

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
Ф А Р М А К О

Т Е Р А П И Я

№ **12** **ТОМ 17**
2021



ПЕДИАТРИЯ №1

Место нифуроксазида
 в схеме лечения
 детей с острой
 кишечной инфекцией
 инвазивного типа

6

Целесообразность
 применения
 интерферонов
 при легкой
 форме COVID-19

14

Роль пробиотиков
 в профилактике кариеса
 и заболеваний
 пародонта

24



umedp.ru

Свежие выпуски
 и архив журнала

БактоБЛИС

Здоровый баланс микрофлоры
полости рта и горла



ИСТОЧНИК ЖИВЫХ ПРОБИОТИЧЕСКИХ БАКТЕРИЙ
Streptococcus salivarius K12

- ✓ Помогает поддерживать здоровье микрофлоры полости рта
- ✓ Способствует восстановлению микрофлоры ротовой полости после приема антибиотиков
- ✓ Поддержка естественной защиты организма



Таблетки для рассасывания



Для детей от 3-х лет и взрослых



1 таблетка на ночь перед сном,
после чистки зубов



Упаковка на месяц приема

bactoblis.ru



t.me/bactoblis



Instagram: bactoblis



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Свидетельство о государственной регистрации - № AM.01.06.01.003.E.000024.07.18 от 20.07.2018

Производитель: «Medico domus d.o.o.» 18116 Nis, Svetog Cara Konstantina 82-86, Республика Сербия для компании «Bluestone Pharma» Rathausstr. 14, CH-6340 Baar, Швейцария
Импортер: Акционерное общество «Р-Фарм» (АО «Р-Фарм»), Россия, 123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1
Официальный представитель Производителя в России: Акционерное общество «Р-Фарм» (АО «Р-Фарм»), Россия, 123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1,
Телефон: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Эффективная фармакотерапия. 2021.
Том 17. № 12.
Педиатрия

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Научный редактор направления «Педиатрия»
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н.

Руководитель проекта
«Педиатрия»
В. ЛОПАТКИНА
(v.lopatkina@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2021.
Volume 17. Issue 12.
Pediatrics

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Scientific Editor for Pediatrics
I.N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD

Advertising Manager
‘Pediatrics’
V. LOPATKINA
v.lopatkina@medforum-agency.ru

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (главный редактор),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (ответственный секретарь), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (Editor-in-Chief),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (Executive Editor), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Mikhail R. BOGOMILSKY, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir S. KOZLOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
E.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, G.Ye. IVANOVA,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, G.I. KOPEYKO,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, N.G. NEZANOV,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

О.А. КИСЕЛЕВА, М.А. ФРОЛОВ

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,
О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA, M.A. FROLOV

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,
O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHERMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

Тираж 17 500 экз. Выходит 6 раз в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 17 500 copies. Published 6 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клинические исследования

- Д.В. УСЕНКО, А.В. ГОРЕЛОВ, В.Е. ОДИНЦОВА,
Д.А. КАШТАНОВА, С.И. КОШЕЧКИН, А.В. ТЯХТ,
В.С. КРИКУН
Нарушение микробиоценоза кишечника в остром периоде
инвазивных острых кишечных инфекций у детей с оценкой
влияния терапии нифуроксазидом и препаратами группы
цефалоспоринов 6
- Е.С. ГАСИЛИНА
Рациональная этиопатогенетическая интерферонотерапия
у детей с инфекцией COVID-19 14

Обзор

- Л.П. КИСЕЛЬНИКОВА, Э.И. ТОМА
Перспективы применения пробиотиков для профилактики
кариеса и заболеваний пародонта у детей 24

Медицинский форум

- Интерфероны. Роль в патогенезе и место в схеме терапии
острых респираторных вирусных инфекций в сезон
пандемии COVID-19 30

Contents

Clinical Studies

- D.V. USENKO, A.V. GORELOV, V.Ye. ODINTSOVA,
D.A. KASHTANOVA, S.I. KOSHECHKIN, A.V. TYAKHT,
V.S. KRIKUN
Violation of Intestinal Microbiocenosis in the Acute Period
of Invasive Acute Intestinal Infections in Children
with the Assessment of the Effect of Therapy with Nifuroxazide
and Cephalosporin Group Drugs
- Ye.S. GASILINA
Rational Etiological and Pathogenetic Interferon Therapy
in Children with COVID-19 Infection

Review

- L.P. KISELNIKOVA, E.I. TOMA
Prospects for the Use of Probiotics for the Prevention of Dental
Caries and Periodontal Disease in Children

Medical Forum

- Interferons. Role in Pathogenesis and Place in The Treatment
Regimen of Acute Respiratory Viral Infections During
the COVID-19 Pandemic Season



Национальный конгресс с международным участием

Здоровые дети — будущее страны

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
Законодательное собрание Санкт-Петербурга
Правительство Санкт-Петербурга
Комитет по здравоохранению правительства
Ленинградской области
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Лига врачей Северо-Запада
Союз педиатров России



ЧТО? ГДЕ? КОГДА?

Крупный научный конгресс на базе
старейшего педиатрического вуза
планеты. **26-28 мая 2021 года**

ДЛЯ КОГО?

Форум интересен для врачей всех
специальностей, научных работников,
представителей органов власти и бизнеса

ПОЧЕМУ ЭТО ВАЖНО?

Новейшие гипотезы, оригинальные
методики и опыт петербургских
педиатров, доступный
для каждого врача страны

ТЕМЫ

- педиатрия
- неонатология
- ревматология
- гастроэнтерология
- нефрология
- урология
- пульмонология
- детская хирургия
- дерматология
- акушерство и гинекология
- анестезиология-реаниматология
- детская эндокринология
- инфекционные болезни
- клиническая психология
- симуляционное обучение
- патологическая анатомия
- туберкулез, ВИЧ-инфекция
- организация здравоохранения
- лор-патология
- лучевая диагностика
- медобразование
- реабилитация
- сердечно-сосудистая хирургия
- правовые вопросы здравоохранения
- терапия

Реклама

ЧТО ЕЩЕ?

ШКОЛЫ

Н
М
О

КРУГЛЫЕ СТОЛЫ ДИСКУССИИ
ОБСУЖДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ
РЕКОМЕНДАЦИЙ **МАСТЕР-КЛАССЫ**



¹ Центральный
НИИ эпидемиологии
Роспотребнадзора

² Atlas Biomed Group –
ООО «Кномикс»

³ Atlas Biomed Group –
ООО «Атлас»

⁴ ФГБУ «Центр
стратегического
планирования
и управления
медико-биологическими
рисками здоровью»
ФМБА России

⁵ Центр
высокоточного
геномного
редактирования
и генетических
технологий
для биомедицины,
Институт биологии
гена РАН

Нарушение микробиоценоза кишечника в остром периоде инвазивных острых кишечных инфекций у детей с оценкой влияния терапии нифуроксазидом и препаратами группы цефалоспоринов

Д.В. Усенко, д.м.н.¹, А.В. Горелов, д.м.н., проф., член-корр. РАН¹,
В.Е. Одинцова^{2,3}, Д.А. Каштанова, к.м.н.^{3,4}, С.И. Кошечкин, к.б.н.²,
А.В. Тяхт, к.б.н.^{2,5}, В.С. Крикун¹

Адрес для переписки: Денис Валериевич Усенко, d.usenko@rambler.ru

Для цитирования: Усенко Д.В., Горелов А.В., Одинцова В.Е. и др. Нарушение микробиоценоза кишечника в остром периоде инвазивных острых кишечных инфекций у детей с оценкой влияния терапии нифуроксазидом и препаратами группы цефалоспоринов // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 12. С. 6–13.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-12-6-13

Среди факторов, значительно влияющих на состав и функциональную активность микробиома желудочно-кишечного тракта детей, ключевое место занимают острые кишечные инфекции (ОКИ), что обусловлено высокой частотой заболеваемости, функциональным дефицитом бактериоцинов и факторов мукозального иммунитета. Дополнительное негативное влияние способна оказывать антибактериальная терапия, нередко применяемая при бактериальных кишечных инфекциях, либо эмпирическая терапия, назначаемая при инвазивном типе острой диареи. Нарушение баланса микробиоценоза на данном этапе развития ребенка может иметь отдаленные негативные последствия. Целью настоящего исследования стала оценка состава микробиоты кишечника в остром периоде инфекционной диареи у детей и влияния на него последующей терапии нифуроксазидом и препаратами группы цефалоспоринов. В исследовании участвовал 31 ребенок, в том числе 21 больной острой кишечной инфекцией инвазивного типа (основная группа) и десять клинически здоровых детей (контрольная группа). Пациенты основной группы были рандомизированы на две подгруппы: 12 больных подгруппы Н получали нифуроксазид, девять пациентов подгруппы Ц – цефалоспорины. У всех участников изучен микробный состав образцов кала с использованием высокопроизводительного секвенирования гена 16S рРНК. Анализ данных проведен на платформе «Кномикс-Биота» и в среде программирования R. В остром периоде ОКИ выявлены снижение количества видов микроорганизмов, населяющих желудочно-кишечный тракт, и равномерность их относительной представленности (альфа-разнообразие). В основной группе также зафиксировано повышение суммарной доли бактерий-оппортунистов по сравнению с контрольной группой. В отличие от терапии антибактериальными препаратами применение нифуроксазида у детей с ОКИ инвазивного типа сопровождалось более выраженной положительной динамикой клинической симптоматики ОКИ, более высокой скоростью наступления выздоровления. Отмечалось восстановление альфа-разнообразия, а также сокращение доли представителей условно-патогенных семейств (в частности, *Fusobacteriaceae*). В подгруппе цефалоспоринов общая доля условных патогенов также снижалась, но восстановления альфа-разнообразия не наблюдалось, что свидетельствовало о персистенции дисбиотических нарушений.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции у детей, антибактериальная терапия, нифуроксазид, цефалоспорины, микробиота кишечника, 16S рРНК-секвенирование



Актуальность изменений микробиоценоза кишечника при ОКИ

В структуре инфекционной патологии у детей и взрослых острые кишечные инфекции (ОКИ) прочно занимают одну из лидирующих позиций. В общей структуре инфекционных заболеваний им принадлежит второе место после острых респираторно-вирусных инфекций и гриппа (более 40% всех госпитализированных больных) [1]. Ситуация усугубляется достаточно высокой смертностью от кишечных инфекций, особенно в раннем детском возрасте. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно регистрируется около 1,7 млрд случаев диареи. В развивающихся странах дети в возрасте до трех лет переносят диарею в среднем три раза в год. При этом ОКИ сохраняют второе место по значимости в структуре детской смертности в возрасте до пяти лет – ежегодно от нее умирает 760 тыс. детей [2, 3]. Изменение микробиоценоза кишечника при ОКИ является одним из ключевых факторов патогенеза воспалительного процесса и может утяжелять течение заболевания и приводить к развитию осложнений [4].

Сегодня очевидно, что совокупность микроорганизмов – микробиом представляет собой огромный микробный орган человека, который не уступает по функциональной значимости другим органам [5]. Микробиоценоз кишечника человека играет важную роль в поддержании гомеостаза организма, в функции которого входят колонизационная резистентность (межвидовой антагонизм, активация иммунной системы), детоксикация (гидролиз продуктов метаболизма: белков, углеводов, жиров), синтетическая (синтез витаминов, гормонов антибиотических веществ) и пищеварительная функции (ферментативная, регуляция всасывания, регуляция моторики) [6]. Однако микробиоценоз кишечника может быть подвержен изменениям при патологических состояниях, приводящих к изменению доли участия микроорганиз-

мов в физиологических процессах. Возникает дисбаланс в снабжении других органов зависимыми от микробов веществами, нарушается гомеостаз метаболических процессов, стабильность иммунной системы [7]. В случае превышения компенсаторных ресурсов организма возрастает риск реализации негативных функций микробиоценоза, таких как возникновение эндогенной инфекции (гнояно-септические и другие болезни), сенсбилизация (в виде аллергических проявлений), сохранение плазмидных генов (формирование патогенных клонов), мутагенная активность (развитие опухолей) [6]. Изменение состава микробного сообщества ассоциировано со многими заболеваниями. На сегодняшний день получены доказательства роли кишечной микробиоты в патогенезе аллергических, аутоиммунных заболеваний, метаболического синдрома, сахарного диабета, артериальной гипертензии, заболеваний печени и желчевыводящих путей и др. [8].

В отличие от взрослых у детей в первые 3–5 лет жизни микробиоценоз кишечника в целом характеризуется меньшей устойчивостью. Микробиота, находясь в стадии формирования [5], обладает высокой индивидуальной вариабельностью видового состава, особенно у детей первого года жизни [9]. Нарушение баланса микробиоценоза на данном этапе развития может иметь отдаленные негативные последствия. Это особенно актуально при внешнем стрессорном воздействии на систему микробиоценоза, в частности при ОКИ [4].

Лекарственные препараты, назначаемые при инвазивных ОКИ, по-разному влияют на количественный и качественный состав микробного сообщества и могут опосредованно воздействовать как на ход выздоровления, так и на развитие в дальнейшем хронического воспаления и осложнений. Наиболее тяжелым и даже угрожающим жизни состоянием, связанным с антибиотик-ассоциированным дисбактериозом кишечника, является *Clostridium*

difficile-ассоциированный колит [10]. *Clostridium difficile* обусловлены поражением толстой кишки в виде псевдомембранозного колита у пациентов, получавших интенсивную антибактериальную терапию [11].

Внедрение новейших методов молекулярно-генетического анализа значительно расширило представление о составе и функциях кишечного микробиоценоза. Стало очевидно, что полученное с помощью бактериологического метода исследования данные о составе микробиоты и его изменении при различных заболеваниях и состояниях отражают лишь верхушку айсберга. Разнообразие населяющих организм человека микроорганизмов огромно [12]. Этот скрытый биоценоз удалось обнаружить лишь благодаря современным методам метагеномного секвенирования [13]. Метод оценки состояния микробиоценоза желудочно-кишечного тракта на основе секвенирования 16S рРНК бактерий в образцах кала можно считать оптимальным для определения состава микробиоты кишечника.

Новые методы изучения микробиоценоза находятся в стадии разработки и внедрения, отсутствует клиническое осмысление полученных данных, однако именно они открывают новые перспективы для более глубокого понимания микробного взаимодействия, в том числе о роли состояния микробиоценоза при ОКИ у детей. Требуется дальнейшее изучение своевременной коррекции сдвига микробиоценоза, возникшего, с одной стороны, на фоне агрессивного воздействия внешнего возбудителя, с другой, на фоне проведения антибактериальной терапии.

Цель исследования – оценить состав микробиоты кишечника в остром периоде инфекционной диареи у детей и сравнительного влияния на него терапии нифуроксазидом и препаратами группы цефалоспоринов.

Материал и методы

Исследование проводилось в 2018–2019 гг. на базе ИКБ № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы,



было одобрено локальным этическим комитетом ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. В исследование был включен 21 больной ОКИ инвазивного типа – пациенты обоего пола в возрасте от шести месяцев до 14 лет, госпитализированные на 1–4-й день заболевания с симптомами острого гастроэнтероколита/энтероколита. Все пациенты при включении в исследование имели клинические проявления инвазивной диареи, в том числе «колитный» стул (100%), примеси слизи и крови в стуле (гемоколит у 41,6 и 33,3% детей) в сочетании с другими типичными симптомами ОКИ. Исходная частота стула составила $5,9 \pm 2,4$ эпизода в сутки в подгруппе нифуроксазида и $6,7 \pm 1,9$ – в подгруппе цефалоспоринов. Клинические характеристики участников исследования представлены в табл. 1.

При первичном осмотре проводились сбор анамнеза, объективный осмотр с оценкой симптомов ОКИ. При соответствии критериям включения и отсутствии критериев невключения пациента включали в исследование и рандомизировали методом «конвертов» в одну из двух исследуемых подгрупп. Пациенты основной группы были рандомизированы на две подгруппы. Подгруппу Н составили 12 пациентов, получавших противомикробную терапию препаратом нифуроксазид (Энтерофурил). Дети в возрасте от шести месяцев

до трех лет получали 100 мг нифуроксазида (2,5 мл суспензии) три раза в сутки, дети 3–6 лет – 200 мг нифуроксазида (5 мл суспензии) три раза в сутки, дети 6–18 лет – 200 мг нифуроксазида (5 мл суспензии) четыре раза в сутки.

Подгруппу Ц составили девять пациентов, получавших противомикробную терапию препаратом из группы цефалоспоринов (цефтриаксон 50 мг/кг/сут или цефотаксим 100 мг/кг/сут).

Длительность курса антибактериальной терапии составила 5–7 дней. Средний возраст пациентов в подгруппе Н составил $3,8 \pm 1,4$ года, в подгруппе Ц – $4,6 \pm 2,0$ года и не отличался достоверно от пациентов контрольной группы ($4,6 \pm 1,8$ года, тест Стьюдента, $p < 0,05$).

В контрольную группу вошли десять здоровых детей, критериями включения для которых были:

- ✓ отсутствие симптомов ОКИ или клинической картины других острых инфекционных заболеваний в течение месяца, предшествовавшего включению в исследование;
- ✓ отсутствие сведений о применении антибиотиков или пробиотиков в течение трех месяцев до включения в исследование.

Больные ОКИ наряду с антибактериальной терапией получали патогенетическую – регидратационную терапию и энтеросорбенты. По показаниям и/или в случае развития осложнений врач назначал посиндромную терапию – па-

рентеральное введение средств с целью регидратации и дезинтоксикации, жаропонижающие и спазмолитические препараты.

В исследование не включались пациенты с сопутствующей хронической инфекционной патологией (хронические гепатиты, ВИЧ-инфекция) и/или тяжелой сопутствующей соматической патологией (пороки развития, детский церебральный паралич, сахарный диабет, сердечная недостаточность и др.).

Клиническое наблюдение за пациентами проводилось ежедневно в течение всего периода госпитализации – 5–10 суток. Ежедневно врач-исследователь проводил сбор жалоб, объективный осмотр (с оценкой симптомов заболевания и характеристик стула), контроль и оценку терапии (табл. 2).

Для определения этиологии ОКИ перед началом антибактериальной терапии проводился забор фекалий для молекулярно-генетического исследования в клиническом материале методом ПЦР аденовирусов группы F, ротавирусов группы A, норовирусов 2-го генотипа, астровирусов, микроорганизмов рода *Shigella*, энтероинвазивных *Escherichia coli*, *Salmonella* и термофильных *Campylobacter*. Выполнялось также бактериологическое исследование (посев) фекалий на наличие патогенных энтеробактерий.

