Cytometry. *Int J Mol Sci.* 2018;19:1096. Doi: 10.3390/ijms19041096.
6. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Трида-Х, 1998. P 269–300. [Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. Morphological diagnosis of diseases of the stomach and intestines. Moscow: Triada-X, 1998. P 269–300. (In Russ.).]
 7. Karam S.M., Straiton T., Hassan W.M., Leblond C.P. Defining epithelial cell progenitors in the human oxyntic mucosa. *Stem Cells.* 2003;5(21):322–36. Doi: 10.1634/stemcells.21-3-322.
 8. Ramsey V.G., Doherty J.M., Chen C.C. et al. The maturation of mucus-secreting gastric epithelial progenitors into digestive-enzyme secreting zymogenic cells requires Mist1. *Development.* 2007;134(1):211–22. Doi: 10.1242/dev.02700.
 9. Queiroz D.M., Moura S.B., Mendes E.N. et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on G-cell and D-cell density in children. *Lancet.* 1994;343(8907):1191–93. Doi: 10.1016/S0140-6736(94)92401-5.
 10. Liu Y., Vosmaer G.D., Tytgat N.J. et al. Gastrin (G) cells and somatostatin (D) cells in patients with dyspeptic symptoms: *Helicobacter pylori* associated and non-associated gastritis. *J Clin Pathol.* 2005;58(9):927–31. Doi: 10.1136/jcp.2003.010710.
 11. Mihaljević S., Katičić M., Krznarić Z. et al. The influence of the different morphological changes on gastric mucosa on somatostatin cell number in antrum mucosa and serum somatostatin. *Coll Antropol.* 2011;3(1):5–8.
 12. Kim D.-Uk., Moon J.-H., Lee Y.-H. et al. Analysis of Somatostatin-Secreting Gastric Delta Cells according to Upper Abdominal Symptoms and *Helicobacter pylori* Infection in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2020;23(3):243–50. Doi: 10.5223/pghn.2020.23.3.243.
 13. Volynets G.V., Khavkin A.I., Babaian M.L. EPSTEIN-BARR virus in children with chronic gastritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:395.
 14. Вольнец Г.В., Хавкин А.И., Филатов Ф.П. и др. Заболевания верхних отделов органов пищеварения у детей с хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекцией. *Российский педиатрический журнал.* 2004;6:49–51. [Volynets G.V., Khavkin A.I., Filatov F.P., et al. Diseases of the upper digestive organs in children with chronic Epstein-Barr viral infection. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal.* 2004;6:49–51. (In Russ.).]
 15. Вольнец Г.В., Хавкин А.И., Никонов Е.Л. и др. Эндоскопически визуализируемые изменения слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта у детей в зависимости от инфекции *Helicobacter Pylori* И Эпштейна-Барр. *Доказательная гастроэнтерология.* 2018;7(2):4–9. [Volynets G.V., Khavkin A.I., Nikonov E.L., et al. Endoscopically visualized changes in the mucous membrane of the upper digestive tract in children depending on the infection with *Helicobacter Pylori* and Epstein-Barr. *Dokazatel'naya gastroenterologiya.* 2018;7(2):4–9. (In Russ.).]
 16. Вольнец Г.В., Хавкин А.И., Никонов Е.Л., Мурашкин В.Ю. Особенности морфологических изменений слизистой оболочки желудка у детей в зависимости от инфекции *Helicobacter Pylori* и Эпштейна-Барр-вирусной инфекции. *Вопросы детской диетологии.* 2018;16(4):5–12. [Volynets G.V., Khavkin A.I., Nikonov E.L., Murashkin V.Yu. Features of morphological changes in the gastric mucosa in children depending on *Helicobacter Pylori* infection and Epstein-Barr viral infection. *Voprosy detskoi dietologii.* 2018;16(4):5–12. (In Russ.).]
 17. Schubert M.L., Peura D.A. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology.* 2008;134(7):1842–60. Doi: 10.1053/j.gastro.2008.05.021.
 18. Mani B.K., Zigman J.M. A strong stomach for somatostatin. *Endocrinology.* 2015; 156(11):2876–3879. Doi: 10.1210/en.2015-1756
 19. Xiao S., Zhou L. Gastric stem cells: physiological and pathological perspectives. *Front. Cell Dev Biol.* 2020. Doi.org/10.1210/en.2015-1756
 20. Nakamura E., Hasumura A., Gabriel A.S. et al. Functional role of calcium-sensing receptor on somatostatin release from rat gastric mucosa. *Gastroenterology.* 2010;138:404.
 21. Joseph I.M., Zaurós Y., Merchant J.L., Kirshner D. A model for integrative study of human gastric acid secretion. *J Appl Physiol.* 2003;94(4):1602–18. Doi: 10.1152/japplphysiol.00281.2002.
 22. Левит Р.М., Спивак Е.М., Надежин А.С., Аккуратова И.С. вопросу о атрофическом гастрите в детском возрасте. *Вопросы детской диетологии.* 2013;11(2):63–5. [Levit R.M., Spivak E.M., Nadezhin A.S., Akkuratova I.S. the question of atrophic gastritis in childhood. *Voprosy detskoi dietologii.* 2013;11(2):63–5. (In Russ.).]
 23. Спивак Е.М., Левит Р.М. Современные представления об атрофии слизистой оболочки желудка у детей и подростков. *Вопросы детской диетологии.* 2015;13(4):38–45. [Spivak E.M., Levit R.M. Modern concepts of atrophy of the gastric mucosa in children and adolescents. *Voprosy detskoi dietologii.* 2015;13(4):38–45. (In Russ.).]
 24. Аккуратова И.С., Левит Р.М., Спивак Е.М. и др. Клиническое значение оценки воспалительного инфильтрата при хроническом гастродуодените у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2014;1(101):38–41. [Akkuratova I.S., Levit R.M., Spivak E.M., et al. The clinical significance of assessing the inflammatory infiltrate in chronic gastroduodenitis in children. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2014;1(101):38–41. (In Russ.).]
 25. Спивак Е.М., Левит Р.М., Хавкин А.И. и др. Патоморфологическая характеристика воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка при хроническом гастродуодените у детей. *Вопросы детской диетологии.* 2013;11(6):24–7. [Spivak E.M., Levit R.M., Khavkin A.I., et al. Pathomorphological characteristics of the inflammatory process in the gastric mucosa in chronic gastroduodenitis in children. *Voprosy detskoi dietologii.* 2013;11(6):24–7. (In Russ.).]
 26. Хавкин А.И., Вольнец Г.В., Эйберман А.С. Аутоиммунный гастрит. В книге: *Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии.* Под редакцией А.И. Хавкина, Ю.Г. Мухиной, С.В. Бельмера. М., 2008. С. 59–70. [Khavkin A.I., Volynets G.V., Eyberman A.S. Autoimmune gastritis. In book: *Guidelines for pharmacotherapy in pediatrics and pediatric surgery.* Ed. by A.I. Khavkin, Yu.G. Mukhina, S.V. Bel'mer. M., 2008. P 59–70. (In Russ.).]
 27. Вольнец Г.В., Хавкин А.И., Филатов Ф.П. К вопросу об этиологии аутоиммунного гастрита у детей. *Медлайн-экспресс.* 2004;8–9:6–8. [Volynets G.V., Khavkin A.I., Filatov F.P. On the etiology of autoimmune gastritis in children. *Medlain-ekspress.* 2004;8–9:6–8. (In Russ.).]

Поступила / Received: 13.12.2021

Принята в печать / Accepted: 17.01.2022

Автор для связи: Евгений Маркович Спивак, д.м.н., профессор, кафедра педиатрии № 1, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия; spivak58@mail.ru

Corresponding author: Evgeny M. Spivak, Dr.Sci. (Med.), Professor, Department of Pediatrics № 1, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia; spivak58@mail.ru

ORCID:

Спивак Е.М., <https://orcid.org/0000-0002-8770-1007>

Хавкин А.И., <https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

© К.Д. Ермоленко, 2022

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.1.67-71>**Гельминтозы у детей: клиническая картина, диагностика, лечение и профилактика**

К.Д. Ермоленко

Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА, Санкт-Петербург, Россия

Helminthiases in children: clinical picture, diagnosis, treatment and prevention

K.D. Ermolenko

Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases FMBA of Russia, St. Petersburg, Russia

Приведены данные о распространенности гельминтозов в мире; рассмотрены клиническая картина, подходы к диагностике, лечению и профилактике гельминтозов у детей и взрослых. Показано, что особенностью гельминтозов считается широкая распространенность среди детского населения. Разнообразие симптомов гельминтозов свидетельствует о сложности диагностики данной группы заболеваний и необходимости применения комплекса клинических и лабораторно-инструментальных методов. При установлении диагноза пациентам проводится антигельминтная терапия, включающая диетическую терапию, назначение этиотропных, патогенетических и симптоматических средств. Специфическое лечение служит основой борьбы с большинством гельминтозов человека. Среди антигельминтных препаратов одним из наиболее эффективных и при тканевых, и при просветных формах гельминтозов является албендазол.

Ключевые слова: гельминтозы, антигельминтная терапия, албендазол

Для цитирования: Ермоленко К.Д. Гельминтозы у детей: клиническая картина, диагностики, лечение и профилактика. Фарматека. 2022;29(1):67–71. doi: 10.18565/pharmateca.2022.1.67-71

Data on the prevalence of helminthiases in the world are presented; the clinical picture, approaches to the diagnosis, treatment and prevention of helminthiases in children and adults are discussed. It is shown that a feature of helminthiases is considered to be a wide prevalence among the child population. The variety of symptoms of helminthiases indicates the complexity of diagnosing this group of diseases and the need to use a complex of clinical and laboratory-instrumental methods. After establishing a diagnosis, patients undergo anthelmintic therapy, including dietary treatment, the administration of etiotropic, pathogenetic and symptomatic agents. Specific treatment is the basis for the therapy of most human helminthiases. Among anthelmintic drugs, albendazole is one of the most effective in both tissue and luminal forms of helminthiases.

Keywords: helminthiases, anthelmintic therapy, albendazole

For citations: Ermolenko K.D. Helminthiases in children: clinical picture, diagnosis, treatment and prevention. Farmateka. 2022;29(1):67–71. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.1.67-71

Введение

Паразитарные заболевания составляют актуальную медицинскую и социально-экономическую проблему. В последние годы отмечается увеличение частоты диагностики гельминтозов, прежде всего нематодозов (энтеробиоза и аскаридоза). На высоком уровне остается число больных токсокарозом и трихинеллезом. На фоне повышения доступности и точности методов лабораторной и инструментальной диагностики уточнена распространенность биогельминтозов — описторхоза, дифиллоботриоза, тениидозов, эхинококкозов.

Основные причины высокой заболеваемости гельминтозами: высокие темпы миграции и урбанизации, несовершенство профилактических меро-

приятий, а также увеличение численности собак в городах и их высокая инфицированность, сопровождающиеся несоблюдением правил их содержания [1].

Все эти процессы привели к тому, что на Европейском континенте каждый третий житель имел контакт с гельминтами [2]. Еще большая распространенность гельминтозов в странах Африки и Азии. Ежегодный показатель заболеваемости гельминтозами в России составляет более 118,2 случаев на 100 тыс. населения [3]. Достаточно широко и разнообразие возбудителей. Так, в Российской Федерации обнаружено около 70 видов гельминтов, паразитирующих у человека, из них более 30 имеют массовое распространение, причем наиболее распростра-

нены энтеробиоз, аскаридоз и трематодоз [4].

Заболеваемость энтеробиозом в стране составляет 87,7 случаев на 100 тыс. населения. Среди больных 90% — это дети преимущественно в возрасте от 1 года до 3 лет [5]. В структуре гельминтозов ведущее место занимают энтеробиоз (74,3%) и аскаридоз (8%) [6].

Для гельминтозов характерна зональность распространения. Пораженность в целом населения России кишечными гельминтозами составляет в среднем около 2%, при этом в южных районах страны она достигает 7–10%, в Западной Сибири и на Урале — 30–60% [7, 8].

Несмотря на то что постановлением Правительства Российской

Федерации № 715 от 01.12.2004 гельминтозы были включены в перечень заболеваний, представляющих несомненную опасность для окружающих, по-прежнему существует ряд проблем, затрудняющих практическое решение вопросов профилактики, диагностики и эффективной терапии и профилактики гельминтозов [9]. К ним можно отнести отсутствие государственной программы профилактики паразитарных болезней, отсутствие настороженности и знаний о клинике паразитозов у врачей. Одновременно с этим существует и чрезмерная тревожность при подозрении на паразитозы, усиливающаяся данными о низкой лабораторной подтверждаемости (часто при обнаружении самого паразита) и высоком риске ложноположительных результатов при исследовании. Отмечается растущее количество сообщений о формировании резистентности к противопаразитарным препаратам, соответственно, снижении эффективности лечения [10].

Гельминты используют человеческий организм как источник питания, среду обитания и размножения. Выделяя продукты своей жизнедеятельности, гельминты вызывают системные токсические поражения органов и систем человека.

Согласно многочисленным исследованиям, паразитозы способствуют более частому возникновению соматических и обострению хронических заболеваний, оказывая многоплановое воздействие на организм хозяина, в т.ч. на его иммунную систему. В некоторых публикациях изучаются взаимосвязи между астмой и паразитозами, анализируется риск развития аллергических заболеваний у инвазированных паразитами людей. Среди детей с атопическим дерматитом паразитозы выявляются в 69,1% случаев, лямблиоз из числа всех инвазий составляет 78,5% [11]. Н.П. Гороповой и соавт. (2005) показано, что паразитарная инвазия (гельминты, простейшие) может быть триггерным фактором развития иммунопатологических, воспалительных изменений в коже (острые алергодерматозы), а также фактором, поддерживающим хроническое, волнообразное течение дерматозов (атопический

дерматит, крапивница, псориаз) [12]. В ряде исследований установлено, что проведение дегельминтизации приводит к снижению бронхиальной гиперреактивности, уменьшению аллергического воспаления и проявлений аллергии [13, 14].

Гельминтозы — группа болезней, вызываемых паразитическими червями (от греч. *Helmins* — червь, гельминт), характеризующихся затяжным, длительным течением и имеющим широкий диапазон клинических проявлений.

Термин «гельминтоз» введен Гиппократом на основании описания клинической картины аскаридоза, энтеробиоза, эхинококкоза. Все возбудители гельминтозов характеризуются высокой выживаемостью, плодовитостью, четкой стадийностью развития, способностью длительного нахождения в организме человека (как в кишечнике, так и в других органах) и значительным разнообразием размеров.

Механизмы передачи возбудителя

В клиническом плане большое значение для практикующего врача имеет знание механизмов передачи гельминтозов. Возбудители гельминтозов человека отличаются сложным и разнообразным циклом развития:

Контагиозные гельминты (гименолепидоз, энтеробиоз) характеризуются выделением зрелых (гименолепидоз) или почти зрелых (энтеробиоз) яиц, непосредственно заразных для человека. Человек заражается через грязные руки и предметы обихода.

Геогельминты (аскаридоз, стронгилоидоз и др.) характеризуются прямым циклом развития без промежуточных хозяев. Роль механических переносчиков играют животные. Паразиты этой группы выделяют незрелые яйца, которые часть развития должны пройти в почве. Достигнув инвазионной (заразной) стадии, паразиты попадают в организм.

Биогельминты (клонорхоз, шистосомозы, онхоцеркоз, бругиоз, тенидозы, эхинококкоз, описторхоз, шистосомозы) должны пройти цикл развития в другом хозяине (клещи,

моллюски), и лишь после этого они окажутся в состоянии заразить здорового человека. Непосредственное заражение от больного невозможно.

Клиническая картина

Гельминтозы протекают в большинстве случаев латентно за счет компенсаторных возможностей организма хозяина. Часто диагностика затруднена ввиду того, что паразитарные заболевания имеют своеобразные, абсолютно неспецифическими маски.

К неспецифическим клиническим проявлениям гельминтозов можно отнести:

- быструю утомляемость, хроническую усталость;
- нарушения пищевого поведения, расстройства аппетита;
- повышенное слюноотделение, особенно в ночное время;
- расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (дискомфорт в животе, боли, повышенное газообразование, запоры или поносы, изменения стула и др.);
- боли в мышцах и суставах;
- аллергические реакции, бронхиальную астму;
- рецидивирующие высыпания на коже;
- анемию;
- снижение иммунной реактивности, частые бактериальные и вирусные заболевания;
- гиперактивность у детей;
- депрессию, тревожность и другие расстройства со стороны нервной системы.

Разнообразие представленных симптомов свидетельствует о сложности диагностики данной группы заболеваний и необходимости применения комплекса клинических и лабораторно-инструментальных методов.

Диагностика

Биологическим материалом для исследований на наличие гельминтов, их фрагментов, личинок и яиц служат фекалии, моча, дуоденальное содержимое, желчь, мокрота, ректальная и перианальная слизь, кровь, мышечная ткань. Чаще всего объектом исследования являются фекалии. Макроскопические методы приме-

няют для обнаружения выделенных гельминтов или их фрагментов, целью микроскопических исследований является обнаружение яиц и личинок. Яйца и личинки гельминтов, паразитирующих в печени, желчевыводящих путях, поджелудочной железе и двенадцатиперстной кишке, обнаруживают в желчи и дуоденальном содержимом. При подозрении на парагонимоз необходимо исследовать мокроту, на мочеполовой шистосомоз — мочу.

При контакте с личинками паразитов, являющихся сильным иммуногеном, происходит образование антител, которые обратимо адсорбируются на тучных клетках и базофилах. В начальной стадии инвазии гельминтами возрастает уровень эозинофилов крови и увеличивается количество специфических антител — сначала IgM, затем IgG. В связи с этим удобным экспресс-методом лабораторной диагностики всех гельминтозов является тестирование образцов сыворотки крови на наличие антител, специфичных к антигенам паразитов. Наиболее эффективным и надежным из этих методов по праву считается иммуноферментный анализ.

Лечение гельминтов

При установлении диагноза у пациентов проводится антигельминтная терапия, включающая ряд направлений:

1. Диета с ограничением острых блюд и углеводов с преобладанием белков.
2. Элиминация паразитов — противопаразитарные средства.
3. Снижение интоксикации — сорбенты.
4. Повышение иммунитета.
5. Устранение холестаза.
6. Симптоматическая терапия.

Специфическое лечение служит основой борьбы с большинством гельминтозов человека. В последние два десятилетия в практику были введены такие высокоактивные и малотоксичные противогельминтные препараты,

как альбендазол, левамизол, тиабендазол, мебендазол, албендазол, медамин, пирантел (см. таблицу).

Среди представленных препаратов одним из наиболее эффективных и при тканевых, и при просветных формах гельминтозов является албендазол.

Препарат может применяться при глистных инвазиях, таких как:

- токсокароз;
- трихинеллез;
- эхинококкоз;
- альвеококкоз;
- нейроцистицеркоз;
- стронгилоидоз (поражает желудочно-кишечный тракт, дыхательные пути, кожные покровы и ткани ЦНС);
- энтеробиоз.

Албендазол обладает широким профилем безопасности. В желудочно-кишечном тракте абсорбируется около 30% албендазола. Происходит быстрое превращение препарата в активный метаболит — албендазола сульфоксид. Албендазол тормозит поглощение глюкозы мышечными клетками личинок и взрослых форм гельминтов, чувствительных к препарату.

Албендазол истощает запасы гликогена и уменьшает образование АТФ, что приводит к иммобилизации и гибели гельминта. Систематическое действие албендазола обусловлено антигельминтной активностью албендазола сульфоксида. Биодоступность повышается в 5 раз при приеме препарата с жирной пищей.

Предварительно перед назначением антигельминтных препаратов необходимо провести санитарно-гигиенические мероприятия: тщательную влажную уборку помещения, вымыть детские игрушки, перед сном и после него выкупать ребенка, поменять ему нательное белье. В дни лечения и несколько дней после него постельное белье каждого дня проглаживается горячим утюгом.

Профилактика

Профилактика гельминтозов направлена на предупреждение болезни, обычно за счет устранения причин, вызвавших ее. Основой первичной профилактики гельминтных инвазий служит формирование и сохранение т.н. здорового образа жизни. Его определяющие составные: здоровье родителей, благополучие семьи, высокий уровень культуры, материальная обеспеченность и т.п.

Особо стоит остановиться на наличии в доме домашних животных, в первую очередь собак и кошек. Помимо того, что они могут быть заражены, эти животные нередко являются промежуточными хозяевами и, соответственно, переносчиками гельминтов. Исключительное значение имеют правильный уход за собаками и кошками, при необходимости их регулярная дегельминтизация, вакцинация. В теплый период года начиная с весны, когда дети больше времени проводят на природе, следует помнить о возможности гельминтной инвазии через почву, растительность, воду, дикорастущие плоды и ягоды. Риск подобного заражения возрастает во время туристических походов, многодневных экскурсий, пребывания в регионах, имеющих иные климато-географические особенности.

Важнейшее профилактическое мероприятие — кулинарная обработка всех пищевых продуктов. Всегда следует учитывать риск заражения гельминтами при употреблении сырокопченых либо недостаточно подвергшихся тепловому воздействию мясных и рыбных продуктов. В отношении овощей, зелени, фруктов и ягод должны быть приняты все меры предосторожности.

Вторичная профилактика заключается в установлении критического уровня зараженности населения и выявлении источника инвазии, что требует проведения специальных

Таблица Спектр активности разнообразных антигельминтных препаратов

Гельминт	Албендазол	Пирантел	Мебендазол	Левамизол
<i>A. lumbricoides</i> (Аскаридоз)	+++	+++	+++	+++
<i>T. trichiura</i> (Трихоцефалез)	++	++	++	+
<i>N. americanus</i> (Некатороз)	+++	++	++	++
<i>A. duodenale</i> (Анкилостомоз)	+++	+++	+++	+++
<i>S. stercoralis</i> (Стронгилоидоз)	++	+	+	+

Примечание. Активность препаратов: +++ - высокая, ++ - умеренная, + - низкая.

медико-санитарных и эпидемиологических мероприятий — обезвреживания источника инвазии и разрыва путей передачи возбудителя. Источник паразитарной инвазии может быть в естественных и искусственных водоемах, лесных массивах, пахотных землях.

Показания к медикаментозной профилактике гельминтозов:

- нахождение детей в закрытых детских коллективах;
- постоянный контакт с домашними животными;
- контакт с землей (проживание в сельской местности, игры в песке и тому подобное);

- частые путешествия в экзотические страны;
- увлечение охотой, рыбалкой.

Заключение

Таким образом, проблема гельминтозов актуальна в педиатрии. Гельминтозы негативно влияют на состояние здоровья детей. Особенность гельминтозов в широкой распространенности среди детского населения. Разнообразие симптомов гельминтозов свидетельствует о сложности диагностики данной группы заболеваний и необходимости применения комплекса клинических и лабораторно-инструментальных методов.