Всем пациентам выполнено исследование микробного состава

Таблица 1. Клинические характеристики участников исследования

Показатель	Дети, получавшие нифуроксазид (подгруппа Н) (n = 12)	Дети, получавшие препарат группы цефалоспоринов (подгруппа Ц) (n = 9)	Здоровые дети (контрольная группа) (n = 10)
Возраст, лет	$3,8 \pm 1,4$	$4,6 \pm 2,0$	$4,6 \pm 1,8$
Индекс массы тела, кг/м ²	$17,3 \pm 1,6$	$16,8 \pm 2,5$	$16,4 \pm 2,2$
Наличие крови в стуле, %	41,6	33,3	0
Наличие слизи в стуле, %	100	100	0
Рвота, %	100	100	0
Срок госпитализации от начала заболевания, сут	$1,7 \pm 0,7$	$1,9 \pm 0,6$	–
<i>Salmonella</i> spp., %	33,3	44,4	0
<i>Shigella</i> spp., %	16,7	22,2	0
Сочетанная вирусно-бактериальная, %	25	22,2	0
Возбудитель не идентифицирован, %	25	33,3	0
Продолжительность стационарного лечения, сут	$4,7 \pm 2,1$	$6,7 \pm 1,5$	–



Таблица 2. Длительность основных клинических симптомов острой кишечной инфекции после начала антибактериальной терапии (в сутках)

Параметры сравнения		m	sd	med	max	min
Температура выше 37,0 °С	подгруппа Н (n = 12)	1,5	1,7	1,2	4	0
	подгруппа Ц (n = 9)	3,0	3,4	0,9	5,0	2,0
Рвота	подгруппа Н	1	0,8	0,6	2	0
	подгруппа Ц	2,0	2,2	1,0	5,0	0,0
Диарея	подгруппа Н	3	3,6	1,1	4	2
	подгруппа Ц	5,0	5,2	1,4	8,0	2,0
Интоксикация	подгруппа Н	1,5	1,8	0,8	3	1
	подгруппа Ц	4,0	4,6	1,9	9,0	2,0
Эк்சикоз	подгруппа Н	1	1,0	0,2	2	0
	подгруппа Ц	2,0	1,9	0,6	3,0	1,0
Боль в животе	подгруппа Н	3	3,0	1,2	4	0
	подгруппа Ц	4,0	4,2	0,7	5,0	3,0

Примечание. m – среднее значение, sd – стандартное отклонение, med – медиана, max – максимальное значение, min – минимальное значение.

образцов кала с использованием секвенирования гена 16S рНК бактерий. Анализ данных проведен на платформе «Кномикс-Биота» [14]. Первичные данные секвенирования (риды) обработаны с помощью программного пакета QIIME2 [15]. К ридам применяли алгоритм DADA2 [16] для очистки от шумоподобных прочтений и получения представленности уникальных последовательностей с точностью до одного нуклеотида. Таблицы относительной представленности на уровне семейства сформированы за счет суммирования представленности последовательностей, принадлежащих соответствующему семейству. Дополнительный анализ данных проведен с помощью языка R [17]. Для изучения состава микробиоты кишечника у всех участников выполнен забор образцов фекалий до начала антибактериальной терапии, а также на 5–7-й день антибактериальной терапии, при наличии первичного подтверждения бактериальной этиологии острого гастроэнтероколита/энтероколита. В подгруппе Н спустя 23–25 дней от момента окончания антибактериальной терапии проведен дополнительный забор образца фекалий. Для оценки изменений в микробиоме, ассоциированных с заболеванием и терапией, проанализирована относительная представленность семейств бактерий-оппортунистов как отдельно,

так и суммарно. Эти величины характеризуют степень отклонения состава микробиоты от нормы. В данном исследовании использован индекс Шеннона, который позволяет оценить не только количество детектированных таксонов в образце, но и равномерность уровней их представленности. Для каждого образца оценивали разнообразие микробного сообщества (альфа-разнообразие) с помощью индекса Шеннона. Данный индекс тем выше, чем более равномерно представлены уникальные последовательности нуклеотидов в сообществе. Снижение индекса Шеннона ассоциировано с различными заболеваниями и может свидетельствовать как об уменьшении численности видов, так и о разрастании одного или нескольких видов бактерий в ущерб представленности других видов. Таким образом, альфа-разнообразие в целом и индекс Шеннона в частности могут использоваться в качестве суммарной характеристики состояния кишечной микрофлоры и описывать сложную структуру одним числом. Как правило, такая характеристика позволяет делать выводы на небольших выборках, что может быть затруднительно при анализе относительной представленности всех таксонов по отдельности ввиду недостаточной мощности. Чтобы оценить вклад увеличения доли бактерий-оппортунистов

в снижение альфа-разнообразия, была проанализирована представленность каждого бактериального условно-патогенного семейства: *Enterobacteriaceae*, *Enterococcaceae*, *Veillonellaceae*, *Aeromonadaceae*, *Streptococcaceae*, *Moraxellaceae*, *Fusobacteriaceae*. Для каждого семейства, чтобы проверить гипотезу о его более высокой медианной представленности у больных детей до лечения по сравнению со здоровыми детьми, был вычислен односторонний критерий Вилкоксона. Критерий Вилкоксона – один из методов статистической проверки гипотез. Он позволяет проверить гипотезу о том, совпадает ли медианное значение некоторой величины в двух группах. Медианное значение делит популяцию на две равные части: у одной половины людей значение ниже медианного, у другой половины – выше. В статье этот критерий используется для сравнения представленности отдельных условно-патогенных семейств у здоровых и больных детей. Критерий Вилкоксона на основании имеющейся выборки позволяет оценить вероятность (р-значение) случайности наблюдаемых различий между группами. Если $p > 5\%$, различий между группами нет, если $p < 5\%$, различия есть. Критерий Вилкоксона часто используют вместо теста Стьюдента для величин, не соответствующих нормальному распределению. От-



носительная представленность бактерий в микробиоте – такая величина. Поправка на множественное сравнение при этом не применялась.

Результаты

Согласно результатам молекулярно-генетических (ПЦР) и бактериологических исследований, наиболее частой причиной ОКИ была *Salmonella* spp. (моноинфекция выявлена у 33,3% пациентов подгруппы Н и 44,4% – подгруппы Ц, в комбинациях с вирусами – у 25 и 22,2% пациентов соответственно). *Shigella* обнаружена у 16,7 и 22,2% больных подгрупп Н и Ц соответственно. Из общего числа всех включенных пациентов у шести (по три человека в каждой из сравниваемых подгрупп) идентифицировать возбудителя не удалось.

Проводимая терапия продемонстрировала эффективность в 100% случаев в обеих подгруппах, что подтверждено бактериологическим исследованием кала по окончании терапии.

Известно, что синдром острого колита при ряде бактериальных и паразитарных ОКИ сочетает в себе своеобразные проявления болевого и диарейного синдромов. Синдром колита наблюдается при инвазивных вариантах эшерихиозов, шигеллезах, может развиваться при сальмонеллезе, кампилобактериозе, протеозе, стафилококковой инфекции, то есть когда возбудителям присущи выраженные инвазивные и цитотоксические свойства [8]. В клинической картине заболевания симптомы колита преобладали в обеих

подгруппах: наличие крови и слизи в стуле (41,6 и 100% в подгруппе Н и 33,3 и 100% в подгруппе Ц соответственно). Скорость купирования основных симптомов ОКИ – лихорадки, болей в животе, рвоты, диареи, интоксикации, экзикола была в среднем в два раза выше в подгруппе Н.

Длительность стационарного лечения, детектирующая быстроту купирования основной симптоматики и восстановление картины микробиоценоза кишечника, свидетельствует о более высокой скорости выздоровления в группе Н: $4,7 \pm 2,1$ суток в подгруппе Н и $6,7 \pm 1,5$ суток в подгруппе Ц (табл. 2). Зафиксирована хорошая переносимость обоих препаратов. Нежелательных явлений и побочных реакций при использовании Энтерофурила и цефалоспоринов не зарегистрировано.

Альфа-разнообразия микробиоты участников с ОКИ (основная группа) до начала лечения было статистически значимо ниже по сравнению со здоровыми детьми контрольной группы ($p = 0,0036$). Такое снижение на фоне кишечной инфекции может быть связано как с увеличением представленности отдельных бактериальных таксонов, так и с уменьшением уровня некоторых таксонов вследствие диареи, воспалительных процессов и изменения питания. Представленность *Fusobacteriaceae* была значимо выше у детей с ОКИ ($p = 0,0354$). Данный род не выявлен ни у одного здорового ребенка, но наблюдался у шести пациентов основной группы: у пяти детей подгруппы Н и одного ребенка подгруппы Ц до ле-

чения. Представленность других семейств между основной и контрольной группами статистически значимо не различалась. Однако рассмотрение наиболее представленных бактериальных семейств в каждом образце показало наличие спорадически высокой представленности отдельных редких оппортунистических семейств (табл. 3). Это говорит о разнообразном характере нарушений баланса микробиоты кишечника, потенциально ассоциированного с ОКИ у детей. Вследствие этого, а также малого размера выборок статистический анализ на уровне отдельных таксонов имеет пониженную чувствительность к выявлению дисбиотических изменений микробиоты. Исходя из этой особенности, с целью повышения чувствительности сравнения проанализирована суммарная доля уровней относительной представленности перечисленных семейств. Семейства были суммированы внутри каждого образца, и для каждого образца проанализировано отношение суммарной доли оппортунистических семейств к доле остальных – комменсальных (за исключением нескольких таксонов, отнесенных к техногенным контаминантам). Суммарная доля условных патогенов была статистически значимо выше у больных детей с ОКИ до начала лечения по сравнению со здоровыми детьми ($p = 0,0488$). Отношение доли условно-патогенных семейств к доле комменсальных микроорганизмов составило соответственно $36,8 \pm 1,38$ у детей с ОКИ, $0,96 \pm 0,84$ у здоровых детей, односторонний критерий Вилкоксона, $p = 0,0361$ (рисунок). Суммарная доля бактерий-оппортунистов у детей с ОКИ снизилась в ходе лечения до значений, характерных для здоровых детей ($p = 0,0273$).

У пациентов подгруппы Н индекс Шеннона был значимо ниже показателей пациентов контрольной группы ($p = 0,0044$). На фоне приема нифуроксазида его значение возросло ($p = 0,0024$) и перестало статистически значимо отличаться от альфа-разнообразия

Таблица 3. Относительная представленность избранных оппортунистических семейств

Семейство	p-value	Основная группа до лечения (n = 21)					Контрольная группа (n = 10)				
		m, %	sd, %	med, %	max, %	min, %	m, %	sd, %	med, %	max, %	min, %
<i>Enterobacteriaceae</i>	0,1225	29,83	36,43	7,7	92,63	0	12,85	18,49	1,23	46,93	0
<i>Enterococcaceae</i>	0,3283	9,4	29,13	0	99,37	0	4,81	15,02	0	47,57	0
<i>Veillonellaceae</i>	0,6082	11,21	15,94	7,43	74,7	0	9,82	8,08	8,53	24,47	0,17
<i>Aeromonadaceae</i>	0,2673	0,23	1,04	0	4,77	0	0	0	0	0	0
<i>Streptococcaceae</i>	0,552	1,06	2,56	0,2	10,33	0	0,91	2,27	0,15	7,33	0
<i>Moraxellaceae</i>	0,1162	0,05	0,16	0	0,67	0	0	0	0	0	0
<i>Fusobacteriaceae</i>	0,0354*	0,14	0,29	0	1,1	0	0	0	0	0	0

* Статистически значимая детекция ($p < 0,05$).



участников контрольной группы ($p = 0,1593$) по окончании терапии. В подгруппе Н через месяц после выписки из стационара индекс Шеннона значимо не изменился ($p = 0,9453$) и не отличался от значений показателя в группе здоровых детей ($p = 0,2370$). В основной группе до начала лечения, а именно в подгруппе Н, наблюдалось повышение доли семейства *Fusobacteriaceae* относительно представленности микроорганизма в микробиоте пациентов контрольной группы ($p = 0,0139$, критерий Манна – Уитни). Сразу после окончания лечения, а также спустя месяц значимых отличий в представленности микроорганизма между основной и контрольной группами не наблюдалось ($p > 0,05$). Снижение доли этого семейства в образцах пациентов подгруппы Н за время лечения было близким к статистически значимому ($p = 0,0528$, парный критерий Вилкоксона) при сравнении образцов, взятых до и сразу после окончания терапии.

Отличий в представленности других семейств условно-патогенных бактерий у детей подгруппы Н и здоровых детей не зафиксировано. В подгруппе Н также не выявлено изменений доли этих микроорганизмов во времени. Суммарная доля условных патогенов по отношению к здоровой микрофлоре в каждом образце в подгруппе Н не отличалась значимо от показателей здоровых пациентов ни до, ни после терапии. Тем не менее различия, наблюдаемые до начала терапии, были близки к порогу значимости ($p = 0,0797$). Анализ динамики показателя суммарной доли бактерий-оппортунистов внутри самой подгруппы Н не выявил статистически значимого уменьшения с течением времени ($p > 0,05$, рисунок).

Альфа-разнообразие микробиоты кишечника детей подгруппы Ц до начала лечения было снижено по сравнению с показателем здоровых детей ($p = 0,0014$) (рисунок). В отличие от подгруппы Н разнообразие микробиоты у пациентов подгруппы Ц не восстановилось за время лечения: статистически зна-

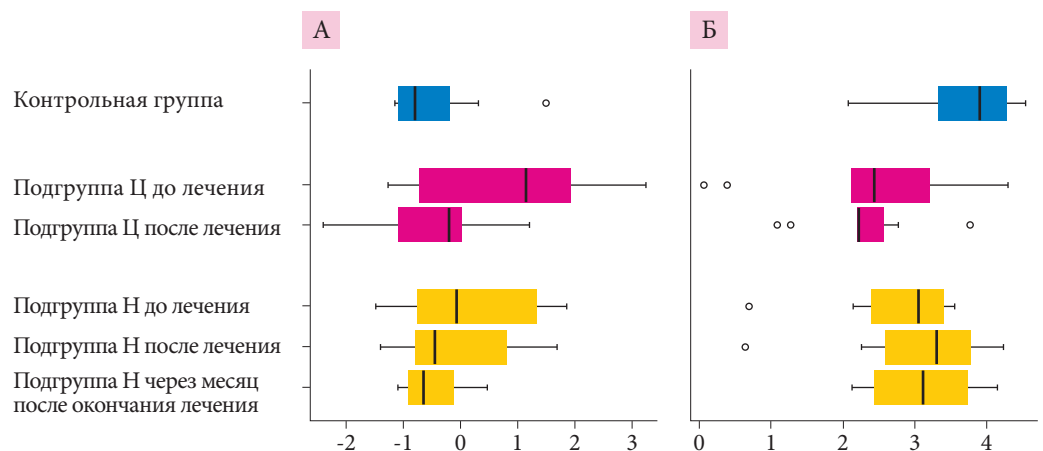
чимых изменений после лечения не установлено ($p = 0,25$), значимое снижение по сравнению с контрольной группой сохранилось ($p = 0,0117$). Пациенты подгрупп Н и Ц, получавшие разное лечение, отличались друг от друга уже в начальной точке, что обусловлено небольшим размером выборки. В подгруппе Ц повышения доли семейства *Fusobacteriaceae* не наблюдалось. При рандомизации почти все дети (пять из шести) с повышенной долей этого семейства попали в подгруппу Н. В начальной точке, в отличие от подгруппы Н, в подгруппе Ц ни для одного из условных патогенов его доля не была выше в подгруппе Ц по сравнению со здоровыми лицами ($p > 0,05$, рисунок). Вероятно, это обусловлено небольшим количеством участников исследования. При проверке гипотезы о снижении представленности таксонов во времени при приеме цефалоспоринов было выявлено значимое уменьшение семейства *Enterobacteriaceae* ($p = 0,0488$). Однако отличий от контрольной группы не было в представленности ни одного из изученных семейств ни в одной временной точке. Это может свидетельствовать о небольшом размере эффекта снижения доли этого семейства.

Обсуждение

В данной работе представлены результаты исследования взаимосвязи разнообразия и состава

кишечного микробиома у детей при ОКИ инвазивного типа. Исследование состава микробиоты методами 16S рРНК-секвенирования открывает новые возможности для изучения процессов, протекающих в кишечнике при ОКИ и в организме в целом, поскольку изменения в одном эпитопе провоцируют нарушения микробиома в целом. Проанализированы изменения, происходящие на фоне лечения ОКИ нифуроксазидом и цефалоспоридами. Уникальность выборки состоит в том, что пациенты не принимали антибиотиков в течение трех месяцев до интервенции, а в ходе лечения были госпитализированы. Это позволяет исключить искажение результатов за счет лечения в домашних условиях и оценить вклад в изменение конкретной терапии, а также различия в питании.

Уже в раннем периоде острой инвазивной кишечной инфекции у детей зарегистрировано снижение альфа-разнообразия – интегральной характеристики микробного сообщества, оценивающей количество видов в нем и равномерность их относительной представленности. Отмечалось также повышение суммарной доли бактерий-оппортунистов в основной группе по сравнению с контрольной. Наиболее выраженным было повышение представителей семейства *Fusobacteriaceae*. Согласно данным литературы, некоторые представители данного



Динамика логарифма отношения доли условно-патогенных и комменсальных семейств, а также альфа-разнообразия (индекса Шеннона) в микробиоте участников исследования (А – отношение доли условно-патогенных и комменсальных семейств, Б – индекс Шеннона)



семейства ассоциированы с воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта [18–20]. После лечения альфа-разнообразие восстановилось только в подгруппе Н. Различия в динамике условно-патогенной микрофлоры в интервенционных группах обусловлено изначальным различием микробиома между группами, связанным с их небольшой численностью. В подгруппе Н доля семейства *Fusobacteriaceae* до начала лечения была выше, чем в контрольной группе. Сразу после лечения и через месяц после его окончания данный показатель не отличался от такового здоровых детей. Подгруппа Ц до начала лечения отличалась от контрольной только большей долей бактерий-оппортунистов. К концу лечения этот показатель восстановился до значений, характерных для здоровых детей. В последующих исследованиях микробиоценоза на большей выборке необходимо оценить значимость семейства условно-патогенных бактерий *Fusobacteriaceae* при ОКИ в детском возрасте и влияние бактерий этого семейства на тяжесть течения заболевания.

Таким образом, прием каждого из препаратов сопровождается уменьшением доли условно-патогенной микрофлоры. Однако альфа-разнообразие микробиоты вос-

становилось только на фоне приема нифуроксазида и оставалось сниженным по окончании терапии в подгруппе Ц. Можно предположить, что лучшие результаты в подгруппе детей, которые получали нифуроксазид, объясняются его биоценозосберегающей эффективностью – минимальным негативным влиянием на нормальную микрофлору кишечника и в то же время способностью воздействовать не только на патогенную, но и на условно-патогенную микрофлору.

Данные выводы требуют уточнения на более широкой выборке, обеспечивающей более сбалансированные по начальному составу микробиоты интервенционные группы, а также большую статистическую мощность сравнения. Кроме того, для выбора тактики лечения ОКИ важно сравнить в перспективе динамику микробиоты на фоне терапии при ОКИ, вызванных сочетанной вирусной и бактериальной этиологией с монобактериальными ОКИ. Вместе с тем именно благодаря новейшим методам исследования с использованием высокопроизводительного секвенирования гена 16S рРНК открываются новые перспективы по выявлению преимуществ и недостатков антибактериальных препаратов и антибиотиков, что особенно важно для педиатрической практики.

Заключение

Изучение изменений микробиоценоза кишечника в остром периоде инвазивных ОКИ у детей с использованием современного метода секвенирования гена 16S рРНК бактерий позволило глубже изучить исходное состояние микробиоты кишечника и его динамику на фоне применения антибактериальных средств. В остром периоде ОКИ выявлено снижение альфа-разнообразия – количество видов в нем и равномерности их относительной представленности, а также повышение суммарной доли бактерий-оппортунистов в группе кишечных инфекций по сравнению со здоровыми детьми с ее восстановлением в обеих подгруппах в ходе лечения до значений здоровых детей.

Применение нифуроксазида при ОКИ инвазивного типа у детей по сравнению с антибактериальными препаратами сопровождается более выраженной положительной динамикой клинической симптоматики ОКИ, более высокой скоростью наступления выздоровления. В исследовании зафиксировано восстановление важного интегрального показателя состава микробиоты – альфа-разнообразия, а также сокращение доли представителей условно-патогенных семейств (в частности, *Fusobacteriaceae*). В подгруппе Ц общая доля условных патогенов также снизилась, но восстановления альфа-разнообразия не наблюдалось. *

Литература

1. Статистические материалы «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» 2013–2018 // gospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/?PAGEN_1=4 (дата обращения 20.03.2020).
2. Диарея. Основные факты. 2017 // www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease (дата обращения 20.01.2020).
3. Liu L., Oza S., Hogan D. et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis // *The Lancet*. 2015. Vol. 385. № 9966. P. 430–440.
4. Плоскирева А.А., Горелов А.В. Системный подход к оценке микробиоценоза желудочно-кишечного тракта при острых кишечных инфекциях у детей // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 5. С. 151.
5. Шумилов П.В., Асмолова Г.А., Продеус А.П., Мазанкова Л.Н. Роль микробиоценоза в становлении здоровья // *Эффективная фармакотерапия*. 2015. № 41. С. 6–11.
6. Ткаченко Е.И., Суворова А.Н. Дисбактериоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. СПб.: Спецлит, 2007.
7. Kho Z.Y., Lal S.K. The human gut microbiome – a potential controller of wellness and disease // *Front. Microbiol*. 2018. Vol. 9. ID 1835.
8. Хохлова Н.И., Краснова Е.И., Проворова В.В. и др. Острые кишечные инфекции вирусной и бактериальной этиологии у детей: современные возможности диагностики и терапии, роль метабиотиков // *Лечащий врач*. 2018. № 6. С. 33–39.
9. Pechkurov D.V., Turti T.V., Belyaeva I.A., Tjazheva A.A. Intestinal microflora in children: from formation disturbances prophylaxis to preventing non-infectious diseases // *Ped. Pharmacol*. 2016. Vol. 13. № 4. P. 377–383.



10. Бельмер С.В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника // РМЖ. 2004. № 3. С. 148.
11. Поздеев О.К. Медицинская микробиология / под ред. В.И. Покровского. М.: ГЭОТАР-Мед, 2001.
12. McFarland L.V. Use of probiotics to correct dysbiosis of normal microbiota following disease or disruptive events: a systematic review // BMJ Open. 2014. Vol. 4. № 8. P. e005047.
13. Marchesi J.R., Adams D.H., Fava F. et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier // Gut. 2016. Vol. 65. № 2. P. 330–339.
14. Efimova D., Tyakht A., Popenko A. et al. Knomics-Biota – a system for exploratory analysis of human gut microbiota data // BioData Min. 2018. Vol. 11. ID 25.
15. Bolyen E., Rideout J.R., Dillon M.R. et al. Author Correction: reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2 // Nat. Biotechnol. 2019. Vol. 37. № 9. P. 1091.
16. Callahan B.J., McMurdie P.J., Rosen M.J. et al. DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data // Nat. Methods. 2016. Vol. 13. № 7. P. 581–583.
17. Team R.C. R: A language and environment for statistical computing. Austria, Vienna, 2020.
18. Ohkusa T., Okayasu I., Ogihara T. et al. Induction of experimental ulcerative colitis by *Fusobacterium varium* isolated from colonic mucosa of patients with ulcerative colitis // Gut. 2003. Vol. 52. № 1. P. 79–83.
19. Хавкин А.И., Волынец Г.В., Никитин А.В. Взаимосвязь кишечного микробиома и метаболизма желчных кислот // Вопросы практической педиатрии. 2020. Т. 15. № 1. С. 53–60.
20. Хавкин А.И. *Lactobacillus rhamnosus* GG и кишечная микробиота // Вопросы детской диетологии. 2018. Т. 16. № 2. С. 42–51.

Violation of Intestinal Microbiocenosis in the Acute Period of Invasive Acute Intestinal Infections in Children with the Assessment of the Effect of Therapy with Nifuroxazide and Cephalosporin Group Drugs

D.V. Usenko, PhD¹, A.V. Gorelov, PhD, Prof., RASci Corr. Mem.¹, V.Ye. Odintsova^{2,3}, D.A. Kashtanova, PhD^{3,4}, S.I. Koshechkin, PhD², A.V. Tyakht, PhD^{2,5}, V.S. Krikun¹

¹ Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor

² Atlas Biomed Group, LLC 'Knomics'

³ Atlas Biomed Group, LLC 'Atlas'

⁴ FSBI 'Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks' of the FMBA of Russia

⁵ Center for High-Precision Genomic Editing and Genetic Technologies for Biomedicine, Institute of Gene Biology of the RAS

Contact person: Denis V. Usenko, d.usenko@rambler.ru

Among the factors that significantly affect the composition and functional activity of the microbiome of the gastrointestinal tract of children, acute intestinal infections (AIIs) occupy a key place, which is determined by the high frequency of diseases, functional deficiency of bacteriocins and factors of mucosal immunity. An additional negative effect can be provided by antibacterial therapy, often used for bacterial intestinal infections, or empirical therapy, prescribed for the invasive type of acute diarrhea. Violation of the balance of microbiocenosis at this stage of child development can have long-term consequences. The aim of this study was to assess the composition of the intestinal microbiota in the acute period of infectious diarrhea in children and the effect of subsequent therapy with nifuroxazide and cephalosporin drugs on it. The study involved 31 children, including 21 patients with acute intestinal infection of the invasive type (the main group) and 10 clinically healthy children (the control group). Patients of the main group were randomized into two subgroups: 12 patients of subgroup H received nifuroxazide, 9 patients of subgroup C received cephalosporins. For all participants, the microbial composition of excreta samples was studied using high-performance sequencing of the 16S rRNA gene. Data analysis was carried out on the basis of 'Knomics-Biota' and in the programming environment R. In the acute period of AIIs the decrease in the number of types of microorganisms of the gastrointestinal tract and the uniformity of their relative representation (alpha diversity), as well as an increase in the total proportion of opportunistic bacteria compared to healthy children, were revealed.

*The use of nifuroxazide in children with an invasive type of AIIs in comparison with the group treated with antibacterial drugs was accompanied by the more pronounced positive dynamics of the clinical symptoms of AIIs, the higher rate of recovery. There was the restoration of alpha diversity, as well as the reduction in the proportion of representatives of opportunistic families (in particular, *Fusobacteriaceae*). In the comparison group, whose patients received cephalosporins, the total proportion of conditional pathogens also decreased, but the restoration of alpha diversity was not observed, which indicated the persistence of dysbiotic disorders.*

Key words: acute intestinal infections in children, antibacterial therapy, nifuroxazide, cephalosporins, gut microbiota, 16S rRNA sequencing



Рациональная этиопатогенетическая интерферонотерапия у детей с инфекцией COVID-19

Е.С. Гасилина, д.м.н., проф.

Для цитирования: Гасилина Е.С. Рациональная этиопатогенетическая интерферонотерапия у детей с инфекцией COVID-19 // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 12. С. 14–22.
DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-12-14-22

Лечение детей с инфекцией COVID-19 является актуальной медицинской задачей. Сегодня применение препаратов интерферона в целях профилактики и лечения инфекции COVID-19 в детской популяции не вызывает вопросов у клиницистов многих стран: эти препараты зарекомендовали себя в качестве надежных лекарственных средств в борьбе с COVID-19. Детский возраст имеет ряд особенностей: недостаточный синтез интерферона в младших возрастных группах, наличие «раннего» интерферона у новорожденных, не обладающего выраженными противовирусными свойствами, определенные лекарственные дозировки препаратов. Кроме того, выявлены молекулярно-биологические механизмы вируса SARS-CoV-2, ингибирующие синтез интерферона в клетках человека, что обуславливает поиск адекватных и рациональных способов профилактики и лечения COVID-19. В работе сравнивали терапевтическую эффективность схемы применения препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами (коммерческое наименование ВИФЕРОН®) в лекарственной форме ректальных суппозиториев в составе комплексной терапии у детей в возрасте от года до 17 лет и эффективность стандартной схемы терапии легкой формы коронавирусной инфекции COVID-19. Были также проанализированы безопасность и переносимость схемы применения препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, в составе комплексной терапии у детей в возрасте от года до 17 лет и стандартной схемы терапии легкой формы коронавирусной инфекции COVID-19. Доказана высокая эффективность и безопасность применения препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами ВИФЕРОН® в широкой педиатрической практике.

Ключевые слова: дети, COVID-19, коронавирус, SARS-CoV-2, интерферон альфа-2b, ВИФЕРОН, антиоксиданты, ингибирование интерферона, ректальные суппозитории

Введение

Эпидемиологическая ситуация в мире, вызванная новым штаммом коронавируса SARS-CoV-2,

остается напряженной. 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о начале пандемии COVID-19 [1]. Впер-

вые данное заболевание было выявлено в декабре 2019 г. в г. Ухань (Китайская Народная Республика) как некий на тот момент неизвестный тип пневмонии [2].

Согласно данным J.F. Ludvigsson (2020), в возрастной структуре диагностированных случаев COVID-19 доля детей составляет 1–5% [3]. Китайские ученые проанализировали 44 672 случая COVID-19, подтвержденного лабораторными исследованиями, и установили, что в общей структуре инфицированных лиц доля детей в возрасте до десяти лет достигает 0,9%, в возрастной группе 10–14 лет, включая подростков, этот показатель не превышает 1,2%. Авторы отмечают, что с увеличением общего количества лабораторно обследованных лиц доля пациентов с легкими или бессимптомными формами заболевания возрастает [4].

J.F. Chan и соавт. (2020) подтвердили тот факт, что в условиях высокой распространенности коронавирусной инфекции дети болеют намного реже, а саму инфекцию переносят значительно легче, чем взрослые [5].

Американские ученые установили, что риск смерти при тяжелой форме COVID-19 в детской популяции ниже, чем во взрослой [6].

В процессе биологической эволюции в организме человека сформировался великолепный механизм противостояния вирус-



ным атакам, который реализован в системе цитокиновых белков – интерферонов (ИФН). В ответ на внедрение чужеродной генетической вирусной информации все ядерные клетки продуцируют интерфероны 1-го типа (ИФН-альфа, ИФН-бета), которые обеспечивают экспрессию ИФН-стимулированных генов. ИФН стимулирует антигенпрезентирующие функции макрофагов, увеличивает синтез цитокинов, усиливает активность натуральных киллеров (НК-клеток) и дендритных клеток. Согласно результатам исследований, повышение продукции ИФН 1-го типа, в частности ИФН-альфа, наблюдается через 30–40 минут после внедрения вируса в клетку [7–9]. Однако в норме, вне вирусной агрессии, «депо» ИФН в организме отсутствует, концентрация ИФН в плазме низка [10, 11]. В соответствии с последними научными данными, в процессе вирусного филогенеза новый коронавирус научился использовать многочисленные механизмы подавления интерферогенеза и уклонения от иммунного ответа. В частности, Y. Koppe и соавт. (2020) показали, что белок, экспрессируемый с гена ORF3b нового коронавируса SARS-CoV-2, значительно подавляет синтез ИФН 1-го типа у пациентов с COVID-19. Кроме того, аналогичными свойствами обладают неструктурные белки ORF6, 8, 9b и 9c [12].

В работе исследователей из Орхусского университета (Дания), изучавших индукцию экспрессии ИФН в легочной ткани при заражении SARS-CoV-2, показано, что альвеолярные макрофаги легочной ткани не продуцируют ИФН в ответ на внедрение вируса SARS-CoV-2, хотя известно, что данные макрофаги активно синтезируют ИФН при других легочных вирусных инфекциях [13].

Вместе с тем чувствительность вируса SARS-CoV-2 к ИФН высока, о чем свидетельствует множество научных публикаций.

A. Vanderheiden и соавт. (2020) проверили чувствительность SARS-CoV-2 к ИФН: они обрабатывали культуры рНАЕ интер-

феронами 1-го или 3-го типа за 24 часа до заражения. При этом количество вирусной РНК снижалось в три раза по сравнению с зараженными культурами, не обработанными ИФН, а репликация вируса уменьшалась на 90% [14]. Согласно данным K.G. Lokugamage и соавт. (2020), новый коронавирус гораздо более чувствителен к предварительному воздействию экзогенного ИФН. SARS-CoV-2 в аспекте ИФН 1-го типа индуцирует фосфорилирование STAT1 и повышенных белков ISG. Количество вируса в инфицированных, но обработанных ИФН клетках в 1000–10 000 раз ниже, чем в таких же инфицированных клетках, но предварительно не обработанных ИФН [11].

Американские исследователи также отметили повышенную чувствительность нового коронавируса SARS-CoV-2 к ИФН 1-го типа по сравнению с предыдущим штаммом коронавируса SARS-CoV, вызывающего атипичную пневмонию [11]. В исследовании R. Channappanavar и соавт. введение ИФН 1-го типа в виде ИФН-альфа-2b в течение одного дня после инфицирования коронавирусом MERS-CoV (до пика титров вируса) защищало мышей от летальной инфекции, несмотря на снижение экспрессии стимулированного ИФН гена (ISG) и гена воспалительного цитокина [15].

Таким образом, вирус SARS-CoV-2 поражает не только эпителиальные клетки, но и компоненты иммунной системы. Депо эндогенного ИФН в виде постоянной присутствующей оптимальной концентрации в плазме крови в свободный от вирусной агрессии период отсутствует. Факты, основанные на результатах проведенных в разное время научных исследований, такие как наличие «раннего» ИФН у новорожденных, обладающего слабой противовирусной активностью, и снижение синтеза эндогенного ИФН у детей младших возрастных групп, позволили нам выдвинуть рабочую гипотезу о целесообразности применения экзогенного ИФН у детей в качестве

средства первичной иммунопрофилактики и лечения COVID-19.

Цель исследования – сравнить терапевтическую эффективность схемы применения препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами под коммерческим наименованием ВИФЕРОН® в лекарственной форме ректальных суппозиторий в составе комплексной терапии у детей в возрасте от года до 17 лет и эффективность стандартной схемы терапии легкой формы коронавирусной инфекции COVID-19, а также оценить безопасность и переносимость схемы применения препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, в составе комплексной терапии у детей в возрасте от года до 17 лет и стандартной схемы терапии легкой формы коронавирусной инфекции COVID-19.

Материал и методы

В сравнительном контролируемом научном исследовании изучали эффективность и безопасность препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные (ИФН-альфа-2b с антиоксидантами – токоферола ацетатом и аскорбиновой кислотой), в дозах 150 000 и 500 000 МЕ в комплексной терапии коронавирусной инфекции COVID-19 у детей.

Работа проводилась на базе ГБОУ «Самарская областная детская инфекционная больница» (лицензия на осуществление медицинской деятельности РН6301000885) под руководством заведующей кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н., профессора Е.С. Гасилиной.

Препарат ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные (ИФН-альфа-2b), 150 000, 500 000, 1 000 000, 3 000 000 МЕ зарегистрирован на территории Российской Федерации в качестве лекарственного средства с 1996 г. (регистрационное удостоверение № РN000017/01, выдано 6 октября 2010 г.).

Препарат ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные (ИФН-альфа-2b), 150 000, 500 000, 1 000 000, 3 000 000 МЕ разрешен



для медицинского применения у детей, в том числе новорожденных и недоношенных, и взрослых, включая беременных.

В соответствии с утвержденной инструкцией, основными показаниями к применению являются:

- в комплексной терапии различных инфекционно-воспалительных заболеваний у детей, в том числе новорожденных и недоношенных: острые респираторные вирусные инфекции, включая грипп, в том числе осложненные бактериальной инфекцией, пневмония (бактериальная, вирусная, хламидийная), менингит (бактериальный, вирусный), сепсис, внутриутробная инфекция (хламидиоз, герпес, цитомегаловирусная инфекция, энтеровирусная инфекция, кандидоз, в том числе висцеральный, микоплазмоз);
- комплексной терапии хронических вирусных гепатитов В, С, D у детей и взрослых, в том числе в сочетании с применением плазмафереза и гемосорбции, при хронических вирусных гепатитах выраженной активности, в том числе осложненных циррозом печени;
- комплексной терапии у взрослых, в том числе беременных, с урогенитальной инфекцией (хламидиоз, цитомегаловирусная инфекция, уреаплазмоз, трихомониаз, гарднереллез, папилломавирусная инфекция, бактериальный вагиноз, рецидивированный влагалищный кандидоз, микоплазмоз), первичная или рецидивированная герпетическая инфекция кожи и слизистых оболочек, локализованная форма, легкое и среднетяжелое течение, в том числе урогенитальная форма;
- комплексной терапии острых респираторных вирусных инфекций, включая грипп, в том числе осложненных бактериальной инфекцией у взрослых.

Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Препарат разрешен к применению с 14-й недели беременности, не имеет ограничений к применению в период лактации.

Препарат обладает иммуномодулирующими (усиление фагоцитарной активности макрофагов, увеличение специфической цитотоксичности лимфоцитов к клеткам-мишеням), противовирусными, антипролиферативными свойствами.

В исследовании препарат назначали в форме суппозиторий для ректального применения в дозе 150 000, 500 000 МЕ в зависимости от возраста двукратно с интервалом 12 часов десятидневным курсом с первого дня госпитализации. Диагноз подтвержден методом полимеразной цепной реакции. Пациенты были разделены на две группы. Первую составили 35 детей, получавших стандартную терапию (СТ) в сочетании с препаратом ВИФЕРОН®, вторую – 35 детей, получавших лечение по стандартной методике.

Эффективность лечения оценивали по методологии, принятой в клинической эпидемиологии. Основа оценки – клинические исходы заболевания. В качестве критериев для определения клинического исхода использовались данные анамнеза и объективного обследования, лабораторных и инструментальных исследований.

Выраженность клинических проявлений оценивали методом балльной оценки, разработанной В.А. Ревякиной (2003): 1 балл – симптомы отсутствуют; 2 балла – симптомы определяются, но причиняют минимальное беспокойство и легко переносятся; 3 балла – симптомы четко определяются, причиняют беспокойство, но в целом переносятся пациентом; 4 балла – симптомы ярко выражены, снижают активность или нарушают сон. Вычислялись суммарные показатели балльных критериев. Сумму баллов представляли в виде общего клинического счета (ОКС).

Спектр оцениваемых клинических исходов определяли на основании данных литературы о клинической картине заболевания. В настоящее время COVID-19 рассматривается как острая респираторная вирусная инфекция с преимущественным поражением нижних дыхательных путей. Заболевание может протекать в виде

легкой острой респираторной вирусной инфекции или иметь тяжелое течение с развитием пневмонии. Инкубационный период инфекции колеблется от двух до 14 дней, хотя чаще составляет 3–7 дней. В начале заболевания у инфицированных детей в основном присутствуют лихорадка (87,9%) (в большинстве случаев умеренная), синдром интоксикации (38,1%), кашель (67,7%), заложенность носа, насморк (4,8%), диарея, головная боль. Одышка, цианоз и другие симптомы могут возникать по мере прогрессирования заболевания (обычно через неделю), часто сопровождаются системным токсикозом, недомоганием или беспокойством, плохим аппетитом и снижением активности. Наличие одышки и влажные хрипы при аускультации обычно указывают на пневмонию. Критерии быстрого дыхания: ≥ 60 раз/мин у детей младше двух месяцев; ≥ 50 раз/мин у детей 2–12 месяцев; ≥ 40 раз/мин у детей 1–5 лет; ≥ 30 раз/мин у детей старше пяти лет. При тяжелых формах дыхательная недостаточность достигает максимальной выраженности к 6–8-му дню болезни.

Мы оценивали эффективность терапии препаратом ВИФЕРОН® до начала исследования и на десятый день после начала лечения.

Первичные критерии клинической эффективности оценивались по следующим признакам:

- ✓ значительное улучшение: полное исчезновение признаков заболевания (снижение ОКС не менее чем на 60%);
- ✓ улучшение: частичное исчезновение признаков заболевания (снижение ОКС не менее чем на 40%).

Вторичные критерии клинической эффективности оценивались по количеству больных (%), у которых на десятый день болезни сохранялись следующие исходы: нарушенное состояние, лихорадка, синдром интоксикации, катаральный синдром, кашель, признаки дыхательной недостаточности, физикальные симптомы, изменения в общем анализе крови, рентгенологические при-



знаки, элиминация вируса. Балльная оценка клинических проявлений COVID-19 легкой формы у детей представлена в табл. 1.

Ключевые показатели вмешательства:

- частота исходов в группе лечения (ЧИЛ): рассчитывали как $A/(A + B)$, где A – количество пациентов с наличием изучаемого исхода, B – количество пациентов с отсутствием изучаемого исхода;
- частота исходов в группе сравнения (ЧИК): рассчитывали как $C/(C + D)$, где C – количество пациентов с наличием изучаемого исхода, D – количество пациентов с отсутствием изучаемого исхода;
- относительный риск, отношение рисков (ОР) – соотношение частоты изучаемых исходов среди больных, подвергавшихся воздействию лекарственного препарата: ЧИЛ/ЧИК. Позволяет определять силу связи между воздействием лекарственного средства и изучаемым исходом;
- повышение относительной пользы (ПОП): $ПОП \geq 1,0$ – высокая вероятность исхода в результате лечения. $ПОП < 1,0$ – вероятность исхода снижается;
- число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ) определенным препаратом, чтобы получить изучаемый исход у одного больного. Рассчитывали как $1/ЧИЛ - ЧИК$;
- доверительный интервал (ДИ) отражает ошибку выборки. 95% ДИ показывает, что существует 95%-ная вероятность того, что при повторном эксперименте получится первоначальная величина;
- отношение шансов (ОШ) показывает, во сколько раз вероятность изучаемого исхода в основной группе выше (или ниже), чем в группе сравнения. Рассчитывали как $(A/B)/(C/D)$. $ОШ < 1$ соответствует низкой вероятности, $ОШ > 1$ – высокой вероятности. $ОШ = 1$ означает такой же, как и в группе сравнения, результат. Математическую обработку полученных данных проводили с помощью современного пакета статисти-

стического анализа SPSS Statistica 21,0. Для оформления результатов исследований применялись пакеты системы Microsoft Office и CorelDraw-10.

Схема статистического исследования включала проверку соответствия данных нормальному распределению, дескриптивную статистику с использованием непараметрических критериев для определения значимости различий (критерий χ^2), анализ таблиц сопряженности, системный многофакторный анализ с определением интегральных показателей. С помощью системного многофакторного анализа количественных характеристик, прошедших статистическую обработку и сгруппированных в логические системы, получили математические модели процесса.

В ходе системного многофакторного анализа многомерные количественные характеристики переводились в относительно сопоставимые путем вычисления относительной разности X_i каждого из параметров (средних арифметических значений), группировок и параметров, принятых за норму X_0 . Вычислялись коэффициент влияния (P_i) каждого из полученных параметров во всех группировках и σ – среднеквадратичные отклонения X_i . На основании результатов были построены графики зависимости взвешенных средних от временного процесса, стадий или других заданных факторов, что представляло собой интегральную зависимость от времени или математическую модель изучаемого процесса, отражающую их характер, направленность и динамику.

Результаты

Анализ первичных критериев клинической эффективности по динамике ОКС. Динамика ОКС внутри групп (зависимые показатели ОКС до и после лечения) показала статистически значимые различия по критерию χ^2 Мак-Немара с поправкой Йейтса (10,023 и 13,018 соответственно при $p < 0,05$). То есть выявлено значимое снижение ОКС в обеих группах наблюдения (табл. 2, рис. 1).

Таблица 1. Балльная оценка клинических проявлений (исходов) COVID-19 легкой формы

Признак	Выраженность	Баллы
Состояние (на 5-е сутки)	Удовлетворительное	1
	Средней тяжести	2
	Тяжелое	3
Лихорадка (на 5-е сутки)	$< 37^\circ\text{C}$	1
	$37,1-38^\circ\text{C}$	2
	$> 38^\circ\text{C}$	3
Синдром интоксикации (на 10-е сутки)	Отсутствует	1
	Слабый	2
	Умеренный	3
Катаральный синдром (на 10-е сутки)	Отсутствует	1
	Слабый	2
	Умеренный	3
Наличие кашля (на 10-е сутки)	Отсутствует	1
	Присутствует	2
Физикальные симптомы (на 10-е сутки)	Отсутствуют	1
	Укорочение перкуторного звука	2
	Аускультативные изменения	2
Изменения общего анализа крови (на 10-е сутки)	Отсутствуют	1
	Лейкопения, относительный лимфоцитоз	2
Элиминация вируса (на 14-е сутки)	Отсутствует	1
	Присутствует	3
ОКС	Максимальное значение	21
ОКС	Минимальное значение	8

Таблица 2. Динамика ОКС (Ме 25–75) в наблюдаемых группах при легкой форме COVID-19

Время от начала лечения	Группа		χ^2 Мак-Немара с поправкой Йейтса	p
	ВИФЕРОН® + СТ (n = 35), Ме (25–75)	СТ (n = 35), Ме (25–75)		
1-й день	18,00 (15,0÷19,0)	17,00 (15,0÷19,0)		
10-й день	11,00 (9,0÷12,0)	14,00 (12,0÷15,0)		
Статистическая значимость	10,023	0,002	13,018	< 0,001

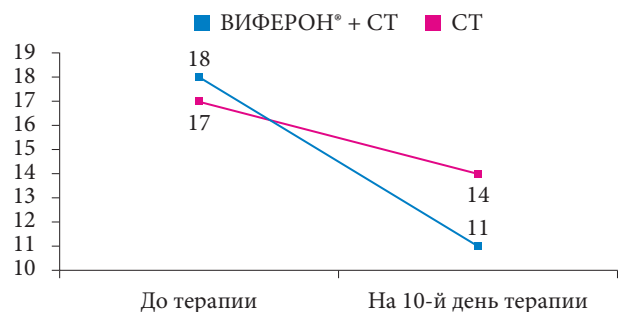


Рис. 1. Динамика ОКС (Ме) в наблюдаемых группах при легкой форме COVID-19



Таблица 3. Сводная таблица сопряженности по изучаемым исходам при легкой форме COVID-19

Схемы терапии	Наличие	Отсутствие	Всего
<i>Удовлетворительное состояние на 5-е сутки</i>			
ВИФЕРОН® + СТ	27	8	35
СТ	22	13	35
Всего	49	21	70
<i>Наличие лихорадки на 5-е сутки</i>			
ВИФЕРОН® + СТ	2	33	35
СТ	5	30	35
Всего	7	63	70
<i>Наличие синдрома интоксикации на 10-е сутки</i>			
ВИФЕРОН® + СТ	3	32	35
СТ	8	27	35
Всего	11	59	70
<i>Наличие катарального синдрома на 10-е сутки</i>			
ВИФЕРОН® + СТ	1	34	35
СТ	4	31	35
Всего	5	65	70
<i>Наличие кашля на 10-е сутки</i>			
ВИФЕРОН® + СТ	6	29	35
СТ	5	30	35
Всего	11	59	70
<i>Наличие физикальных симптомов на 10-е сутки</i>			
ВИФЕРОН® + СТ	4	31	35
СТ	2	33	35
Всего	6	64	70
<i>Наличие изменений общего анализа крови на 10-е сутки</i>			
ВИФЕРОН® + СТ	1	34	35
СТ	5	30	35
Всего	6	64	70
<i>Элиминация вируса на 14-е сутки</i>			
ВИФЕРОН® + СТ	0	35	35
СТ	0	35	35
Всего	0	70	70

Таблица 4. Ключевые показатели оценки сравнительной эффективности вмешательства в группах ВИФЕРОН® + СТ и СТ по исходу «удовлетворительное состояние на пятые сутки» при легкой форме COVID-19

Группы сравнения	ЧИЛ	ЧИК	ОР (RR ± S) (ДИ 95%)	ОШ (OR ± S) (ДИ 95%)	χ ²	р
ВИФЕРОН® + СТ и СТ	0,77	0,63	1,22 ± 0,09 (1,02–1,47)	1,96 ± 0,32 (1,06–3,65)	4,02	0,045
Критерии оценки силы связи между фактором вмешательства и исходом						
Наименование критерия	Значение критерия				Сила связи	
Значение коэффициента Пирсона (C')	0,214				Средняя	

Таблица 5. Ключевые показатели оценки сравнительной эффективности вмешательства в группах ВИФЕРОН® + СТ и СТ по исходу «наличие лихорадки на пятые сутки» при легкой форме COVID-19

Группы сравнения	ЧИЛ	ЧИК	ОР (RR ± S) (ДИ 95%)	ОШ (OR ± S) (ДИ 95%)	χ ²	р
ВИФЕРОН® + СТ и СТ	0,06	0,14	0,43 ± 0,47 (0,17–1,07)	0,39 ± 0,51 (0,14–1,07)	2,72	0,10
Критерии оценки силы связи между фактором вмешательства и исходом						
Наименование критерия	Значение критерия				Сила связи	
Значение коэффициента Пирсона (C')	0,187				Слабая	

Показано отсутствие достоверных различий между группами в начале лечения ($p > 0,05$). На десятый день лечения в обеих группах отмечалось снижение ОКС, более выраженное в первой группе (стандартная терапия в сочетании с препаратом ВИФЕРОН®): 11,00 против 13,00 во второй группе (только стандартная терапия) (разность статистически достоверна, $p < 0,05$). Снижение ОКС у детей, применявших ВИФЕРОН®, составило 38,2%, что соответствовало результату «улучшение». В группе сравнения ОКС снизился на 22,4%.

Таким образом, показана целесообразность применения препарата ВИФЕРОН® при легкой форме COVID-19 у детей. На фоне лечения у большинства детей первой группы наблюдалось улучшение, в то время как во второй группе снижение ОКС было меньше.

Анализ вторичных критериев клинической эффективности по клиническим исходам. Приводим сводную таблицу сопряженности по изучаемым клиническим исходам и расчет ключевых показателей оценки сравнительной эффективности вмешательства в группах пациентов при легкой форме COVID-19 (табл. 3).

Анализ исхода «удовлетворительное состояние на пятые сутки». Удовлетворительное со-

стояние на пятые сутки (табл. 4) при использовании препарата ВИФЕРОН® было достигнуто у 27 детей, на фоне СТ – у 22 пациентов ($\chi^2 = 4,02$; $p = 0,045$, разность статистически достоверна).

Зафиксирована высокая вероятность достижения данного клинического исхода в первой группе по сравнению со второй группой, поскольку показатель ОШ превысил 1,0 (ОШ $1,96 \pm 0,32$ при ДИ 1,06–3,65). То есть шансы достигнуть удовлетворительного состояния к пятому дню болезни у детей, получавших ВИФЕРОН®, в два раза выше. Доверительный интервал не содержит 1,0, то есть выявленная связь между фактором (применение исследуемого препарата) и изучаемым исходом статистически значима при $p < 0,05$. Сила связи между вмешательством и исходом оценивается как средняя, о чем свидетельствуют значения показателя ОР (ОР $1,22 \pm 0,09$ при ДИ 1,02–1,47) и коэффициента Пирсона ($C' = 0,214$). На основании этого можно предположить, что именно ВИФЕРОН® повлиял на улучшение состояния детей.

Итак, по исходу «удовлетворительное состояние на пятые сутки» применение препарата ВИФЕРОН® позволило улучшить результаты лечения.

Анализ исхода «наличие лихорадки на пятые сутки». У большинства детей в обеих группах лихорадочный синдром купировался к пятому дню госпитализации. На пятые сутки лихорадочный синдром сохранялся у двух детей первой группы и пяти детей второй группы (табл. 5). В данном случае не выявлено достоверных различий между группами ($\chi^2 = 2,72$; $p = 0,10$, разность статистически недостоверна).

Значение показателя ОШ (ОШ $0,39 \pm 0,51$ при ДИ 0,14–1,07) показывает, что вероятность сохранения лихорадки на пятые сутки заболевания в 2,5 раза выше во второй группе. Однако ДИ содержит 1,0, что свидетельствует об отсутствии статистической значимости связи между фактором и изучаемым исходом при $p > 0,05$.



Отметим, что данный исход не связан с воздействием препарата ВИФЕРОН®, поскольку силу связи в данном случае можно оценить как слабую (ОР 0,43 ± 0,47 при ДИ 0,17–1,07; коэффициент Пирсона – 0,187).

Как видим, в отношении исхода «наличие лихорадки на пятые сутки» эффективность обеих схем одинакова.

Анализ исхода «наличие синдрома интоксикации на десятые сутки». Синдром интоксикации на десятые сутки наблюдался у трех детей первой группы и восьми детей второй группы (табл. 6). Интоксикационный синдром носил умеренный характер, проявлялся общей слабостью, снижением аппетита. Разность по данному синдрому была статистически достоверной ($\chi^2 = 6,28$; $p = 0,013$), то есть число пациентов с сохранением интоксикации к десятому дню на фоне применения препарата ВИФЕРОН® было достоверно ниже.

Показатель ОШ значительно ниже единицы при использовании препарата ВИФЕРОН® (ОШ 0,33 ± 0,42 при ДИ 0,15–0,76). Это позволяет предположить, что ВИФЕРОН® эффективнее стандартного лечения. Полученные данные свидетельствуют о более низкой вероятности неблагоприятного исхода в первой группе (вероятность в три раза ниже). Доверительный интервал не включает 1,0, что подтверждает статистическую значимость наблюдаемой зависимости при $p < 0,05$.

Показатель ОР в группах ВИФЕРОН® + СТ и СТ значимо ниже единицы (ОР 0,39 ± 0,37 при ДИ 0,13–0,72 и 0,42 при ДИ 0,21–0,92 соответственно), что говорит о низкой вероятности развития неблагоприятного исхода на фоне применения препарата ИФН альфа-2b с антиоксидантами. Причем степень связи между вмешательством и исходом оценивается как средняя ($C' = 0,265$).

Таким образом, выявлено преимущественное положительное влияние схемы лечения с применением препарата ВИФЕРОН® на синдром интоксикации.