При установлении диагноза пациентам проводится антигельминтная терапия, включающая диетическую терапию, назначение этиотропных, патогенетических и симптоматических средств. Специфическое лечение служит основой борьбы с большинством гельминтозов человека. Среди антигельминтных препаратов одним из наиболее эффективных и при тканевых, и при просветных формах гельминтозов является албендазол.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аракельян Р.С. Паразитарная заболеваемость дошкольников Астраханской области. Профилактическая медицина как научно-практическая основа сохранения и укрепления здоровья населения. 2014. С. 70–4. [Arakelyan R.S. Parasitic incidence of preschool children in the Astrakhan region. Preventive medicine as a scientific and practical basis for maintaining and strengthening the health of the population, 2014. P. 70–4. (In Russ.)].
2. Шишканова Л.В., Твердохлебова Т.И., Ермакова Л.А., Думбадзе О.С. Анализ заболеваемости населения актуальными ларвальными гельминтозами на территории Российской Федерации. Теория и практика паразитарных болезней животных. 2016;17:535–38. [Shishkanova L.V., Ermakova L.A., Tverdoblebova T.I., Dumbadze O.S. Analysis of morbidity of the population with actual larval helminthiasis in the Russian Federation. Teoriya i praktika parazitarnykh boleznei zhivotnykh. 2016;17:535–38. (In Russ.)].
3. Бондарь В.И. Гельминтозы и заболеваемость детей. Terra Medica Nova. 2007;2:8–10. [Bondar V.I. Helminthiasis and morbidity in children. Terra Medica Nova. 2007;2:8–10. (In Russ.)].
4. Андреева А.О., Головченко Н.В., Журавлев А.С. Токсокароз у детей: эпидемиологические, клинические и лабораторные аспекты. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2020;4(11):670–75. [Andreeva A.O., Golovchenko N.V., Zhuravlev A.S. Toxocariasis in children: epidemiological, clinical and laboratory aspects. Russkii meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoe obozrenie. 2020;4(11):670–75. (In Russ.)].
5. Гилмуллина Ф.С. Клинико-эпидемиологические особенности, диагностика и лечение токсокароза у детей. Практическая медицина. 2019;17(8):58–61. [Gilmullina F.S. Clinical and epidemiological features, diagnosis and treatment of toxocariasis in children. Prakticheskaya meditsina. 2019;17(8):58–61. (In Russ.)].
6. Сагадеева З.И. Эпидемиологические аспекты токсокароза, энтеробиоза, аскаридоза у детей. Биология ва тиббиет муаммолари. 2020;1–1:335–35. [Sagadeeva Z.I. Epidemiological aspects of toxocariasis, enterobiasis, ascariasis in children. Biologiya va tibbiyet muammolari. 2020;1–1:335–35. (In Russ.)].
7. Чумаченко П.А., Саловарова В.П., Чумаченко И.Г. Анализ эпидемиологических особенностей заболеваемости дифиллоботриозами в Сибирском федеральном округе и Иркутской области. Acta Biomedica Scientifica. 2018;3(4):143–46. [Chumachenko P.A., Salovarova V.P., Chumachenko I.G. Analysis of epidemiological features of the incidence of diphyllobotriosis in Siberian federal district and Irkutsk region. 2018;3(4):143–146. (In Russ.)]. Doi: 10.29413/ABS.2018-3.4.20.
8. Пекло Г.Н., Степанова Т.Ф. Заболеваемость трихинеллезом в Уральском федеральном округе. Здоровье населения и среда обитания. 2020;6(327):55–62. [Peklo G.N., Stepanova T.F. The incidence of trichinosis in the Ural Federal District. Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya. 2020;6(327):55–62. (In Russ.)].
9. Колесников В.И., Оробец В.А. Современные проблемы терапии и профилактики гельминтозов. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний сельскохозяйственных животных. 2000. С. 156–59. [Kolesnikov V.I., Orobet V.A. Modern problems of therapy and prevention of helminthiasis. Diagnosis, treatment and prevention of diseases of farm animals. 2000. P. 156–59. (In Russ.)].
10. Ермоленко К.Д. Токсокароз. Трудный диагноз в практике педиатра. Медицинский алфавит. 2020;37:37–41. [Ermolenko K.D. Difficult diagnosis in pediatric practice. Meditsinskiy alfavit. 2020;37:37–41. (In Russ.)].
11. Долбин Д.А. и др. Диагностика кишечных гельминтозов у пациентов с атопической патологией. Практическая медицина. 2007;4(23):46–7. [Dolbin D.A. et al. Diagnosis of intestinal helminthiasis in patients with atopic pathology. Prakticheskaya meditsina. 2007;4(23):46–7. (In Russ.)].
12. Торопова Н.П., Лепешкова Т.С., Теплова С.Н. Распространенность и клинические особенности хейлиты у детей, больных атопическим дерматитом. Вестник дерматологии и венерологии. 2010;4:60–5. [Toropova N.P., Lepeshkova T.S., Teplova S.N. The prevalence and clinical features of cheilitis in children with atopic dermatitis. Vestnik dermatologii i venerologii. 2010;4:60–5. (In Russ.)].
13. Огородова Л.М. и др. Особенности цитокинового профиля у детей, страдающих бронхиальной астмой, в сочетании с хроническим описторхозом. Педиатрическая фармакология. 2011;8(2):32–9. [Ogorodova L.M., et al. Cytokine profile in children with asthma, combined with chronic opisthorchiasis. Pediatricheskaya farmakologiya. 2011;8(2):32–9. (In Russ.)].
14. Шикнабиев Д.А., Шикнабиева Э.Д., Абдулмеджидова Д.М.К. Аллергические заболевания: распространенность, факторы риска. Аллергопатология в стоматологии (обзор литературы). Материалы III Республиканской науч-

но-практической конференции «Проблемы экологической медицины», Махачкала, 27 ноября 2014 г. 2014. С. 122–33. [Shikhnebiev D.A., Shikhnabieva E.D., Abdulmejidova D.M.K.

Allergic diseases: prevalence, risk factors. Allergopathology in dentistry (literature review). Materials of the III Republican scientific-practical conference «Problems of environmental medicine»

Makhachkala, November 27, 2014. 2014. P. 122–33. (In Russ.).

Поступила / Received: 11.12.2021

Принята в печать / Accepted: 21.01.2022

Автор для связи: Константин Дмитриевич Ермоленко, к.м.н., науч. сотр. НИИ детских инфекций ФМБА России, научно-исследовательский отдел кишечных инфекций, Санкт-Петербург, Россия; ermolenko.kd@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1730-8576>

Corresponding author: Konstantin D. Ermolenko, Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the FMBA of Russia, Research Department of Intestinal Infections, St. Petersburg, Russia; ermolenko.kd@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1730-8576>



БИБЛИОТЕКА ВРАЧА

lib.medvestnik.ru

ПРОСТАЯ
И ПОНЯТНАЯ СТРУКТУРА

УДОБНЫЙ
АРХИВ ИЗДАНИЙ

ДОСТУП
В ЛЮБОЙ ТОЧКЕ
ЗЕМНОГО ШАРА



ПРОСТО. УДОБНО. ДОСТУПНО
ЧИТАЙТЕ КОГДА И ГДЕ ХОТИТЕ

Реклама

© А.С. Боткина, М.И. Дубровская, О.О. Хандамирован, 2022
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.1.72-78>

Инозин пранобекс в терапии вирусных дерматозов у детей

А.С. Боткина, М.И. Дубровская, О.О. Хандамирован

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Inosine pranobex in the treatment of viral dermatoses in children

A.S. Botkina, M.I. Dubrovskaya, O.O. Khandamirovan

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Многие вирусные агенты, вызывающие поражение кожи и слизистых оболочек, длительное время персистируют в организме человека, вызывая вторичную иммуносупрессию. Инозин пранобекс, обладая одновременно иммуномодулирующей и противовирусной активностью, способствуя активной элиминации вируса из организма, эффективен как в лечении, так и в профилактике различных вирусных дерматозов. Многочисленные клинические исследования, а также применение препарата более чем в 70 странах мира указывают на эффективность и безопасность инозина пранобекса для лечения пациентов с подтвержденными вирусными инфекциями.

Ключевые слова: кожа, вирус папилломы человека, противовирусные препараты, иммуномодуляторы, герпес, инозин пранобекс

Для цитирования: Боткина А.С., Дубровская М.И., Хандамирован О.О. Инозин пранобекс в терапии вирусных дерматозов у детей. Фарматека. 2022;29(1):72–78. doi: 10.18565/pharmateca.2022.1.72-78

Many viral agents causing lesions of the skin and mucous membranes persist for a long time in the human body, causing secondary immunosuppression. Inosine pranobex with simultaneously immunomodulatory and antiviral activity, contributing to the active elimination of the virus from the body, is effective both in the treatment and prevention of various viral dermatoses. Numerous clinical studies, as well as the experience of the use of the drug in more than 70 countries around the world, indicate the efficacy and safety of inosine pranobex for the treatment of patients with confirmed viral infections.

Keywords: skin, human papillomavirus, antiviral drugs, immunomodulators, herpes, inosine pranobex

For citations: Botkina A.S., Dubrovskaya M.I., Khandamirovan O.O. Inosine pranobex in the treatment of viral dermatoses in children. Farmateka. 2022;29(1):72–78. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.1.72-78

Введение

В клинической практике врача любой специальности встречаются пациенты с различными высыпаниями на коже и слизистых оболочках. Согласно статистике, каждый четвертый–пятый пациент, обращающийся за помощью к педиатру, имеет различные эфлоресценции, среди которых наиболее часто встречаются невусы, аллергические и инфекционные дерматозы.

Кожа, являясь самым крупным органом, может подвергаться воздействию различных патогенов – вирусов, бактерий, простейших, гельминтов, патогенных грибов. Под вирусными поражениями понимают дерматозы, возникшие в результате проникновения и репликации в коже и слизистых оболочках различных вирусных агентов. Вирусы, являясь внутриклеточными инфекционными агентами, использующими для своей репликации генетический и метаболический потенциал клетки, обычно обладают тропностью к тем или

иным органам и тканям, вызывая в них выраженный цитопатический эффект и иммунную дисрегуляцию. На основании этих знаний становится очевидной необходимость комплексного подхода к терапии вирусных заболеваний с одновременным применением противовирусных, иммуностропных и симптоматических средств.

Дерматозы вирусной этиологии составляют большую группу кожных болезней и встречаются довольно часто. По статистическим данным, вирусные заболевания кожи у детей составляют до 10%, у взрослых – до 4% всех дерматозов [1]. В зависимости от возбудителя различают общие вирусные заболевания, протекающие с поражением кожи, генерализованные вирусные дерматозы и локальные вирусные инфекции, протекающие только с поражением кожного покрова (табл. 1).

Из локальных заболеваний наиболее социально значимыми являются дерматозы, вызванные вирусами простого

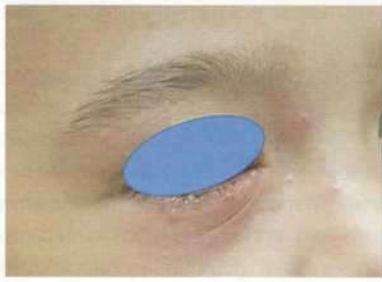
герпеса, вирусом контагиозного моллюска, а также папилломы человека.

Герпетическая инфекция

Высокая инфицированность населения герпесвирусами, их тропность к различным органам и системам, способность длительно персистировать в клетках нервной и иммунной систем, обуславливает значимость герпетической инфекции для современного здравоохранения. По статистике, до 95% населения планеты инфицированы одним или несколькими герпесвирусами, а Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии герпесвирусной инфекции в мире [2, 3].

Герпесвирусы представляют собой большое семейство дерматотропных ДНК-содержащих вирусов, которое насчитывает более 100 видов, вызывающих разнообразные болезни у человека и других млекопитающих. Клинически значимыми для человека являются только 8 антигенных серо-

Рис. 1. Офтальмогерпес (собственные данные)



типов, и все они сопровождаются различными поражениями кожи и слизистых оболочек (табл. 2).

Наиболее распространен вирус простого герпеса первого и второго типов. ВПГ-1 обычно поражает кожу лица, преимущественно вокруг естественных отверстий, красную кайму губ, слизистые оболочки полости рта и носа, а также может вызывать офтальмогерпес, герпетический энцефалит и интерстициальное поражение легких [4]. В последние годы все чаще появляются указания на возможное поражение ВПГ-1 гениталий [5]. Заболевание характеризуется внезапным возникновением сгруппированных везикул с прозрачным, а затем мутным содержимым размером 1,5–2,0 мм, расположенных на гиперемированном и отечной фоне (рис. 1). Высыпания обычно сопровождаются субъективными ощущениями в виде жжения, боли, а иногда и зуда в области пораженных участков.

ВПГ-2, или генитальный герпес, поражает слизистые оболочки генита-

Таблица 1. Вирусные инфекции, протекающие с поражением кожи

Общие вирусные заболевания, протекающие с поражением кожи	Корь Краснуха Ветряная оспа Инфекционная экзантема Внезапная экзантема (розеола) Инфекционный мононуклеоз, ЦМВ-инфекция
Генерализованные вирусные дерматозы	Розовый лишай Синдром Джанотти–Крости Латероторакальная экзантема Вирусная пузырчатка
Локальные вирусные дерматозы	Герпес простой и опоясывающий Бородавки Контагиозный моллюск Остроконечные кондиломы Узелки Милкера Волосатая лейкоплакия полости рта

Примечание. ЦМВ – цитомегаловирус.

лий и прилегающие к ним участки кожи, а также вызывает неонатальный герпес. Приблизительная распространенность и заболеваемость ВПГ-2 во всем мире составляют 11,3 и 0,5% соответственно, возраст больных варьируется от 15 до 49 лет, однако все чаще указывается на заболеваемость подростков и новорожденных детей [6]. В современном мире рецидивирующие герпетические поражения гениталий являются серьезной медицинской и социальной проблемой из-за частой манифестации и отсутствия эффективных методов терапии. Кроме того, ВПГ-1 и ВПГ-2 доказанно относятся к проонкогенным вирусам, способным в будущем спровоцировать развитие таких неопластических состояний, как нейробластома, назофарингеальная карцинома, различные виды карцином гениталий.

Особую роль ВПГ 1-го и 2-го типов играют у пациентов с различными

хроническими дерматозами, вызывая потенциально опасное для жизни заболевание герпетиформную экзему Капоши (син.: острый вакциноформный пустулез Юлиусберга). Заболевание обычно начинается остро, с резкого ухудшения общего состояния, появления фебрильной или пиретической лихорадки, плохо поддающейся воздействию антипиретических средств, интоксикации. Через несколько дней на коже лица, преимущественно в области лба, щек, ушных раковин и заушных областей, волосистой части головы, шее, а также тыле кистей и стоп появляются вначале гиперемия и отек кожи, а затем через 6–12 часов обильные, сгруппированно расположенные папуло-везикулы, везикулы с серозным, серозно-геморрагическим содержимым, пустулы куполообразной формы с пупкообразным западением в центре

Таблица 2. Поражение кожи и слизистых оболочек герпесвирусами

Типы вирусов герпеса	Первичное инфицирование	Реактивация
Герпес 1-го типа (ВПГ-1)	Поражение кожи лица, слизистой оболочки полости носа и рта, кератоконъюнктивит, герпетиформная экзема Капоши	Рецидивирующее поражение кожи лица, слизистой оболочки полости носа и рта, кератоконъюнктивит, многоформная эритема
Герпес 2-го типа (ВПГ-2)	Поражение гениталий Редко – герпетиформная экзема Капоши	Рецидивирующее поражение гениталий
Герпес 3-го типа (ВПГ-3)	Ветряная оспа	Опоясывающий герпес, диссеминированная ветряная оспа при иммунодефиците
Герпес 4-го типа (ВГЧ-4, вирус Эпштейна–Барр)	Взаимодействие с лекарствами – ампициллиновая сыпь	Синдром Джанотти–Крости
Герпес 5-го типа (ВГЧ-5, ЦМВ)	Редко – синдром Джанотти–Крости	
Герпес 6 типа (ВГЧ-6)	Внезапная экзантема (розеола детская)	Розовый лишай Жибера, многоформная эритема, линейный лишай
Герпес 7 типа (ВГЧ-7)	Внезапная экзантема (розеола детская)	Розовый лишай, многоформная эритема, линейный лишай
Герпес 8 типа (ВГЧ-8)	Саркома Капоши	Саркома Капоши

Примечание. ВПГ – вирус простого герпеса, ВГЧ – вирус герпеса человека, ЦМВ – цитомегаловирус.

Рис. 2. Герпетическая экзема (собственные данные)



Рис. 3. Опоясывающий герпес (собственные данные)



и ярким воспалительным венчиком по периферии (рис. 2).

В процессе эволюции полостные элементы вскрываются, обнажая обширные эрозивные поверхности, на поверхности которых быстро образуются геморрагические корки. При неосложненном течении заболевания через 6–7 дней геморрагические корки отпадают, оставляя после себя тонкую поверхностную атрофию, реже полициклические грубые рубцы. Важным диагностическим моментом является то, что при появлении типичных для герпетической экземы везикуло-

пустулезных высыпаний клиническая картина предшествующего хронического дерматоза ослабевает или исчезает полностью, а в период разрешения герпетических высыпаний на первый план вновь выступают клинические проявления хронического, чаще всего atopического дерматита.

ВГЧ-3 вызывает два типа поражения кожи: при первичном инфицировании – ветряную оспу, при реактивации вируса – опоясывающий герпес (син.: лишай опоясывающий). Клиническая картина опоясывающего герпеса полиморфна. Обычно после короткого продромального периода, сопровождающегося общим недомоганием, субфебрильной лихорадкой, развитием односторонней невралгии, в зоне которой впоследствии развивается основная дерматологическая картина. На гиперемизированной и отечной коже возникают немногочисленные сгруппированные папулы, которые в течение нескольких часов трансформируются в везикулы размером 0,2–0,5 мм с серозным, а впоследствии мутным содержимым. Через 3–4 дня полостные элементы подсыхают, покрываются корочками, которые впоследствии отпадают, оставляя после себя гипопигментированные участки кожи. Высыпания при опоясывающем герпесе не имеют типичной локализации, однако наиболее часто процесс локализуется по ходу межреберных нервов, тройничного нерва, на конечностях (рис. 3).

Все вирусы семейства герпеса, обладая способностью длительно персистировать и реплицироваться в клетках иммунной системы, приводят к их гибели,

вызывая вторичную Т-клеточную иммуносупрессию, снижение функциональной активности естественных киллеров и нейтрофильных макрофагов, уменьшение продукции эндогенных интерферонов, что в свою очередь способствует рецидивам заболевания и вторичным бактериальным осложнениям [7–9]. Знание патогенеза герпесвирусных инфекций необходимо учитывать при выборе тактики терапии пациентов с рецидивирующим течением заболевания [10]. Несмотря на множество лекарственных препаратов, применяемых в лечении герпесвирусов, инфекция ВГЧ остается трудноконтролируемой, т.к. особенности генотипа возбудителя, молекулярная мимикрия и выраженная иммуносупрессия не позволяют полностью элиминировать возбудителя [11].

Вирус папилломы человека

Как и герпесвирусы, большую социальную значимость имеет инфекция, вызванная ВПЧ, относящаяся к ДНК-содержащим вирусам. По существующей статистике, ВПЧ инфицированы более 80% населения планеты, достигших половой зрелости [12, 13]. Также в последние годы отмечается устойчивая тенденция у росту инфицированности ВПЧ детей и подростков [14, 15]. На сегодняшний день известно более 200 генотипов ВПЧ, которые вызывают большой спектр заболеваний кожи и слизистой оболочки верхних дыхательных путей, урогенитального тракта, реже – полости рта и конъюнктивы (табл. 3).

Высока роль ВПЧ в развитии различных онкологических заболеваний, что привело к признанию Международным агентством по исследованию рака ВПЧ этиологическим агентом ряда онкологических заболеваний, таких как рак шейки матки, вульвы, влагалища, анального канала, пениса, головы и шеи [16]. По способности вызывать трансформацию клеток эпителия выделяют генотипы с высоким и низким канцерогенным риском (табл. 4).

Основной путь инфицирования ВПЧ контактный, в т.ч. половой. По статистике, каждый человек, живущий половой жизнью, инфицирован ВПЧ,

Таблица 3. ВПЧ, ассоциированные с поражениями кожи и слизистых оболочек

Тип ВПЧ	Поражение кожи/слизистых оболочек
1, 2, 4	Подошвенные бородавки
2, 4, 26, 27, 29, 57	Обычные бородавки
3, 10, 28, 49	Плоские бородавки
7	Бородавки Бютчера
5, 8, 9, 10, 12, 15, 19, 36	Бородавчатая эпидермодисплазия
37, 38	Небородавчатые кожные поражения
6, 11, 42–44, 54	Остроконечные кондиломы
6, 11, 16, 18, 30, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 43, 51, 52, 55, 56, 57–59, 61, 64, 67–70	Некондиломатозные поражения
16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 70	Карцинома
6, 11, 30	Папиллома гортани
2, 6, 11, 16, 18, 3	Карцинома шеи, языка

Рис. 4. Вульгарные бородавки (собственные данные)



причем заражение может произойти даже при однократном половом контакте из-за чрезвычайно высокой контагиозности вируса. Также не исключено инфицирование ВПЧ бытовым путем через предметы домашнего обихода, одежду, аутоиннокуляцию. Отмечаются семейные случаи заболевания бородавками, а также вспышки в детских коллективах. Клиническими проявлениями ВПЧ у детей наиболее часто являются различные варианты бородавок (вульгарные, подошвенные, ладонные и др.), папилломы кожи и слизистых оболочек, а также остроконечные кондиломы (аногенитальные бородавки).

Наиболее часто в детской популяции встречаются обычные, или вульгарные, бородавки, локализующиеся на открытых участках тела, которые легче подвергаются травматизации. Обычно в акральных участках конечностей возникает одиночные или множественные полушаровидные гиперкератотические папулы телесного цвета, возвышающиеся над окружающей кожей, размером от 1–2 до 8–10 мм (рис. 4).

При пальпации образования плотные, обычно безболезненные. При длительном существовании частой травматизации возможны кровоточивость, развитие вторичного инфицирования, в особо тяжелых случаях – карциномы.

Значительно реже вирусные папилломы могут располагаться на слизистых оболочках полости рта и носа, глотки, гортани, мочевыводящих путей, а также на коже периорбитальной области, области крупных складок. Клинически они представляют собой одиночные или множественные сосочковидные разрастания различных размеров на тонкой, реже на широкой ножке. Цвет элементов

Рис. 5. Вирусные папилломы языка (собственные данные)



варьируется в большом диапазоне – от телесного до коричневого на коже, розового и красноватого на слизистых оболочках. Пальпаторно образования мягкой консистенции, безболезненны, при травматизации легко кровоточат (рис. 5, 6).

При длительном существовании, травматизации и несвоевременном лечении вирусные папилломы могут трансформироваться в эпителиальный рак кожи. Также при интранатальном инфицировании возможно развитие папилломатоза гортани. В патогенезе ВПЧ большую роль играет вирусная индукция клеточного иммунитета, угнетение синтеза интерферона, что способствует длительной персистенции вируса и рецидивам заболевания.

Контагиозный моллюск

Среди детской популяции также широкое распространение имеет контагиозный моллюск (син.: эпителиальный моллюск, бородавчатый моллюск, заразная эпителиома), который является доброкачественным вирусным заболеванием. Возбудителем заболевания является вирус контагиозного моллюска (MCV – *molluscum contagiosum virus*), относящийся к неклассифицированным типам вирусов группы оспы с промежуточными свойствами между группами ортопокс и парапокс.

Инкубационный период заболевания длится от 2 недель до 6 месяцев. Затем обычно на неизменной коже появляются полушаровидные папулы перламутрового цвета с характерным

Рис. 7. Контагиозный моллюск (собственные данные)



пупковидным вдавлением в центре. Папулы имеют тенденцию к периферическому росту, поэтому размеры отдельных элементов могут достигать 0,5–1,0 см (рис. 7).

При нормально функционирующей иммунной системе самоэлиминация вируса наступает через 9–12 месяцев после инфицирования, однако у пациентов с хроническими дерматозами, тяжелой соматической патологией, наличием первичного или вторичного иммунодефицитного состояния заболевание может приобретать длительное непрерывное течение. Кроме того, у пациентов с первичным и вторичным иммунодефицитом, саркоидозом, а также при длительном применении топических и системных глюкокортикоидов наступает быстрая диссеминация процесса.

Лечение

Лечение вирусных дерматозов у детей представляет определенные трудности, что обусловлено возрастными ограничениями к применению ряда лекарственных средств, наличием противопоказаний и возможными побочными эффектами на применение препаратов. Традиционные методы лечения контагиозного моллюска и ВПЧ-ассоциированных заболеваний включают механическую или хирургическую деструкцию элементов с помощью крио-, электро- или лазерных методик, местное применение лекарственных средств, вызывающих цитолит пораженных клеток.

Таблица 4. Канцерогенный риск различных генотипов ВПЧ

Высокий риск	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Низкий риск	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81

Рис. 8. Диссеминированные контагиозные моллюски у ребенка с atopическим дерматитом до и после терапии препаратом инозин пранобекс (собственные данные)



В терапии заболеваний, вызванных ВПГ-1, -2, применяют местные препараты с противовирусной активностью. Однако традиционные методы лечения большинства вирусных дерматозов направлены лишь на ликвидацию клинических проявлений, но не останавливают репликацию вируса и, соответственно, не обеспечивают его эрадикацию из организма [17]. В этих случаях приходится прибегать к применению системных препаратов, обладающих противовирусной активностью. Поскольку длительная персистенция вируса приводит к дисбалансу иммунной системы и развитию вторичной иммуносупрессии, для повышения эффективности лечения к стандартным средствам добавляют иммуномодулирующие препараты. В отличие от противовирусных средств, напрямую влияющих на жизненно важные функции вируса, иммуномодулирующие препараты, неспецифически усиливающие ответную реакцию организма хозяина на внедрение вирусного агента, могут быть эффективной терапевтической стратегией в борьбе

с широким спектром вирусных заболеваний [18]. Особенно актуально это становится для пациентов, имеющих фоновые заболевания, что уменьшает общую сопротивляемость организма и приводит к непрерывно рецидивирующему течению дерматоза (табл. 5).

Достойное место среди лекарственных препаратов, применяемых в лечении хронических вирусных дерматозов, занимает инозин пранобекс, обладающий одновременно иммуномодулирующими и противовирусными свойствами [19, 20]. Инозин пранобекс (Изопринозин) представляет собой синтетическое соединение парааминобензоата N-N-диметиламино-2-пропанола с инозином, впервые внедренный в клиническую практику в 1971 г. В настоящее время препарат применяется более чем в 70 странах мира для лечения вирусных заболеваний, вызванных ВГЧ 1-го, 2-го, 3-го, 4-го и 5-го типов, включая подострый склерозирующий панэнцефалит (SSPE – Subacute sclerosing panencephalitis), ВПЧ, вирусом контагиозного моллюска, острыми респираторными вирусами, вирусом иммунодефицита человека [21, 22]. Многие клинические исследования показали, что инозин пранобекс влияет как на гуморальное, так и на клеточное звенья иммунной системы, усиливая иммунные ответы хозяина.

Основное влияние на иммунную систему обусловлены рядом механизмов:

- повышением уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкин-2 – ИЛ-2, интерферон- γ – ИФН- γ), снижением образования ИЛ-4 и ИЛ-10 [23, 24];
- ускорением созревания и дифференцировки Т-лимфоцитов [25, 26];
- увеличением популяции естественных киллеров и повышением их функциональной активности [27];

- потенцированием хемотаксиса нейтрофилов, моноцитов и макрофагов;
- стимулированием дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки, увеличением синтеза антител, что в итоге приводит к активации гуморального иммунного звена иммунной системы

Также препарат обладает противовирусной активностью, которая считается вторичной по отношению к иммунопотенциации. Механизм противовирусного действия инозина пранобекса обусловлен подавлением вирусной РНК и последующим угнетением репликации вируса, а также усилением синтеза мРНК лимфоцитов [28]. Также в ряде клинических исследований доказана возможность инозина пранобекса потенцировать действие ряда противовирусных препаратов, таких как интерферон, Ацикловир. Таким образом, наличие у инозина пранобекса одновременно иммуномодулирующего и противовирусного эффектов позволяет, с одной стороны, уменьшить дозу противовирусного препарата, что значительно снижает лекарственную нагрузку и предотвращает лекарственно обусловленные побочные эффекты, с другой стороны, позволяет сократить продолжительность острого периода заболевания и ускорить выздоровление.

Препарат обычно хорошо переносится, обладает высоким профилем безопасности и не имеет серьезных побочных эффектов [29]. При длительном применении в больших дозах возможно возникновение проходящей диспепсии и незначительное повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и моче из-за метаболизма инозина. В многочисленных исследованиях было доказано отсутствие у инозина пранобекса цитотоксического, генотоксиче-

Таблица 5. Лекарственные средства, применяемые в терапии вирусных дерматозов

Тип лекарственного средства	Препараты
Аналоги нуклеозидов	Ацикловир, валацикловир, фамцикловир, ганцикловир, Вальганцикловир
Аналоги пирозифосфатов	Видарабин, рибавирин, цидофовир, фоскарнет
Интерфероны	α -, β - и γ -интерфероны
Индукторы интерферонов	Инозин пранобекс (Изопринозин), тилорон (Амиксин), глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид), интерферон α -2b (Виферон, Кипферон), Кагоцел, меглюмина акридонацетат (Циклоферон), Анаферон
Иммуноглобулины	Интрафект, иммуноглобулин человека нормальный (Интраглобин, Октагам, Имбиглобулин, Пентаглобин), Неоцитотект
Вакцины	Витагерпвак, Гардасил, Церварикс

Таблица 6. Принципы назначения инозина пранобекса

Период болезни	Суточная дозировка	Кратность приема	Длительность курса
Острый – основной курс	50 мг/кг/сут (в тяжелых случаях 100)	3–4 раза в сутки	5–10 дней
Остаточная вирусемия – поддерживающий	50 мг/кг/сут	2 раза в сутки	14–28 дней
Противорецидивный	50 мг/кг/сут	3–4 раза в сутки	Три курса лечения по 10 дней С интервалом 10 дней

ского и мутагенного эффектов [30, 31]. Инозин пранобекс разрешен к применению у детей с возраста 3 лет при массе тела 15 кг и более (рис. 8).

Обычно препарат назначается перорально из расчета 50–100 мг/кг массы тела в сутки в 3–4 приема с интервалом между введением 6–8 часов [32]. Длительность курса лечения и число курсов зависят от остроты процесса (табл. 6).

До недавнего времени на рынке была представлена единственная лекарственная форма инозина пранобекса в виде таблеток, что усложняло применение у детей раннего детского возраста. Однако в последнее время на отечественном рынке появилась лекарственная форма в виде сиропа, что упрощает режим дозирования инозина пранобекса в педиатрической

аудитории. Кроме того, сироп, обладая хорошими органолептическими свойствами, уменьшает стрессовую нагрузку, связанную с необходимостью приема лекарственного средства, что также немаловажно для детей.

Заключение

Вопросы терапии вирусных поражений кожи у детей до настоящего времени остаются дискуссионными. Большая часть противовирусных препаратов, обладая узкой терапевтической активностью, имеют много побочных эффектов, ограничивающих их применение в педиатрической практике. Благодаря плеiotропному действию, выраженному иммуномодулирующему влиянию на иммунную систему человека инозин пранобекс может на ранней стадии лечения изме-

нить течение заболевания. Почти за 50 лет, прошедших с момента первого применения, инозин пранобекс доказал свою эффективность при лечении инфекции, вызванной вирусами герпеса, ВПЧ, ВИЧ-инфекции, гепатитах, а в последнее время появились обнадеживающие результаты применения его при новой коронавирусной инфекции COVID-19 [33, 34]. Применение лекарственных препаратов с множественным механизмом воздействия, обеспечивает сокращение сроков заболевания и снижает риск осложнений, что подтверждено в ряде клинических исследований [35, 36].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Исаков В.А., Архипов Г.С., Исаков Д.В. Патогенез и клинические особенности респираторных инфекций у часто болеющих пациентов. Материалы конференции. Великий Новгород, 2014. С. 92–100. [Isakov V.A., Arkhipov G.S., Isakov D.V. Pathogenesis and clinical features of respiratory infections in frequently ill patients. Conference materials. Veliky Novgorod, 2014. P. 92–100. (In Russ.).]
- Кускова Т.К., Белова Е.Г. Семейство герпесвирусов на современном этапе. Лечащий врач. 2004;5:64–9. [Kuskova T.K., Belova E.G. The family of herpes viruses at the present stage. Lechashchii vrach. 2004;5:64–9. (In Russ.).]
- World Health Organization. (WHO) (2004). Adolescent friendly health services: An agenda for change. Protecting young people from HIV and AIDS: The role of health services. Geneva: WHO. URL: <http://www.who.int/whosis/whostat/2004/en/>
- Игнатовский А.В. Герпетическая инфекция: диагностика, лечение. Врач. 2012;5:39–43. [Ignatovskiy A.V. Herpetic infection: diagnosis, treatment. Vrach. 2012;5:39–43. (In Russ.).]
- Looker K.J., Magaret A.S., May M.T., et al. Global and regional estimates of prevalent and incident Herpes simplex virus type 1 infections in 2012. PLoS One 2015;10(10):e0140765. Doi: 10.1371/journal.pone.0140765.
- Pinninti S.G., Kimberlin D.W. Neonatal herpes simplex virus infections. Semin Perinatol. 2018;42(3):168–75. Doi: 10.1053/j.semper.2018.02.004.
- Осидак Л.В., Дриневский В.П., Цыбалова Л.М. и др. Острые респираторные инфекции у детей и подростков: практическое руководство для врачей. СПб., 2010. [Osidak L.V., Drinevsky V.P., Tsybalova L.M. Acute respiratory infections in children and adolescents: a practical guide for doctors. SPb., 2010. (In Russ.).]
- Федотов В.П., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Очерки по иммунокоррекции в дерматовенерологии. СПб., 2005. [Fedotov V.P., Rybalkin S.B., Romantsov M.G. Essays on immunocorrection in dermatovenereology. SPb., 2005. (In Russ.).]
- Xianzhi Jiang, Aziz Alami, Chentoufi, Chihui Hsiang, et al. The herpes simplex virus type 1 latency associated transcript (LAT) can protect neuronal derived C1300 and Neuro2A cells from Granzyme B induced apoptosis and CD8 T-cell killing. J Virol. 2010;85:2325–32. Doi: 10.1128/JVI.01791-10.
- Самгин М.А., Халдин А.А. Простой герпес (дерматологические аспекты). М., 2002, 160 с. [Samgin M.A., Khaldin A.A. Herpes simplex (dermatological aspects). M., 2002, 160 p. (In Russ.).]
- Львов Н.Д. Герпесвирусы человека – системная, интегративная, лимфопролиферативная иммуноонкопатология. Русский медицинский журнал. 2012;22:1133–8. [Lvov N.D. Human herpesviruses – systemic, integrative, lymphoproliferative immunooncopathology. Russkii meditsinskiy zhurnal. 2012;22:1133–38. (In Russ.).]
- Bosch F.X., Broker T.R., Forman D., et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. Vaccine. 2013;31(Suppl. 7):H1–31. Doi: 10.1016/j.vaccine.2013.10.003.
- Park I.U., Intracaso C., Dunne E.F. Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Clin Infect Dis. 2015;61(Suppl. 8):849–55. Doi: 10.1093/cid/civ813.
- Dobson S., Deeks S., Money D. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on human papillomavirus vaccine: An advisory committee statement (ACS). Can Commun Dis Rep.

- 2007;33(ACS-2):1–31. PMID: 17520773.
15. Moore R.A., Fornika D.J., Moravan V., et al. HPV type distribution in North America – a population-based study of 5000 British Columbia women. 23rd International Papillomavirus Conference & Clinical Workshop. Prague, September 1 to 7, 2006.
 16. Ракматулина М.Р., Китцак В.Я., Большенко Н.В. Современные методы профилактики развития онкологических заболеваний шейки матки у больных папилломавирусной инфекцией. Вестник дерматологии и венерологии. 2013;6:40–9. [Rakhmatulina M.R., Kitsak V.Ya., Bolshenko N.V. Modern methods of preventing the development of cancer of the cervix in patients with papillomavirus infection. Vestnik dermatologii i venerologii. 2013;6:40–9. (In Russ.).]
 17. Кубанов А.А. Современные подходы к лечению папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек. Вестник дерматологии и венерологии. 2005;4:8–12. [Kubanov A.A. Modern approaches to the treatment of human papillomavirus infection of the skin and mucous membranes. Vestnik dermatologii i venerologii. 2005;4:8–12. (In Russ.).]
 18. Tay S.K. Efficacy of inosine pranobex oral therapy in subclinical human papillomavirus infection of the vulva: a randomized double-blinded placebo controlled study. Int J STD AIDS. 1996;7(4):276–80. doi: 10.1258/0956462961917960.
 19. Beran J., Špajdel M., Katzerová V., et al. Inosine Pranobex Significantly decreased the case-fatality rate among PCR positive elderly with SARS-CoV-2 at three nursing homes in the Czech Republic. Pathogens. 2020;9(12):1055. Doi: 10.3390/pathogens9121055.
 20. Bartovská Z., Andrlé F., Beran O., Data from the first wave of Covid-19 from the Central Military Hospital, Prague, Czech Republic. Epidemiol Mikrobiol Imunol. 2020;69(4):164–71.
 21. Sliva J., Pantzartz C.N., Votava M. Inosine Pranobex: a key player in the game against a wide range of viral infections and non-infectious diseases. Adv Ther. 2019;36:1878–905. Doi: 10.1007/s12325-019-00995-6.
 22. You Y, Wang L, Li Y, et al. Multicenter randomized study of inosine pranobex versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients. J Dermatol. 2015;42:596–601. Doi: 10.1111/1346-8138.12845.
 23. Lasek W, Janyst M, Wolny R, et al. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. Acta Pharm. 2015;65(2):171–80. Doi: 10.1515/acph-2015-0015.
 24. Petrova M, Jelev D, Ivanova A, Krastev Z. Isoprinosine Affects Serum Cytokine Levels in Healthy Adults. J Interf Cytokine Res. 2010;30:223–28. Doi: 10.1089/jir.2009.0057.
 25. Milano S, Dieli M, Millott S, et al. Effect of isoprinosine on IL-2, IFN- gamma and IL-4 production in vivo and in vitro. Int J Immunopharmacol. 1991;13:1013–1018. Doi: 10.1016/0192-0561(91)90055-c.
 26. Beran J, Šalapová E, Špajdel M, Isoprinosine Study (EWO ISO-2014/1) Team. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study. BMC Infect Dis. 2016;16(1):648. Doi: 10.1186/s12879-016-1965-5.
 27. Ahmed R.S., Newman A.S., O'Daly J., et al. Inosine acedoben dimepranol promotes an early and sustained increase in the natural killer cell component of circulating lymphocytes: a clinical trial supporting anti-viral indications. Int Immunopharmacol. 2017;42:108–14. Doi: 10.1016/j.intimp.2016.11.023.
 28. Linhares R.E.C., Wigg M.D., Lagrota M.H.C., Nozawa C.M. The in vitro anti-viral activity of isoprinosine on simian rotavirus (SA-11) Braz J Med Biol Res. 1989;22:1095–103.
 29. You Y, Wang L, Li Y, et al. Multicenter randomized study of inosine pranobex versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients. J Dermatol. 2015;42(6):596–601. Doi: 10.1111/1346-8138.12845.
 30. Majewska A., Lasek W., Janyst M., Mlynarczyk G. In vitro inhibition of HHV-1 replication by inosine pranobex and interferon-α. Acta Pol Pharm. 2016;73(3):637–44.
 31. Tobolska S., Terpilowska S., Jaroszewski J., Siwicki A.K. Genotoxicity and mutagenicity of inosine pranobex. J Vet Res. 2018;62(2):207–13. Doi: 10.2478/jvetres-2018-0030.
 32. Исаков В.А., Исаков Д.В., Стуколкина Н.Е. Возможности терапии респираторных инфекций у часто болеющих пациентов. Клиническая фармакология и терапия. 2018;27(2):14–21. [Isakov V.A., Isakov D.V., Stukolkina N.E. Possibilities for the treatment of respiratory infections in frequently ill patients. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2018;27(2):14–21. (In Russ.).]
 33. Janičková O., Ančičová L., Briestenská K., Mistríkova J. The effect of Isoprinosine treatment on persistent infection of Balb/c mice infected with murine gammaherpesvirus 68. Acta Virol. 2017;61(1):32–8. Doi: 10.4149/av_2017_01_32.
 34. Kumar R., Gupta N., Kodan R, et al. Battling COVID-19: Using old weapons for a new enemy. Trop Dis Travel Med Vaccines. 2020;6:1–10. Doi: 10.1186/s40794-020-00107-1.
 35. Караулов А.В. Иммуномодуляторы в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей. Фарматека. 2012;1:10–3. [Karaulov A.V. Immunomodulators in the prevention and treatment of respiratory infections in children. Farmateka. 2012;1:10–3. (In Russ.).]
 36. Савенкова М.С., Балакирева Г.М., Румянцева И.Г. Показания и опыт применения инозина пранобекса в педиатрической практике. Consilium Medicum (Педиатрия). 2017;4:52–5. [Savenkova M.S., Balakireva G.M., Rumyantseva I.G. Indications and experience of using inosine pranobex in pediatric practice. Consilium Medicum (Pediatriya). 2017;4:52–5. (In Russ.).]

Получила / Received: 11.12.2021

Принята в печать / Accepted: 18.01.2021

Автор для связи: Александра Сергеевна Боткина, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; botkina@gmail.com

Corresponding author: Aleksandra S. Botkina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Hospital Pediatrics n.a. Acad. V.A. Tabolin, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Russia; botkina@gmail.com

ORCID:

А.С. Боткина, <https://orcid.org/0000-0001-6890-2041>

М.И. Дубровская, <https://orcid.org/0000-0002-3487-2451>

О.О. Халдамова, <https://orcid.org/0000-0003-1139-1142>

© Коллектив авторов, 2022
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.1.79-84>

Многообразие эффектов амброксола в терапии острых респираторных инфекций у детей

Н.А. Геппе, М.Д. Шахназарова, С.И. Шаталина, И.М. Фарбер, О.Г. Суховьева, М.И. Митькина
 Кафедра детских болезней КИДЗ им. Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

The variety of effects of ambroxol in the treatment of acute respiratory infections in children

N.A. Geppe, M.D. Shakhnazarova, S.I. Shatalina, I.M. Farber, O.G. Sukhovyeva, M.I. Mitkina
 Department of Children's Diseases, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia

В статье рассмотрены основные, а также малоизученные эффекты амброксола — мукоактивного препарата, широко используемого в качестве мукокинетики и секретолитика. Приведены современные данные о фармакокинетике, патогенетических механизмах воздействия, эффективности и безопасности использования амброксола у детей при острых респираторных заболеваниях. Длительный опыт его применения свидетельствует о наличии у него уникальных свойств, активно влияющих на базовые механизмы кашля, физиологическую продукцию и транспорт бронхиального секрета, активность сурфактантной системы.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, мукоактивные средства, амброксол

Для цитирования: Геппе Н.А., Шахназарова М.Д., Шаталина С.И., Фарбер И.М., Суховьева О.Г., Митькина М.И. Многообразие эффектов амброксола в терапии острых респираторных инфекций у детей. Фарматека. 2022;29(1):79–84. doi: 10.18565/pharmateca.2022.1.79-84

The article discusses the main, as well as little-studied effects of ambroxol, a mucoactive drug widely used as a mucokinetic and mucolytic. Modern data on pharmacokinetics, pathogenetic mechanisms of action, efficacy and safety of ambroxol use in children with acute respiratory diseases are presented. Long-term experience of using ambroxol indicates that it has unique properties that actively influence the basic mechanisms of coughing, physiological production and transport of bronchial secretions, and the activity of the surfactant system.

Keywords: acute respiratory infections, mucoactive agents, ambroxol

For citations: Geppe N.A., Shakhnazarova M.D., Shatalina S.I., Farber I.M., Sukhovyeva O.G., Mitkina M.I. The variety of effects of ambroxol in the treatment of acute respiratory infections in children. Farmateka. 2022;29(1):79–84. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.1.79-84

Введение

Острые инфекции дыхательных путей остаются самой частой патологией детского возраста. В структуре педиатрической заболеваемости более 60% составляют болезни органов дыхания, прежде всего острые инфекции дыхательных путей [1]. Этиология острых респираторных заболеваний (ОРЗ) чрезвычайно разнообразна, но в подавляющем большинстве случаев представлена респираторными вирусами, тропными к слизистой оболочке дыхательных путей [2]. По данным международных центров слежения, наиболее актуальными возбудителями ОРЗ у детей являются рино-, адено-, коронавирусы, вирус парагриппа, респираторно-синциальный вирус. У 30% детей вирусные инфекции могут вызывать развитие бронхообструктивного синдрома, особенно у детей от 1 до 3 лет; в половине случаев эпизоды бронхиальной обструкции повторяются в течение года

[3]. Вызывая дисфункцию пресинаптических М₂-холинорецепторов, инфекции, вызванные соответствующими вирусами, приводит к выпадению холинэргической ауторегуляции по принципу обратной отрицательной связи. Холинэргическая стимуляция приводит к повышению тонуса гладкомышечных клеток, повышению продукции секрета бокаловидными клетками, что приводит к развитию гиперчувствительности бронхов [4]. У пациентов, страдающих бронхиальной астмой, ОРЗ могут провоцировать обострение заболевания. Бактериальные инфекции дыхательных путей встречаются значительно реже, нередко бактериальные агенты могут выступать в роли копатогена или вызывать развитие осложнений, например внебольничной пневмонии. По данным Роспотребнадзора, частота внебольничной пневмонии у детей почти в 2 раза превышает заболеваемость населения в целом и коррелирует с сезонным повы-

шением уровня острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). До трети случаев внебольничной пневмонии вызваны смешанной вирусно-бактериальной инфекцией [5].

Ключевыми бактериальными возбудителями инфекций респираторной системы являются пневмококк, гемофильная палочка, β-гемолитический стрептококк группы А), атипичные бактерии (*Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*) [6].

Кашель как симптом ОРЗ у детей

Кашель — один из наиболее частых симптомов ОРЗ, по поводу которого обращаются за амбулаторной медицинской помощью. Острый кашель, вызванный инфекциями дыхательных путей, — самая распространенная патология детского возраста. На его долю приходится более 50% новых обращений пациентов в систему первичной медико-санитарной помощи,

кашель служит основным поводом для консультаций в фармацевтической практике [7]. Острым и подострым (затяжным острым) считают кашель длительностью до 8 недель, свыше этого периода кашель расценивают как хронический [8]. Европейское респираторное сообщество предлагает рассматривать кашель длительностью более 4 недель у детей до 14 лет как хронический [9]. Такой подход аргументирован тем, что у 50% детей с ОРЗ кашель регрессирует спонтанно или в результате терапии к 10-му дню болезни [10], а продолжительный кашель может быть симптомом основного заболевания (инородное тело, бронхиальная астма, бронхоэктазия, туберкулез, коклюш и др.), требующего тщательного обследования ребенка. Кашель, как правило, появляется на 2-й или 3-й день заболевания и доставляет ребенку выраженный дискомфорт, нарушает сон, вызывает тревогу у родителей и влияет на качество жизни детей [11–13].

Основной причиной патологического кашля при острых инфекциях дыхательных путей является нарушение мукоцилиарного клиренса в результате изменения продукции и реологических свойств мокроты вследствие инфекционного процесса, что предрасполагает к формированию гиперреактивности бронхов [14]. Образование бронхиального секрета – одна из обязательных составляющих нормального функционирования бронхиального дерева [15]. Трахеобронхиальная слизь в обычных условиях обладает бактерицидным действием, обеспечиваемым секреторными иммуноглобулинами и неспецифическими факторами защиты (лизоцим, трансферрин, интерфероны, опсонины и др.). Слизистая оболочка дыхательной системы имеет собственный резидентный микробиом (*Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroides*), обеспечивающий колонизационную резистентность: способность защищать экосистему слизистых оболочек от патогенных микроорганизмов. Колонизационная резистентность выступает как неотъемлемая часть мукозального иммунитета, определяющего течение инфекционного процесса, выраженность клинических

и лабораторных проявлений, исход заболевания [16]. Воспаление органов дыхания при ОРВИ сопровождается компенсаторной дискринией (увеличением бронхиальной секреции). Изменяется и состав трахеобронхиального секрета: увеличение содержания гликопротеинов наряду со снижением уровня сиаломуцинов приводит к уменьшению водного компонента мокроты и повышению ее вязкости, нарушению соотношения слоев геля/золь, что затрудняет работу мерцательного эпителия [14]. Нарушение дренажной функции бронхиального дерева может приводить не только к вентиляционным нарушениям, оксидативному стрессу, но и к снижению местной иммунологической защиты дыхательных путей с высоким риском развития затяжного течения воспалительного процесса и даже его хронизации.

Острый воспалительный процесс вызывает грубые морфологические изменения слизистой оболочки и нарушение транспортной функции цилиарного эпителия. Отмечаются разрушение и слущивание эпителиальных клеток, ультраструктурные изменения реснитчатых клеток и самих ресничек, нарушение двигательной активности мерцательного эпителия, что приводит к нарушению функции мукоцилиарной системы. Так, уже через несколько часов после начала острого вирусного ринита отмечается резкое угнетение или прекращение биения ресничек мерцательного эпителия. В этих условиях микроорганизмы, оседающие на слизистой оболочке, задерживаются на ее поверхности, инфицируют клетки и способствуют усугублению воспаления. Эти нарушения локальны, носят вторичный характер (в отличие от первичной цилиарной дискинезии) и обратимы. Восстановление мукоцилиарной системы происходит в среднем через 3–6 недель после перенесенной ОРВИ [17].

Важно отметить, что кашель является неспецифическим симптомом и не всегда свидетельствует о поражении респираторного тракта. Необходимо исключить патологию желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагеально-рефлюксную болезнь), централь-

ной нервной системы (психогенный кашель), инородное тело дыхательных путей. Но чаще всего острый кашель действительно служит симптомом воспалительных инфекционных заболеваний органов дыхания [18]. ОРЗ может протекать в виде ринита, синусита, фарингита, острого бронхита, бронхоолита и др. Неэффективность кашля у детей, особенно раннего возраста, может быть обусловлена слабой выраженностью кашлевого рефлекса, повышенной вязкостью мокроты, нарушением бронхиальной проводимости, поверхностным дыханием ребенка [2].