Таблица 6. Ключевые показатели оценки сравнительной эффективности вмешательства в группах ВИФЕРОН® + СТ и СТ по исходу «наличие синдрома интоксикации на десятые сутки» при легкой форме COVID-19

Группы сравнения	ЧИЛ	ЧИК	ОР (RR ± S) (ДИ 95%)	ОШ (OR ± S) (ДИ 95%)	χ^2	Р
ВИФЕРОН® + СТ и СТ	0,09	0,23	0,39 ± 0,37 (0,19–0,80)	0,33 ± 0,42 (0,15–0,76)	6,28	0,013

Критерии оценки силы связи между фактором вмешательства и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи
Значение коэффициента Пирсона (C')	0,265	Средняя

Таблица 7. Ключевые показатели оценки сравнительной эффективности вмешательства в группах ВИФЕРОН® + СТ и СТ по исходу «наличие катарального синдрома на десятые сутки» при легкой форме COVID-19

Группы сравнения	ЧИЛ	ЧИК	ОР (RR ± S) (ДИ 95%)	ОШ (OR ± S) (ДИ 95%)	χ^2	Р
ВИФЕРОН® + СТ и СТ	0,03	0,11	0,27 ± 0,63 (0,08–0,95)	0,25 ± 0,67 (0,07–0,93)	3,84	0,05

Критерии оценки силы связи между фактором вмешательства и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи
Значение коэффициента Пирсона (C')	0,22	Средняя

Таблица 8. Ключевые показатели оценки сравнительной эффективности вмешательства в группах ВИФЕРОН® + СТ и СТ по исходу «наличие кашля на десятые сутки» при легкой форме COVID-19

Группы сравнения	ЧИЛ	ЧИК	ОР (RR ± S) (ДИ 95%)	ОШ (OR ± S) (ДИ 95%)	χ^2	Р
ВИФЕРОН® + СТ и СТ	0,17	0,14	1,21 ± 0,33 (0,63–2,33)	1,24 ± 0,39 (0,58–2,68)	0,15	0,70

Критерии оценки силы связи между фактором вмешательства и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи
Значение коэффициента Пирсона (C')	0,06	Несущественная

Анализ исхода «наличие катарального синдрома на десятые сутки». Неблагоприятный исход (сохранение катаральных явлений свыше десяти суток) наблюдался только у одного ребенка первой группы и пяти детей второй группы ($\chi^2 = 3,84$; $p = 0,05$, разность статистически достоверна) (табл. 7).

Значение ОШ 0,25 при ДИ 0,07–0,93 свидетельствует о снижении в четыре раза вероятности длительного катарального синдрома при использовании препарата ВИФЕРОН®. ДИ не включает 1,0, что указывает на достоверную прямую связь между фактором и изучаемым исходом при $p < 0,05$. ОР составил 0,27 ± 0,63 (ДИ 0,08–0,95), что ниже 1,0 и свидетельствует о низкой вероятности затяжного катарального синдрома при использовании препарата ВИФЕРОН®. Степень связи вмешательства с исходом средней силы (коэффициент Пирсона – 0,22).

Итак, абсолютные значения исхода «наличие катарального синдрома на десятые сутки» показывают преимущество схемы с применением препарата ВИФЕРОН® (число неблагоприятных исходов – 3,0% при лечении препаратом ВИФЕРОН®, 11,0% – при стандартной терапии). Различия в показателях статистически достоверны, что позволяет сделать вывод о более высокой эффективности схемы с применением препарата ВИФЕРОН®.

Анализ исхода «наличие кашля на десятые сутки». При анализе этого синдрома по абсолютным значениям преимущества той или иной схемы не выявлено. Кашель сохранялся у шести детей первой группы и пяти детей второй группы соответственно. Разность статистически недостоверна ($\chi^2 = 0,15$; $p = 0,70$) (табл. 8).

ОШ 1,24 ± 0,39 при ДИ 0,58–2,65 и ОР 1,21 ± 0,33 при ДИ 0,63–2,33 показывают, что вероятность со-



хранения кашля в основной группе выше, чем в группе сравнения. Иными словами, имеется прямая связь с вероятностью наступления исхода. Отсутствие связи исхода с вмешательством означает, что продол-

жительность кашля не зависит от схемы лечения. Анализ исхода «наличие физикальных симптомов на десятые сутки» при легкой форме COVID-19 сохранялись к десятому дню лечения у четырех детей, применяв-

ших ВИФЕРОН®, и двух пациентов, получавших СТ, – 11,0 и 6,0% соответственно. Преимущество той или иной схемы не выявлено, поскольку разность между показателями недостоверна ($\chi^2 = 1,03$; $p = 0,31$) (табл. 9).

ЧБНЛ составило 20,0, то есть только у каждого двадцатого больного по сравнению с группой со стандартным лечением будут наблюдаться физикальные симптомы, что говорит о равном влиянии схем терапии на данный исход. ОР 1,83 ± 0,49 при ДИ 0,71–4,77 свидетельствует о повышении риска сохранения физикальных симптомов в первой группе. ДИ включает 1,0, поэтому можно сделать вывод об отсутствии статистической значимости влияния фактора на частоту исхода независимо от величины показателя ОР ($p > 0,05$). Отсутствие связи между лечением препаратом ВИФЕРОН® и рассматриваемым исходом подтверждается значением коэффициента Пирсона ($C' = 0,09$; связь несущественная). Иными словами, наличие физикальных

Таблица 9. Ключевые показатели оценки сравнительной эффективности вмешательства в группах ВИФЕРОН® + СТ и СТ по исходу «наличие физикальных симптомов на десятые сутки» при легкой форме COVID-19

Группы сравнения	ЧИЛ	ЧИК	ОР (RR ± S) (ДИ 95%)	ОШ (OR ± S) (ДИ 95%)	χ^2	p
ВИФЕРОН® + СТ и СТ	0,11	0,06	1,83 ± 0,49 (0,71–4,77)	1,94 ± 0,53 (0,69–5,46)	1,03	0,31
Критерии оценки силы связи между фактором вмешательства и исходом						
Наименование критерия					Значение критерия	Сила связи
Значение коэффициента Пирсона (C')					0,09	Несущественная

Таблица 10. Ключевые показатели оценки сравнительной эффективности вмешательства в группах ВИФЕРОН® + СТ и СТ по исходу «наличие изменений общего анализа крови на десятые сутки» при легкой форме COVID-19

Группы сравнения	ЧИЛ	ЧИК	ОР (RR ± S) (ДИ 95%)	ОШ (OR ± S) (ДИ 95%)	χ^2	p
ВИФЕРОН® + СТ и СТ	0,03	0,14	0,21 ± 0,62 (0,06–0,72)	0,19 ± 0,65 (0,05–0,68)	6,43	0,01
Критерии оценки силы связи между фактором вмешательства и исходом						
Наименование критерия					Значение критерия	Сила связи
Значение коэффициента Пирсона (C')					0,27	Средняя

Таблица 11. Результаты системного многофакторного анализа эффективности базисной терапии и сочетанной терапии при COVID-19 легкой формы (1 – относительная разность параметров, 2 – весовой коэффициент)

Показатель	СТ		ВИФЕРОН® + СТ		χ^2 (по относительной разности параметров)	p (по относительной разности параметров)
	1	2	1	2		
ОКС на 10-й день от начала лечения	+0,31 ± 0,02	30,6	+0,09 ± 0,03	15,2	9,790	0,002
Процент снижения ОКС	-0,19 ± 0,06	15,1	-0,04 ± 0,01	5,8	9,389	0,003
Процент значительных улучшений	-0,85 ± 0,04	91,3	-0,45 ± 0,03	100,1	10,934	< 0,001
Процент улучшений	-0,60 ± 0,01	79,4	-0,53 ± 0,07	101,8	0,020	0,888
ЧИЛ по критерию «наличие синдрома интоксикации на 10-е сутки»	-0,63 ± 0,02	102,7	-0,49 ± 0,02	100,1	4,545	0,034
ЧИЛ по критерию «наличие катарального синдрома на 10-е сутки»	-0,57 ± 0,03	94,3	-0,53 ± 0,04	84,5	0,324	0,570
ЧИЛ по критерию «наличие кашля на 10-е сутки»	-0,29 ± 0,05	28,1	-0,3 ± 0,02	47,6	0,000	1,000
ЧИЛ по критерию «наличие изменений общего анализа крови на 10-е сутки»	-0,26 ± 0,04	19,5	-0,23 ± 0,06	33,9	13,684	< 0,001
МВ эффективности	-0,39		-0,31*		–	–

* p < 0,05 между группами.



симптомов на десятый день лечения не зависит от схемы терапии. Анализ исхода «наличие изменений общего анализа крови на десятые сутки». Изменения общего анализа крови сохранялись к десятому дню лечения у одного (3,0%) ребенка первой группы и пяти (14,0%) детей второй группы. Разность между показателями статистически достоверна ($\chi^2 = 6,43$; $p = 0,01$) (табл. 10).

ОШ $0,19 \pm 0,65$ при ДИ 0,05–0,68 позволяет предположить, что вероятность сохранения изменений со стороны общего анализа крови при лечении препаратом ВИФЕРОН® в пять раз ниже, чем в группе сравнения. То есть фактор применения препарата ВИФЕРОН® имеет обратную связь с вероятностью наступления исхода. Значения ДИ не содержат 1,0, поэтому можно сделать вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом при $p < 0,05$.

ОР $0,21 \pm 0,62$ при ДИ 0,06–0,72 демонстрирует снижение вероятности исхода при воздействии препарата ВИФЕРОН® (обратная связь). ДИ не включает 1,0, поэтому можно сделать заключение о статистической значимости выявленной связи между применением препарата ВИФЕРОН® и исходом «наличие изменений общего анализа крови на десятые сутки» с вероятностью ошибки $p < 0,05$. Вывод подтверждается значением коэффициента Пирсона ($C = 0,27$; связь средней силы).

Таким образом, применение препарата ВИФЕРОН® в схеме лечения детей с легкой формой COVID-19 с высокой вероятностью (более чем в пять раз) способствовало нормализации общего анализа крови к десятому дню терапии.

Анализ исхода «элиминация вируса на 14-е сутки». Анализ данного исхода невозможен, поскольку в 100% случаев вирус элиминирован на 14-е сутки болезни. Данный исход не зависел от схемы терапии.

Результаты системного многофакторного анализа. Результаты системного многофакторного анализа показали меньшее отклоне-

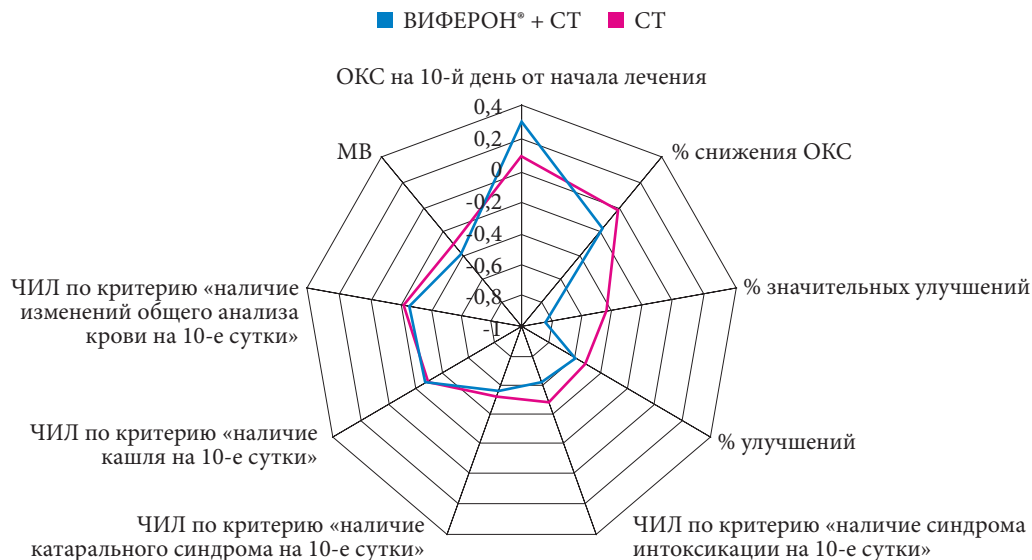


Рис. 2. Графическое изображение n-мерной модели эффективности различных схем терапии у детей раннего возраста по абсолютной разности

ние в группе ВИФЕРОН® + СТ: значение взвешенного среднего (МВ) $-0,31$ (табл. 11, рис. 2). Худший результат лечения зафиксирован в группе СТ (МВ $-0,39$).

При оценке эффективности применения препарата ВИФЕРОН® у детей с легкой формой COVID-19 наиболее информативными оказались ЧИЛ по критериям «наличие синдрома интоксикации» и «наличие катарального синдрома» на десятые сутки, которые имели высокие коэффициенты влияния. Данные выводы подтверждает n-мерная модель эффективности схем лечения детей с легкой формой COVID-19 (рис. 2).

Системный многофакторный анализ показал целесообразность применения препарата ВИФЕРОН® при легкой форме COVID-19. Отклонение от нормы интегрального показателя исхода в группе детей, получавших симптоматическую терапию, значимо выше, чем в первой группе: МВ 1,39 против $+0,31$.

В процессе лечения детей с легкой формой COVID-19 препаратом ВИФЕРОН® нежелательных явлений не зафиксировано.

Обсуждение

В настоящее время применение препаратов интерферона в клинической практике признано

мировым научным сообществом. Зарубежные и отечественные данные указывают на эффективность интерфероновых лекарственных средств при лечении различных острых респираторных вирусных инфекций, включая новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

Результаты данного исследования подтвердили целесообразность применения препарата ВИФЕРОН® при легкой форме COVID-19 у детей.

В результате анализа динамики ОКС (первичный критерий эффективности) выявлено улучшение у большинства детей первой группы. Во второй группе снижение ОКС было меньше. Системный многофакторный анализ продемонстрировал, что отклонение от нормы интегрального показателя исхода значимо выше в группе детей, которые находились на симптоматической терапии, – МВ 1,39. В группе препарата ВИФЕРОН® этот показатель составил $+0,31$.

Анализ вторичных критериев эффективности подтвердил значимую эффективность препарата ВИФЕРОН® в отношении общего состояния детей, синдрома интоксикации, катаральных явлений, нормализации показателей общего анализа. *



Литература

1. *Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming SARS-CoV-2 // *Nat. Microbiol.* 2020. Vol. 5. № 4. P. 536–544.
2. *Paules C.I., Marston H.D., Fauci A.S.* Coronavirus infections – more than just the common cold // *JAMA.* 2020. Vol. 323. № 8. P. 707–708.
3. *Ludvigsson J.F.* Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults // *Acta Paediatr.* 2020. Vol. 109. № 6. P. 1088–1095.
4. *Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention.* The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020. Vol. 41. № 2. P. 145–151.
5. *Chan J.F., Yuan S., Kok K.H. et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster // *Lancet.* 2020. Vol. 395. № 10223. P. 514–523.
6. *Shekerdemian L.S., Nabihah M.R., Katie K. et al.* Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units // *JAMA Pediatr.* 2020. Vol. 174. № 9. P. 868–873.
7. *Калюжин О.В.* Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. М.: МИА, 2014.
8. *Mordstein M., Neugebauer E., Ditt V. et al.* Lambda interferon renders epithelial cells of the respiratory and gastro-intestinal tracts resistant to viral infections // *J. Virol.* 2010. Vol. 84. № 11. P. 5670–5677.
9. *Тотолян А.А., Фрейдлин И.С.* Клетки иммунной системы. СПб.: Наука, 2000.
10. *Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., Никулина А.А.* Патогенез COVID-19 // *Здоровье ребенка.* 2020. Т. 15. № 2. С. 133–144.
11. *Lokugamage K.G., Hage A., de Vries M. et al.* SARS-CoV-2 is sensitive to type I interferon pretreatment // *bioRxiv.* 2020.
12. *Konno Y., Kimura I., Uriu K. et al.* SARS-CoV-2 ORF3b is a potent interferon antagonist whose activity is increased by a naturally occurring elongation variant // *Cell. Rep.* 2020. Vol. 32. № 12. P. 108185.
13. *Dalskov L., Møhlenberg M., Thyrssted J. et al.* SARS-CoV-2 evades immune detection in alveolar macrophages // *EMBO Rep.* 2020. Vol. 21. № 12. P. e51252.
14. *Vanderheiden A., Ralfs P., Chirkova T. et al.* Type I and type III IFN restrict SARS-CoV-2 infection of human airway epithelial cultures // *J. Virol.* 2020. Vol. 94. № 19. P. e00985-20.
15. *Channappanavar R., Fehr A.R., Zheng J. et al.* IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes // *J. Clin. Invest.* 2019. Vol. 129. № 9. P. 3625–3639.

Rational Etiological and Pathogenetic Interferon Therapy in Children with COVID-19 Infection

Ye.S. Gasilina, PhD, Prof.

Samara State Medical University

Treatment of children with COVID-19 is an urgent medical task. The use of interferon drugs as a reliable means of preventing and treating COVID-19 infection in children's patients today does not raise questions among clinicians in many countries: these drugs have proven to be reliable medicines in the fight against COVID-19. Children's age has a number of features: insufficient synthesis of interferon in younger age groups, the presence of 'early' interferon in newborns, which does not have pronounced antiviral properties, special drug dosages of drugs. In addition, the identified molecular and biological mechanisms of the SARS-CoV-2 virus to inhibit the synthesis of interferon in human cells, contribute to the search for adequate and rational ways to prevent and treat COVID-19. The use of exogenous interferon drugs for the prevention and treatment of new coronavirus infection among children is etiologically and pathogenetically justified. In the work was to study the therapeutic effectiveness of the regimen of recombinant interferon- α 2b with antioxidants, under the trade name VIFERON[®], in dosage form-rectal suppositories, as part of complex therapy in children aged 1 to 17 years, compared with the standard treatment regimen for mild coronavirus infection COVID-19. In addition, the safety and tolerability of the VIFERON[®] regimen was evaluated rectal suppositories, as part of complex therapy in children aged 1 to 15 years, compared with the standard scheme of therapy of mild COVID-19 coronavirus infection. The high efficiency and safety of the use of the recombinant interferon- α 2b drug with the antioxidants VIFERON[®] in a wide pediatric practice has been proven.