Медикаментозное управление кашлем в первую очередь направлено на изменение вязкости, эластичности и адгезивности бронхиальной слизи для облегчения ее откашливания. Препараты, оказывающие влияние на состав и качество мокроты, получили название мукоактивных [19].

Свойства амброксола и его применение

Среди мукоактивных препаратов особое место занимает амброксол, активный метаболит бромгексина, являющийся мукокинетиком и секретолитиком [20]. Основной эффект амброксола – активизация мукоцилиарного клиренса, облегчение отхождение мокроты и увеличение продуктивности кашля. Каким же образом реализуется данный эффект? Одним из ключевых действий амброксола является стимуляция синтеза сурфактанта. Этот сложный комплексный механизм воздействия еще до конца не изучен [21]. Сурфактант – липопротеидный комплекс, синтезируемый альвеолами второго типа. Он образует каркас, препятствующий ателектазированию альвеол на выдохе, создает барьер для внедрения патогенных микроорганизмов; обеспечивает элиминацию макрофагами вирусов, бактерий и инородных частиц из альвеол в бронхи; улучшает скольжение бронхолегочного секрета в альвеолах. Сурфактант играет важную роль в функционировании верхних и нижних дыхательных путей. Сурфактант снижает поверхностное натяжение альвеол, предотвращая их коллапс, что особенно актуально для

младенцев с респираторным дистресс-синдромом [22]. Также известно, что сурфактант снижает вязкость слизи в бронхиальном секрете за счет деполимеризации кислых полисахаридных волокон и стимуляции нейтральной продукции полисахаридов железистыми клетками [23]. В дополнение к этим действиям сурфактант повышает эффективность кашля, отделяя зловый и телесный слои слизи дыхательных путей и уменьшая ее адгезию к эпителию дыхательных путей [24]. Амброксол накапливается в пластинчатых телах, секреторных лизосомах пневмоцитов II типа, содержащих сурфактант [25]. Активизация синтеза фосфолипидов под действием амброксола, а также участие в гомеостазе ионов водорода и кальция повышают количество сурфактанта и облегчают его высвобождение из пневмоцитов, приводят к усилению мукоцилиарного транспорта, улучшению вентиляционной функции дыхательных путей [26].

Мукоактивные свойства амброксола обеспечивают уменьшение количества и вязкости бронхиального секрета за счет ингибции экспрессии гена *MUC5AC* в респираторном эпителии [27]. *MUC5AC* считается биомаркером бокаловидных клеток дыхательных путей и широко используется для изучения метаплазии бокаловидных клеток. Являясь одним из основных гельформирующих мукопротеинов, *MUC5AC* вырабатывается бокаловидными клетками и отвечает за высокую вязкость слизи, продуцируемой ими. В эксперименте *in vitro* на культуре эпителиальных клеток дыхательных путей человека, стимулированных цитокином интерлейкином-13, амброксол значительно снижал как индуцированную секрецию *MUC5AC*, так и его содержание в клетках независимо от концентрации препарата. Полученные результаты коррелировали с улучшением реологических параметров слизи [28]. Амброксол оказывает активирующее воздействие на клетки желез эпителия слизистой оболочки дыхательных путей, выделение слизистого секрета в альвеолах и бронхах [29]. Изменение физико-химических свойств мокроты под действием амброксола приводит к снижению ее вязкости, облегчает экс-

пекторацию. Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования показали эффективность препарата в отношении отхождения, разрыхления мокроты, влияния на ее объем, вязкость [30–32]. Улучшение дренажной функции бронхов при применении амброксола позволяет рекомендовать его при обструктивном бронхите [33].

В дополнение к этим свойствам амброксол также имеет множество фармакодинамических свойств, влияющих на различные звенья патологического процесса в дыхательной системе [29].

В моделях на животных также сообщалось, что амброксол дозозависимо увеличивает скорость мукоцилиарного транспорта за счет увеличения частоты биения ресничек, способствует восстановлению мукоцилиарного транспорта [34].

Воспалительный процесс в организме сопровождается повышенной выработкой свободных радикалов, приводящих к накоплению токсических продуктов окисления химической модификации и повреждению биологических мембран клеток, окислительному стрессу. Амброксол обладает антиоксидантными свойствами за счет прямого действия и защиты от активных форм кислорода путем ингибирования продукции хлорноватистой кислоты активированными нейтрофилами. Выявленная способность амброксола ограничивать высвобождение эластазы позволяет предположить возможность его использования для уменьшения воздействия свободных радикалов и в качестве «антипротеазного щита» [34]. Дополнительное противовоспалительное свойство осуществляется за счет ингибирования лейкоцитами секретирования провоспалительных медиаторов. В исследованиях на крысах *in vitro* амброксол достоверно снижал индуцированный липополисахаридом (ЛПС) синтез цитокинов в альвеолярных макрофагах, а также ЛПС-индуцированную продукцию оксида азота [35]. В исследовании японских ученых на экспериментальной модели астмы у мышей показано, что амброксол также проявляет иммуномодулирующие свойства. Эффектами препарата оказались уменьшение гиперреактив-

ности дыхательных путей, метаплазии бокаловидных клеток, снижение числа эозинофилов и Th2-связанных цитокинов в бронхоальвеолярном лаваже [36].

При совместном применении с антибиотиками амброксол способствовал усилению бактерицидного эффекта, увеличивая их диффузию в ткани легких [37]. Эта гипотеза нашла подтверждение в исследовании O. Basabe-Burgos (2019), в котором полимиксин E вводили вместе с порактантом α (сурфактант животного происхождения), в результате чего бактериальная нагрузка снижалась в легких быстрее, чем при применении одного полимиксина E [38].

Формирование биопленок служит ключевым фактором вирулентности широкого круга патогенных бактерий, которые вызывают как острые, так и хронические инфекции. Резистентность бактерий к антибактериальным средствам, связанная с формированием биопленок, лежит в основе большинства рецидивирующих и хронических инфекционных заболеваний. Для решения данной проблемы разрабатываются различные стратегии, направленные на подавление образования биопленок [39]. Последние данные об активности амброксола в отношении биопленок позволяют рассматривать препарат как возможное терапевтическое средство, играющее активную роль в предотвращении основных инфекций дыхательных путей, таких как пневмония, развивающаяся на фоне искусственной вентиляции легких, муковисцидоз и хроническая обструктивная болезнь легких, которые в настоящее время трудно поддаются лечению из-за устойчивости к антибиотикам. Амброксол нарушает структурную целостность бактериальных биопленок, что было подтверждено с помощью сканирующей электронной микроскопии. Показано, что биопленка *Pseudomonas aeruginosa* (продуцируемая *in vitro*) становилась тоньше и фрагментировалась после 7 дней воздействия амброксола [40].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном N. Principi et al., показана эффективность сиропа амброксола в дополнение к лечению антибиотиками у 120 детей в возрасте

от 1 месяца до 11 лет с бактериальной пневмонией [41]. Оценка эффективности включала время купирования лихорадки, кашля, одышки, динамику аускультативной картины, рентгенологических данных. К концу лечения у всех детей нормализовалась температура тела, частота сердечных сокращений и дыхания, купированы кашель и одышка независимо от приема амброксола или плацебо. Однако с 3-го дня выраженность кашля значительно быстрее снижалась у детей, получавших амброксол, по сравнению с плацебо ($p < 0,05$), а с 4-го дня аускультативная картина значительно улучшалась при лечении амброксолом по сравнению с плацебо ($p < 0,05$). Кроме того, рентгенологическая картина нормализовалась у 79% детей, получавших амброксол, по сравнению только с 53% в группе плацебо ($p < 0,01$). В обзоре Кокрейн С. Chang (2014) приводятся данные 4 исследований у 224 детей и взрослых с пневмонией, получавших муколитики (амброксол и бромгексин) и антибиотики, показавшие сокращение сроков разрешения кашля при совместном применении амброксола/бромгексина и антибиотиков [42].

Важно отметить, что в лечении неонатальной пневмонии амброксол достоверно улучшал функцию легких, снижая экспрессию воспалительных факторов, ингибируя апоптоз клеток и активацию сигнального пути фактора транскрипции NF- κ B [43].

Обнаружена опосредованная противовирусная активность амброксола за счет повышения уровня эндогенных ингибиторов протеаз, иммуноглобулинов-A (IgA) и IgG. Препарат усиливает местный иммунитет, активируя тканевые макрофаги и повышая продукцию секреторного IgA [44–46]. Амброксол обладает противовоспалительной активностью за счет ингибирования синтеза интерлейкинов и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α). *In vitro* амброксол и бромгексин показали способность модулировать ключевое взаимодействие между

рецептор-связывающим доменом (RBD) спайкового белка SARS-CoV-2 и человеческого ACE2. Амброксол дозозависимо повышал выживаемость зараженных клеток культуры, подавлял репликацию вируса, что делает его перспективным кандидатом в качестве возможного средства профилактики и/или лечения инфекции SARS-CoV-2 [47]. В другом исследовании амброксол в ингаляционной форме оказывал блокирующее воздействие на систему кислой сфингомиелиназы, активация которой вызывает высвобождение церамида, способствующего проникновению многих вирусов в эпителиальные клетки (в т.ч. SARS-CoV-2 и риновируса). Таким образом, препарат предотвращает развитие вирусной инфекции и ее распространение в эпителии респираторного тракта [48].

Локальное анестезирующее действие амброксола обнаружено еще в 1977 г., однако механизм этого эффекта был неясен. Позже были получены доказательства, согласно которым амброксол ингибирует нейрональные натриевые каналы клеточных мембран, действуя как типичный местный анестетик, оказывая противокашлевое действие при патологическом сухом кашле [49]. Исследования показали эффективность леденцов с амброксолом при лечении боли в горле [50].

Амброксол зарегистрирован для лечения острых и хронических бронхолегочных заболеваний с выделением вязкой мокроты [51]. При пероральном применении биодоступность составляет 79%, самая высокая концентрация амброксола обнаруживается в легких. В легочной ткани человека амброксол обнаружен в концентрациях, в 15–20 раз превышающих концентрации в крови [52].

Амброксол может быть назначен с 1-го месяца жизни. Важным преимуществом данного мукоактивного средства является широкая линейка форм: он выпускается в виде таблеток 30 мг, пастилок 15 мг, сиропа 15 мг/5 мл и 30 мг/5 мл, а также раствора для

приема внутрь и ингаляций 7,5 мг/мл. Амброксол в виде раствора используют для небулайзерной терапии самостоятельно или в комбинации с бронхолитиками, ингаляционными глюкокортикостероидами [53]. Небулайзерный способ доставки позволяет повышать терапевтический эффект, снижает общую эффективную дозу, уменьшает риск побочных эффектов [54].

Многочисленные контролируемые исследования детей в возрасте от 0 до 12 лет продемонстрировали хорошую переносимость и отсутствие побочных эффектов, напрямую связанных с лечением, при применении амброксола [41, 55–58].

Комитет по оценке рисков фармаконадзора (PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) после недавней оценки риска и пользы для всех препаратов бромгексина/амброксола [59], пришел к следующему выводу: соотношение польза–риск для лекарственных средств, содержащих амброксол и бромгексин, остается благоприятным.

Заключение

Таким образом, амброксол обладает высокой клинической эффективностью при острых респираторных заболеваниях респираторного тракта у детей. Амброксол характеризуется рядом уникальных свойств, влияющих на механизмы кашля, продукцию и транспорт бронхиальной слизи, функцию сурфактантной системы. Препарат оказывает потенцирующее взаимодействие в отношении различных звеньев патогенеза воспалительных заболеваний органов дыхания. Доказанная эффективность, отсутствие серьезных нежелательных реакций расширяют возможности применения амброксола в педиатрической практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия челове-

ка. Статистические материалы. [Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and

Human Welfare. Statistical materials. (In Russ.)]. URL: <https://www.rosпотребнадзор.ru/activities/>

- statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277
1. Ippke N.A. и др. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство. 2-е изд. М., 2020. 254 с. [Ippke N.A. Acute respiratory tract infections in children. Diagnosis, treatment, prevention: a clinical guide. 2nd ed. M., 2020. 254 p. (In Russ.).]
 2. Иванова Н.А. Рецидивирующая обструкция бронхов и бронхиальная астма у детей первых пяти лет жизни. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016;61(5):64–9. [Ivanova N.A. Recurrent bronchial obstruction and bronchial asthma in children of the first five years of life. Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. 2016;61(5):64–9. (In Russ.).] Doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-64-69.
 3. Юренив Г.Л., Юренив-Торжевская Т.В. Бронхообструктивный синдром при острых респираторных вирусных инфекциях: причины и последствия. Практическая пульмонология. 2014;1:22–9. [Yureniv G.L., Yureniv-Tikhorzheskaya T.V. Broncho-obstructive syndrome in acute respiratory viral infections: causes and consequences. Prakticheskaya pul'monologiya. 2014;1:22–9. (In Russ.).]
 4. Harris M., Clark J., Coote N., et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. Thorax. 2011;66(Suppl.):2–23. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200598.
 5. Дронов И.А., Малахов А.В. Антибактериальная терапия при острых респираторных инфекциях у детей. Педиатрия. Consilium Medicum. 2017;4:31–5. [Dronov I.A., Malakhov A.V. Antibacterial therapy for acute respiratory infections in children. Pediatriya. Consilium Medicum. 2017;4:31–5. (In Russ.).]
 6. Morice A., Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. BMJ Open Respir. Res. 2016;3(1):e000137. Doi: 10.1136/bmjopen-2016-000137.
 7. Chang A.B., Oppenheimer J.J., Weinberger M.M., et al. CHEST Expert Cough Panel. Chest. 2017;151(4):884–90. Doi: 10.1016/j.chest.2017.01.025.
 8. Alyn H. Morice, Eva Millqvist, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. Eur Respir J. 2020;55(1):1901136. Doi: 10.1183/13993003.01136-2019.
 9. Thompson M., Vodicka TA., Blair PS., et al. TARGET Programme Team. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. BMJ. 2013;347:f7027. Doi: 10.1136/bmj.f7027.
 10. Kardos P., Schütt T., Mück T., et al. Asthophysiological Factors in The Relationship Between Chronological Age And Calculated Lung Age As Detected In A Screening Setting In Community-Dwelling Subjects. Front Med. 2016;3:2. Doi: 10.3389/fmed.2016.00002.
 11. Anderson-James S., Newcombe PA., Marchant J.M., et al. An acute cough-specific quality-of-life questionnaire for children: development and validation. J Allergy Clin Immunol. 2015;135:1179–85.E1174. Doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.036.
 12. Jiang B., Chen J.-L., Lou H.-G. et al. Pharmacokinetic and bioequivalence study of three oral formulations of Ambroxol 30 mg: a randomized, three-period crossover comparison in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther. 2014;52:920–26. Doi: 10.5414/CPO20156.
 13. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. М., 2016. 160 с. [Chuchalin A.G., Abrosimov V.N. Cough. M., 2016. 160 p. (In Russ.).]
 14. Самсыгина Г.А. Кашель у детей. Клиническое руководство. М., 2016. 160 с. [Samsygina G.A. Cough in children. Clinical guide. M., 2016. 160 p. (In Russ.).]
 15. Jason L.P., Galéb A.A., Curtis H. The healthy human microbiome. Genome Med. 2016;8:51. [Published on-line 2016. Apr. 27]. Doi: 10.1186/s13073-016-0307-y.
 16. Ippke N.A., Озерская И.В., Малавина У.С. Цилиарный эпителий при респираторных вирусных инфекциях у детей. Влияние лекарственных препаратов. Русский медицинский журнал. 2012;20(24):1222–27. [Ippke N.A., Ozerskaya I.V., Malavina U.S. Ciliary epithelium in respiratory viral infections in children. The influence of drugs. Russkii meditsinskiy zhurnal. 2012;20(24):1222–27. (In Russ.).]
 17. Seto W.H., Conly J.M., Pessoa-Silva C.L., et al. Infection prevention and control measures for acute respiratory infections in health care settings: an update. East Mediterr Health J. 2013;19(Suppl. 1):39–47.
 18. Balamio R., Lanata L., Egan C.G. Mucocactive drugs. Eur Respir Rev. 2010;19(116):127–33. Doi: 10.1183/09059180.00003510.
 19. Старостина Л.С. Варианты муколитической терапии кашля у детей. Русский медицинский журнал. 2019;3:60–4. [Starostina L.S. Variants of mucolytic therapy for cough in children. Russkii meditsinskiy zhurnal. 2019;3:60–4. (In Russ.).]
 20. Dissé B.G. The pharmacology of ambroxol -review and new results. Eur J Respir Dis. 1987;153(Suppl.): 255–62.
 21. Glowania A., Böhm M., Kropf A., Klimek L. The surfactant system – a new approach for treating the upper respiratory tract mucosa. Atemwegs Lungenerkrankh. 2011;37:51–5.
 22. European Medicine Agencies. Revised assessment report: Ambroxol and bromhexine containing medicinal products. 2015. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ambroxol-bromhexine-article-31-referral-pracassessment-report_en.pdf.
 23. Moigenroth K., Bolz J. Morphological features of the interaction between mucus and surfactant on the bronchial mucosa. Respiration. 1985;47:225–31. Doi: 10.1159/000194774.
 24. Fois G., Hobi N., Felder E., et al. A new role for an old drug: Ambroxol triggers lysosomal exocytosis via pH-dependent Ca²⁺ release from acidic Ca²⁺ stores. Cell Calcium. 2015;58:628–37. Doi: 10.1016/j.ceca.2015.10.002.
 25. Kanie S., Yokohira M., Yamakawa K., et al. Suppressive effects of the expectorant drug ambroxol hydrochloride on quartz-induced lung inflammation in F344 rats. J Toxicol. 2017;30(2):153–15.
 26. Shui-juan Zhang, Juan-xia Jiang, Qian-qian Ren, et al. Ambroxol inhalation ameliorates LPS-induced airway inflammation and mucus secretion through the extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling pathway. Eur J Pharmacol. 2016;775:138–48. Doi: 10.1016/j.ejphar.2016.02.030.
 27. Seagrave J., Albrecht H.H., Hill D.B., et al. G. Effects of guaifenesin, N-acetylcysteine, and ambroxol on MUC5AC and mucociliary transport in primary differentiated human tracheal-bronchial cells. Respir Res. 2012;13(1):98. Doi: 10.1186/1465-9921-13-98.
 28. Paleari D., Rossi G.A., Nicolini G., Olivieri D. Ambroxol: a multifaceted molecule with additional therapeutic potentials in respiratory disorders of childhood. Expert Opin Drug Discov. 2011;6:1203–14. Doi: 10.1517/17460441.2011.629646.
 29. Olivieri D., Zavattini G., Tomassini G., et al. Ambroxol for the prevention of chronic bronchitis exacerbations: long-term multicenter trial. Respiration. 1987;51(Suppl. 1):42–51. Doi: 10.1159/000195274.
 30. Cegle U.H. Long-term therapy over 2 years with Ambroxol (Mucosolan) retard capsules in patients with chronic bronchitis. Praxis Clin Pneumol. 1988;42:715–21.
 31. Matthys H., De Mey C., Carls C., et al. Efficacy and tolerability of Myrto standardized in acute bronchitis. A multi-Centre, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group trial vs. cetuximab and Ambroxol. Arzneimittelforschung. 2000;50:700–11. Doi: 10.1055/s-0031-1300276.
 32. Du X., Zhao C., Liu S., Su S. Value of ambroxol in the treatment of asthmatic bronchitis. Pak J Med Sci. 2020;36 (3):501–4. Doi: 10.12669/pjms.36.3.1607.
 33. Stefinová V., Herout V., Května J. In vitro and in vivo antioxidant activity of ambroxol. Clin Exp Med. 2004;4(3):152–58. Doi: 10.1007/s10238-004-0050-3.
 34. Moretti M., Marchioni C.E. An overview of erdosteine

- antioxidant activity in experimental re-search. *Pharmacol Res.* 2007;55(4):249–54. Doi: 10.1016/j.phrs.2006.12.006.
36. Takeda K., Miyahara N., Matsubara S., et al. Immunomodulatory effects of Ambroxol on airway Hyperresponsiveness and inflammation. *Immune Netw.* 2016;16:165–75. Doi: 10.4110/In.2016.16.3.165.
37. Deretic V., Timmins G.S. Enhancement of lung levels of antibiotics by ambroxol and bromhexine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019;15:213–18. Doi: 10.1080/17425255.2019.1578748.
38. Basabe-Burgos O., Zebialowicz J., Stichtenoth G., et al. Natural derived surfactant preparation as a carrier of polymyxin E for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in a near-term rabbit model. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2019;32:110–18. Doi: 10.1089/jamp.2018.1468.
39. Абатуров А.Е., Крючко Т.А. Антибиопленочная терапия при лечении респираторных инфекционных заболеваний, вызванных бактериальными патогенами. *Zdorov'e rebenka.* 2018;13(7):704–09. [Abaturov A.E., Kryuchko T.A. Antibiofilm therapy in the treatment of respiratory infections caused by bacterial pathogens. *Zdorov'e rebenka.* 2018;13(7):704–09. (In Russ.).] Doi: 10.22141/2224-0551.13.7.2018.148925.
40. Catalá M., Sblendorio V., Leo A., Piazza O. Biofilm-dependent airway infections: a role for ambroxol? *Pulm Pharmacol Ther.* 2014;28:98–108. Doi: 10.1016/j.pupt.2013.11.002.
41. Principi N., Zavattini G., Daniotti S. Possibility of interaction among antibiotics and mucolytics in children. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1986;6:369–72.
42. Chang C.C., Cheng A.C., Chang A.B. Over-the-counter medications to help reduce cough for children and adults on antibiotics for acute pneumonia. *Cochrane Library Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. URL: https://www.cochrane.org/CD006088/ARI_over-the-counter-medications-to-help-reduce-cough-for-children-and-adults-on-antibiotics-for-acute-pneumonia.
43. Zuqin Yang, et al. Effects and mechanisms of ambroxol inhalation (Mucosolvan®) in the treatment of neonatal pneumonia. *Pharmazie.* 2017;72(10):604–7. Doi: 10.1691/ph.2017.72.541.
44. Yang B., Yao D.F., Ohuchi M., et al. Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels. *Eur Respir J.* 2002;19:952–58. Doi: 10.1183/09031936.02.00253302.
45. Li F., Yu J., Yang H., et al. Effects of ambroxol on alginate of mature *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Curr Microbiol.* 2008;57:1–7. Doi: 10.1007/s00284-008-9142-8.
46. Yamaya M., Nishimura H., Ik N., et al. Ambroxol inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells. *Arch Pharm Res.* 2014;37:520–29. Doi: 10.1007/s12272-013-0210-7.
47. Bradfute S.B., Ye C., Clarke E.C., et al. Ambroxol and Ciprofloxacin Show Activity Against SARS-CoV2 in Vero E6 Cells at Clinically-Relevant Concentrations. *bioRxiv.* 2020.08.11.245100. Doi: 10.1101/2020.08.11.245100.
48. Carpineteiro A., Gripp B., Hoffmann M., et al. Inhibition of acid sphingomyelinase by ambroxol prevents SARS-CoV-2 entry into epithelial cells. *J Biol Chem.* 2021;296:100701. Doi: 10.1016/j.jbc.2021.100701.
49. Leffler A., Reckzeh J., Nau C. Block of sensory neuronal Na⁺ channels by the Secretolytic Ambroxol is associated with an interaction with local anesthetic binding sites. *Eur J Pharmacol.* 2010;630:19–28. Doi: 10.1016/j.ejphar.2009.12.027.
50. De Mey C., Peil H., Kälisch S., et al. Efficacy and safety of Ambroxol lozenges in the treatment of acute uncomplicated sore throat. *Arzneimittelforschung.* 2008;58:557–68. doi:10.1055/s-0031-1296557.
51. Данные инструкции по медицинскому применению препаратов, содержащих амброксол. ГРЛС: (Электронный ресурс). These instructions for the medical use of drugs containing ambroxol. State Register of Medicines: (Electronic resource). (In Russ.). URL: <https://grls.rasminzdrav.ru/grls.aspx> (дата доступа / access date 08.10.2020).
52. Cazan D., Klimek L., Sperl A., et al. Safety of ambroxol in the treatment of airway diseases in adult patients. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(12):1211–24. Doi: 10.1080/14740338.2018.1533954.
53. Малихов А.Б., Колосова Н.С., Гребенева И.В. Выбор ингалятора (небулайзера) в клинической практике: вопросы и ответы. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2018;3:55–8. [Malakhov A.B., Kolosova N.G., Grebeneva I.V. The choice of an inhaler (nebulizer) in clinical practice: questions and answers. *Pediatriya. Consilium Medicum.* 2018;3:55–8. (In Russ.).] Doi: 10.26442/2413-8460_2018.3.55-58.
54. Шахназарова М.Д., Гетте Н.А., Озерская И.В. и др. Современные возможности небулайзерной терапии в лечении респираторной патологии у детей. *Фарматека.* 2021;28(1):20–26. [Shakhnazarova M.D., Geppe N.A., Ozerskaya I.V., et al. Current possibilities of nebulizer therapy in the treatment of respiratory pathology in children. *Farmateka.* 2021;28(1):20–26. (In Russ.).] Doi: 10.18565/pharmateka.2021.1.20-26.
55. Careddu P., Zavattini G. Mucosolvan® (Ambroxol) in paediatric use – Controlled clinical trial vs. acetylcysteine. *Asthma Branch Emphys.* 1984;4:23–6.
56. Berni M., Collina A., Zavattini G. Ambroxol in bronchopulmonary pathology in children. [Article in Italian]. *Clin Ter.* 1983;106:351–55.
57. Baldini G., Gucci M., Tarò D., Memmini C. Controlled clinical study of a new ambroxol formulation in the treatment of infantile spastic bronchitis in children. [Article in Italian]. *Min Ped.* 1989;41:91–5.
58. Malerba M., Ragnoli B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008;4:1119–29. Doi: 10.1517/17425255.4.8.1119.
59. Комитет по оценке рисков фармаконадзора (PRAC) Пересмотренный отчет об оценке лекарственных средства, содержащие амброксол и бромгексин. [Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Revised evaluation report: medicinal products containing ambroxol and bromhexine. (In Russ.).] URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ambroxol-bromhexine-containing-medicines>

Поступила / Received: 17.12.2021

Принята в печать / Accepted: 21.01.2022

Автор для связи: Марина Далгатовна Шахназарова, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; marinashakh@mail.ru

Corresponding author: Marina D. Shakhnazarova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Children's Diseases, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; marinashakh@mail.ru

ORCID:

Гетте Н.А., <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>

Шахназарова М.Д., <https://orcid.org/0000-0003-3512-5455>

Шаталина С.И., <https://orcid.org/0000-0003-2085-0021>

Фарбер И.М., <https://orcid.org/0000-0001-6919-6732>

Суховьева О.Г., <https://orcid.org/0000-0001-5551-7611>

Миткина М.И., <https://orcid.org/0000-0003-1637-232X>

© В.А. Ревякина, 2022
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.1.85-89>

От аллергического ринита до бронхиальной астмы

В.А. Ревякина

ФИЦ питания и биотехнологии, Москва, Россия

From allergic rhinitis to bronchial asthma

V.A. Revyakina

Research Center for Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russia

Аллергический ринит (АР) – иммуноопосредованное воспаление слизистой оболочки носа, вызванное контактом с аллергеном. АР является одним из самых распространенных заболеваний в мире, распространенность которого колеблется от 10 до 60% в зависимости от региона. За последние годы отмечено увеличение случаев коморбидных состояний. АР в раннем детском возрасте является сильным предиктором бронхиальной астмы (БА) у подростков и взрослых. Установлено, что АР у детей дошкольного возраста служит фактором высокого риска для развития атопической БА. Цетиризин (Зодак) сохраняет ведущую роль в лечении АР. Данные многолетнего клинического опыта подтверждают, что цетиризин обладает благоприятным профилем безопасности.

Ключевые слова: аллергический ринит, бронхиальная астма, коморбидность, ирригационно-элиминационная терапия антигистаминные препараты, цетиризин

Для цитирования: Ревякина В.А. От аллергического ринита до бронхиальной астмы. Фарматека. 2022;29(1):85–89. doi: 10.18565/pharmateca.2022.1.85-89

Allergic rhinitis (AR) is an immune-mediated inflammation of the nasal mucosa caused by contact with an allergen. AR is one of the most common diseases in the world, with prevalence ranging from 10% to 60% depending on the region. In recent years, there has been an increase in cases of comorbid conditions. AR in early childhood is a strong predictor of bronchial asthma (BA) in adolescents and adults. It has been established that AR in preschool children is a high risk factor for the development of atopic BA. Cetirizine (Zodak) maintains a leading role in the treatment of AR. Data from many years of clinical experience confirm that cetirizine has a favorable safety profile.

Keywords: allergic rhinitis, bronchial asthma, comorbidity, irrigation-elimination therapy, antihistamines, cetirizine

For citations: Revyakina V.A. From allergic rhinitis to bronchial asthma. Farmateka. 2022;29(1):85–89. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.1.85-89

Введение

Аллергический ринит (АР) – иммуноопосредованное воспаление слизистой оболочки носа, вызванное контактом с аллергеном. Характеризуется зудом в полости носа, чиханием, передней или задней водянистой ринореей, заложенностью носа, которые периодически обостряются или могут наблюдаться постоянно. Такие симптомы, как боль, anosmia, кровотечение или рецидивирующая заложенность носа, встречаются редко.

АР является одним из самых распространенных заболеваний в мире, распространенность которого колеблется от 10 до 60% в зависимости от региона (табл. 1).

В международном исследовании астмы и аллергии у детей (ISAAC – International Study of Asthma and

Allergies in Childhood) распространенность текущего АР была намного выше у детей старшего возраста по сравнению с младшими школьниками. Процент новых случаев АР у детей в возрасте от 3 до 12 лет увеличивается с постоянной скоростью примерно на 2% в год. У детей с наследственной предрасположенностью к аллергии в

возрасте от 3 до 13 лет распространенность АР повышается с 13 до 44%. У мальчиков АР возникает раньше, но девочки демонстрируют более высокие показатели заболеваемости в период полового созревания, достигая высоких показателей к 20 годам. В общей сложности 50–70% детей с персистирующим АР имеют тяжелое течение

Таблица 1. Распространенность АР у детей по протоколам «ISAAC» в России и СНГ, %

Города/области	Возраст детей	
	7–10 лет	8–14 лет
Москва/Зеленоград	9,8	10,4
Новосибирск	21,3	32,0
Новосибирская область	18,3	18,3
Чебоксары	17,5	30,5
Иркутск	22,8	31,7
Ангарск	27,7	34,2
Ижевск	21,9	31,7
Баку		11,7
Ташкент	9,9	
Ростов-на-Дону	25,8	60,0

болезни, существенно влияющее на качество жизни [1–4].

АР распространен во всех возрастных группах, но это часто упускается из виду, поэтому он не диагностируется, особенно у детей дошкольного возраста. Все это служит причиной запоздалой диагностики и развития осложнений со стороны ЛОР-органов. Следует помнить, что дифференциальный диагноз АР довольно обширный и включает многочисленные воспалительные состояния в носовой области. В большинстве случаев клиническая диагностика АР затруднена, особенно при острой респираторной инфекции, инфекционном и неаллергическом рините, риносинусите.

Актуальность АР настолько высока, что данная проблема нашла отражение во многих отечественных и международных документах, таких как [5–7]:

1. Международный консенсус по диагностике и лечению ринита – International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis (International Rhinitis Management Working Group, 1994).
2. Консенсус по лечению аллергического ринита – Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis (EAACI, 2000).
3. Аллергический ринит и его влияние на астму (инициатива ВОЗ) – Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA, WHO, 2001–2008–2021).
4. Аллергический ринит у детей. Научно-практическая программа. 2006 г.
5. Pediatric rhinitis: position of European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2013 г.
6. РАДАР (Рекомендации и алгоритм для детского аллергического ринита). Научно-практическая программа, 2015–2017–2020 гг.

Этиология АР

АР обычно классифицируют как сезонный или круглогодичный. Симптомы сезонного АР связаны с воздействием пыльцы растений или других аллергенов на открытом воздухе. К пыльцевым относятся аллергены пыльцы деревьев (береза, ольха, орешник, дуб и др.), луговых (тимофеевка, овсяница, мятлик, ежа и др.)

и злаковых (подсолнечник, полынь, амброзия, лебеда) трав. На открытом воздухе преобладают споры грибов *Alternaria* и *Cladosporium*. Их концентрация в воздухе увеличивается в конце лета и начале осени. Они концентрируются в опавших листьях, гниющих растениях. Споры грибов *Alternaria* преобладают там, где сеют зерновые культуры. Из дрожжевых грибов наиболее выраженными сенсибилизирующими свойствами обладают *Candida albicans*, *Saccaromyces cerevisiae* и *Saccaromyces minor* и *Pityrosporum*. IgE (иммуноглобулин E)-опосредованная сенсибилизация к дрожжам продемонстрирована при атопическом дерматите, но может быть причиной развития АР и астмы. Большинство дрожжей не имеет перекрестно реагирующих антигенов.

За последние годы возросла роль пищевых аллергенов в этиологии АР у детей раннего возраста. К наиболее частым продуктам, вызывающим аллергические реакции у них, относятся коровье молоко, злаки, яйцо, рыба, у детей старшего возраста – орехи, шоколад, соя, кунжут, морепродукты, киви, черная смородина. Аллергия может возникать на овощи, фрукты, пищевые добавки. В пищевых продуктах могут присутствовать клещи (мясной, сенной, бакалейный) или грибки рода *Candida*, *Alternaria*. Пищевые добавки и красители, широко используемые при изготовлении консервов и кондитерских изделий, способны провоцировать симптомы АР.

Круглогодичный ринит в большинстве случаев связан с бытовыми аллергенами, такими как клещи домашней пыли, домашние животные или тараканы.

Течение АР

В зависимости от продолжительности симптомов классифицируют АР как интермиттирующий и персистирующий. По выраженности симптомов выделяют легкое течение АР, которое характеризуется ограниченным количеством симптомов, они не мешают каждый день вести нормальный образ жизни и/или не приводят к нарушению сна; при средней степени тяжести симптомы умеренно выражены,

мешают привычной деятельности и/или нарушают сон; тяжелое течение характеризуется выраженными мучительными симптомами, из-за которых пациент не может справиться с повседневными обязанностями, у него существенно нарушен сон. Следует подчеркнуть, что интермиттирующий АР в период обострения заболевания может иметь среднетяжелое/тяжелое течение, персистирующий ринит может протекать легко.

За последние годы отмечено увеличение случаев коморбидных состояний. В основе коморбидности лежат анатомическая близость вовлеченных в патологический процесс органов, общность этиологии, патогенетических механизмов, временная причинно-следственная связь между клинической манифестацией заболеваний [8].

У детей-атопиков коморбидность служит характерным признаком уже в первые годы жизни. У многих детей с АР в младенчестве развивается атопический дерматит, у 15–35% отмечаются свистящие хрипы. В более старшем возрасте у детей с тяжелым персистирующим АР наличие сухих хрипов выявляется в 52% случаев.

Сочетание АР с бронхиальной астмой

АР в раннем детском возрасте является сильным предиктором бронхиальной астмы (БА) у подростков и взрослых. Установлено, что АР у детей дошкольного возраста служит фактором высокого риска развития атопической БА. Эти данные согласуются с концепцией «единых дыхательных путей» и свидетельствуют о прогрессировании воспалительного процесса в слизистой оболочке верхних и нижних дыхательных путей. Считается, что нарушение барьера слизистых оболочек дыхательных путей может приводить к повышенному проникновению аллергена и усилению выработки IgE, антител, что в конечном итоге инициирует развитие иммунного (аллергического) воспаления и повышенной гиперреактивности в дыхательных путях. Высокая чувствительность к вирусным инфекциям со стороны нижних дыхательных путей могут уси-

Таблица 2. Сочетание АР с БА

БА	Сезонный АР, %	Круглогодичный АР, %	Сезонный АР, %
	76	49	68

ливать аллергическую сенсibilизацию и тем самым увеличивать риск развития БА.

Из клинической практики и наблюдений известно, что большинство пациентов с БА имеют АР, а многие пациенты с АР имеют БА. Выделяют различные сочетания АР с БА (табл. 2).

АР может манифестировать одновременно с БА или существовать как самостоятельное аллергическое заболевание и при определенных условиях способствовать развитию БА. Среди факторов, содействующих развитию БА у пациентов с АР, выделяют запоздалую диагностику, длительный контакт с аллергенами, необоснованное назначение антибиотиков и хирургического лечения, хроническую гипоксию, стресс, курение (активное и пассивное).

В связи с этим у пациента с АР необходимо расспросить о случаях кашля, чихания, нехватки дыхания, бронхо-

спазма при физической нагрузке, провести аускультацию грудной клетки на предмет свистящих хрипов, оценить пиковую скорость выдоха у детей старшего возраста, провести пробу на обратимость с бронхоспазмолитиком. При сомнении провести провокационную пробу с физической нагрузкой или метахолином.

Лечение АР

Очень важно оценить все факторы риска развития БА у пациента с АР. Необходимо проводить адекватную терапию АР, которая включает:

- контроль окружающей среды для устранения или уменьшения контакта с триггером;
- терапию АР в острый период;
- терапию, направленную на достижение длительной ремиссии;
- реабилитацию.

Для терапии АР в острый период используют:

- антигистаминные препараты – АГП (интраназальные) и системные для приема внутрь и парентерального введения);
- препараты для ирригационно-элиминационной терапии;
- глюкокортикостероиды (интраназальные), системные по особым показаниям;
- антилейкотриеновые препараты;
- сосудосуживающие средства;
- симптоматические средства.

Ирригационно-элиминационная терапия используется для защиты, увлажнения и улучшения трофики слизистой оболочки носовых ходов, улучшения мукоцилиарного транспорта. Особое значение эти средства имеют для элиминации частиц, попадающих на слизистую оболочку и вызывающих воспаление (вирусов, бактерий, аллергенов, поллютантов, табачного дыма, токсинов). К положительным эффектам этого метода относятся уменьшение

Аллергия?



Зодак
от аллергии

10 мг, цетиризин

6 лет

1 ТАБЛЕТКА В СУТКИ
20 МИНУТ

30 ТАБЛЕТОК

SANOFI

ЕВРОПЕЙСКИЙ ПРЕПАРАТ ПОСЛЕДНЕГО ПОКОЛЕНИЯ^{1,3,4}

20 ЛЕТ В РФ²

24 ЧАСА
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ^{3,4}

20 МИНУТ
НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ^{3,4}

* Применение у детей от 6 до 12 месяцев возможно только по назначению врача и под строгим медицинским контролем! 1. Клинические рекомендации. Аллергический ринит, 2020. Доступно по ссылке: https://aaci.ru/data/pdf/allergic_rhinitis.pdf. Дата обращения: 15.12.2023. 2. data on file. 3. Согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Зодак®: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Рег. уд. П №013867/01. 4. Согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Зодак®: капли для приема внутрь. Рег. уд. ЛС-000433.

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЗОДАК® (ЦЕТИРИЗИН); ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ПЛЕНОЧНОЙ ОБОЛОЧКОЙ, 10 МГ. РУ П №013867/01.

Показания к применению: для облегчения: назальных и глазных симптомов круглогодичного и сезонного аллергического ринита, аллергического конъюнктивита; зуд, чихание, заложенность носа, ринорея, слезотечение, гиперемия конъюнктивы; симптомов хронической идиопатической крапивницы. Способ применения и дозы: внутрь, таблетки рекомендуются запивать стаканом воды. Взрослым: 10 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки. Детям от 6 до 12 лет: 5 мг (1/2 таблетки) два раза в день. Детям старше 12 лет: 10 мг (1 таблетка) один раз в сутки. Противопоказание: повышенная чувствительность к компонентам препарата; терминальная стадия почечной недостаточности, наследственная непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; детский возраст до 6 лет; беременность. Меры предосторожности: хроническая почечная недостаточность, пациенты пожилого возраста (при возрастном снижении скорости клубочковой фильтрации); эпилепсия и пациенты с повышенной судорожной готовностью; пациенты с предрасполагающими факторами к задержке мочи; период грудного вскармливания. Побочное действие: сонливость, утомляемость, головное головокружение и головная боль, ангионевротический отек. С полным списком нежелательных эффектов ознакомьтесь в полной инструкции по медицинскому применению препарата. Перед назначением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЗОДАК® (ЦЕТИРИЗИН), КАПЛИ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРИ, 10 МГ/МЛ. РУ ЛС-000433.

Показания к применению: для облегчения: назальных и глазных симптомов круглогодичного и сезонного аллергического ринита, аллергического конъюнктивита; зуд, чихание, заложенность носа, ринорея, слезотечение, гиперемия конъюнктивы; симптомов хронической идиопатической крапивницы. Способ применения и дозы: внутрь, закапывать в левую или правую ноздрю в воду. Применение у детей от 6 до 12 месяцев возможно только по назначению врача и под строгим медицинским контролем. Дети от 6 до 12 месяцев: 2,5 мг (5 капель) 1 раз в день. Дети от 1 года до 5 лет: 2,5 мг (5 капель) 2 раза в день. Дети от 6 до 12 лет: 5 мг (10 капель) 2 раза в день. Дети старше 12 лет: 10 мг (20 капель) 1 раз в день. Противопоказание: повышенная чувствительность к компонентам препарата; терминальная стадия почечной недостаточности; детский возраст до 6 месяцев; беременность. Меры предосторожности: хроническая почечная недостаточность, пациенты пожилого возраста (при возрастном снижении скорости клубочковой фильтрации); эпилепсия и пациенты с повышенной судорожной готовностью; пациенты с предрасполагающими факторами к задержке мочи; дети в возрасте до 1 года; период грудного вскармливания. Побочное действие: сонливость, утомляемость, головное головокружение и головная боль, ангионевротический отек. С полным списком нежелательных эффектов ознакомьтесь в полной инструкции по медицинскому применению препарата. Перед назначением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

Реклама
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

MAT-RU-2200434-1.0-02/2022
ООО «ОПЕЛВИА ХЕЛСКЕА», группа компаний «Санofi»
125009, Москва, ул. Верояса, д. 22
тел: +7 (495) 721 14 00, факс: +7 (495) 721 14 11



отека слизистой оболочки носа и количества медиаторов воспаления, механическое удаление густой слизи и аэроаллергенов, улучшение мукоцилиарного клиренса. В настоящее время получили распространение следующие виды орошения полости носа, ретроназального душа, назофарингеального аспирационного промывания (промывание носа и носоглотки методом перемещения жидкости). При выборе препаратов для элиминационно-ирригационной терапии следует отдавать предпочтение средствам на основе морской воды, т.к. они содержат в своем составе соли и микроэлементы, обуславливающие терапевтический эффект. В настоящее время используются средства на основе солевых растворов различной концентрации: гипотонический – 0,65%, изотонический – 0,9% и гипертонический – 2,3% NaCl.

Большинство фармакологических препаратов при АР используется как перорально, так и интраназально.

Преимущества интраназального применения лекарственных средств у детей и подростков с АР [9]:

- препараты в высоких концентрациях поступают непосредственно в органы-мишени, что позволяет избегать системных эффектов или сводить их к минимуму;
- некоторые препараты вызывают выраженные системные эффекты при пероральном применении (например, кортикостероиды и производные атропина);
- при интраназальном применении действие обычно начинается быстрее, чем при приеме внутрь (например, сосудосуживающие средства и, возможно, АГП).

У некоторых пациентов интраназальные кортикостероиды вызывают местные побочные эффекты, в частности кровотечение из носа и образование корок.

АГП (пероральные и интраназальные). Большое значение в лечении АР у детей имеет применение АГП, т.к. многие маленькие дети предпочитают пероральные препараты интраназальным. АГП первого поколения вызывают побочные эффекты со стороны центральной нервной системы, включая седацию и усталость. У ново-

рожденных и маленьких детей могут наблюдаться парадоксальная гиперактивность, бессонница и раздражительность. Сезонный АР сам по себе влияет на способность к обучению и концентрацию внимания. Лечение АГП первого поколения часто приводит к дальнейшему ухудшению когнитивной функции. Однако новые АГП уменьшают недомогание, вызванное АР, и могут улучшать способность к обучению детей с АР.

H₁-АГП блокируют гистамин на H₁-гистаминовых рецепторах, широко используются при лечении АР и конъюнктивита. Было показано, что пероральные H₁-АГП уменьшают опосредованные гистамином такие симптомы, как чихание, зуд, ринорея и глазные симптомы, менее эффективны в облегчении заложенности носа. Они быстро всасываются после перорального приема и начинают свое действие в течение 1–2 часов. Было также показано, что пероральные H₁-АГП безопасны и эффективны для детей и многие из них доступны в жидкой форме.

Прием АГП первого поколения при АР ограничен их седативным и антихолинергическим действиями. Длительность их применения составляет 7–14 дней из-за снижения терапевтической эффективности.

Новые АГП имеют низкую частоту седативного эффекта, а также минимальные или отсутствующие антихолинергические эффекты. H₁-АГП также доступны для интраназального введения. Азеластин гидрохлорид и олопатадин гидрохлорид имеют более быстрое, чем пероральные АГП, начало действия – обычно в течение 15–30 минут, и приводят к значительному уменьшению заложенности носа, а также зуда, чихания и насморка. Эти лекарства могут вызывать изменение вкусовых ощущений и иногда сонливость.

Пероральные и интраназальные АГП второго поколения одинаково эффективны при АР. Пероральные препараты лучше переносятся пациентами, в то время как интраназальные действуют быстрее. Хотя у некоторых детей препараты второго поколения также могут вызывать седативный эффект.

АГП второго поколения не обладают побочными эффектами, характерны-

ми для АГП первого поколения. Они могут использоваться более длительными курсами (от 14 до 28 дней и более) из-за отсутствия тахифилаксии. Они действуют от 12 до 24 часов, что позволяет назначать их 1–2 раза в сутки. Препараты этой группы оказывают выраженное действие и на такие коморбидные заболевания, как конъюнктивит и кожные проявления аллергии.

Рекомендуемые дозы не должны превышать!

Исследования фармакокинетики АГП второго поколения проводились на детях, однако имеются единичные исследования у новорожденных. Взаимодействие с цитохромом P-450 может приводить к ухудшению метаболизма АГП в печени. Макролидные антибиотики, которые назначают детям, могут давать этот эффект. Цетиризин, фексофенадин и левоцетиризин не подвергаются биотрансформации. Более того, хотя многие АГП второго поколения эффективны и безопасны в лечении АР у детей, в длительных исследованиях подтверждены эффективность и безопасность только цетиризина, левоцетиризина и лоратадина.

Цетиризин

Среди АГП нового поколения цетиризин имеет 30-летнюю историю применения при аллергических заболеваниях.

Цетиризин (Зодак) сохраняет ведущую роль в лечении АР. Время наступления терапевтического эффекта – 20 минут, длительность эффекта – 24 часа. Зодак селективно блокирует H₁-гистаминовые рецепторы, у него низкая вероятность развития тахифилаксии и отсутствует зависимость от приема пищи. Выпускается в нескольких лекарственных формах (таблетки и капли).

Капли для приема внутрь в виде прозрачного раствора от бесцветного до светло-желтого цвета. В 1 мл содержится 10 мг цетиризина дигидрохлорида.

Вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, глицерол, пропиленгликоль, натрия сахаринат дигидрат, натрия ацетат тригидрат, уксусная кислота ледяная, вода очищенная.

Фармакологическое действие. Цетиризин (активное вещество препарата Зодак®) является метаболитом гидроксизина, блокирует гистаминовые H₁-рецепторы с небольшим воздействием на другие рецепторы и практически не оказывает антихолинергического и антисеротонинового действий.

После приема внутрь препарат быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Фармакокинетические параметры цетиризина при его применении в дозах от 5 до 60 мг изменяются линейно. Фармакокинетический профиль цетиризина аналогичен для взрослых и детей.

У детей после приема цетиризина в дозе 5 мг концентрация активной субстанции в организме такая же, как и у взрослых после приема 10 мг. У взрослых после приема цетиризина в дозе 10 мг C_{max} в плазме крови достигается через 1–2 часа и составляет 350 нг/мл. У детей после приема цетиризина в дозе 5 мг C_{max} в плазме крови достигается через 1 час и составляет 275 нг/мл.

При приеме цетиризина в форме

капель C_{max} в плазме крови достигаются с более высокой скоростью.

Распределение. Распределение после приема 10 мг составляет 35 л у взрослых, а связывание с белками плазмы крови – 93%. У детей Vd после приема 5 мг составляет примерно 17 л. Незначительное количество цетиризина выделяется с грудным молоком.

Выведение. У взрослых 60% дозы выводится из организма почками в неизменном виде.

После приема 10 мг у взрослых общий клиренс цетиризина составляет 0,60 мл/мин/кг, T_{1/2} – примерно 10 часов.