Key words: children, COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2, interferon alpha-2b, VIFERON, antioxidants, interferon inhibition, rectal suppositories

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



VIFERON.SU

Лечение и профилактика широкого спектра вирусно-бактериальных заболеваний (ОРВИ и грипп, в том числе, осложненные бактериальными инфекциями, герпесвирусные и урогенитальные инфекции)



Разрешен детям с первых дней жизни и будущим мамам с 14 недели беременности¹



Входит в 40 стандартов оказания медицинской помощи Минздрава РФ³



Самый назначаемый препарат от ОРВИ для детей с первых дней жизни²



Производится в соответствии с международными стандартами GMP⁴

Реклама

Для медицинских работников и фармацевтов



P N000017/01 P N001142/02 P N001142/01

1. Детям: ВИФЕРОН® Суппозитории/Гель – с рождения; ВИФЕРОН® Мазь – с 1 года
Беременным: ВИФЕРОН® Суппозитории – с 14 недели гестации,
ВИФЕРОН® Мазь/Гель – без ограничений
2. ВИФЕРОН® Суппозитории/Гель

2. Премия Russian Pharma Awards 2019
3. <http://www.rosminzdrav.ru>
4. Заключение Минпромторга России
GMP-0017-000451/20 от 16.01.2020

Перспективы применения пробиотиков для профилактики кариеса и заболеваний пародонта у детей

Л.П. Кисельникова, д.м.н., проф., Э.И. Тома

Адрес для переписки: Лариса Петровна Кисельникова, lpkiselnikova@mail.ru

Для цитирования: Кисельникова Л.П., Тома Э.И. Перспективы применения пробиотиков для профилактики кариеса и заболеваний пародонта у детей // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 12. С. 24 – 28.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-12-24-28

Кариес раннего возраста остается наиболее распространенным хроническим детским заболеванием. Ежегодно в мире регистрируется около 1,8 млрд новых случаев. Уже у трехлетних детей поражение зубов кариесом может достигать 32%. Здоровье полости рта отражается на общем состоянии организма и качестве жизни ребенка. Длительно протекающие патологические процессы, особенно в период роста и развития зубочелюстной системы, приводят к нарушению формирования тканей зубов и раннему разрушению комплекса пародонта. В современной этиологии кариеса ведущая роль отводится кариесогенной микрофлоре. Помимо этого значение имеют уровень стоматологических знаний родителей, их приверженность профилактическим визитам и лечению временных зубов. На основании проведенного обзора литературы установлено, что в целях профилактики и лечения кариеса и заболеваний пародонта актуально использование препаратов с живыми пробиотическими бактериями, продуцирующими саливарцины. Это антибактериальные вещества, подавляющие рост возбудителей инфекций полости рта. Однако в России большинство исследований посвящено изучению кишечных пробиотиков (лакто- и бифидобактерий), увеличивающих концентрацию секреторного иммуноглобулина А. Необходимы клинические исследования пробиотиков, используемых в качестве дополнения к ежедневному уходу за полостью рта.

Ключевые слова: кариес раннего возраста, микробиота полости рта у детей, стоматологическая культура, качество жизни, пробиотики

Одной из актуальных проблем современной стоматологии является кариес зубов у детей раннего возраста [1]. На фоне дисбиотического состояния микроорганизмов полости рта, главным образом обусловленного диетой, богатой сахаром, плохой гигиеной полости рта и недостаточным удалением зубного налета, кариес быстро прогрессирует. Помимо разрушения зубов, дискомфорта и боли снижается

качество жизни. У детей, подверженных высокому риску развития кариеса, впоследствии могут возникнуть окклюзия зубных рядов, проблемы с дикцией и проч. [2].

В настоящее время достигнуты значительные успехи в изучении этиологии и патогенеза кариеса зубов. Общеизвестным механизмом его развития считается прогрессирующая деминерализация твердых тканей зуба под воздействием органических кис-

лот, образование которых связано с деятельностью определенных микроорганизмов.

Флора ротовой полости насчитывает более 700 видов/таксонов бактерий [3]. Как известно, многие бактерии регулируют свою совместную деятельность и физиологические процессы за счет механизма, называемого кворум-зондированием, при котором бактериальные клетки взаимодействуют друг с другом, реагируя на небольшие диффундирующие сигнальные молекулы. Благодаря способности к тесному взаимодействию бактерии имеют значительные преимущества в колонизации хозяина, формировании биопленок, защите от конкурентов и адаптации к изменяющимся условиям. Например, зубной налет – сообщество биопленок, характеризующееся биоразнообразием и высокой плотностью клеток. Все это в сочетании с колебаниями окружающей среды неизбежно приводит к внутри- и межвидовому взаимодействию. Взаимодействие между бактериями полости рта хорошо изучено. Например, коагрегация бактерий способствует коадгезии бактериальных пар к поверхности зуба, синергия питания и комплементация обеспечивают рост клеток в слюне, пищевые цепи формируются посредством метаболического сотрудничества между несколькими видами. Подобное кооперативное взаимодействие играет очень важную роль в развитии зубных биопленок.

Кроме того, конкуренция или антагонистические межвидовые отношения

могут быть одинаково важны для поддержания баланса между микробами в зубных биопленках, а также между зубными биопленками и механизмами защиты хозяина в полости рта. Многие бактерии в зубных биопленках продуцируют пептидные бактериоцины, играющие важную роль в межвидовой конкуренции, биоразнообразии и экологической пригодности микробов.

Многочисленные исследования показали, что производство бактериоцинов трансформируемыми стрептококками, такими как *Streptococcus mutans*, *Str. gordonii*, *Str. sanguinis* и *Str. mitis*, строго контролируется системой чувствительности кворума, которая также регулирует генетическую компетентность и образование биопленок у этих видов. Интересно, что все эти виды считаются основными колонизаторами зубных биопленок, хотя бактериоцины, продуцируемые одним видом, убивают другие виды. Подобное взаимодействие уравновешивает конкуренцию и сосуществование организмов в микробном сообществе, таком как зубная биопленка, поддерживая биоразнообразие и гомеостаз микробов в одной экосистеме. Многие действия, контролируемые кворумом, влияют на вирулентность и патогенный потенциал бактерий. Таким образом, понимание молекулярных механизмов кворумов и их активности может открыть новые возможности для борьбы с бактериальными инфекциями [4].

Среди кариесогенных микроорганизмов ведущая роль отводится стрептококкам группы «мутанс» как наиболее кислотообразующим представителям стрептококков полости рта. Кроме того, одним из важнейших биологических свойств *Str. mutans* является его способность прикрепляться к гладкой поверхности зубов, что обеспечивает формирование кариесогенной зубной биопленки [1].

При анализе результатов исследования микробиоценоза зубной биопленки у детей раннего возраста с кариесом зубов основной кариесогенный вид *Str. mutans* был выделен в 70% случаев. Уровень его обсемененности составил $5,48 \pm 0,29$ (около 10^5 КОЕ/мл). Еще выше оказался уровень обсемененности другим кариесогенным видом *Str. sanguinis* – $7,06 \pm 0,24$ (около

10^7 КОЕ/мл). Он был выделен у 100% пациентов.

Из пародонтопатогенных видов анаэробных бактерий чаще выделяли вирулентный вид *Prevotella intermedia* (46,7%), несколько реже (30%) – представителя основного пародонтопатогенного вида *Porphyromonas gingivalis*. Прочие пародонтопатогенные и вирулентные виды – *Fusobacterium* spp. и *Klebsiella* spp. были обнаружены у 13,3% детей. *Actinobacillus actinomycesetemcomitans*, *Bacteroides forsythus* и *Treponema denticola* не выявлены. В 23,3% случаев в значительном количестве были обнаружены представители дрожжеподобных грибов *Candida albicans* ($5,14 \pm 0,25$) [4].

Стоматологический статус ребенка зависит от уровня гигиены полости рта, степени распространенности кариозного поражения зубов, наличия воспаления тканей пародонта и ряда других факторов.

Маленькие дети обычно негативно относятся к посещению стоматолога, проявляют беспокойство во время стоматологического вмешательства. В конечном итоге потеря зубов приводит к нарушению развития речи, психологическому дискомфорту, снижению качества жизни [5].

Перцепция элементарных правил гигиены полости рта в детстве зависит от родителей. Важны не только знания в области стоматологии, но и культурные убеждения, осведомленность о питании и способах кормления детей, собственные привычки гигиены полости рта.

Установлено, что у детей родителей, которые позитивно относятся к стоматологической помощи, регулярно проходят профилактические осмотры, состояние здоровья зубов лучше. Из сказанного следует, что вмешательства, направленные на изменение убеждений и коррекцию практических навыков родителей в отношении здоровья полости рта детей, могут предотвратить проблемы в будущем [6].

Результаты ряда исследований показывают, что образование родителей влияет на выбор средств гигиены для ухода за полостью рта в домашних условиях, частоту чистки зубов и ее контроль [6, 7]. Лица с низким социально-экономическим уровнем, не владеющие образовательной ин-

формацией о здоровье полости рта, обращаются за стоматологической помощью только при наличии у ребенка острой боли, игнорируют регулярные профилактические осмотры, считая, что молочные зубы временные. У детей из таких семей высока распространенность кариеса.

Как показал корреляционный анализ, оценка родителями состояния временных зубов у детей, как правило, завышена и не соответствует реальному положению дел [8].

В исследовании волгоградских стоматологов участвовали 174 родителя. При ответе на вопрос, пользуется ли ваш ребенок дополнительными средствами гигиены полости рта, большинство респондентов называли только основные средства – зубную пасту и зубную щетку (64,9%). В ходе опроса выяснилось, что дети недостаточно используют дополнительные средства гигиены полости рта. Большинство родителей (47,7%) меняют детям зубную щетку один раз в два-три месяца, 18,4% – один раз в месяц, 2,2% – раз в полгода, 5,2% – один раз в год. 6,9% респондентов затруднились с ответом. Согласно результатам анкетирования, родители недостаточно информированы о режиме грамотной чистки зубов. Только 19,0% детей чистят зубы рационально, а именно два раза в день – утром после завтрака и вечером перед сном [9].

Данные анкетирования 107 родителей продемонстрировали недостаточный уровень знаний в вопросах профилактики стоматологических заболеваний у детей дошкольного возраста. 13,7% пациентов в возрасте трех-четырёх лет и 9,1% детей пяти-шести лет обращаются к стоматологу с болью. Регулярно два раза в день гигиену полости рта детям проводят 50–61,9% родителей. Большинство родителей не обращают внимания на состав детской зубной пасты. 63,6–80,9% родителей получают информацию от стоматолога [10].

В ряде других стран также отмечается низкий уровень медицинской грамотности родителей. В итальянском исследовании (2019) были опрошены родители 101 ребенка. Анализ данных показал, что только 24% респондентов знают о потенциально опасной трансмиссии кариесогенных бактерий через слюну при игнорирова-

нии правил гигиены, 61% родителей продолжают пробовать еду ребенка. Из 101 ребенка 30% используют пустышку более года, 17% – бутылочку с молоком в ночное время. При этом в 41% случаев возраст детей превышал два года. По сообщениям родителей, 57% детей не чистят зубы в первые три года жизни [11].

Интерес представляют результаты индийского исследования, согласно которым родители, имеющие высшее образование, считают необходимым чистку зубы и прохождение профилактических осмотров у стоматолога. По мнению 42,1% матерей со средним образованием, регулярная чистка зубов необходима для профилактики кариеса. 14% респондентов уверены, что чистка зубов предотвращает неприятный запах изо рта. 80% родителей, имеющих только среднее образование, согласны с тем, что дети должны проходить регулярный стоматологический осмотр, 10% не согласны с этим, а 10% даже не знают об этом. Среди матерей, получивших диплом/степень, 81,9% согласны с этим, 12,8 и 5,3% не согласны [12].

Сегодня наблюдается интеграция мотивационного интервьюирования, направленного на повышение санитарного просвещения по поводу профилактики кариеса у детей, грамотности родителей и приверженности детей гигиеническим процедурам [13]. Данная методика заключается в особом формате ведения беседы врача с пациентом по поводу ежедневного ухода за полостью рта и включает в себя вопросы о знании ребенка и родителей об основных правилах гигиены и готовности изменить ежедневные привычки в целях улучшения гигиены полости рта. Методика предполагает также получение обратной связи от пациента, подведение итогов и поддержку врачом ребенка и родителей, желающих изменить подходы к соблюдению правил гигиены полости рта [14].

Информация об осведомленности родителей в вопросах профилактики стоматологических заболеваний может стать основой для формирования плана лечения и рекомендаций. Кроме того, эти данные полезны для реализации профилактических программ по улучшению здоровья полости рта у детей с кариесом [15].

Для успешного лечения и профилактики кариеса необходимы противокариозные препараты, позволяющие восстановить баланс микробиомы полости рта [16]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, пробиотики относятся к «живым микроорганизмам, которые при использовании в рекомендованных количествах приносят пользу здоровью хозяина». Влияние пробиотиков на здоровье человека доказано [17]. В отличие от других ингредиентов пищевых продуктов или лекарственных средств живые пробиотики обладают потенциалом инфекционности *in situ* [18]. Пробиотики участвуют в поддержании здоровья полости рта за счет взаимодействия с микробиомом и способствуют стабилизации микробного равновесия. Природа и состав любого отдельного микробиома влияют на общее состояние здоровья.

К основным процессам, обеспечивающим положительные эффекты пробиотиков, относятся:

- ✓ ингибирование роста потенциально вредных микроорганизмов в результате продукции антимикробных субстанций и активации иммунокомпетентных клеток;
- ✓ стимуляция роста представителей микрофлоры в результате продукции витаминов и других ростостимулирующих факторов;
- ✓ нейтрализация токсинов и нормализация pH;
- ✓ изменение микробного метаболизма, проявляющееся в повышении или снижении активности ферментов [19].

Лекарственная устойчивость и побочные эффекты доступных противомикробных препаратов ограничивают их использование в качестве профилактической терапии. Новые возможности профилактики заболеваний полости рта ассоциируются с использованием пробиотиков, регулирующих микробиоту [20]. Пробиотики не вызывают побочных эффектов. Не случайно бактериотерапия с использованием пробиотических штаммов с ингибирующим влиянием на патогенные микроорганизмы полости рта рассматривается в качестве многообещающей концепции, особенно в детском возрасте [21].

Изначально применяли кишечные пробиотики. Однако эти штаммы

имеют определенные ограничения с точки зрения их колонизации в тканях ротовой полости. Ученые решили эту проблему, разработав новое поколение штаммов пробиотиков, выделяемых из микробиоты полости рта и принадлежащих к комменсальным видам с чрезвычайно низким патогенным потенциалом [22].

В России наиболее распространенными в практике педиатра являются лактобациллы (LAB) и бифидобактерии (BB). В клиническом исследовании в комплексе стоматологической реабилитации у детей раннего детского возраста, оставшихся без попечения родителей, включали использование детского молочка с пробиотиками на основе LAB в качестве фактора, ингибирующего микробную колонизацию и увеличивающего концентрацию секреторного иммуноглобулина А. В ходе исследования отмечались снижение уровня обсемененности зубной биопленки основной кариесогенной флорой и частоты выделения *Str. mutans* на 37,8%. Кроме того, достоверно увеличилась частота выделения антагонистов кариесогенной флоры: *Str. salivarius* – 100% случаев, *Enterococcus* spp. – 50%, *Veillonella* spp. – 35,7%, *Corinebacterium* spp. – 14,2% случаев [23].

Особый интерес представляет выделенный пробиотический штамм M18 *Str. salivarius*, поскольку он производит саливарцины – антибактериальные вещества местного действия, способные подавлять рост возбудителей инфекций полости рта, а именно *Streptococcus* spp., *Porphyromonas* spp., *Actinomyces* spp., *Aggregatibacter* spp. Штамм M18 также вырабатывает ферменты декстраназу и уреазу, которые уменьшают накопление зубного налета и нейтрализуют кислотность полости рта [24].

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании участвовало 100 детей с кариесом зубов, которые получали препарат M18 в течение трех месяцев. Критериями эффективности служили изменения количества зубного налета, оценка пародонтальных индексов, а также микробиологическая часть. Исследователи оценивали уровни *Str. salivarius*, *Str. mutans*, лактобацилл, бета-гемолитического стрептококка в слюне. По окончании

лечения количество зубных бляшек у детей значительно снизилось, особенно в группе с неудовлетворительным индексом гигиены полости рта. Анализ клеточных культур и последовательных образцов слюны показал снижение количества *Str. mutans*, что указывает на противокариозную активность пробиотических препаратов M18. Ученые сделали вывод, что *Str. salivarius* M18 при регулярном пероральном приеме нормализует микрофлору полости рта, не оказывая негативного влияния на нормальную флору ротовой полости [22]. В настоящее время пробиотики, продуцирующие саливарцины, рассматриваются в качестве заместительной терапии при кариесе зубов [16]. Поскольку патогенез кариеса и заболеваний тканей пародонта связан с изменениями в составе микробиома полости рта и формированием биопленок, штаммы пробиотиков могут быть использованы для профилактики и лечения гингивита и пародонтита. Как правило, большинство детей проходят длительное лечение по поводу аномалий зубочелюстной системы с использованием несъемной техники. В такой ситуации ги-

гиена полости рта затруднена в том числе из-за недостаточных мануальных навыков и отсутствия мотивации пациента. Как следствие – накопление биопленки на зубах и ее переход от аэробной к анаэробной наддесневой и поддесневой пародонтопатогенной флоре, вызывающей воспалительные реакции тканей пародонта [25]. Небольшое количество публикаций и противоречивость данных потребовали проведения нового рандомизированного исследования [26], в котором пациенты с несъемными ортодонтическими конструкциями принимали пробиотик *Str. salivarius* M18 как дополнение к ежедневной домашней гигиене полости рта. Запланированный курс лечения составлял три месяца, тогда как в других исследованиях этот срок исчислялся тремя неделями [27]. Продолжительность курсового лечения была обусловлена микробиологическими параметрами. Положительные изменения бактериального состава наблюдались спустя шесть недель от начала приема перорального пробиотического препарата. Таким образом, трехмесячного курса достаточно, чтобы штаммы пробиотиков закрепились в микробиоме полости рта

и продемонстрировали свою эффективность. Показано, что пробиотическая терапия может быть использована при заболеваниях пародонта [28]. Кроме того, анализ 12 рандомизированных контролируемых исследований [29] продемонстрировал, что в целом пероральный прием пробиотиков улучшает признанные клинические признаки хронического пародонтита, такие как глубина пародонтального кармана, кровоточивость при зондировании и потеря эпителиального прикрепления. Одновременно снижается количество основных видов пародонтопатогенов. Таким образом, использование специфических штаммов пробиотических культур может стать новой ступенью в профилактике кариеса и воспалительных заболеваний пародонта у детей [30]. Необходимы дальнейшие клинические исследования оценки эффективности длительного приема пробиотиков при стоматологических заболеваниях и их влияния на риск развития кариеса и воспалительных заболеваний пародонта у детей. *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Кисельникова Л.П., Кириллова Е.В. Основные принципы профилактики кариеса зубов у детей раннего возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011. № 5. С. 90–93.
2. Meyer F, Enax J. Early childhood caries: epidemiology, aetiology, and prevention // Int. J. Dent. 2018.
3. Verma D., Garg P.K., Dubey A.K. Insights into the human oral microbiome // Arch. Microbiol. 2018. Vol. 200. № 4. P. 525–540.
4. Li Y.H., Tian X. Quorum sensing and bacterial social interactions in biofilms // Sensors (Basel). 2012. Vol. 12. № 3. P. 2519–2538.
5. Ramakrishnan M., Banu S., Ningthoujam S., Samuel V.A. Evaluation of knowledge and attitude of parents about the importance of maintaining primary dentition – a cross-sectional study // J. Fam. Med. Prim. Care. 2019. Vol. 8. № 2. P. 414–418.
6. Al-Batayneh O.B., Al-Khateeb H.O., Ibrahim W.M., Khader Y.S. Parental knowledge and acceptance of different treatment options for primary teeth provided by dental practitioners // Front. Public Health. 2019. Vol. 7. ID 322.
7. Christensen L.B., Twetman S., Sundby A. Oral health in children and adolescents with different socio-cultural and socioeconomic backgrounds // Acta Odontol. Scand. 2010. Vol. 68. № 1. P. 34–42.
8. Кисельникова Л.П., Токарева А.В., Зуева Т.Е. Оценка качества жизни у пациентов с кариесом раннего детского возраста // Стоматология детского возраста и профилактика. 2011. Т. 10. № 2 (37). С. 3–8.
9. Кисельникова Л.П., Сирота Н.А., Огарева А.А., Зува Т.Е. Использование современных средств гигиены рта в целях повышения мотивации детей на стоматологическое здоровье // Стоматология детского возраста и профилактика. 2018. Т. 17. № 3 (66). С. 48–52.
10. Лосик И.М. Оценка уровня санитарных знаний родителей по уходу за полостью рта детей дошкольного возраста // Современная стоматология. 2018. № 1. С. 76–79.
11. Calcagnile F., Pietrunti D., Pranno N. et al. Oral health knowledge in pre-school children: a survey among parents in central Italy // J. Clin. Exp. Dent. 2019. Vol. 11. № 4. P. e327–e333.
12. Gurunathan D., Moses J., Arunachalam S.K. Knowledge, attitude, and practice of mothers regarding oral hygiene of primary school children in Chennai, Tamil Nadu, India // Int. J. Clin. Pediatr. Dent. 2018. Vol. 11. № 4. P. 338–343.
13. Jiang S., McGrath C., Lo E.C. et al. Motivational interviewing to prevent early childhood caries: a randomized controlled trial // J. Dent. 2020. Vol. 97. ID 103349.