Прием нескольких доз не изменяет фармакокинетических параметров. При приеме препарата в суточной дозе 10 мг в течение 10 дней кумуляции цетиризина не наблюдалось. После окончания лечения уровень цетиризина в плазме крови быстро падает ниже определяемых пределов. Повторные аллергологические тесты можно возобновлять через 3 дня.

Показания к применению препарата Зодак®. Взрослым и детям в возрасте

6 месяцев и старше препарат показан для облегчения:

- назальных и глазных симптомов круглогодичного (персистирующего) и сезонного (интермиттирующего) АР и аллергического конъюнктивита (зуда, чихания, заложенности носа, ринореи, слезотечения, гиперемии конъюнктивы);
- симптомов хронической идиопатической крапивницы.

Применение у детей от 6 до 12 месяцев возможно только по назначению врача и под строгим медицинским контролем!

Заключение

Данные многолетнего клинического опыта подтверждают, что цетиризин обладает благоприятным профилем безопасности и способствует повышению эффективности терапии в лечении АР.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Greiner A.N., Hellings P.W., Rotiroli G., Scadding G.K. Allergic rhinitis. *Lancet*. 2011;378 (9809):2112–2122. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60130-X.
2. Hoyte F.C.L., Nelson H.S. Recent advances in allergic rhinitis. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1333. doi: 10.12688/f1000research.15367.1.
3. Маругин И.В. Особенности клинического течения с оценкой факторов риска аллергического ринита у детей. Дисс. канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2010. [Marugin I.V. Features of the clinical course with the assessment of risk factors for allergic rhinitis in children. Diss. Cand. of Med. Sci. Rostov-on-Don, 2010. (In Russ.).]
4. Incorvaia C., Cavaliere C., Frati F., Masjieri S. Allergic rhinitis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2018;32(1 Suppl. 1):61–66.
5. РАДАР. Аллергический ринит у детей. Научно-практическая программа. Под ред. В.А. Ревякиной, Н.А. Дайхес, Н.А. Герпе. 2020. 79 с. [RADAR. Allergic rhinitis in children. Scientific and practical program. Ed. by V.A. Revyakina, N.A. Daihes, N.A. Gerpe. 2020. 79 p. (In Russ.).]
6. Ревякина В.А., Кувшинова Е.Д. Аллергический ринит в свете отечественных и международных документов. *Фарматека*. 2021;28(1):39–44. [Revyakina V.A., Kuvshinova E.D. Allergic rhinitis in view of domestic and international documents. *Farmateka*. 2021;28(1):39–44. (In Russ.).] doi: 10.18565/pharmateka.2021.1.39-44.
7. Федеральные клинические рекомендации по аллергическому риниту. 2020. 84 с. [Federal Clinical Practice Guidelines for Allergic Rhinitis. 2020. 84 p. (In Russ.).] URL: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/471.html
8. Надей Е.В., Совалкин В.И., Нечаева Г.И. и др. Триггерные факторы формирования коморбидной аллергической бронхиальной астмы. *Лечащий врач*. 2018;5(24):76–79. [Nadei E.V., Sovalkin V.I., Nechaeva G.I. et al. Trigger factors for the formation of comorbid allergic bronchial asthma. *Lechashchii vrach*. 2018;5(24):76–79.
9. Кудрявцева А.В., Ксензова Л.Д. Аллергический ринит в педиатрии: местная терапия. *Лечащий врач*. 2021;4(24):16–20. [Kudryavtseva A.V., Ksenzova L.D. Allergic rhinitis in pediatrics: topical therapy. *Lechashchii vrach*. 2021;4(24):16–20. doi: 10.51793/05.2021.11.72.003.

Поступила / Received: 17.12.2021

Принята в печать / Accepted: 24.01.2022

Автор для связи: Вера Афанасьевна Ревякина, д.м.н., профессор, зав. отделением аллергологии, ФИЦ питания и биотехнологии, Москва, Россия; 5356797@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1149-7927>

Corresponding author: Vera A. Revyakina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Allergology, Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russia; 5356797@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1149-7927>

© И.Б. Журтова, М.А. Эльгарова, А.М. Губачикова, М.Р. Курашинова, 2022
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.1.90-95>

Манифестация первичной надпочечниковой недостаточности у ребенка на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19: клинический случай

И.Б. Журтова, М.А. Эльгарова, А.М. Губачикова, М.Р. Курашинова
 Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик, Россия

Manifestation of primary adrenal insufficiency in a child against the background of a novel coronavirus infection COVID-19: a clinical case

I.B. Zhurtova, M.A. Elgarova, A.M. Gubachikova, M.R. Kurashinova
 Kabardino-Balkarian State University n.a. Kh.M. Berbekov, Nalchik, Russia

Обоснование. Первичная надпочечниковая недостаточность (ПНН) – это заболевание, характеризующееся пониженной выработкой гормонов коры надпочечников. Как правило, под этим термином подразумевают различные по этиологии и патогенезу варианты гипокортицизма. В детском возрасте в плане генеза преобладают наследственные синдромы, в рамках которых диагностируется надпочечниковая недостаточность (НН) с постепенным началом и медленным прогрессированием. Желудочно-кишечные расстройства – потеря аппетита, тошнота, рвота – иногда наблюдаются уже в начале заболевания и обязательно возникают при нарастании НН.

Описание клинического случая. В статье рассматривается клинический случай ПНН у ребенка 11 лет, проявившейся на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Заключение. Большинство симптомов дефицита кортизола и альдостерона неспецифичны и могут быть признаком заболеваний других органов и систем (желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы и др.). Диагностический поиск определенной нозологической формы НН позволяет прогнозировать течение заболевания, вероятность появления патологии других органов и систем, определять тактику лечения пациента.

Ключевые слова: надпочечниковая недостаточность, гипонатриемия, гипокортицизм, COVID-19, X-сцепленная аденолейкодистрофия, синдром Гительмана

Для цитирования: Журтова И.Б., Эльгарова М.А., Губачикова А.М., Курашинова М.Р. Манифестация первичной надпочечниковой недостаточности у ребенка на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19: клинический случай. Фарматека. 2022;29(1):90–95. doi: 10.18565/pharmateca.2022.1.90-95

Background. Primary adrenal insufficiency (PAI) is a disease characterized by decreased production of adrenal hormones. As a rule, this term refers to various variants of hypocorticism vary in etiology and pathogenesis. In childhood, in terms of genesis, hereditary syndromes prevail, in which adrenal insufficiency (AI) with a gradual onset and slow progression is diagnosed. Gastrointestinal disorders – loss of appetite, nausea, vomiting – are sometimes observed already at the onset of the disease and necessarily occur with an augmentation of AI.

Description of the clinical case. The article deals with a clinical case of PAI in a child of 11 years old, which manifested itself against the background of a novel coronavirus infection COVID-19.

Conclusion. Most symptoms of cortisol and aldosterone deficiency are nonspecific and may be a sign of diseases of other organs and systems (gastrointestinal tract, central nervous system, etc.). Diagnostic search for a specific nosological form of AI allows predicting the course of the disease, the likelihood of the appearance of pathology in other organs and systems, and determining the tactics of management of the patient.

Keywords: adrenal insufficiency, hyponatremia, hypocorticism, COVID-19, X-linked adrenoleukodystrophy, Gitelman syndrome

For citations: Zhurtova I.B., Elgarova M.A., Gubachikova A.M., Kurashinova M.R. Manifestation of primary adrenal insufficiency in a child against the background of a novel coronavirus infection COVID-19: a clinical case. Farmateka. 2022;29(1):90–95. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.1.90-95

Обоснование

Первичная надпочечниковая недостаточность (ПНН) – тяжелое состояние, связанное с дефицитом в организме гормонов коры надпочечников (гипокортицизм). Неспецифичность клинических симптомов и относительная редкость данной патологии

у детей – главные причины поздней или неправильной диагностики. Следствием недостаточности выработки кортизола являются слабость, вялость, заторможенность, пигментация кожных покровов («бронзовая кожа»), снижение аппетита и потеря массы тела, возможны судороги, сни-

жение артериального давления (АД) и потеря сознания. Дефицит другого гормона надпочечников альдостерона приводит в первую очередь к электролитным нарушениям (гиперкальциемии и гипонатриемии) и проявляется неконтролируемой рвотой, диареей, обезвоживанием, болями в животе, снижением

АД, нарушениями сердечного ритма [1, 2].

Аналогичные проявления могут наблюдаться при различных инфекционных заболеваниях (в т.ч. при новой коронавирусной инфекции), аппендиците, эпилепсии и других более распространенных, чем надпочечниковая недостаточность (НН), состояниях. Единственным специфичным симптомом является гиперпигментация кожных покровов, но и этот симптом может быть слабовыраженным [3].

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), впервые зарегистрированная в декабре 2019 г. в Китае в провинции Ухань, стала распространяться не только среди взрослого населения, но и в детской популяции. К наиболее частым симптомам заболевания относятся стойкая лихорадка, общая и мышечная слабость, миалгии, сухой кашель с небольшим количеством мокроты. Реже наблюдаются симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (диспепсия, рвота, диарея) [4, 5]. Клиническое течение COVID-19 у детей может носить атипичный характер и маскировать неспецифичные симптомы других заболеваний, приводя к несвоевременной диагностике.

При ПНН наряду с физической адинамией развивается психическая астения вплоть до развития психозов. Мышечная слабость служит результатом нарушения углеводного (гипогликемия) и электролитного (гипонатриемия) обменов. Патогенез желудочно-кишечных расстройств объясняется снижением секреции соляной кислоты и пепсина, а также повышенной секрецией хлорида натрия в просвет кишечника. Рвота и диарея усиливают потерю натрия, что может приводить к развитию острой НН. Больные ощущают постоянную потребность в соленой и острой пище [6, 7].

ПНН ранее нередко имела приобретенный характер, развивалась в результате туберкулезного поражения надпочечников [6, 7]. На сегодняшний день в подавляющем большинстве случаев ПНН у детей вызвано наследственными синдромами. Известно более 20 наследственных заболеваний, которые приводят к развитию ПНН. К наи-

более частым из них, приводящим к манифестации гипокортицизма после 3 лет у детей, относятся аутоиммунный полигландулярный синдром I-го типа (АПС-1), X-сцепленная адренолейкодистрофия – АД (заболевание проявляется только у мальчиков), синдром Олгрова, синдром Кернса–Сейра. Определение конкретной нозологической формы ПНН позволяет прогнозировать течение заболевания, вероятность появления патологии других органов и систем и определять тактику лечения пациента [2, 3].

Клинический случай

На консультацию к детскому эндокринологу обратились родители мальчика А. 11 лет с жалобами на повышенную вялость, слабость, плохой аппетит вплоть до отказа от еды, снижение массы тела, избирательную тягу к соленой пище, лабильность настроения от плаксивости до агрессии.

Из анамнеза заболевания, со слов родителей, стало известно, что вышеперечисленные жалобы появились в марте 2021 г. на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 (подтверждена методом полимеразной цепной реакции), клиническая симптоматика расценивалась как тяжелое проявление инфекции с нейротоксикозом. Позже, в начале апреля, присоединились жалобы на многократную рвоту, боли в животе, в связи с чем ребенок был госпитализирован в инфекционное отделение с диагнозом «острый гастроэнтерит с тяжелым эксикозом 1–2-й ст.». По результатам обследования отмечалась гиперкалиемия (К 7,17 ммоль/л), гипонатриемия (Na 107,7 ммоль/л). Больной получал инфузионную, симптоматическую терапию с удовлетворительным эффектом.

Улучшение состояния носило временный характер: вскоре возобновилась рвота, и в тяжелом состоянии ребенок был госпитализирован в отделение детской реанимации и интенсивной терапии. В анализах: гликемия – 3,4–4,6–9,4 ммоль/л, калий – 3,88–4,0–3,9, Na – 138–139–139 ммоль/л. В ходе обследования пациента проведено магнитно-резонансное (МРТ)-исследование головного мозга

(16.04.2021), не выявившее патологических изменений. По данным фиброгастроэноскопии были диагностированы недостаточность кардии, хронический гастроэноденит, дуоденогастральный рефлюкс. Получал антибактериальную терапию (цефепим, амикацин), инфузионную терапию.

В связи с положительной динамикой состояния ребенка и выявленной гастропатологией 17.04.2021 больной переведен в гастроэнтерологическое отделение Республиканской детской больницы по месту жительства. По результатам обследования повторно зафиксирована гипонатриемия (123–119 ммоль/л), калий в пределах нормы – 4,1–5,35 ммоль/л. В гормональном профиле (20.04.2021): кортизол – 540 нмоль/л (норма – 101,2–535,7), тестостерон – 0,1 нмоль/л (норма <0,8), 17-ОПН – 0,55 нг/мл (норма – 0,21–4,06), паратгормон – 5,1 пг/мл (норма – 1,6–6,9), АКТГ – 1250 пг/мл (норма <46), ренин >500 мкМЕ/мл. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлены эхопризнаки реактивных изменений печени, деформации желчного пузыря с застойными явлениями, по данным МРТ – признаки гепатомегалии, надпочечники без патологических изменений. В отделении отмечалась невыраженная положительная динамика на фоне соблюдения диеты и лечения гастропатологии.

Из-за ухудшения состояния в 03.05.2021–19.05.2021 повторно госпитализирован в отделение гастроэнтерологии с диагнозом «постковидный синдром, реактивный гепатит, катаральный рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии, хронический гастроэноденит, обострение».

В связи с отсутствием эффекта от проведенной терапии и изменениями в анализах педиатр вновь инициировал консультацию детского эндокринолога.

Из анамнеза жизни: ребенок от 1-й беременности, протекавшей без осложнений, 1-х самостоятельных родов. Масса тела при рождении – 2800 г, длина тела – 48 см. Находился на грудном вскармливании до 6 месяцев. Развитие на первом году жизни протекало без особенностей. Аллергические

Рис. Гиперпигментация кожных покровов пациента А. до начала лечения



заболевания родители отрицают. В возрасте 5 месяцев перенес закрытую черепно-мозговую травму без осложнений. Занимался профессионально спортом (грэпплинг) с 7 лет до появления вышеперечисленных жалоб.

Наследственный анамнез: брат (8 лет), сестра (3 месяца), родители здоровы. Объективно: рост – 138,8 см (SDS роста –0,85), масса тела – 29,2 кг (SDS массы тела –1,35). Индекс массы тела – 15,2 кг/м² (SDS ИМТ –1,19). Состояние средней степени тяжести. В сознании. На вопросы отвечает односложно. Отмечается лабильность настроения от плаксивости до повышенной эмоциональности. Телосложение астеническое. Подкожная клетчатка развита недостаточно, распределена равномерно. Кожные покровы смуглые, чистые, суховатые. Отмечена очаговая гиперпигментация над мелкими суставами кистей рук, над локтевыми и коленными суставами (см. рисунок). Слизистые оболочки бледно-розовой окраски, чистые. Периферические лимфатические узлы не увеличены, не спаяны между собой, при пальпации безболезненны.

Форма грудной клетки не изменена. Над всей поверхностью легких выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Область сердца визуальна не изменена. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Частота сердечных сокра-

щений (ЧСС) – 78 в минуту. АД – 110/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на +1 см. Стул регулярный, оформленный. Диурез адекватный. Щитовидная железа не увеличена, при пальпации умеренно эластичной консистенции, клинически эутиреоид. В позе Ромберга устойчив. Половое развитие по мужскому типу: Таннер 1 (G 1, P 1), тестикулы в мошонке, d=s=5 мл. Со стороны костно-мышечной системы патологических изменений не выявлено.

На основании осмотра высказано предположение, согласно которому у ребенка имеет место ПНН и рекомендовано повторное исследование электролитов крови и гормонального профиля для уточнения генеза.

В течение 2–3 дней после данной консультации (25.05.2021) в связи с ухудшением состояния, возобновлением тошноты, выраженными болями в животе и усиливающейся слабости ребенок вновь госпитализируется в отделение реанимации и интенсивной терапии с клиникой токсикоза 2-й степени на фоне водно-электролитных нарушений. После стабилизации состояния больной переведен в эндокринологическое отделение. В биохимическом анализе крови: гипонатриемия (122,1–105,9–117,3 ммоль/л), калий в пределах 3,67–4,78–3,54 ммоль/л (норма – 3,4–4,7), кальций – 2,05–2,6 ммоль/л (норма – 2,20–2,70). В гормональном профиле от 29.05.2021 выявлены признаки гипокортицизма: кортизол – 27,3 нмоль/л (норма – 101,2–535,7), тестостерон – 0,1 нмоль/л (норма <0,98), 17-ОПН – 0,18 нг/мл (норма – 0,21–4,06), аденокортикотропный гормон (АКТГ) более 1250 пг/мл (норма <46 пг/мл). Проведена мультиспиральная компьютерная томография забрюшинного пространства с контрастным усилением: патологических образований и изменений надпочечников выявлено не было.

На основании клинической картины и полученных результатов дополнительных исследований (гиперкалиемия, гипонатриемия, высокие уровни АКТГ и ренина, пониженный уровень кортизола) установлен диагноз «пер-

вичная надпочечниковая недостаточность». Назначена заместительная гормональная терапия: гидрокортизон (Кортеф) – 15 мг/сут, флудрокортизон (Кортинефф) – 0,1 мкг/сут.

На фоне проводимой терапии в стационаре у ребенка возникли зрительные галлюцинации, резкие перепады настроения, которые пришлось верифицировать со следующими состояниями: с побочным действием флудрокортизона в виде психических реакций, которые могут имитировать шизофрению, мании или делириозного синдрома, с «Аддисоновой» энцефалопатией, характеризующейся психозами и лицевыми гримасами на фоне некомпенсированной ИН и выраженным эксикозом, с неврологической симптоматикой при АДД. Флудрокортизон был отменен в связи с нормализацией электролитов крови и появлением отечности, а также с целью дифференциальной диагностики галлюцинаций. Консультация психиатра в стационаре профильных заболеваний у ребенка не выявила.

После стабилизации состояния ребенок направлен в ФГБУ НМИЦ (Национальный медицинский исследовательский центр) эндокринологии Минздрава РФ для уточнения генеза ПНН.

Результаты дополнительных исследований в ФГБУ НМИЦ МЗ РФ, Москва (18.06.2021): в общем анализе крови выявлен тромбоцитоз (тромбоциты – 426×10^9 кл/л). Биохимические и гормональные показатели представлены в табл. 1, 2. Обращают на себя внимание высокий уровень ренина и АКТГ, гипонатриемия.

По данным электрокардиографии, ритм синусовый с ЧСС – 72–74 уд/мин. Электрическая ось сердца отклонена влево. Изменение предсердного компонента. Неполная блокада левой передней ветви и правой ножки пучка Гиса.

Имелось предположение о наличии у ребенка ахалазии кардии из-за частой рвоты и дисфагии в анамнезе, однако результаты рентгеноскопии пищевода не подтвердили ее наличия и тем самым исключили наличие синдрома Олдрива как одной из причин ИН в рамках наследственных синдромов.

Таблица 1. Показатели биохимического профиля пациента А.

Параметры	Показатели	Референсные значения	Параметры	Показатели	Референсные значения
Глюкоза, ммоль/л	4,51	3,1–6,1	Креатинин, мкмоль/л	55,8	27–62
Общий белок, г/л	79	60–80	Мочевина, ммоль/л	5,3	2,5–6,0
Биллирубин общий, мкмоль/л	7,2	3,4–20,5	Хлориды, ммоль/л	100	98–107
Холестерин общий, ммоль/л	5,94	3,3–5,2	Калий, ммоль/л	4,5	3,5–5,1
Триглицериды, ммоль/л	0,93	0,1–1,7	Натрий, ммоль/л	135	136–145
АСТ, ЕД/л	41	15–60	Кальций ионизированный, ммоль/л	1,13	1,03–1,29
АЛТ, ЕД/л	42	7–35	Кальций общий, ммоль/л	2,5	2,2–2,7
ЛПНП, ммоль/л	3,81	1,1–3,0	Фосфор ммоль/л	1,61	1,45–1,78
ЛПВП, ммоль/л	1,62	0,9–2,6			

Примечание. АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

В связи с отсутствием данных МРТ и компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства в пользу туберкулезного или другого характерного поражения надпочечников с целью уточнения генеза заболевания и исключения X-сцепленной АЛД инициировано молекулярно-генетическое исследование и исследование уровня очень длинноцепочечных жирных кислот (ОДЦЖК). В ожидании результатов дополнительных исследований ребенок выписан под наблюдение детского эндокринолога по месту жительства на заместительной гормональной терапии: гидрокортизон в дозе 15 мг/сут и флудрокортизон 0,1 мг/сут.

Обсуждение

НН может встречаться как изолированная форма на фоне туберкулезного или аутоиммунного поражения надпочечников, так и в рамках других заболеваний (X-сцепленная АЛД, синдром Олгрова, аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа), которые в процентном соотношении доминируют в детском возрасте [2, 3, 6].

X-сцепленная АЛД (болезнь Зимерлинга–Крейтцфельда, меланодермическая лейкодистрофия) – наследственное заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования, относящееся к группе пероксисомных болезней и проявляющееся преимущественно поражением белого вещества нервной системы и коры надпочечников. Болезнь обусловлена дефектами гена *ALD* (22q28), проявляющимися недостаточностью лигноцероил-КоФ-лигазы. Это в свою очередь ведет к

нарушению р-окисления насыщенных длинноцепочечных жирных кислот (ДЦЖК), имеющих 24–32 атома углерода, в пероксисомах и последующему их накоплению вместе с эфирами холестерина в клетках нервной системы и коркового вещества надпочечников в виде слоистых, триаминарных внутриклеточных включений, нарушению β-окисления жирных кислот в пероксисомах, которое ведет к накоплению ДЦЖК. Частота этого заболевания составляет 1 случай на 20 тыс. рождений. Клинически выделяют несколько вариантов АЛД. Церебральная форма («классическая» АЛД), манифестирующая в детском возрасте (5–12 лет), самая распространенная и тяжело протекающая разновидность этой патологии (45% случаев). В 86% случаев неврологические и психические расстройства часто предшествуют клиническим и лабораторным признакам НН. Наиболее часто основными симптомами в этом возрасте являются гиперактивное или, наоборот, аутистическое поведение, эпизоды агрессивности, проблемы обучения, снижение памяти, дефицит внимания, прогрессирующая деменция и нарушение походки. Менее частые симптомы – это нарушения зрения и слуха, признаки НН. По мере прогрессирования заболевания развиваются спастический тетрапарез, слепота, глухота, судороги, не

отвечающие на антиэпилептическую терапию [8, 9].

К методам биохимического подтверждения диагноза X-АЛД относится выявление в плазме крови, эритроцитах, лейкоцитах, культуре клеток кожных фибробластов повышенного уровня ОДЦЖК, особенно тетракозановой (C24:0) и гексакозановой (C26:0) кислот и их соотношений C24:0/C22:0 и C26:0/C22:0 [8, 9]. Вне криза НН уровень электролитов крови и кортизол могут оставаться в пределах нормы, а АКТГ изолированно повышаться.

Результаты дополнительных исследований выявили, что у нашего пациента А. в плазме крови повышено соотношение концентраций ОДЦЖК (табл. 3). Данные изменения могли быть обусловлены особенностями питания пациента и требовали дальнейшего наблюдения.

На начальных стадиях заболевания при X-АЛД на МРТ головного мозга имеются специфические изменения: выявляется гиперинтенсивный сигнал (в T2W) в области мозолистого тела, кортикоспинальных и кортикопонтинных трактов, который по мере прогрессирования быстро распространяется в затылочные и задне-теменные отделы [8]. МРТ-снимки больного А., сделанные ранее по месту жительства, были пересмотрены специалистами ФГБУ НМИЦ Минздрава РФ и патологии, характерной для АЛД, выявлено не было.

Таблица 2. Показатели гормонального профиля пациента А.

Параметры	Показатели	Референсные значения
Ренин прямой, мЕД/л	>500	2,8–39,9
ТТГ, мМЕ/л	2,783	0,53–5,2
T ₄ свободный, пмоль/л	14,2	10,0–17,7
АКТГ (утро), пг/мл	>1904	7,2–63,3
Паратгормон, пг/мл	36,97	15–65

Примечание. ТТГ – тиреотропный гормон, T₄ свободный – тироксин.