14. Кисельникова Л.П. Кариесогенная ситуация у детей школьного возраста и принципы ее устранения // Институт стоматологии. 2005. № 1 (26). С. 82–84.
15. Amrollahi N., Amini A., Jafarzadeh M. Parental awareness about oral health preventive care and its relation to DMFT index in visually impaired children // J. Dent. (Shiraz). 2020. Vol. 21. № 2. P. 106–110.
16. Zhan L. Rebalancing the caries microbiome dysbiosis: targeted treatment and sugar alcohols // Adv. Dent. Res. 2018. Vol. 29. № 1. P. 110–116.
17. Kobayashi R., Kobayashi T., Sakai F. et al. Oral administration of Lactobacillus gasseri SBT 2055 is effective in preventing Porphyromonas gingivalis – accelerated periodontal disease // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. № 1. P. 545.
18. Sanders M.E., Akkermans L.M., Haller D. et al. Safety assessment of probiotics for human use // Gut Microbes. 2010. Vol. 1. № 3. P. 164–185.
19. Ардатская М.Д. Пробиотики, пребиотики и метабиотики в коррекции микробиологических нарушений кишечника // Медицинский совет. 2015. № 13. С. 94–99.
20. Mahasneh S.A., Mahasneh A.M. Probiotics: a promising role in dental health // Dent. J. (Basel). 2017. Vol. 5. № 4. P. 26.
21. Twetman S., Stecksén-Blicks C. Probiotics and oral health effects in children // Int. J. Paediatr. Dent. 2008. Vol. 18. № 1. P. 3–10.
22. Di Pierro F., Zanvit A., Nobili P. et al. Cariogram outcome after 90 days of oral treatment with Streptococcus salivarius M18 in children at high risk for dental caries: results of a randomized, controlled study // Clin. Cosmet. Investig. Dent. 2015. Vol. 7. P. 107–113.
23. Кисельникова Л.П., Зайцева О.В., Милосердова К.Б. и др. Микробиологический мониторинг состояния биопленки зуба и оценка уровня секреторного иммуноглобулина А при применении адаптированных молочных смесей с пробиотиками среди детей раннего возраста // Стоматология детского возраста и профилактика. 2013. Т. 12. № 4 (47). С. 21–25.
24. Stowik T.A. Contribution of probiotics Streptococcus salivarius strains K12 and M18 to oral health in humans: a review. 2016. Honors Scholar Theses. 488 // opencommons.uconn.edu/srhonors_theses/488.
25. Hадj-Намou R., Senok A.C., Athanasiou A.E., Kaklamanos E.G. Do probiotics promote oral health during orthodontic treatment with fixed appliances? A systematic review // BMC Oral Health. 2020. Vol. 20. № 1. P. 126.
26. Kaklamanos E.G., Nassar R., Kalfas S. et al. A single-centre investigator-blinded randomised parallel group clinical trial to investigate the effect of probiotic strains Streptococcus salivarius M18 and Lactobacillus acidophilus on gingival health of paediatric patients undergoing treatment with fixed orthodontic appliances: study protocol // BMJ Open. 2019. Vol. 9. № 9. P. e030638.
27. Benic G.Z., Farella M., Morgan X.C. et al. Oral probiotics reduce halitosis in patients wearing orthodontic braces: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial // J. Breath Res. 2019. Vol. 13. № 3. P. 036010.
28. Gruner D., Paris S., Schwendicke F. Probiotics for managing caries and periodontitis: systematic review and meta-analysis // J. Dent. 2016. Vol. 48. P. 16–25.
29. Matsubara V.H., Bandara H.M., Ishikawa K.H. et al. The role of probiotic bacteria in managing periodontal disease: a systematic review // Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2016. Vol. 14. № 7. P. 643–655.
30. Кисельникова Л.П., Вагеманс Н.В. Современные возможности профилактики кариеса зубов у детей раннего возраста // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2010. Т. 89. № 5. С. 130–136.

Prospects for the Use of Probiotics for the Prevention of Dental Caries and Periodontal Disease in Children

L.P. Kiselnikova, PhD, Prof., E.I. Toma

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Larisa P. Kiselnikova, lpkiselnikova@mail.ru

Early childhood caries remains the most common chronic childhood disease, with an estimated 1.8 billion new cases reported annually worldwide. Already in three-year-old children, tooth decay is noted, reaching 32%. Oral health plays an important role and affects the overall health of the body and the quality of life of the child. Long-term pathological processes, especially during the period of growth and development of the dentoalveolar system, lead to disruption of tissue formation and early destruction of the periodontal complex. The modern etiology of the pathological process, along with many factors, also implies a low level of dental knowledge of parents, their lack of adherence to preventive visits and treatment of temporary teeth. All this leads to a pronounced dysbiotic state of microorganisms in the oral cavity, which requires effective and safe correction. Based on the literature review, it was found that today, the use of preparations with live probiotic bacteria that produce salivarcins is relevant. These are antibacterial substances that can inhibit the growth of oral infections. However, in Russia, most studies are devoted to the study of intestinal probiotics (lacto- and bifidobacterium), which have been proven to increase the concentration of secretory immunoglobulin A. Thus, there is a need for clinical trials where probiotics will be used as an adjunct to daily oral care and in conjunction with improving sanological parental cultures are likely to have lasting positive effects on the oral microbiota.

Key words: early childhood caries, oral microbiota in children, dental culture, quality of life, probiotics

ДентоБЛИС

пробиотик для снижения риска развития кариеса

ИСТОЧНИК ЖИВЫХ
пробиотических бактерий
Streptococcus salivarius M18



способствует:

- установлению и поддержанию функционального состояния микрофлоры ротовой полости;
- уменьшению количества основных патогенов, вызывающих кариес и гингивит у взрослых и детей;
- уменьшению воспаления десен;
- нормализации кислотности ротовой полости и уменьшению количества зубного налета;
- профилактике кариеса.

Реклама



**ТАБЛЕТКИ
ДЛЯ РАССАСЫВАНИЯ**



**ДЛЯ ДЕТЕЙ
ОТ 3-Х ЛЕТ
И ВЗРОСЛЫХ**



**1 ТАБЛЕТКА НА НОЧЬ
ПЕРЕД СНОМ,
ПОСЛЕ ЧИСТКИ ЗУБОВ**



**УПАКОВКА
НА МЕСЯЦ ПРИЕМА**



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Производитель: «Medico domus d.o.o.» 18116 Nis, Svetog Cara Konstantina 82-86, Република Сербия для компании «Bluestone Pharma» Rathausstr. 14, CH-6340 Baar, Швейцария
Импортер: Акционерное общество «Р-Фарм» (АО «Р-Фарм»), Россия, 123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1
Официальный представитель Производителя в России: Акционерное общество «Р-Фарм» (АО «Р-Фарм»), Россия, 123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38

СВИДЕТЕЛЬСТВО О ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ: № АМ. 01.06.01.003.R.000061.07.20 от 15.07.2020

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



Интерфероны. Роль в патогенезе и место в схеме терапии острых респираторных вирусных инфекций в сезон пандемии COVID-19

В рамках Всероссийской конференции с международным участием «COVID-19 – экспертный опыт работы в условиях пандемии. Все о диагностике, профилактике, лечении, реабилитации пациентов» при поддержке компании «Ферон» прозвучал доклад профессора кафедры детских болезней лечебного факультета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, д.м.н. Тамары Васильевны КОСЕНКОВОЙ, посвященный вопросам применения препаратов интерферона при острых респираторных инфекциях во время пандемии COVID-19.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) занимают одно из ведущих мест в структуре инфекционной патологии у детей. Это обусловлено прежде всего высокой распространенностью ОРИ, гетерогенностью возбудителей, изменчивостью их антигенной структуры, высокой вирулентностью и контагиозностью, воздушно-капельным и контактным путем передачи инфекции, нестойким и недлительным иммунитетом, разнообразием серотипов возбудителей ОРИ. Кроме того, ОРИ характеризуются отсутствием перекрестного иммунитета, что способствует формированию рекуррентной патологии, особенно у детей раннего возраста, развитию транзиторных иммунодефицитных состояний, приводящих к задержке физического и нервно-психического развития. Распространенность ОРИ в педиатрической популяции объясняется также возрастными особенностями системы иммунитета, особенно у детей первых шести лет жизни.

В 90% случаев возбудителями ОРИ у детей являются вирусы. На текущий момент изучено около 1500 вирусов, из которых свыше 800 вызывают различные заболевания – от местных до генерализованных форм. Не менее половины этих вирусов убиквитарны, то есть распространены практически повсеместно.

В распознавании вирусной нуклеиновой кислоты принимают участие Toll-, RIG-I-, NOD-подобные, лектиноподобные рецепторы типа C, а также цитоплазматические рецепторы.

Процесс проникновения вирусов в клетку может происходить путем:

- взаимодействия со специфическими мембранными рецепторами внутриклеточных эндосом (рецепторный эндоцитоз);
- фагоцитоза после взаимодействия с неспецифическими лектиновыми рецепторами;
- формирования иммунного комплекса вируса с предсуществующими антителами с последующим взаимодействием с мембранными Fc-рецепторами.

После связывания вирусных нуклеиновых кислот с эндосомальными Toll-like-рецепторами (TLR) в ядре клетки происходит экспрессия более 1000 транскрипционных факторов, управляющих врожденными и адаптивными иммунными реакциями.

Интерфероны (ИФН) – основные представители системы врожденного иммунитета, отвечающие за противовирусную защиту. Это гликопротеиды (низкомолекулярные белки), синтезируемые практически всеми клетками организма в процессе защитной реакции в ответ на вторжение чужеродных агентов – вирусов и бактерий.

Способностью к продукции ИФН 1-го типа обладает большая часть клеток и тканей организма, а при вирусной инфекции – все инфицированные ядродержащие клетки. Однако основным источником ИФН являются плазматоидные дендритные клетки, производящие тысячекратно более высокие уровни ИФН 1-го типа по сравнению с другими клетками. ИФН относятся к видо- и тканеспецифическим цитокинам, действуют на всех этапах репродукции вируса, характеризуются антивирусной активностью в отношении большинства ДНК/РНК-содержащих вирусов. Они воздействуют на вирусы независимо от таксономического профиля. При этом выраженность ИФН-ответа прямо пропорциональна заражающей дозе. Кроме того, ИФН свойствен дистанционный характер действия, они нечувствительны к антителам против вирусов, индуцирующих их.

ИФН подразделяют на три типа в зависимости от клеток, в которых они образуются, рецепторов, с которыми взаимодействуют, и механизмов, которые запускают в клетках. На сегодняшний день наиболее изученным и многочисленным считается 1-й тип ИФН, включающий различные подтипы ИФН-альфа, ИФН-бета и др. При этом ИФН-бета действует местно, в точке проникновения вирусов в слизистую оболочку органов



Всероссийская конференция с международным участием

дыхания, а ИФН-альфа, распространяясь с током крови, защищает также отдаленные органы и системы от возбудителей вирусных инфекций. Основными индукторами синтеза ИФН 1-го типа служат вирусы – РНК- и ДНК-геномные одно- и двухспиральные вирусы, а также липополисахариды бактерий.

В свою очередь ИФН 2-го типа представлены двумя подтипами ИФН-гамма (гамма-1а и гамма-2а). Они характеризуются иммуномодулирующим и антипролиферативным эффектом, а также слабовыраженным противовирусным действием. ИФН 2-го типа синтезируют только определенные клетки организма.

К 3-му типу относится группа ИФН-лямбда, которые начали изучать лишь в начале XXI в. Предположительно они обладают выраженным противовирусным эффектом.

Таким образом, наиболее доказанным выраженным противовирусным эффектом характеризуются ИФН 1-го типа. Будучи плейотропными цитокинами, ИФН 1-го типа оказывают иммуномодулирующее действие, могут активировать работу многих факторов врожденного и приобретенного противовирусного иммунитета. Важно, что ИФН 1-го типа активируют цитотоксичность клеток естественных киллеров, способных лизировать инфицированные вирусом клетки организма. Они повышают функциональную активность цитотоксических Т-лимфоцитов для антиген-специфического лизиса вирус-инфицированных клеток-мишеней.

ИФН-зависимые ферменты также играют важную роль в противовирусной защите. Наиболее изучена 2'-5'-олигоаденилатсинтетаза, которая разрушает спираль РНК, предотвращает считывание чужеродной генетической информации, что приводит к деградации вирусной РНК и апоптозу только вирус-инфи-

цированных клеток. Протеинкиназа R контролирует процессы транскрипции и трансляции вирусных нуклеиновых кислот, подавляет вирусную репликацию внутри клетки. М-белки ингибируют транскрипцию вирусных белков. ИФН-зависимые ферменты контролируют практически все этапы репродукции вирусов независимо от таксономического профиля – от проникновения в клетку до выхода из нее новых вирусных частиц, особенно эффективно на стадии транскрипции, трансляции и сборки. Как следствие, клетка переходит в состояние невосприимчивости к вирусной инфекции.

Как известно, процесс синтеза ИФН начинается через 30–40 минут, достигает максимума в течение двух часов после контаминации слизистой оболочки возбудителями вирусных инфекций. Эффект сохраняется в течение двух-трех дней после первого включения. Затем синтез ИФН постепенно снижается. Депо ИФН в организме отсутствует, ИФН синтезируются в организме постоянно, но в незначительном количестве – всего 2–4 МЕ/мл. Тем не менее такой концентрации достаточно для проявления биологического эффекта. После заражения организма возбудителями вирусной инфекции или другими чужеродными генетическими продуктами происходит активация синтеза ИФН.

Активность ИФН в организме строго регламентирована механизмами быстрого эндоцитоза ИФН-рецепторов с их последующей лизосомальной деградацией, что делает невозможным длительное существование ИФН в высоких концентрациях в организме.

Как уже отмечалось, система ИФН начинает действовать в первые часы после заражения в так называемой первой острой репродуктивной стадии вирусной инфекции. Вирус и клетки на этой стадии взаимодействуют

при участии собственно ИФН, цитотоксических Т-лимфоцитов, естественных клеток-киллеров, макрофагов, которые могут распознавать вирусы через паттерн-распознающие рецепторы, идентифицировать их и рекрутировать в очаг воспаления большое количество эффекторных клеток, что не всегда сопровождается гибелью клеток. Развивается латентная, или бессимптомная, вирусная инфекция.

Дальнейшая экспрессия вируса и образование новых вирионов приводят к активации клеточного и гуморального иммунитета, а также синтезу вирус-специфических антител. Стадия латентной инфекции переходит в персистирующую, появляются первые клинические симптомы болезни. На этой стадии синтезируются иммуноглобулины классов А, М, G, которые можно определить с помощью лабораторных тестов.

Процесс синтеза ИФН в организме имеет возрастные особенности. Так, у плода на четвертой-пятой неделе гестации определяются первые ранние ИФН, к 10–11-й неделе они достигают более высоких значений, а на 20-й неделе гестации практически все клетки и ткани организма плода синтезируют ИФН 1-го типа. Однако они отличаются от постнатальных ИФН слабовыраженной противовирусной, антипролиферативной, иммуномодулирующей активностью. Поэтому чем раньше рождается ребенок, тем он менее защищен от возбудителей вирусных инфекций.

В постнатальном периоде у детей в возрасте от одного месяца до одного года способность к продукции ИФН клетками периферической крови снижена в девять раз, а в возрасте от года до трех лет – в шесть раз по сравнению со взрослыми. Только к восьми годам система ИФН достигает активности взрослого человека. При повторных (рекуррентных) инфекциях, перенесенной тяжелой вирусной



инфекции у детей раннего возраста может развиваться функциональная неполноценность системы ИФН – ее истощение, транзиторная иммуносупрессия, которая может стать причиной присоединения бактериальной инфекции, формирования осложнений и повторного заражения вирусами.

Максимальная недостаточность синтеза ИФН с очень низким уровнем последнего выявляется у пациентов с ОРВИ и бронхиальной астмой, поллинозом, аллергическим ринитом.

В настоящее время ученые активно изучают структуру вируса SARS-CoV-2. Установлено, что его капсид покрыт большим количеством антигенных детерминант. Спайк (S) протеин не только придает вириону форму солнечной короны, но и является антигеном, взаимодействующим непосредственно с рецепторами на поверхности органов дыхания. Он имеет цитоплазматический, трансмембранный эктодомен. При этом S-протеин SARS-CoV-2 распознает в качестве своего рецептора протеин ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) – цинк-зависимую пептидазу ренин-ангиотензиновой системы (РАС).