Таблица 3. Результаты исследования ОДЦЖК

ОДЦЖК	C22	C24	C26	C24/C22	C26/C22
Концентрация, мМ/мл	44,6	41,1	0,5	0,92	0,012
Норма, минуты	25,6	22,6	0,22	0,64	0,009
Норма, макс.	120,6	80	2,2	0,88	0,018

Результаты молекулярно-генетического исследования показали, что в гене *SLC12A3* (NM 000339.3) в 6-м экзоне обнаружена замена одного нуклеотида в гетерозиготном состоянии с.775G>A, приводящая к замене аминокислоты р.D259N с глубиной покрытия 106x (rs780461639). Вариант очень редко встречается в базах данных аллельных вариантов человека и описан в литературе как патогенный при синдроме Гительмана. По совокупности данных найденная замена расценивается как патогенная. Другие редкие варианты в гене *SLC12A3* не найдены, кодирующая часть и прилежащие участки интронов покрыты полностью. При аутосомно-доминантном типе наследования обнаружения одного варианта в гене недостаточно для объяснения причины заболевания на молекулярно-генетическом уровне.

Синдром Гительмана — это наследственная тубулопатия, характеризующаяся синдромом метаболического алкалоза. Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, манифестирует у детей школьного возраста выраженной гипомагниемией, гипокалиемией, метаболическим алкалозом, судорогами конечностей, гипокальциурией, отсутствием нефрокальциноза, полиурией и никтурией, нормальной концентрационной функцией почек [10]. Распространенность синдрома Гительмана — 1:40 000–50 000 [11].

С целью исключения данного заболевания ребенку вновь были проведены дополнительные исследования, не выявившие патологических отклонений. Биохимический анализ крови от 25.10.2021: магний — 0,9 ммоль/л (норма — 0,7–0,86), натрий — 145,31 (норма — 136–145), калий — 3,93 ммоль/л (норма — 3,5–5,1), ренин — 5,57 мкМЕ/мл (норма — 4,4–46,1). Кальций в суточной моче — 2,75 ммоль/сут (норма — 0,0–8,8).

В ходе дифференциальной диа-

гностики генеза НН у представленного нами пациента исключался синдром Олгрова, или триплет А (AAAS — Alacrimia, Achalasia, Adrenal insufficiency) — редкое полисистемное заболевание, характеризующееся хронической НН, алакримией и ахалазией кардии, связанной с мутациями в гене *AAAS* [12, 13]. Поводом для исключения данного заболевания было сочетание НН и многократной рвоты в анамнезе у ребенка. НН — один из признаков триплета А, встречающийся в 100% случаев заболевания, однако дебютирует обычно позже других проявлений: в первом десятилетии жизни, в подростковом периоде или даже у взрослых [14]. Она развивается вследствие резистентности надпочечников к АКТГ, что приводит к значимому повышению его уровня (АКТГ) и низкому уровню кортизола в сыворотке крови.

Ахалазия кардии обычно возникает в детском возрасте, чаще в первое десятилетие жизни, но может развиваться и позже. Встречается приблизительно в 93% случаев и проявляется рвотой, дисфагией, замедленным набором массы тела и хроническим кашлем [15]. Рентгеноскопия пищевода исключила наличие данной патологии у представленного нами больного.

Алакримия — наиболее постоянный и часто встречающийся симптом (практически во всех случаях с рождения) при синдроме Олгрова и рассматривается в качестве раннего диагностического признака заболевания [16, 17].

Синдром Олгрова нередко ассоциируется с нейродегенерацией и неврологической дисфункцией, проявляется вегетативными нарушениями, умственной отсталостью, амиотрофией [16, 17].

Заключение

Представленный клинический случай вызывает интерес редкой встречаемостью ПНН в детском возрасте.

Отсутствие характерных электролитных и гормональных нарушений в полном объеме и манифестация заболевания на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 привели к ошибочной длительной дифференциальной диагностике и отсутствию адекватного лечения. Неспецифичность клинических симптомов (повышенная утомляемость, слабость, рвота, потеря массы тела) обусловила многократные госпитализации ребенка в непрофильные отделения. Тяжелое течение COVID-19 в детском возрасте не типично и должно насторожить в плане диагностического поиска. В данном случае вирусная инфекция послужила пусковым механизмом в развертывании клинической картины ПНН и усугубила течение заболевания [18].

Исходом длительного обследования ребенка является исключение таких заболеваний, как X-АДЛ, АПС-1, синдром Олгрова, синдром Гительмана, туберкулезное поражение надпочечников. Планируется молекулярно-генетическое исследование биологического материала родителей с целью дальнейшей верификации генеза НН у ребенка.

В настоящее время ребенок получает заместительную терапию: гидрокортизон (Кортеф) в дозе 15 мг/сут и флудрокортизон (Кортинефф) 0,1 мг/сут под наблюдением детского эндокринолога по месту жительства с положительным эффектом.

Согласие пациента. Пациентами добровольно подписано информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации.

Финансирование. Отсутствует.

Funding. There was no funding for this article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Husebye E.S., Pearce S.H., Krone N.P., Ktipe O. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2021;397(10274):613–29. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)00136-7.
- Kirgöz T., Guran T. Primary adrenal insufficiency in children: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(4):397–424. Doi: 10.1016/j.beem.2018.05.010.
- Орлова Е.М. Хроническая надпочечниковая недостаточность у детей: ранняя диагностика и лечение в группах риска. *Доктор.ру*. 2009;6–2(50):50–4. [Orlova E.M. Chronic adrenal insufficiency in children: early diagnosis and treatment in risk groups. *Doktor.ru*. 2009;6–2(50):50–4. (In Russ.)].
- Иванова М.З., Журтова И.Б., Сижазьева С.Х., Губачикова А.М. Предикторы тяжелого течения заболевания и высокой летальности у пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом. *Фарматека*. 2021;28(4):10–5. [Ivanova M.Z., Zhurtova I.B., Sizhazheva S.Kh., Gubachikova A.M. Predictors of severe course of disease and high mortality among patients with COVID-19 and diabetes mellitus. *Farmateka*. 2021;28(4):10–5. (In Russ.)]. Doi: 10.18565/pharmateka.2021.4.10-15.
- Perez-Saez J., et al. Serology-informed estimates of SARS-CoV-2 infection fatality risk in Geneva, Switzerland. *Lancet Infect Dis*. 2020;51473–3099(20)30584–3. Doi: 10.1016/S1473-3099(20)30584-3.
- Лобанова М.В., Максимова Т.В., Ванькович Е.А. Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность на фоне аутоиммунного полигандулярного синдрома. *Военная медицина*. 2019;3:143–48. [Lobanova M.V., Maksimova T.V., Van'kovich E.A. Primary chronic adrenal insufficiency against the background of autoimmune polyglandular syndrome. *Voennaya meditsina*. 2019;3:143–48. (In Russ.)].
- Auron M., Raissouni N. Adrenal insufficiency. *Pediatr Rev* 2015;36(3):92–102. Doi: 10.1542/pir.36-3-92.
- URL: <http://www.rare-diseases.ru/rare-diseases/encyclopedia/diseases/122-2010-07-03-18-27-20>.
- Zhu J., Eichler F., Biffi A., et al. The Changing Face of Adrenoleukodystrophy. *Endocr Rev* 2020;41(4):577–93. Doi: 10.1210/endo/bnaa013.
- OMIM: An online catalog of human genes and genetic disorders [Electronic resource]. Electronic data. Bal-timore: Johns Hopkins Univ. 2015. Mode of access: URL: <http://www.omim.org/>
- Emmett M., Sterns R.H., Forman J.P. Barter and Giteiman syndromes [Electronic resource]. UpToDate. Electronic data, 2015; mode of access: URL: <http://www.uptodate.com/contents/barter-and-giteiman-syndromes>
- Allgrove J., Clayden G.S., Grant D.B., Macaulay J.C. Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. *Lancet*. 1978;1(8077):1284–86. Doi: 10.1016/S0140-6736(78)91268-0
- Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., Решетников И.Б., Бровкина С.С. Синдром Олгрова: как заподозрить проблему? Опыт эндокринолога. *Проблемы эндокринологии*. 2020;66(1):64–9. [Volkova N.I., Davidenko I.Yu., Reshetnikov I.B., Brovkina S.S. Allgrove's syndrome: how to suspect a problem? *Endocrinologist experience. Problemy endokrinologii*. 2020;66(1):64–9. (In Russ.)]. Doi: 10.14341/probl10296.
- Thomas J., Subramanyam S., Vijayaraghavan S., Bhaslar E. Late onset adrenal insufficiency and achalasia in Allgrove syndrome. *BMC Case Rep* 2015;bcrc2014208900. Doi: 10.1136/bcr-2014-208900.
- Patt H., Koehler K., Ladha S., et al. Phenotype-genotype spectrum of AAA syndrome from Western India and systematic review of literature. *Endocr Connect*. 2017;6(8):901–13. Doi: 10.1530/EC-17-0255.
- Tibussek D., Ghosh S., Huebner A., et al. «Crying without tears» as an early diagnostic sign-post of triple A (Allgrove) syndrome: two case reports. *BMC Pediatr*. 018;18(1):6. Doi: 10.1186/s12887-017-0973.
- Brown B., Agdere L., Murtean C., David K. Achalasia as a harbinger of adrenal insufficiency in a child with Allgrove (AAA) syndrome. *Am J Case Rep* 2016;17:703–6. Doi: 10.12659/ajcr.899546.
- Arlt W., Baldeweg S.E., Pearce S.H.S., Simpson H.L. Endocrinology in the time of COVID-19: Management of adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(1):G25–32. Doi: 10.1530/EJE-20-0361.

Поступила / Received: 17.12.2021

Принята в печать / Accepted: 21.01.2022

Автор для связи: Инесса Борисовна Журтова, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик, Россия; zhin07@mail.ru

Corresponding author: Inessa B. Zhurtova, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Faculty Therapy, Kabardino-Balkarian State University n.a. Kh.M. Berbekov, Nalchik, Russia; zhin07@mail.ru

ORCID:

Журтова И.Б., <https://orcid.org/0000-0003-0668-1073>Эльгарова М.А., <https://orcid.org/0000-0002-5390-1377>Губачикова А.М., <https://orcid.org/0000-0002-0017-011X>Курашимова М.Р., <https://orcid.org/0000-0003-0922-3174>

Идиопатическая инфантильная гиперкальциемия: семейный случайД.И. Садыкова¹, Т.П. Макарова¹, А.Р. Шакирова², Ю.С. Мельникова¹, П.В. Сергина¹, А.В. Сергина¹¹ Казанский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной педиатрии, Казань, Россия² Детская республиканская клиническая больница, Казань, Россия**Idiopathic infantile hypercalcemia: a family case**D.I. Sadykova¹, T.P. Makarova¹, A.R. Shakirova², Yu.S. Melnikova¹, P.V. Sergina¹, A.V. Sergina¹¹ Kazan State Medical University, Department of Hospital Pediatrics, Kazan, Russia² Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Обоснование. Гиперкальциемия (ГК) является проявлением широкого спектра наследственных и приобретенных состояний, встречающихся в педиатрической практике. Выделяют две основные группы заболеваний, протекающих с ГК: паратгормон (ПТГ)-зависимые и ПТГ-независимые. Наиболее частой причиной ПТГ-независимой ГК служат гипervитаминоз D, гранулематозные и онкологические заболевания, идиопатическая инфантильная ГК, синдром Вильямса.

Описание клинического случая. В статье представлено два клинических наблюдения ПТГ-независимой ГК у родных брата и сестры, наиболее вероятно связанной с нарушением инактивации витамина D вследствие мутации гена CYP24A1.

Заключение. При наличии симптомов, характерных для ГК, важно своевременно ее заподозрить, т.к. ранняя диагностика и вовремя начатая терапия пациентов с ГК позволяют избежать развития нефролитиаза и мочекаменной болезни. Необходимо помнить, что на фоне приема профилактических доз витамина D в редких случаях может возникать ГК в результате мутации гена CYP24A1.

Ключевые слова: гиперкальциемия, идиопатическая инфантильная гиперкальциемия, мутация CYP24A1, гипervитаминоз D, вторичный гипопаратиреоз, нефрокальциноз

Для цитирования: Садыкова Д.И., Макарова Т.П., Шакирова А.Р., Мельникова Ю.С., Сергина П.В., Сергина А.В. Идиопатическая инфантильная гиперкальциемия: семейный случай. Фарматека. 2022;29(1):96–99. doi: 10.18565/pharmateca.2022.1.96-99

Background. Hypercalcemia is a manifestation of a wide range of hereditary and acquired conditions encountered in pediatric practice. There are two main groups of diseases occurring with hypercalcemia: parathyroid hormone (PTH)-dependent and PTH-independent. The most common causes of PTH-independent hypercalcemia are hypervitaminosis D, granulomatous and oncological diseases, idiopathic infantile hypercalcemia, and Williams syndrome.

Description of the clinical case. The article presents two clinical cases of PTH-independent hypercalcemia in siblings, most likely associated with impaired vitamin D inactivation due to CYP24A1 gene mutation.

Conclusion. In the presence of symptoms characteristic of hypercalcemia, it is important to suspect it in a timely manner, because early diagnosis and timely treatment of patients with hypercalcemia prevent the development of nephrolithiasis and urolithiasis. It must be remembered that against the background of taking prophylactic doses of vitamin D, in rare cases, hypercalcemia may occur as a result of a mutation in the CYP24A1 gene.

Keywords: hypercalcemia, idiopathic infantile hypercalcemia, CYP24A1 mutation, hypervitaminosis D, secondary hypoparathyroidism, nephrocalcinosis

For citations: Sadykova D.I., Makarova T.P., Shakirova A.R., Melnikova Yu.S., Sergina P.V., Sergina A.V. Idiopathic infantile hypercalcemia: a family case. Farmateka. 2022;29(1):96–99. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.1.96-99

Обоснование

Гиперкальциемия (ГК) служит проявлением широкого спектра наследственных и приобретенных состояний, встречающихся в терапевтической и педиатрической практике [1]. Симптомы ГК малоспецифичны, поэтому часто интерпретируются неверно. Дифференциально-диагностическое значение имеет определение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), что позволяет выделить две основ-

ные группы заболеваний, протекающих с ГК: ПТГ-зависимые и ПТГ-независимые [1]. ПТГ-независимая ГК у детей встречается чаще, причиной которой являются гипervитаминоз D, гранулематозные и онкологические заболевания, идиопатическая инфантильная ГК (ИИГК), синдром Вильямса и др. [2].

ИИГК – редкое наследственное аутомно-рецессивное заболевание, причиной которого являются мутации в

гене CYP24A1, кодирующем 24-гидроксилазу, ответственную за инактивацию 25(OH)D и 1,25(OH)₂D [3].

По данным K.P. Schlingmann et al. (2018), выявлено, что у большинства пациентов с идентичными дефектами гена CYP24A1 появление симптомов ГК может отмечаться в любом возрасте. Интересно, что небольшой набор мутаций в гене CYP24A1 обнаруживается с высокой частотой у пациентов кавказского происхождения [4].

В настоящее время дефекты в гене *CYP24A1* могут быть обнаружены не у всех детей с ИИГК. Возможно, это связано с тем, что патологические варианты могут находиться за пределами кодирующей области гена, поэтому перед проведением генетического исследования целесообразно определить уровень метаболитов витамина D, т.к. низкий уровень 24,25(OH)₂D и высокое соотношение 25(OH)D/24,25(OH)₂D свидетельствуют о наличии нарушения инактивации 25(OH)D [5].

В статье представлен диагностический поиск причин ПТГ-независимой ГК у родных брата и сестры, наиболее вероятно связанной с нарушением инактивации витамина D вследствие мутации гена *CYP24A1*.

Клинический случай 1

Мальчик 2 лет 8 месяцев кавказского происхождения поступил в педиатрическое отделение ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ с жалобами на запор, эпизоды рвоты съеденной пищей, снижение массы тела на 2 кг, полидипсию, снижение аппетита.

Анамнез жизни: ребенок от 1-й беременности, первых срочных родов на сроке 39–40 недель. Беременность протекала без особенностей. Масса тела ребенка при рождении – 2800 г, длина тела – 52 см. С рождения на грудном вскармливании. С целью профилактики рахита с 2 месяцев до 1,5 года принимал холекальциферол (Аквадетрим) в дозе 1000 МЕ в сутки, с 1,5 года до 2 лет 8 месяцев – 500 МЕ/сут.

Из анамнеза заболевания известно, что с 2,5 лет у ребенка отмечался

запор: стул 1 раз в 3–4 дня, оформленный, твердый, сухой без примесей, акт дефекации безболезненный. Наблюдался амбулаторно, принимал лактулозу 10–15 мл ежедневно, на фоне приема которой стул был регулярным (1 раз в 2–3 дня). В связи с отсутствием эффекта от терапии в возрасте 2 лет 8 месяцев поступил в ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ. При поступлении состояние ребенка тяжелое за счет нутритивного дефицита. Физическое развитие: масса тела – 11 кг (z-score 1,85); рост – 93 см (z-score 0,34), масса тела к росту (z-score -2,57). Ребенок вялый. Кожные покровы бледные, чистые, сухие. Тургор мягких тканей снижен. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание пуэрильное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный, увеличен в объеме за счет мышечной гипотонии, вздутия петель кишечника. Печень и селезенка не увеличены. Мочепускание не нарушено. Стул со склонностью к запору.

По данным проведенного лабораторного обследования отмечено повышение уровня лейкоцитов ($12,46 \times 10^9/\text{л}$), ускорение СОЭ (47 мм/ч), повышение уровня общего кальция до 3,47 ммоль/л (норма – 2,1–2,6 ммоль/л) и повышение ионизированного кальция до 1,872 ммоль/л (норма – 1,1–1,3 ммоль/л) при нормальном уровне фосфора (1,36 ммоль/л), снижение уровня ПТГ до 1,2 пг/мл (норма – 15–65 пг/мл). Общий анализ мочи без патологических изменений. Функция почек сохранена: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 115,93 мл/мин/1,73 м².

Данные инструментального обследования: при рентгенографии левой кисти в прямой проекции отмечено опережение костного возраста на 1 год 4 месяца, при ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости – умеренное увеличение правой доли печени, УЗИ почек – увеличение размеров обеих почек, эхо-признаки нефрокальциноза.

Выявленные изменения в виде сочетания ГК и гипопаратиреоза требовало проведения дифференциально-диагностического поиска (см. таблицу). Ребенку проведен анализ на уровень 25(OH)D, выявлено повышение его уровня более 160 нг/мл. Поскольку развитие ПТГ-независимой ГК у пациента было связано с повышением уровня 25(OH)D, в плане дифференциального диагноза рассматривались следующие состояния: интоксикация витамином D, синдром Вильямса, ИИГК (мутация *CYP24A1*). Фенотипические признаки в виде «лица эльфа», характерные для синдрома Вильямса, у мальчика отсутствовали.

С учетом отсутствия факта передозировки витамином D₃ в анамнезе, наличия повышенного уровня 25(OH)D крови на фоне приема субпрофилактической дозы холекальциферола (500 МЕ) с ГК, супрессией секреции ПТГ и эхо-признаками нефрокальциноза ребенку выставлен предварительный диагноз «ИИГК, связанная с мутацией гена *CYP24A1*».

Для подтверждения диагноза проведена телемедицинская консультация с ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава РФ: рекомендовано молекулярно-генетическое исследование –

Таблица Дифференциальная диагностика заболеваний, сопровождающихся ПТГ-независимой ГК

Параметры	Кальций сыворотки	Фосфор сыворотки	ПТГ	ПТГпП	25(OH)D	1,25(OH) ₂ D
Повышение уровня кальцидиола						
Интоксикация витамином D	↑	↑	↓	↓	↑↑	N/↓
ИИГК	↑	N	↓	↓	↑/N	↑/N
Синдром Вильямса	↑	N	↓	↓	↑/N	↑/N
Онкологические заболевания						
Секреция ПТГпП	↑↑	↓	↓	↑↑	N	N/↑
Лимфома	↑	↑	↓	↓	N	↑↑
Повышение резорбции костной ткани	↑	↑	↓	↓	N	↓
Гранулематозные заболевания						
Саркоидоз Туберкулез	↑	↑	↓	↓	N	↑↑

Примечание. ПТГпП – паратгормон-подобный пептид.

секвенирование гена *CYP24A1*. При молекулярно-генетическом обследовании в гене *CYP24A1* релевантных вариантов обнаружено не было, что не исключает диагноз, в связи с чем запланировано проведение секвенирования экзома.

В период госпитализации с целью коррекции ГК ребенку отменен прием холекальциферола, проведена инфузионная терапия физиологическим раствором и 5%-ным раствором глюкозы, фуросемид. На фоне терапии отмечена положительная динамика: стал активнее, восстановился аппетит, прибавил в весе +110 г, рвоты нет, стул самостоятельный ежедневный, снижение уровня ионизированного кальция до 1,482 ммоль/л (норма – 1,1–1,3 ммоль/л). Ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии с рекомендациями: строгое ограничение продуктов и препаратов, содержащих кальций и витамин D, умеренно повышенный питьевой режим 1,5 л/сут, ограничение времени пребывания на солнце, контроль уровня ионизированного кальция и 25(OH)D, регулярный контроль функции и УЗИ почек.

При контрольном обследовании через месяц соблюдения рекомендаций достигнута нормокальциемия (2,4 ммоль/л), уровень 25(OH)D снизился до 110 нг/мл.

Клинический случай 2

Девочка 1 года 1 месяца (родная младшая сестра пациента 1) поступила в педиатрическое отделение ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ одновременно с братом. При поступлении отмечались жалобы на отсутствие прибавки массы тела, задержку психомоторного развития: голову держит с 3 месяцев, сидит и ползает с 8 месяцев, встает у опоры с 11 месяцев, не ходит. Со слов мамы, девочка принимала профилактическую дозу холекальциферола (Аквалетрим): с 1 месяца до 1 года 1000 МЕ/сут, далее – 1500 МЕ/сут в течение 1 месяца.

При объективном осмотре: состояние средней степени тяжести за счет задержки физического развития. Положение активное. Масса тела – 7,3 кг. Самочувствие удовлетворительное. По органам и системам без особенностей.

При лабораторном обследовании отмечено ускорение СОЭ до 30 мм/ч, уровни общего кальция (2,32 ммоль/л) и фосфора (1,69 ммоль/л) были в пределах нормальных значений.

В связи с подозрением на редкое генетическое заболевание (мутацию *CYP24A1*) у брата принято решение провести детальное лабораторное обследование. Выявлено незначительное повышение уровня ионизированного кальция – до 1,321 ммоль/л, снижение уровня ПТГ до 1,2 пг/мл, повышение уровня 25(OH)D до 122 нг/мл. На рентгенограмме левой кисти в прямой проекции костный возраст соответствовал 2–2,5 лет. По УЗИ почек определялось увеличение размеров обеих почек, значительное повышение эхогенности.

Несмотря на то что по данным лабораторно-инструментального обследования определялись изменения в виде ГК легкой степени, вторичного гипопаратиреоза, гипервитаминоза D, нефрокальциноза, самочувствие девочки оставалось удовлетворительным. При выписке с целью профилактики развития ГК и нормализации уровня 25(OH)D даны рекомендации по отмене приема холекальциферола и ограничению продуктов, содержащих кальций и витамин D.

Обсуждение

В представленных нами клинических наблюдениях продемонстрированы два пациента, родные брат и сестра, со схожими лабораторно-инструментальными изменениями в виде ГК, гипервитаминоза D, супрессии секреции ПТГ, признаков нефрокальциноза, опережения костного возраста.

Оба ребенка получали препараты холекальциферола в дозе, не превышавшей профилактическую, мать детей факт передозировки витамином D категорически отрицала. Первые симптомы ГК у мальчика начали проявляться в 2,5 года, у девочки заболевание протекало бессимптомно на фоне нормального уровня общего кальция. Так как у старшего брата была заподозрена ИИГК, было проведено секвенирование гена *CYP24A1*, результат которого был отрицательным. Но по данным J. Madsen (2018), отрицатель-

ный результат молекулярно-генетического исследования в гене *CYP24A1* не исключает диагноза ИИГК, т.к. дефект гена *CYP24A1* может быть не выявлен в связи с тем, что на сегодня зарегистрировано ограниченное число мутаций данного гена [6]. У девочки выявлены признаки ПТГ-независимой ГК в виде незначительного повышения уровня ионизированного кальция, снижения уровня ПТГ и повышения уровня 25(OH)D. Молекулярно-генетическое исследование для подтверждения диагноза в работе.

С целью подтверждения диагноза, по данным A. Dauber (2012), при подозрении на нарушение инактивации витамина D всем детям показано определение неактивного метаболита 24,25(OH)₂D₂ и соотношения 25(OH)D/24,25-(OH)₂D. Несмотря на то что в настоящее время генетический диагноз не подтвержден, дети находятся на динамическом диспансерном наблюдении: проводится мониторинг уровня кальция, витамина D, контроль функции и УЗИ почек.