Входными воротами для SARS-CoV-2 служит эпителий дыхательных путей, клетки которого высоко экспрессируют основной рецептор входа АПФ2, являющийся мощным ингибитором активности РАС. Однако вирус SARS-CoV-2 использует рецептор АПФ2 для связывания с клетками-мишенями хозяина в тот момент, когда данный рецептор находится в неактивном состоянии.

Для эффективного проникновения вируса в клетку необходимо наличие «помощника» – трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2), под действием которой происходит активация вирусного S-типа, его расщепление.

Исследования последних месяцев показали, что вирус SARS-CoV-2 способен проникать в клетки не только путем взаимодействия с АПФ2-рецептором, но и через взаимодействие с антигеном мембраны клетки-мишени – белком CD147 (базигином), с полисахаридами бактерий легочного микробиома, через механизмы блокирования гемоглобина, связывания порфирина и ингибирования синтеза гема. Кроме того, белки SARS-CoV-2 связываются с лектинами иммунных клеток С-типа, а также шаперонным белком митохондрий человека Tom-70, что делает данный вирус более способным к инвазии в клетки организма человека и создает определенные трудности при лечении и разработке вакцин.

В отличие от других вирусов в распознавании SARS-CoV-2 участвуют TLR 2, 3, 4, которые инициируют в зараженной вирусом клетке продукцию многочисленных провоспалительных цитокинов. На ранних стадиях SARS-CoV-2 подавляет синтез ИФН. Вирус SARS-CoV-2 блокирует проведение сигнала непосредственно от ИФН-рецепторов на поверхности клетки путем подавления фосфорилирования транскрипционного фактора STAT1, в результате чего запуска в ядре клетки ИФН-связанных генов не происходит и противовирусные факторы в клетке не синтезируются. SARS-CoV-2 тормозит выработку собственного ИФН и запускает иммунитет в направлении развития «цитокинового шторма» на ранних этапах заболевания. Дисбаланс противовирусного и провоспалительного ответа – один из ключевых механизмов патогенеза COVID-19.

Лекарственные препараты интерферонов подразделяют на четыре группы: лейкоцитарные, лимфобластоидные, рекомбинантные и пегилированные. В педиатрической практике широко используют рекомбинантные препараты ИФН. Их получают из культу-

ры клеток бактерий или грибов со специально внедренным в них участком человеческого гена. Генно-инженерные технологии позволяют выращивать в производственных условиях рекомбинантные штаммы бактерий, синтезирующих рекомбинантные ИФН. Рекомбинантные ИФН безопасны с точки зрения заражения заболеваниями, передающимися через кровь. В них полностью отсутствуют человеческие вирусы-контаминанты.

К основным представителям рекомбинантных ИФН, имеющих самую высокую доказательную базу эффективности, относится препарат ВИФЕРОН®. В его состав входят ИФН-альфа-2b человеческого рекомбинантный, антиоксиданты – витамины Е и С. Антиоксиданты не только уменьшают выраженность процессов перекисного окисления липидов в очаге воспаления, но и способствуют синтезу эндогенных ИФН. ВИФЕРОН® выпускается в виде системных (суппозитории ректальные с различной дозировкой) и местных форм (гель/мазь).

Эффективность препарата ВИФЕРОН® при ОРВИ доказана в многочисленных исследованиях с участием детей и взрослых. Препарат указан в перечне жизненно необходимых лекарственных средств, методических рекомендациях по лечению вирусных инфекций, в том числе в педиатрической практике.

Сегодня препарат ВИФЕРОН® является единственным рекомбинантным ИФН, разрешенным к применению в монорежиме и составе комбинированной терапии при вирусных и бактериальных инфекциях у недоношенных с гестационным возрастом менее 34 недель. ВИФЕРОН® используется у новорожденных, детей всех возрастов, взрослых, а также беременных начиная с 14-й недели гестации.

Местные формы препарата ВИФЕРОН® – мазь/гель характеризуются не только выражен-



Всероссийская конференция с международным участием

ным местным противовирусным и провоспалительным эффектом, но и системным действием. Гель ВИФЕРОН® – лекарственная форма на водной основе, в состав которой входят липидные компоненты, позволяющие преодолевать эпителиальный барьер. Эта форма препарата считается более физиологичной для слизистых оболочек, обладает пролонгированным действием. Мазь ВИФЕРОН® – лекарственная форма на жировой липидной основе, предназначенная для местного применения.

Эффективность местных форм препарата ВИФЕРОН® обеспечивается наличием липофильной основы и переносчика. Так, альфа-токоферола ацетат (витамин Е) легко проникает через эпителиальный барьер за счет своей липофильности, а также является активным химическим переносчиком вещества в кровоток. В свою очередь ланолин безводный, вазелин усиливают диффузионную способность лекарственного вещества, а также демонстрируют липофильные свойства.

В последнее время знания о патогенезе и терапии коронавирусной инфекции значительно расширились. Сегодня известно, что вирус SARS-CoV-2 более чувствителен к действию ИФН, чем его предшественники. ИФН I-го типа дозозависимо увеличивают экспрессию АПФ2-рецептора. Причем они активируют неактивные АПФ2-рецепторы, предотвращая присоединение вируса к рецептору и его проникновение в клетку. У тяжелых больных определяется очень низкий уровень ИФН или отсутствие ИФН. Дефицит ИФН I-го типа свидетельствует о тяжелой форме COVID-19. Кроме того, вирус SARS-CoV-2 обладает выраженными механизмами пассивной и активной эвазии. У пациентов с хронической соматической патологией, гематологическими, онкологическими заболеваниями быстро развивается вторая ста-

дия заболевания, сопровождающаяся избыточным накоплением провоспалительных цитокинов. В многочисленных исследованиях показано, что ИФН эффективны как при лечении, так и профилактике коронавирусной инфекции. Использовать препараты ИФН, причем в высоких дозах, необходимо в комплексной терапии на ранних стадиях COVID-19.

Согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 от 8 февраля 2021 г., рекомбинантные ИФН-альфа, в частности препарат ВИФЕРОН®, можно использовать в комплексном лечении коронавирусной инфекции легкого, среднетяжелого течения на амбулаторном и тяжелого течения на стационарном этапе у детей и взрослых.

В нашей стране в 2020 г. были проведены сравнительные контролируемые рандомизированные исследования эффективности и безопасности комплексной терапии препаратом ВИФЕРОН® (суппозитории ректальные и гель для наружного и местного применения) у детей в возрасте от года до 17 лет со среднетяжелой формой коронавирусной инфекции. Пациенты были разделены на две возрастные группы: 1–7 и 8–17 лет. Внутри каждой группы пациенты были распределены на группы в зависимости от получаемой терапии. Дети основной группы получали общепринятую терапию и препарат ВИФЕРОН®, дети контрольной группы – только общепринятую терапию. Детям в возрасте от года до семи лет назначали ВИФЕРОН® в форме ректальных суппозиторий 1 000 000 МЕ по одному суппозиторию два раза в сутки и ВИФЕРОН® гель для наружного и местного применения – наносили на слизистую оболочку носовых ходов полоску длиной 0,5 см (4000 МЕ) пять раз в сутки. Дети в возрасте от восьми до 17 лет применяли препарат ВИФЕРОН®

в форме ректальных суппозиторий 3 000 000 МЕ по одному суппозиторию два раза в сутки и ВИФЕРОН® гель для наружного и местного применения – наносили на слизистую оболочку носовых ходов полоску длиной 0,5 см (4000 МЕ) пять раз в сутки.

Результаты проведенных исследований продемонстрировали, что в отличие от детей контрольной группы у детей, получавших терапию с применением препарата ВИФЕРОН®, быстрее купировались основные симптомы заболевания (в среднем на четыре дня), диарейный синдром, быстрее происходила элиминация вируса SARS-CoV-2 в отделяемом из носоглотки (в 2,5 раза) и образцах кала. Кроме того, в группах препарата ВИФЕРОН® уровни С-реактивного белка, D-димера, интерлейкина 6 были значимо ниже, чем у больных, получавших только общепринятую терапию. В ходе наблюдений не зафиксировано отрицательных эффектов от терапии препаратом ВИФЕРОН®.

Таким образом, ИФН играют важнейшую роль в защите организма от вирусной инфекции. При этом они синтезируются уже через 30–40 минут после контаминации слизистой оболочки возбудителями вирусных инфекций. Действие ИФН направлено не только на уничтожение вирусов, но и на перевод здоровых клеток в противовирусный статус. Именно эти клетки ограничивают очаг воспаления от здоровых тканей. ИФН признаны основными противовирусными средствами, особенно у детей первых трех лет жизни. ИФН действуют на все вирусы независимо от таксономического профиля и на всех этапах репродукции вирусов. Инфекция COVID-19 характеризуется механизмами, приводящими к раннему блокированию синтеза ИФН и быстрому развитию «цитокинового шторма», что требует назначения препаратов ИФН как в профилактических, так и лечебных целях. ✪



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
21-23 октября 2021 года состоится

XX РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



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

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

В рамках конгресса будет проходить конкурс молодых ученых по специальностям «педиатрия» и «стоматология» с вручением дипломов.

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

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

Прием тезисов до 10 июля 2021 года.

Организаторы конгресса:

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

2021

Москва, 21-23 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

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

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XX Российского конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

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

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России



XXIII ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ Мать и Дитя

29 сентября – 1 октября

2021



МВЦ «Крокус Экспо», павильон 3, этаж 4, зал 20, метро «Мякинино»

Направления научной программы

- Коронавирусная инфекция – COVID-19 в акушерстве, гинекологии и неонатологии
- Демография и репродуктивное здоровье женщин: планирование семьи; репродуктивное поведение молодежи; контрацепция в современных условиях; профилактика аборт и их осложнений
- Клинические рекомендации по оказанию акушерской, гинекологической и неонатальной помощи
- Непрерывное профессиональное медицинское образование
- Психологические аспекты взаимоотношений врача и пациента
- Правовые основы защиты профессиональной репутации врача

Акушерство

- Неотложные состояния в акушерстве
- Анестезия и интенсивная терапия в акушерстве
- Невынашивание беременности и преждевременные роды
- Актуальные вопросы «больших акушерских синдромов»
- Экстрагенитальные заболевания и беременность

- Онкологические заболевания и беременность
- Аутоиммунные заболевания и их влияние на течение и исход родов
- Эндокринная патология и беременность
- Фетальная медицина – перспективы развития
- Инфекции в акушерстве
- Менеджмент крови пациента в акушерстве

Гинекология

- Детская гинекология: нерешенные вопросы
- Заболевания вульвы, влагалища и шейки матки
- Доброкачественные опухоли органов репродуктивной системы
- Миома матки, эндометриоз
- Неотложная гинекология
- Гинекологическая эндокринология
- Бесплодие в браке. Репродуктивное здоровье семьи
- Онкогинекологические заболевания
- Патология молочных желез
- Эстетическая гинекология
- Контрацепция в современных условиях

- Инфекционно-воспалительные заболевания
- Актуальные вопросы физиотерапии в гинекологии

Неонатология

- Реанимация и интенсивная терапия в неонатологии
- Инфекционно-воспалительные заболевания новорожденного
- Грудное вскармливание. Нутритивная поддержка новорожденных
- Поражения ЦНС новорожденных
- Клинический аудит в неонатологическом стационаре
- Перинатальная кардиология
- Проблемы неонатальной хирургии
- Перинатальный консилиум
- Патология гемостаза у новорожденных
- Стволовые клетки в комплексной терапии новорожденных

Медико-генетическое консультирование и исследования для решения актуальных задач акушерства, гинекологии, репродуктивной медицины и неонатологии

Лабораторные технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии

В рамках форума



XXIII Международная специализированная выставка оборудования, лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии



Охрана здоровья матери и ребенка – 2021

Всероссийский научно-образовательный конгресс
«Современные принципы ультразвуковой и лучевой диагностики в акушерстве, гинекологии и перинатологии»

XI Научно-практическая конференция
«Невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения»

IX Всероссийская конференция
«Иммунология репродукции»

МЭ МЕДИ Экспо

Подробнее на сайтах mother-child.ru и mediexpo.ru



Реклама

IX МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ КОНГРЕСС ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ

24–26 мая 2021 г.

Образовательный медицинский портал medtouch.org
и Конгресс-центр Первого МГМУ имени И. М. Сеченова

119992, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8

Всероссийская федерация специалистов по лечению заболеваний органов головы и шеи
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального
медико-биологического агентства» России

headneckcongress.ru

ОСНОВНЫЕ ТЕМАТИКИ КОНГРЕССА



ЦЕЛЕВАЯ АУДИТОРИЯ



ОРГАНИЗАТОРЫ



СООРГАНИЗАТОРЫ



ПАЦИЕНТСКИЕ ОРГАНИЗАЦИИ



ИНФОПАРТНЕР



ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР



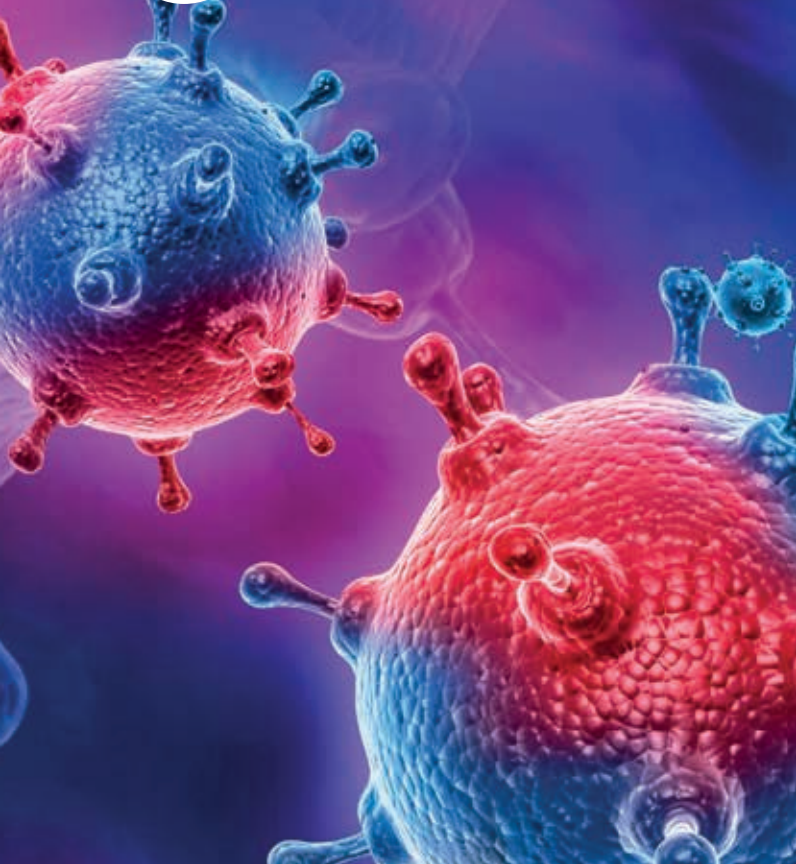
Решетов И.В.

Академик РАН, президент Федерации специалистов по заболеваниям органов головы и шеи, доктор медицинских наук, профессор



**АССОЦИАЦИЯ
ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ**

119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1



Контакты

Руководитель научной программы

Ольга Васильевна Шамшева

+7 (916) 516-22-57,

+7 (495) 959-88-01 (доб.2118)

ch-infection@mail.ru

Регистрация участников и подача тезисов

Николай Скибин

+7 (495) 721-88-66 (доб. 111)

+7 (929) 646-51-66

reg@mediexpo.ru

Спонсорское участие

Светлана Ранская

+7 (495) 721-88-66 (доб. 108)

+7 (926) 610-23-74

svetlana@mediexpo.ru

Бронирование гостиниц, заказ авиа и ж/д билетов, экскурсии

Елена Лазарева

+7 (495) 721-88-66 (доб. 119)

+7 (926) 095-29-02

hotel@mediexpo.ru

Аккредитация СМИ

Ольга Еремеева

+7 (495) 721-88-66 (доб. 125)

+7 (926) 611-23-59

pr@mediexpo.ru

XX

Юбилейный конгресс детских инфекционистов России

«Актуальные вопросы
инфекционной патологии
и вакцинопрофилактики»

16–17 декабря 2021

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

Рэдиссон Славянская Гостиница и Деловой Центр
(Москва, площадь Европы, 2)

ОРГАНИЗАТОРЫ

- › Министерство здравоохранения Российской Федерации
- › Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- › Департамент здравоохранения города Москвы
- › НП «Национальная медицинская палата»
- › ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
- › ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург
- › ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
- › ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
- › ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России
- › Медицинский факультет ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
- › ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора
- › ГУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Российской академии медицинских наук
- › ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
- › ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России
- › Союз педиатров России
- › Ассоциация педиатров-инфекционистов

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ:

Председатель конгресса

Василий Федорович Учайкин

Президент Ассоциации педиатров-инфекционистов,
академик РАН

Ответственный секретарь конгресса

Ольга Васильевна Шамшева

Заведующая кафедрой инфекционных болезней
у детей ПФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, д.м.н., профессор, генеральный
директор Ассоциации педиатров-инфекционистов

 **МЕДИ Экспо**

Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»
mediexpo.ru | +7 (495) 721-88-66 | expo@mediexpo.ru



ДИАРЕЯ?



ЭНТЕРОФУРИЛ®

НЕТ ПРИЧИНЫ ДЛЯ РАССТРОЙСТВ!

✓
ДЛЯ ДЕТЕЙ
ОТ 1 МЕСЯЦА*



КАКОЙ БЫ НИ БЫЛА ДИАРЕЯ,
ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА - **ИНФЕКЦИЯ****

RU.BVT.2020.04 РЕКЛАМА



- **ДЕЙСТВУЕТ ПОСЛЕ ПЕРВОГО ПРИЕМА**
- **УСТРАНЯЕТ ИНФЕКЦИЮ**
- **СОХРАНЯЕТ ПОЛЕЗНУЮ МИКРОФЛОРУ**

BOSNALIJEK
Health First!

*Инструкция по медицинскому применению Энтерофурил суспензия от 05.06.2017 г.

**Хонг К.С., Ким Д.С. Рифаксимин при лечении острой инфекционной диареи / Therap Adv Gastroenterol. 2011 Jul; 4(4):227-35.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