Заключение

Представленный нами семейный случай демонстрирует, что при наличии симптомов, характерных для ГК, важно своевременно ее заподозрить, т.к. ранняя диагностика и вовремя начатая терапия пациентов с ГК позволяют избежать развития нефролитиаза и мочекаменной болезни.

Необходимо помнить, что на фоне приема профилактических доз витамина D в редких случаях может возникать ГК в результате мутации гена *CYP24A1*.

Диагноз ИИГК требует генетического подтверждения, но отрицательный результат не исключает диагноза, поэтому рекомендовано провести секвенирование экзома.

Согласие пациента. Мать пациентов, представленных в данном клиническом случае, добровольно дала согласие на публикацию персональной медицинской информации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Папиз С.В. Гиперкальциемия у детей. *Нефрология*. 2020;24(2):42–51. [Papizh S.V. Hypercalcemia in children. *Nefrologiya*. 2020;24(2):42–51. (In Russ.)]. Doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-42-51.
2. Stokes V.J., Nielsen M.F., Hannan F.M., et al. Hypercalcemic Disorders in Children. *J Bone Miner Res*. 2017;32(11):2157–70. Doi: 10.1002/jbmr.3296.
3. Schlingmann K.P., Kaufmann M., Weber S., et al. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med*. 2011;365(5):410–21. Doi: 10.1056/nejmoa1103864.
4. Schlingmann K.P., Cassar W., Konrad M. Juvenile onset IH and CYP24A1 mutations. *Bone Rep*. 2018;9:42–6. Doi: 10.1016/j.bonr.2018.06.005. Erratum in: *Bone Rep*. 2021;14:101085.
5. Dauber A., Nguyen T.T., Sochett E., et al. Genetic defect in CYP24A1, the vitamin D 24-hydroxylase gene, in a patient with severe infantile hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(2):E268–74. Doi: 10.1210/jc.2011-1972.
6. Madsen J., Sauer S., Beck B., et al. CYP24A1 Mutation in a Girl Infant with Idiopathic Infantile Hypercalcemia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;10(1):83–6. Doi: 10.4274/jcrpe.4841.

Поступила / Received: 13.12.2021

Принята в печать / Accepted: 21.01.2022

Автор для связи: Тамара Петровна Макарова, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной педиатрии, Казань, Россия; makarova-kgmu@mail.ru

Corresponding author: Tamara P. Makarova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University, Department of Hospital Pediatrics, Kazan, Russia; makarova-kgmu@mail.ru

ORCID:

Д.И. Садькова, <https://orcid.org/0000-0002-6662-3548>Т.П. Макарова, <https://orcid.org/0000-0002-5722-8490>А.Р. Шакурова, <https://orcid.org/0000-0001-9975-3632>Ю.С. Мельникова, <https://orcid.org/0000-0001-6633-6381>П.В. Сергина, <https://orcid.org/0000-0002-6051-5271>А.В. Сергина, <https://orcid.org/0000-0001-7657-4826>

ПОДПИСКА

www.bionika-media.ru

Уважаемые читатели!

Предлагаем Вам оформить подписку с любого выпуска непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»! Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

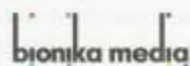
Стоимость
подписки на 2022 год:

1 200
рублей

Оформить подписку Вы можете на сайте www.bionika-media.ru или обратившись по телефону: 8(495) 786-25-41 и по e-mail: podpiska@bionika.ru

Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания, подготовят необходимые документы.

 Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК

МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

© Коллектив авторов, 2022

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.1.100-103>**DRESS-синдром в практике педиатра: клинический случай**А.А. Камалова^{1,2}, М.И. Исмагилова², Г.А. Гарина¹, А.Н. Бадретдинова¹, Л.М. Зиятдинова²¹ Казанский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной педиатрии, Казань, Россия² Детская республиканская клиническая больница, изоляционно-диагностическое отделение, Казань, Россия**DRESS syndrome in pediatric practice: a clinical case**A.A. Kamalova^{1,2}, M.I. Ismagilova², G.A. Garina¹, A.N. Badretdinova¹, L.M. Ziyatdinova²¹ Kazan State Medical University, Department of Hospital Pediatrics, Kazan, Russia² Children's Republican Clinical Hospital, Isolation and Diagnostic Department, Kazan, Russia

Обоснование. DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) – лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами; является синдромом, обусловленным потенциально опасным для жизни побочным эффектом на лекарственные препараты с предполагаемой летальностью 10%. Причиной развития DRESS в большинстве случаев как у взрослых, так и у детей служат противосудорожные препараты. В отечественной литературе мы не встретили публикаций, посвященных особенностям течения DRESS у детей.

Описание клинического случая. В статье представлен клинический случай развития тяжелого DRESS-синдрома с лихорадкой и поражением легких в дебюте, выраженным кожным синдромом и гепатитом высокой степени на фоне проводимой противосудорожной терапии ребенку с впервые выявленной эпилепсией. В ходе дифференциально-диагностического поиска были исключены аллергические, инфекционные, в т.ч. инфекция COVID-19, и аутоиммунные заболевания. Основная терапия включала отмену противосудорожной терапии с заменой на менее токсичные препараты, назначение системных кортикостероидов – парентерально с переходом на пероральный прием и постепенной отменой в течение 2 месяцев, а также введение внутривенного иммуноглобулина. На фоне проводимой терапии регрессировали кожный синдром и синдром цитолиза. В анамнезе через 6 месяцев состояние ребенка не ухудшалось, кожный синдром не рецидивировал, синдром цитолиза не регистрировался.

Заключение. Сочетание эпизодов фебрильной лихорадки с кореподобной экзантемой, наличие поражения легких по данным рентгеновской компьютерной томографии, острого гепатита на фоне проведения противосудорожной терапии в период новой коронавирусной инфекции, имеющей склонность к полисистемности, стало особенностью данного клинического наблюдения. Сложность постановки первичного диагноза была обусловлена полиморфизмом первых клинических проявлений, редкостью и недостаточной осведомленностью специалистов о DRESS-синдроме.

Ключевые слова: DRESS, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами, гепатит

Для цитирования: Камалова А.А., Исмагилова М.И., Гарина Г.А., Бадретдинова А.Н., Зиятдинова Л.М. DRESS-синдром в практике педиатра: клинический случай. Фарматека. 2022;29(1):100–103. doi: 10.18565/pharmateca.2022.1.100-103

Background. DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) is a syndrome caused by a potentially life-threatening side effect to drugs with an estimated mortality of 10%. The cause of DRESS in most cases in both adults and children is anticonvulsant drugs. In the domestic literature, we did not find publications on the features of the course of DRESS in children.

Description of the clinical case. The article presents a clinical case of the development of severe DRESS syndrome with fever and lung damage at the onset, severe skin syndrome and high-grade hepatitis against the background of anticonvulsant therapy in a child with newly diagnosed epilepsy. During the differential diagnostic search, allergic, infectious, incl. COVID-19 infection, and autoimmune diseases were excluded. The main treatment included the cessation of anticonvulsant therapy with replacement with less toxic drugs, the appointment of systemic corticosteroids – parenterally with the transition to oral administration and gradual withdrawal over 2 months, as well as the introduction of intravenous immunoglobulin. Against the background of the therapy, skin syndrome and cytotoxicity syndrome regressed. The child's condition did not worsen, the skin syndrome did not recur, and cytotoxicity syndrome was not recorded during 6 month follow-up.

Conclusion. The combination of episodes of febrile fever with morbilliform exanthema, the presence of lung damage according to X-ray computed tomography, acute hepatitis against the background of antiepileptic therapy during the period of a new coronavirus infection, which has a tendency to polysystemicity, was a feature of this clinical case. The complexity of the initial diagnosis was attributable to the polymorphisms of the first clinical manifestations, the rarity and insufficient awareness of specialists about the DRESS syndrome.

Keywords: DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, hepatitis

For citations: Kamalova A.A., Ismagilova M.I., Garina G.A., Badretdinova A.N., Ziyatdinova L.M. DRESS syndrome in pediatric practice: a clinical case. Pharmateca. 2022;29(1):100–103. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.1.100-103

Введение

DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) – лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами; это синдром, обусловленный тяжелой реакцией на лекарственные препараты. Распространенность синдрома у детей неизвестна [1]. Ранее считалось, что данное состояние развивается только у взрослых, позже DRESS была описана у детей [2]. У детей раннего возраста частота DRESS, вероятнее всего, ниже чем у взрослых, хотя реальные цифры заболеваемости неизвестны [3]. Заболеваемость DRESS вследствие приема противоэpileптических препаратов составляет от 1:1000 до 1:10 000 в общей популяции [4]. В отечественной литературе мы не встретили публикаций, посвященных особенностям течения DRESS у детей.

Клинический случай

Мальчик И. 14 лет поступил в изоляционно-диагностическое отделение с жалобами на фебрильную температуру, пятнисто-папулезную сыпь, появившуюся вначале на лице, шее, туловище с последующим распространением по всему телу и тенденцией к сливанию, сопровождавшуюся зудом и мелкопластинчатом шелушением (см. рисунок).

Из анамнеза известно, что ребенок наблюдался у невролога с диагнозом «эпилепсия симптоматическая, фокальная. Арахноидальная киста правой лобной области». Дебют эпилепсии произошел в сентябре текущего года, противоэpileптическая терапия начата в октябре препаратом вальпроевой кислоты пролонгированного действия в дозе 1000 мг/сут с постепенным увеличением дозы до 1500 мг/сут. Несмотря на проводимую терапию, приступы повторялись, в связи с чем в ноябре мама самостоятельно снизила дозу препарата. В начале декабря в связи с учащением приступов ребенок повторно госпитализируется в клинику, где назначается комбинированная противосудорожная терапия: препарат вальпроевой кислоты с постепенным увеличением дозы из расчета от 16 до 20,4 мг/кг/сут, топирамат 0,8 мг/кг/сут с увеличением до 1,2 мг/кг/сут, окскарбазепин 14,7 мг/кг/сут.

Рис. Пятнисто-папулезная (кореподобная сыпь) на коже туловища и руке пациента



Впервые жалобы на лихорадку и сыпь появились через месяц после применения комбинированной противосудорожной терапии, когда на фоне фебрильной температуры, сопровождаемой выраженной ломотой в теле, появилась яркая, «бархатистая», сливная пятнисто-папулезная сыпь, сопровождаемая зудом, мелкопластинчатом шелушением с последующим распространением по всему телу. На фоне проводимой терапии по месту жительства (ацикловир, хлоропирамин, инфузионная терапия) сохранялась лихорадка, в связи с чем была подключена антибактериальная терапия цефтриаксоном. В тот период впервые было отмечено повышение уровня трансаминаз. В ходе обследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) исключена инфекция COVID-19, хотя, по данным рентгеновской компьютерной томографии, в легких наблюдались признаки двусторонней полисегментарной пневмонии. В общем анализе крови при поступлении при нормальном количестве лейкоцитов и СОЭ регистрировался сдвиг лейкоформулы влево (палочкоядерные нейтрофилы 16%). Вновь выявляется синдром цитолиза по данным биохимического анализа крови: АЛТ (аланинаминотрансфераза)/АСТ(аспартатаминотрансфераза) 366/447 ЕД/л. Уровни С-реактивного

белка – 59,82 мг/дл, D-димера – менее 200 нг/мл, гипофибриногенемия до 1,15 г/л. Ребенку были назначены преднизолон до 60 мг внутривенно и умифеновир. В связи с неэффективностью проводимой терапии для дальнейшего обследования и лечения ребенок был переведен в изоляционно-диагностическое отделение ГАУЗ ДРКБ Минздрава РТ с диагнозом «двусторонняя полисегментарная пневмония, Стадия КТ1. Мультисистемный воспалительный синдром? Эпилепсия. Арахноидальная киста правой лобной доли».

Состояние ребенка при поступлении среднетяжелое за счет кожного и интоксикационного синдромов. Температура – 36,6°C. Кожные покровы бледные, на лице, на всем теле и конечностях имелась пятнисто-папулезная, сливная, зудящая, местами шелушащая сыпь. Отечность губ. Органы дыхания и сердечно-сосудистая система без видимой патологии. Печень увеличена, пальпируется +3 см от края реберной дуги, безболезненная, край острый плотнoэластической консистенции. Селезенка пальпируется краем. Лабораторно отмечен лейкоцитоз до 14,7 тыс. с относительным лимфоцитозом до 69,8% при СОЭ до 3 мм/ч; в динамике имели место снижение уровня лейкоцитов, тромбоцитопения до 148–130 тыс., однократное

ускорение СОЭ до 30 мм/ч и незначительная эозинофилия до 6,7%. В биохимическом анализе крови: гипопроteinемия 52 г/л, синдром цитолиза: АСТ – 447 ЕД/л, АЛТ – 438 ЕД/л. В динамике наблюдались увеличение синдрома цитолиза (АЛТ – 1748–1344–2065 ЕД/л, АСТ – 506–405–897 ЕД/л), маркеров синдрома холестаза: прямая гипербилирубинемия (общий – 23,9–30 мкмоль/л, билирубин прямой – 14,8–26 мкмоль/л), повышение γ -глутамилтранспептидазы – 278 ЕД/л, признаки гипокоагуляции: гипофибриногенемия до 0,6 г/л, снижение протромбинового индекса максимально до 50%, увеличение уровня D-димера с уменьшением в динамике (1421–673–251 нг/мл). На электрокардиограмме определялась умеренная синусовая брадикардия с частотой сердечных сокращений 52–65 уд./мин, с нормальным положением электрической оси сердца. По данным эхокардиографии с доплерографией отмечен нормокинез; фракция выброса составила 69%, патология коронарных артерий исключена. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости обнаружено увеличение правой доли печени и селезенки. По данным УЗИ коленных суставов в верхнем завороте левого коленного сустава определялась свободная жидкость слоем 4,0 мм. В ходе дифференциально-диагностического поиска исключались инфекционные причины, в частности инфекция COVID-19 с Кавасаки-подобным синдромом, поливоспалительным синдромом (ПЦР на РНК и антитела не обнаружены); лекарственная волчанка, дебют аутоиммунных, системных заболеваний, протекающих с коагулопатией, кожным синдромом, поражением печени – системная красная волчанка, системные васкулиты, системный вариант ювенильного ревматоидного артрита (отрицательные результаты скрининга на антифосфолипидный синдром, включающий определение иммуноглобулина М – IgM и IgG к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте и β_2 гликопротеину; антинуклеарный фактор и антиядерные антитела; Anti-CCP – антитела к цитру-

лированному виментину отрицательные), гепатиты различной этиологии: вирусные (А, В и С), цитомегаловирусная инфекция, герпес-вирусные 1-го и 2-го типов, Эпштейна–Барр-вирусная инфекция, дефицит α_1 антитрипсина, болезнь Вильсона–Коновалова, аутоиммунный гепатит, паразитозы.

Пятнисто-папулезная экзантема, этапность ее появления, сочетание с фебрильной лихорадкой, гепатоспленомегалией на фоне приема противосудорожной терапии, лабораторные данные (лейкоцитоз в начале заболевания, эозинофилия до 6%, синдромы цитолиза, холестаза, гепатопривный синдром) при исключении всех возможных причин позволили склониться к диагнозу «DRESS-синдром. Острый лекарственно-индуцированный гепатит высокой степени активности».

Терапия включала отмену противосудорожной терапии с заменой на менее токсичные препараты (леветирацетам, затем в сочетании с топирама-том), назначение системных кортикостероидов парентерально с переходом на пероральный прием и постепенной отменой в течение 2 месяцев, введение внутривенного иммуноглобулина, гепатопротекторы и инфузионную терапию. У нашего пациента на старте гормональной терапии купировались кожный и астеновегетативный синдромы, уменьшились размеры печени и селезенки, но длительно сохранялся синдром цитолиза, который начал регрессировать на фоне перехода на пероральный прием преднизолона. На контрольном приеме через 6 месяцев от дебюта DRESS состояние ребенка было удовлетворительным, жалоб не было, печень и селезенка не пальпировались, биохимический анализ крови, коагулограмма были в пределах нормы. Ребенок был консультирован нейрохирургами, в дальнейшем вместо медикаментозной противосудорожной терапии, которая могла вызывать рецидив DRESS, предложено оперативное лечение эпилепсии.

Обсуждение

Ключевой клинической особенностью DRESS является сочетание сыпи на коже и системных поражений. Пациенты часто имеют в анамнезе

лихорадку и недомогание в течение нескольких дней, которые могут быть первоначально ошибочно расценены как инфекция до развития изменений со стороны кожи, что и было у нашего пациента. Кореподобная сыпь является наиболее распространенным дерматологическим проявлением DRESS. Она характеризуется диффузной, зудящей, макулярной и иногда эритродерматозной экзантемой. Время появления симптомов DRESS варьируется от 2 до 6 недель после начала лечения [5], но были описаны случаи, где латентные периоды составляли до 105 дней [6].

В настоящее время нет общепринятых надежных стандартов диагностики DRESS-синдрома. Он остается диагнозом исключения, и специалист должен исключить потенциальные диагнозы, включая инфекцию, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания и заболевания соединительной ткани. Критерии RegiSCAR (The European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs and Collection of Biological Samples – Европейский регистр тяжелых кожных побочных реакций на лекарства и сбора биологических образцов) [3] наиболее часто используются для диагностики DRESS. Диагноз DRESS считается определенным при наличии >5 следующих критериев: вероятным – при наличии 4–5 критериев, возможным – при наличии 2–3, при менее 2 критериев диагноз DRESS маловероятен. К критериям RegiSCAR относят следующие: необходимость госпитализации; реакция, предположительно связанная с лекарствами; лихорадка $>38^{\circ}\text{C}$; острая сыпь, одно из следующих гематологических изменений: эозинофилия, лимфоцитоз, тромбоцитопения; лимфаденопатия с вовлечением ≥ 2 групп; поражение минимум 1 внутреннего органа [3]. У нашего пациента наблюдались более пяти из представленных критериев.

Следует отметить, что в случаях поражения органов, в частности печени (уровень трансаминаз >5 раз выше верхней границы нормы), почек, легких или сердца, рекомендуется терапия стероидами (преднизолон, 1 мг/кг/сут перорально), что и

было применено в отношении нашего пациента. Снижение дозы до полной отмены может занять от трех до шести месяцев, т.к. быстрое снижение дозы может приводить к рецидиву DRESS [7].

Заключение

Сочетание эпизодов фебрильной лихорадки с экзантемой пятнисто-папулезного характера, наличие

поражения легких и печени на фоне проведения противоэпилептической терапии в период новой коронавирусной инфекции, не теряющей своей актуальности, имеющей склонность к полисистемности, явилось особенностью данного клинического наблюдения. Сложность постановки первичного диагноза определялась полиморфизмом первых клинических проявлений, редкостью и недостаточ-

ной осведомленностью специалистов о DRESS-синдроме.

Согласие пациента. Согласно пациента и его законных представителей отсутствует.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mori F, Caffarelli C., Cammi S., et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) *Acta Biomed*. 2019;90(Suppl. 3):66–79. Doi: 10.23750/abm.v90i3-5.8167.
- Kani Y, Shiohara T. The variable clinical picture of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in relation to the eliciting drug. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29:481–501. Doi: 10.1016/j.iac.2009.04.007.
- Kardaun S.H., Sekula P., Valeyrie-Allanore L., et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol*. 2013;169:1071–80. Doi: 10.1111/bjd.12501.
- Mockenhaupt M. Epidemiology of cutaneous adverse drug reactions. *Allergol Select*. 2017;4:1:96–1084. Doi: 10.5414/ALX01508E.
- Choudhary S., McLeod M., Torchia D., Romanelli P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6:31–7.
- Um S.J., Lee S.K., Kim Y.H., et al. Clinical features of drug induced hypersensitivity syndrome in 38 patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20:556–62.
- Husan Z., Reddy B.Y., Schwartz R.A. DRESS syndrome: Part II. Management therapeutics. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:709.e1–9. Doi: 10.1016/j.jaad.2013.01.032.

Поступила / Received: 17.12.2021

Принята в печать / Accepted: 21.01.2022

Автор для связи: Аэлита Асхатовна Камалова, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия; aelitakamalova@gmail.com

Corresponding author: Aelita A. Kamalova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; aelitakamalova@gmail.com

ORCID / eLibrary SPIN:

А.А. Камалова, <https://orcid.org/0000-0002-2957-680X>; eLibrary SPIN: 3922-1391

Г.А. Гарина, <https://orcid.org/0000-0002-4333-8779>

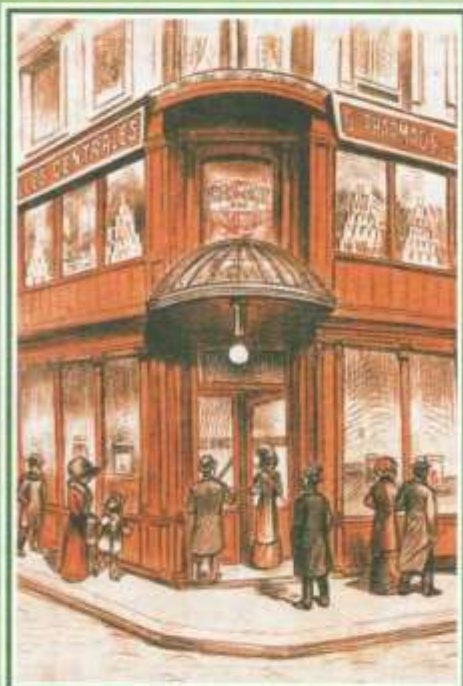


ОСНОВАН В 1993 ГОДУ

рецензируемый журнал

ФАРМАТЕКА

для практикующих врачей



Правила оформления подписки на журнал "Фарматека" через издательство

Если вы оформляете подписку на юридическое лицо, перечислите деньги платежным поручением.

Если вы оформляете подписку на частное лицо, вы можете оплатить подписку почтовым переводом или через Сбербанк, используя форму ПД-4.

В платежном документе (платежном поручении или форме ПД-4) нужно указать:

- точный адрес доставки, включая почтовый индекс;
- период подписки;
- контактное лицо;
- контактный телефон.

Название издания	Период подписки	Цена, руб.
Журнал "Фарматека"	Один номер из №№1-14 2022	266.00
Журнал "Фарматека"	Январь-июнь №1-7 2022	2002.00
Журнал "Фарматека"	Январь-декабрь №1-14 2022	3696.00

№

Тематический план выхода специализированных выпусков журнала в 2022 году

1	Педиатрия
2	Гастроэнтерология / Гепатология
3	Неврология / Кардиология
4	Эндокринология
5	Пульмонология / ЛОР / ОРВИ / Инфекционные заболевания
6	Репродуктивное здоровье
7	Онкология
8	Дерматология / Аллергология
9	Педиатрия
10	Пульмонология / Инфекционные заболевания / ЛОР / ОРВИ
11	Онкология
12	Эндокринология
13	Неврология / Ревматология / Кардиология
14	Дерматология / Аллергология

www.pharmateca.ru

ООО "Бионика Медиа",
117485, г. Москва,
ул. Обручева, 30/1, стр. 2
ОГРН 1107746041963,
ИНН 7726645530,
КПП: 772801001,
Р/с 40702810238110013468
в ПАО Сбербанк России г. Москва,
БИК: 044525225
к/с 30101810400000000225

Адрес редакции:
117485, г. Москва,
ул. Обручева, 30/1, стр. 2
ООО "Бионика Медиа"
журнал "Фарматека"

тел. редакции:
+7 (495) 786-25-57
+7 (909) 150-02-82

E-mail:
pharmateca@yandex.ru
reklama@bionika-media.ru

подписка и распространение:
+7 (495) 786-25-57, доб. 400
E-mail:
podpiska@bionika.ru

ОТКРЫТА ПОДПИСКА

на 2022 год на журналы издательского дома «Бионика Медиа».



Вы можете узнать подробности и оформить подписку

на сайте:

или по телефону :



+7 (495) 786-25-41

УМКАЛОР

UMSKALOR® (EPs 7630)

СДЕЛАНО
В ГЕРМАНИИ



**Умкалор –
это лекарственный препарат
растительного происхождения
для лечения ОРВИ
и острого риносинусита
у взрослых и детей от 1 года¹**

Тройное комплексное действие¹:

- 1 – противомикробное действие*,**
- 2 – секретомоторное,**
- 3 – способствует повышению
неспецифической резистентности организма¹.**

*Термин «микробы» включает также бактерии и вирусы²

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Умкалор.
2. Литусов Н.В. Общая микробиология. Иллюстрированное учебное пособие. Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2015. – 516 с.

**ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ**