

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-309-318

Фармакоэпидемиологическое исследование применения пробиотиков у детей раннего возраста

Б.М. Блохин, А.Д. Прохорова, И.П. Лобушкова, А.С. Суюндукова, Г.И. Гордиенко, В.Ю. Шешин, З.Р. Кагирова, Т.Х. Мирзоев, М.А. Мельникова, Н.В. Антипова

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: получение клинических данных по особенностям применения пробиотических средств у детей раннего возраста с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Материал и методы: проведено ретроспективное когортное исследование на базе 7 лечебных учреждений г. Москвы. Материалом для исследования послужили 502 истории болезни детей с диагностированными нарушениями микробиоценоза кишечника различной этиологии. Дети были разделены на 3 группы в зависимости от назначенных пробиотических продуктов или других препаратов для ЖКТ: в 1-й группе пациенты получали препараты, содержащие в своем составе до двух пробиотических штаммов; в 2-й группе — препараты, содержащие в своем составе более двух пробиотических штаммов; в 3-й группе — другие симптоматические средства для лечения нарушений ЖКТ.

Результаты исследования: для анализа особенностей проявления функциональных нарушений ЖКТ в исследование было включено 259 историй болезни детей раннего возраста, мальчиков и девочек поровну. У младенцев на искусственном питании продолжительность основных симптомов (боли в животе, метеоризм, диарея и изменение консистенции стула) была достоверно больше ($p=0,0002$). В группе симптоматических средств для ЖКТ, не содержащих в своем составе пробиотических продуктов, отмечалась наименьшая продолжительность симптомов. По продолжительности симптомов эта группа отличалась от группы многокомпонентных пробиотических препаратов ($p=0,0031$), но не отличалась от группы одно- и двухкомпонентных препаратов ($p=0,15$). Наблюдались различия между группой с одно- и двухкомпонентными препаратами и группой с поликомпонентными препаратами ($p=0,08$).

Заключение: поликомпонентные пробиотические препараты не всегда обладают преимуществом по сравнению с монокомпонентными. Во избежание эффектов, ассоциированных с приемом поликомпонентных пробиотиков, таких как антигенная нагрузка на слизистую ЖКТ, конкурентное взаимодействие штаммов, необходим более рациональный подход к назначению таргетной терапии пробиотиками с возможным предпочтением монокомпонентных препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пробиотики, функциональные нарушения кишечника, детские колики, ретроспективное исследование.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Блохин Б.М., Прохорова А.Д., Лобушкова И.П. и др. Фармакоэпидемиологическое исследование применения пробиотиков у детей раннего возраста. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(4):309–317. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-309-318.

Pharmacoepidemiology of the probiotics use in infants

B.M. Blokhin, A.D. Prokhorova, I.P. Lobushkova, A.S. Suyundukova, G.I. Gordiyenko, V.Yu. Steshin, Z.R. Kagirova, T.Kh. Mirzoev, M.A. Melnikova, N.V. Antipova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to obtain clinical data on the use of probiotic drugs in infants with functional gastrointestinal disorders (FGIDs).

Patients and Methods: a retrospective cohort study was conducted on the basis of 7 medical institutions in Moscow. Database of 502 case histories of children with diagnosed disorders of intestinal microbiocenosis was formed. The children were divided into three groups depending on the probiotic agents and other medications for GI: group 1 — medications containing up to two probiotic strains in a composition; group 2 — medications containing more than two probiotic strains in a composition; group 3 — other medications for symptomatic treatment of FGIDs.

Results: 259 case histories of infants were included in the study to analyze the data of the group with FGIDs. The ratio of boys and girls was 50%. In infants on artificial nutrition, the duration of the main symptoms (abdominal pain, flatulence, diarrhea, and changes in stool consistency) was significantly longer ($p=0.0002$). There was the lowest indicator of the symptoms' maximum duration in the group of symptomatic treatment for GI without probiotic products. At the same time, the symptoms' duration in this group differed from multicomponent probiotic medications ($p=0.0031$), but did not differ from the group of single- and two-component drugs ($p=0.15$). Adding that, there was a tendency to have differences between single- and two-component drugs and multicomponent ones ($p=0.08$).

Conclusion: multicomponent probiotic medications do not always have the predominance over the single-component. It is necessary to provide a more rational approach to the targeted probiotic therapy prescription with a possible preference for single-component drugs to avoid a number of effects associated with the multicomponent probiotics use, such as antigenic load on the gastrointestinal mucosa, competitive interaction of strains.

KEYWORDS: probiotics, functional gastrointestinal disorders, baby colic, retrospective study.

FOR CITATION: Blokhin B.M., Prokhorova A.D., Lobushkova I.P. et al. Pharmacoepidemiology of the probiotics use in infants. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(4):309–317. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-309-318.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы коррекция дисбиоза рассматривается как одно из приоритетных направлений профилактики и лечения многих заболеваний. По определению ВОЗ, «пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма-хозяина». Наиболее часто в качестве пробиотиков используются штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, кроме того, используются дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* и *Saccharomyces boulardii* и некоторые виды *Escherichia coli* и *Bacillus*. Недавно в Европейском союзе зарегистрирован новый пищевой продукт — *Clostridium butyricum* [1].

Актуально исследование применения пробиотических культур в педиатрии. Показано, что олигосахариды, содержащиеся в материнском молоке, способствуют развитию бифидогенного микробиома у младенцев. Изменение состава данного микробиома может приводить к значительным функциональным расстройствам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и ассоциированным с ними заболеваниями.

Функциональные нарушения ЖКТ — одна из самых распространенных проблем в детской гастроэнтерологии. По данным различных авторов, функциональные нарушения ЖКТ встречаются у 55–75% детей первых месяцев жизни. У детей раннего возраста отсутствует диагноз «функциональная абдоминальная боль». Состояние с похожими симптомами называют младенческими коликами. В первые три месяца жизни более чем у 70% детей отмечаются функциональные кишечные колики. В соответствии с Римскими критериями IV колики у младенцев представляют собой эпизоды повышенной раздражительности, беспокойства или безутешного плача, возникающие и завершающиеся без очевидных причин. Длительность младенческих кишечных коликов составляет более трех часов в день и не менее трех дней в течение одной недели.

Младенческие кишечные колики характеризуются многофакторной этиологией, при этом патофизиологические механизмы, лежащие в основе кишечных коликов, не установлены. Общепринято связывать их с непосредственными нарушениями функционирования ЖКТ [2]. Многофакторная этиология младенческих кишечных коликов связана с различными подходами к лечению данного заболевания, включая изменение ухода за ребенком, поддержку грудного вскармливания, рациональное питание матери и медикаментозную терапию [3].

В педиатрической практике широкое применение в терапии коликов нашли пеногасители, в основном препараты симетикона. Несмотря на некоторые позитивные отзывы со стороны родителей, нет достоверных доказательств в пользу пеногасителей как обезболивающего средства при кишечных коликах у младенцев [4]. Плацебо-контролируемые исследования симетикона подтверждают эти выводы [5, 6]. Сравнительные исследования пробиотиков и симетикона также показали, что симетикон неэффективен в терапии младенческих коликов [7].

В терапии желудочно-кишечных нарушений у детей (в частности, при острой инфекционной диарее) довольно широко используются адсорбенты, например диосмектит. С одной стороны, метаанализ показывает, что диосмектит сокращает продолжительность диареи на один день и увеличивает шансы на полное выздоровле-

ние на третий день лечения [8]. С другой стороны, клинические рекомендации Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) подчеркивают, что комбинация диосмектита и пробиотика, содержащего *Lactobacillus GG (LGG)*, и *LGG* отдельно одинаково эффективны при терапии острой инфекционной диарее у детей раннего возраста [9]. Соответственно, вопрос о сравнительной эффективности диосмектита и пробиотика остается открытым.

В последнее время состав микробиоты кишечника рассматривается как независимый фактор риска развития младенческих коликов. Сравнительные исследования микрофлоры кишечника у детей с коликами и детей без коликов показали значительное увеличение заселенности анаэробными грамотрицательными и грамположительными бактериями (*Clostridium difficile*) и снижение колонизации кишечника бактериями *Lactobacillus spp.* [10, 11]. Отмечено, что при тяжелых формах коликов изменяется профиль жирных кислот — это также связано с лактобациллами.

Считается, что образование кишечных газов является одной из причин брюшного дискомфорта у младенцев, страдающих коликами. К главным газообразующим бактериям кишечной микрофлоры относятся *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae* и *Enterococcus faecalis*. Положительный эффект бактерий рода *Lactobacillus* объясняется ингибированием подобных газообразующих микроорганизмов кишечника [12].

Пробиотики при кишечной колике могут оказывать разнонаправленное действие: нормализовать микрофлору, улучшать моторику кишечника, подавлять рост патогенных микроорганизмов и усиливать барьерные функции кишечника. Пробиотики, оптимизируя микробиоценоз, одновременно корректируют другие звенья кишечного гомеостаза, связанные с микрофлорой. В клинической практике для лечения детских коликов применяются бактерии рода *Lactobacillus* и рода *Bifidobacterium*. Раннее применение пребиотиков и пробиотиков у недоношенных детей может облегчать симптомы, связанные с младенческими коликами [13].

Известно, что микрофлора детей, находящихся на грудном вскармливании, значительно отличается от таковой у младенцев, получающих молочные смеси [14]. В случае раннего перевода ребенка на вскармливание искусственной смесью процесс становления микробиоценоза кишечника нарушается. Микрофлора кишечника искусственно вскармливаемых детей характеризуется повышенным содержанием бактериоидов, энтеробактерий, а также более частым выделением представителей условно-патогенной флоры на фоне снижения количества бифидобактерий.

С целью воссоздания бифидогенных свойств грудного молока производители обогащают молочные смеси комплексом пре- и пробиотиков. Согласно заключению Комитета нутрициологии ESPGHAN включение в состав молочных смесей пробиотиков (по отдельности или в комбинации) безопасно и может быть ассоциировано с рядом положительных клинических эффектов, таких как снижение риска неспецифических инфекций ЖКТ, снижение частоты применения антибиотиков и мень-

шая частота колик и раздражения кишки [15]. У младенцев, которые получали LGG-обогащенную формулу в течение 6 мес., наблюдались более значительное увеличение роста и веса и более высокая частота дефекации, чем в группе контроля [16].

Несмотря на то, что клинические данные преимущественно свидетельствуют об эффективности пробиотических препаратов у детей с функциональными нарушениями ЖКТ, подобные исследования имеют ряд ограничений (например, размер выборки, выборочные критерии включения детей), что не дает возможности однозначной рекомендации пробиотиков при данных видах патологий. Данные обстоятельства требуют проведения дальнейших исследований.

Цель настоящего ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования — получение дополнительных клинических данных по особенностям применения пробиотических средств у детей раннего возраста с функциональными нарушениями ЖКТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ случайно выбранных историй болезни пациентов в возрасте до 3 лет, обратившихся за медицинской помощью и проходивших амбулаторное лечение в 7 лечебных учреждениях г. Москвы с тремя группами диагнозов: I — младенческие кишечные колики и другие функциональные нарушения ЖКТ; II — острые кишечные инфекции, ОРВИ с кишечными проявлениями, другие инфекционные заболевания; III — атопический дерматит и другие аллергические реакции.

Была сформирована база данных, включающая 502 истории болезни только тех детей, у которых были диагностированы нарушения микробиоценоза кишечника различной этиологии и присутствовали как минимум такие симптомы, как продолжительный плач и беспокойство в дневное и ночное время.

Сбор необходимых для исследования данных осуществлялся путем копирования соответствующей информации из истории болезни пациента в специально разработанную индивидуальную регистрационную карту (ИРК), в которую вносились клинико-эпидемиологические характеристики детей. Во избежание дублирования данных каждой ИРК присваивался уникальный идентификационный номер.

Критерии эффективности терапии. Эффективность терапии оценивалась по длительности симптомов заболевания (температура, диарея, рвота, боли в животе — колики, метеоризм, кожная сыпь и др.). Общая продолжительность болезни рассчитывалась как число полных дней с момента обращения к врачу до разрешения симптомов.

Дети были разделены на 3 группы в зависимости от назначенных им препаратов для ЖКТ или пробиотических продуктов:

- 1-я группа получала одно- и двухкомпонентные пробиотические препараты, содержащие до двух штаммов бактерий;
- 2-я группа получала пробиотические препараты, содержащие более двух штаммов бактерий каждый;
- 3-я группа не получала препараты с живыми пробиотическими бактериями, а получала другие симптоматические средства для лечения нарушений ЖКТ, например пеногасители и сорбенты.

Статистические методы. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Данные из индивидуальных карт стационарных больных вносились в единую базу в MS Excel. Значения количественных признаков представляли в форме среднего со стандартным отклонением ($M \pm SD$) в случае нормального распределения значений или медианы и квартилей (2,5% и 97,5%). Нормальность распределения определяли по критерию Колмогорова — Смирнова. Достоверность различий средних значений определяли с использованием t-критерия для независимых выборок в случае нормального распределения значений и с применением непараметрического критерия Тьюки в иных случаях. Качественные признаки представляли в форме доли пациентов со значением данного признака от общего числа пациентов с известным значением данного признака. Доверительный интервал для доли пациентов определяли по методу Wald. Значения частоты качественных признаков в группах сравнивались с помощью критерия хи-квадрат (χ^2). Достоверными считали различия при уровне значимости $p \leq 0,05$. При множественных сравнениях учитывалась поправка Бонферрони. Анализ данных проводили в пакете программ R-Studio version 1.2.1335. Результаты представлены в соответствии со стандартом STROBE. В данной работе не было условий, способных существенным образом повлиять на выводы. В связи с ретроспективным характером исследования диагнозы или патологические состояния определялись по имеющимся в медицинской документации сведениям.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для анализа данных по детям с функциональными нарушениями ЖКТ в исследование было включено 259 историй болезни детей раннего возраста, мальчиков и девочек поровну. Абсолютное большинство детей — 92% — получали грудное вскармливание, на смешанном питании и на сухих смесях находились 6% и 2% детей соответственно. Продолжительность симптоматики до обращения к врачу в среднем составляла $2,08 \pm 2,39$ сут, среднее время, в течение которого дети находились на амбулаторном наблюдении, — $8,89 \pm 4,48$ сут. Общая клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов, включенных в исследование, приведена в таблице 1.

Для оценки эффективности пробиотиков в комплексной терапии функциональных нарушений ЖКТ исследуемая когорта детей была систематизирована по составу принимаемых препаратов. Из общего числа пациентов, включенных в исследование, 37 младенцев получали пробиотики из группы лактобактерий, 28 — бифидобактерии, 110 — лакто- и бифидобактерии в комбинациях, 37 — препараты энтерококков, 6 — препараты сахаромикетов и 41 младенец получал различные препараты для симптоматического лечения нарушений ЖКТ (табл. 2).

Наиболее частыми проявлениями нарушений со стороны ЖКТ были боли в животе, метеоризм, диарея и изменение консистенции стула (жидкий стул). У некоторых детей наблюдались атопические и аллергические реакции. Изменение продолжительности перечисленных симптомов рассматривалось в качестве основного показателя эффективности. Оценка эффективности различных пробиотиков представлена в таблице 3.

Оценка влияния характера питания на продолжительность симптомов, связанных с нарушением микробиоце-

Таблица 1. Клинико-эпидемиологическая характеристика детей раннего возраста с функциональными нарушениями ЖКТ
Table 1. Clinical and epidemiological characteristics of infants with functional gastrointestinal disorders

Характеристика Characteristics	Размер выборки (n)* Sampling size (n)*	Значение Indicator
Общее количество регистрационных карт / Total number of case report forms	259	-
Пол ребенка, %: / Gender, %: мужской / male женский / female	257	128 (50) 129 (50)
Возраст, лет / Age, y.o. (M±SD, медиана) / (M±SD, median)	255	1,6±1,9 1,0
Вес, кг / Weight, kg (M±SD, медиана) / (M±SD, median)	167	10,22±6,67, 8,5
Рост, см / Height, cm (M±SD, медиана) / (M±SD, median)	158	76,96±22,62, 71,0
Индекс массы тела / Body mass index (M±SD, медиана) / (M±SD, median)	155	15,61±1,97 15,88
Значения Шкалы Апгар / Apgar score (M±SD, медиана) / (M±SD, median)	250	7,70±0,68 8,0
Особенности течения беременности: (%) / Pregnancy characteristics (%): - без особенностей / no specific findings - угроза прерывания беременности / threatened miscarriage - на фоне ОРВИ / during SARS - на фоне токсикоза или гестоза / during toxicosis or gestosis - на фоне анемии / during anemia - обострения хронических заболеваний / exacerbations of chronic diseases	255	78 4 6 7,5 2,5 2
Продолжительность грудного вскармливания, мес. (M±SD, медиана) Breastfeeding duration, months (M±SD, median)	131	7,3±3,9, 6,0
Особенности питания: / Nutrition characteristics: - без особенностей (грудное вскармливание), % / no specific findings (breastfeeding), % - смешанное питание, % / mixed feeding, % - искусственное питание (сухие смеси), % / artificial nutrition (dry formula), %	259	92 6 2
Продолжительность заболевания до обращения к врачу, сут (M±SD, медиана) Disease duration before visit to the doctor, day (M±SD, median)	251	2,08±2,39 1,0
Симптомы заболевания (%): / disease signs (%): - слабость/вялость / fatigue/atonny - снижение активности/настроения / decreased activity/mood - приступы беспокойства и плача в дневное время / anxiety attacks and crying at daytime - приступы беспокойства и плача в ночное время / anxiety attacks and crying at night - снижение аппетита / отказ от еды / poor appetite/food refusal - снижение массы тела / отсутствие прибавки в весе / weight loss/no weight gain - рвота / vomiting - срыгивания/отрыжка / regurgitation/belching - боли в животе / abdominal pain - метеоризм/вздутие / flatulence/bloating - диарея / diarrhea - неоформленный стул / изменение характера стула / loose stool/change in bowel habit - сыпь на коже / skin rash - кожный зуд / itchy skin	-	12,0 15,4 19,7 20,5 21,6 3,1 15,1 17,0 21,6 37,1 29,3 47,1 11,2 2,7
Продолжительность амбулаторного наблюдения, сут (M±SD, медиана) / Duration of outpatient follow-up, day (M±SD, median)	251	8,89±4,48 2,0
Температура тела, °C (M±SD, медиана) Body temperature, °C (M±SD, median)	38	36,6±0,59 36,0
Общий анализ крови (M±SD): / Complete blood count (M±SD): - концентрация гемоглобина, г/л / Hb concentration, g/L - абсолютное количество эритроцитов, ×10 ¹² кл/л / red blood cells abs., 10 ¹² cells/L - абсолютное количество лейкоцитов, ×10 ⁹ кл/л / white blood cells abs., 10 ⁹ cells/L - скорость оседания эритроцитов, мм/ч / erythrocyte sedimentation rate, mm/hour - абсолютное количество тромбоцитов, ×10 ⁹ кл/л / platelets abs. 10 ⁹ cells/L	39	123,21±8,1 4,5±0,48 9,86±21,5 5,21±2,19 363,14±43,5

Таблица 1 (продолжение)

Table 1 (continuation)

Характеристика Characteristics	Размер выборки (n)* Sampling size (n)*	Значение Indicator
Общая продолжительность симптомов, сут (M±SD): Total duration of symptoms, day (M±SD):	118	
- температура / temperature		1,62±0,65
- слабость/вялость / fatigue / atony		2,06±0,66
- снижение активности/настроения / decreased activity/ mood		2,17±0,78
- приступы беспокойства и плача в дневное время / anxiety attacks and crying at daytime		2,85±0,6
- приступы беспокойства и плача в ночное время / anxiety attacks and crying at night		3,36±1,01
- снижение аппетита / отказ от еды / poor appetite/food refusal		2,49±1,54
- рвота / vomiting		1,50±1,23
- срыгивания/отрыжка / regurgitation/belching		2,38±1,12
- боли в животе / abdominal pain		2,24±1,05
- метеоризм/вздутие / flatulence/bloating		3,06±2,51
- диарея/ diarrhea, неоформленный стул / изменение характера стула loose stool/change in bowel habit		8,46±11,6
- сыпь на коже, зуд (медиана) / skin rash, itchy skin (median)		6,0 (1)
Максимальная продолжительность симптомов, сут (M±SD, медиана) Maximum duration of symptoms, day	118	7,49±12,34, 3,0

Примечание. * Уменьшение размера выборки по отдельным показателям свидетельствует о том, что данные показатели не отражены в ИРК.

Note. * A decrease in the sampling size in individual indicators indicates that these indicators were not filled in the CRF.

Таблица 2. Обзор фармакотерапевтических групп пробиотических препаратов и биологически активных добавок к пище, применяемых у детей раннего возраста

Table 2. Review of pharmacotherapeutic groups of probiotic medications and biologically active additives for infants

Группа препаратов Group of drugs	Состав препарата (или международное непатентованное наименование) Drug composition (or international nonproprietary name)	Коммерческие наименования Trade name	Код АТХ / фармакологическая группа ATC code / pharmacotherapeutic group	Размер выборки Sampling size (n=259)
Бифидобактерии Bifidobacterium (n=28)	<i>B. bifidum</i> <i>Bifidobacterium BB-12</i>	Бифидумбактерин Bifidumbacterin Бифидум / Bifidum Ливео малыш Liveo baby Пробифор® / Probifor®	A07FA Противодиарейные микроорганизмы / A07FA Antidiarrheal microorganisms Средства, нормализующие микрофлору кишечника / Agents that normalize the intestinal microflora	28
Лактобактерии Lactobacilli (n=37)	<i>L. acidophilus</i>	Аципол® / Acipol®	A07FA51 (Микроорганизмы, продуцирующие молочную кислоту, в комбинации с другими препаратами) / A07FA51 (Lactic acid producing organisms, combinations)	22
	<i>L. acidophilus</i>	Нормофлорин-Л Normoflorin-L	БАДы — пробиотики и пребиотики BAA — probiotics and prebiotics	3
	<i>L. reuteri</i>	БиоГая, Рела лайф BioGaia, Rela life	БАДы — пробиотики и пребиотики BAA — probiotics and prebiotics	12
Лакто- и бифидобактерии в комбинациях Combination of Lactobacilli and Bifidobacterium (n=110)	<i>L. rhamnosus</i> <i>B. longum</i>	Аципол® малыш Acipol® baby	Другие БАДы / Other BAAs	11
	<i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. longum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. lactis ssp. Streptococcus thermophilus</i> , <i>B. infantis</i> , <i>L. delbrueckii ssp. bulgaricus</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>L. fermentum</i>	Бак-сет Форте Bac-Set forte	Другие БАДы / Other BAAs	49
	<i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. acidophilus</i>	Примадофилус, капсулы/ порошок / Primadophilus, capsules/powder	БАДы — пробиотики и пребиотики BAA — probiotics and prebiotics	22

Таблица 2 (продолжение)

Table 2 (continuation)

Группа препаратов Group of drugs	Состав препарата (или международное непатентованное наименование) Drug composition (or international nonproprietary name)	Коммерческие наименования Trade name	Код АТХ / фармакологическая группа ATC code / pharmacotherapeutic group	Размер выборки Sampling size (n=259)
Лакто- и бифидобактерии в комбинациях Combination of Lactobacilli and Bifidobacterium (n=110)	<i>Bifidobacterium animalis lactis</i> BB-12, <i>Streptococcus thermophilus</i> TH-4	Бифиформ® беби Biform® baby	БАДы — пробиотики и пребиотики BAA — probiotics and prebiotics	20
	Другие пробиотики, содержащие <i>Lactobacillus</i> spp. Other probiotics containing <i>Lactobacillus</i> spp. <i>Bifidobacterium</i> spp.	Максилак® Бэби, Нормобакт Maxilac® Baby, Normobact	БАДы — пробиотики и пребиотики BAA — probiotics and prebiotics	8
Другие средства для лечения нарушений ЖКТ Other agents for the treatment of GI disorders (n=41)	Смектит диоктаэдрический / Dioctahedral smectite	Смекта, Неосмектин Smecta, Neosmectin	A07BC05 Диосмектит / A07BC05 Diosmectite Противодиарейные средства Antidiarrheal agents	11
	Растительные препараты, ферменты, сорбенты, антибиотики / Herbal preparations, enzymes, sorbents, antibiotics	Хофитол, Дюфалак, Панкреатин, Мотилиум, Энтеросгель, Энтерофурил и др. / Chophytol, Duphalac, Pancreatin, Motilium, Enterosgel, Enterofuryl, etc.	–	22
	Беззародышевые водные субстраты продуктов обмена веществ: / Non-germinal hydrosubstrates of metabolic products: <i>Escherichia coli</i> DSM 4087, <i>Streptococcus faecalis</i> DSM 4086, <i>L. acidophilus</i> DSM 4149, <i>L. helveticus</i> 4183	Хилак форте / Hylak Forte	A07FA Противодиарейные микроорганизмы / A07FA Antidiarrheal microorganisms	14
Энтерококк в комбинациях Enterococcus spp. in combinations (n=37)	<i>B. longum</i> , <i>E. faecium</i>	Бифиформ® Biform®	A07FA Противодиарейные микроорганизмы / A07FA Antidiarrheal microorganisms Средства, нормализующие микрофлору кишечника / Agents that normalize the intestinal microflora	15
	<i>L. acidophilus</i> , <i>B. infantis</i> , <i>E. faecium</i>	Линекс®, капсулы Linex®, capsules	A07FA51 Микроорганизмы, продуцирующие молочную кислоту, в комбинации с другими препаратами / A07FA51 Lactic acid producing organisms, combinations Средства, нормализующие микрофлору кишечника, в комбинациях Agents that normalize the intestinal microflora, combinations	22
Сахаромицеты Saccharomyces (n=6)	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Энтерол, капсулы/порошок Enterol, capsules/powder	A07FA02 Сахаромицеты <i>Boulevardii</i> A07fA02 Saccharomycetes <i>Boulevardii</i> Противодиарейные средства Antidiarrheal agents	6

ноза кишечника, представлена на рисунке 1. Показано, что у младенцев на искусственном питании продолжительность симптомов была достоверно больше ($p=0,0002$).

Оценка эффективности пробиотиков в комплексной терапии различных состояний, связанных с дисбактериозом, не показала значимых различий по продолжительности основных симптомов между младенцами, принимавшими различные группы пробиотиков и другие средства для терапии нарушений ЖКТ. Однако по общей максимальной продолжительности симптомов наи-

меньшее значение показали средства для лечения нарушений ЖКТ, не содержащие в своем составе пробиотических продуктов, продолжительность симптомов в этой группе отличалась от таковой в группе поликомпонентных пробиотических препаратов ($p=0,0031$), но не отличалась от таковой в группе одно- и двухкомпонентных пробиотических препаратов ($p=0,15$). При этом наблюдалась тенденция к различию между одно- и двухкомпонентными препаратами и поликомпонентными препаратами ($p=0,08$).

Таблица 3. Оценка эффективности применения пробиотиков в комплексной терапии у детей раннего возраста с нарушением микробиоценоза кишечника различной этиологии (данные представлены как M±SD / медиана / (n))
Table 3. Evaluation of probiotics efficacy in complex therapy of infants with impaired in-testinal microbio-cenosis of various etiologies (data presented as M±SD / Median / (n))

Группа препаратов Group of drugs	Продолжительность основных симптомов, связанных с нарушениями микробиоценоза, сут M±SD / медиана / (n) Duration of the main symptoms associated with dysbiosis, day MSD / Median / (n)				Общая продолжительность симптомов Total symptoms duration
	Боли в животе Abdominal pain	Диарея Diarrhea	Рвота Vomiting	Сыпь на коже Skin rash	
Другие средства для лечения нарушений ЖКТ / Other agents for the treatment of GI disorders (n=87)	2,5±0,7/ 2/ (19)	2,2±1,5/ 2/ (25)	1,3±1,3/ 1/ (19)	-	4,25±4,96/ 3/ (52)
Одно- и двухкомпонентные Single and two-component (n=238)	2,1±1,4/ 2/ (20)	1,9±1,2/ 1,5/ (24)	1,4±0,7/ 1/ (20)	19,9±26,56/ 10/ (16)	6,88±11,66/ 3/ (77)
Поликомпонентные / Multicomponent (n=375)	2,5±1,1/ 2/ (20)	2,7±2,7/ 1,5/ (27)	1,4±0,63/ 1/ (16)	23,7±20,7/ 15/ (17)	10,27±14,69/ 4/ (71)

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты ретроспективного исследования показали разнообразие субъективных и объективных симптомов заболеваний, связанных с нарушением микробиоты кишечника и требующих применения пробиотиков у детей. При этом первостепенную роль играет тип питания ребенка. Так, в данном исследовании показано, что питание детей, включающее сухие смеси, значительно увеличивает продолжительность симптомов функциональных нарушений ЖКТ.

Известно, что тип кормления играет определяющую роль при формировании микробиоты кишечника младенцев. Так, в исследовании Bäckhed et al. показано, что при грудном вскармливании в микробиоте кишечника младенца преобладают бактерии рода *Bifidobacterium*. Также отмечается, что к возрасту 4 мес. в кишечной микробиоте младенцев на естественном вскармливании преобладают *Lactobacillus johnsonii*, *L. gasseri*, *L. paracasei*, *L. casei* и *B. longum*, тогда как у детей на искусственном вскармливании повышено содержание условно-патогенных бактерий: *Clostridium difficile*, *Granulicatella adiacens*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter cloacae*, *Bilophila wadsworthia* [17].

Последние исследования показывают терапевтическую эффективность пробиотиков при заболеваниях, ассоциированных с изменением микрофлоры и pH кишечника, при коликах у детей, находящихся преимущественно на грудном вскармливании [7]. Исследования свидетельствуют, что повышенная заселенность кишечника бактериями рода *Lactobacillus* и рода *Bifidobacterium* является фактором защиты от развития кишечных колик и связанного с ними плача у младенцев [18]. Подобный защитный эффект может быть обусловлен тем, что бактерии *Lactobacillus* способны индуцировать экспрессию противовоспалительных генов [19], улучшая тем самым моторику кишечника, что в итоге ведет к снижению боли [20, 21]. Помимо этого, бактерии рода *Lactobacillus* и рода *Bifidobacterium* могут предотвращать развитие колик посредством модуляции иммунного ответа [22]. Применение пробиотиков сокращает продолжительность плача у младенцев с коликами [23].

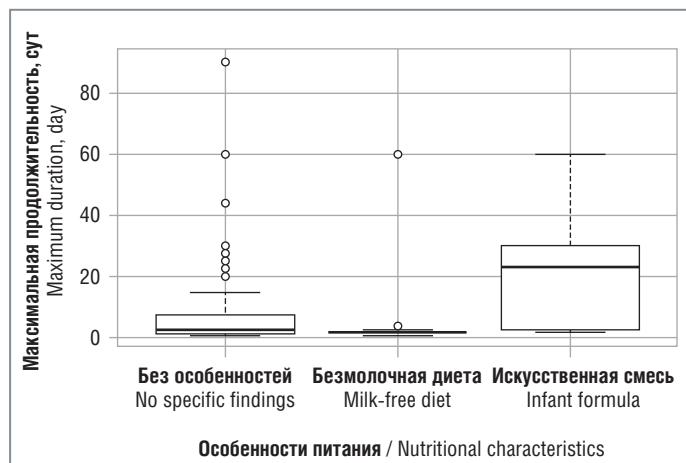


Рис. 1. Влияние особенностей питания на продолжительность симптомов, связанных с нарушением микробиоценоза кишечника различной этиологии у детей раннего возраста. Однофакторный дисперсионный анализ, F=8,7, p=0,0002

Fig. 1. Dietary characteristics effect on the duration of symptoms associated with impaired intestinal microbiocenosis of various etiologies in infants. Single-factor analysis of variance, F=8.7, p=0.0002

В функциональных нарушениях ЖКТ определенную роль играют ассоциированные со специфической микробиотой процессы альтерации кишечной моторики и состояния слизистой оболочки кишечника [24]. Это обуславливает необходимость проведения более специфической (таргетной) терапии детских колик определенными видами пробиотиков, что подтверждается руководящими рекомендациями Всемирной организации гастроэнтерологов [1].

В настоящее время на фармацевтическом рынке наблюдается тенденция к формированию пула пробиотиков, содержащих широкий спектр штаммов микроорганизмов. Считается, что использование полиштаммовых пробиотиков ассоциировано с рядом преимуществ по сравнению с моноштаммовыми продуктами: 1) больший шанс на успех положительного воздействия пробиотика; 2) более широ-

кий спектр эффективности пробиотика; 3) создание условий для синергетического эффекта (повышение адгезивных свойств различных штаммов, создание благоприятной среды, снижение антагонизма эндогенной микробиоты). С другой стороны, негативным эффектом применения комплексных пробиотиков может стать явный антагонизм между комбинированными штаммами. Штаммы в таких пробиотических комплексах могут присутствовать в разном количестве, что с точки зрения контроля качества создает проблему адекватного учета количества жизнеспособных микроорганизмов на протяжении всего срока годности продукта [25].

Иногда применение пробиотиков не позволяет добиться эффективного результата проводимой терапии [26]. Это может быть связано с тем, что гетерогенность пробиотических бактерий для организма нового хозяина может служить препятствием к их включению в состав резидентной микрофлоры. Кроме того, отмечается рост числа побочных эффектов, особенно в сенсibilизированном организме, поскольку гетерогенная микробная масса препарата, а иногда и дополнительно включенные в его состав компоненты могут давать значительную антигенную нагрузку на организм [26].

В настоящее время изучается вопрос о возможности лабораторного прогнозирования результатов лечения пробиотиками. Известно, что пробиотические штаммы могут по-разному взаимодействовать с собственной микрофлорой кишечника. Известны механизмы, посредством которых пробиотические бактерии могут воздействовать на микробиоту человека. Эти механизмы включают: конкуренцию за питательные вещества в качестве субстратов для роста; биоconversion; производство субстратов (например, витаминов) для роста других бактерий; прямой антагонизм (с помощью бактериоцинов); конкуренцию за связывание с кишечной стенкой; улучшение барьерной функции; уменьшение воспаления; стимуляцию врожденного иммунного ответа (механизмы до конца не известны) [27]. Индивидуальный подбор монокомпонентных пробиотиков путем тестирования упрощает прогнозирование результатов лечения. В случае же с поликомпонентным пробиотиком результат лечения трудно прогнозировать, так как суммировать взаимодействие штаммов препарата с аутохтонной флорой практически невозможно. Кроме того, в одном препарате положительное действие одних штаммов может сочетаться с угнетающим действием других штаммов на собственную микрофлору пациента.

Помимо этого, пробиотики могут вырабатывать биогенные амины (гистамин, тирамин, 2-фенилэтиламин, путресцин, кадаверин), высокие количества которых вызывают головную боль, учащенное сердцебиение, рвоту, диарею, гипертензивные кризы и другие негативные эффекты [28]. При этом чем больше в пробиотическом препарате штаммов, продуцирующих биогенные амины, тем больше вероятность возникновения побочных эффектов, которые при этом не всегда можно связать с приемом пробиотиков, но которые вызывают дискомфорт.

В недавнем систематическом обзоре и метаанализе сравнительной эффективности полиштаммовых и моноштаммовых пробиотиков было показано, что в большинстве случаев отдельные штаммы эквивалентны комбинациям [29]. Выбор подходящего пробиотика должен основываться не на количестве штаммов в продукте, а на результатах доказательных исследований препаратов.

Результаты нашего исследования согласуются с выводами, что одно- и двухкомпонентные пробиотики не уступают по эффективности и могут быть более предпочтительными по сравнению с комбинированными препаратами за счет тех недостатков у последних, которые перечислены выше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексная терапия пробиотиками обоснована при широком спектре нозологий. Постоянно расширяется применение данных препаратов, открываются новые их возможности в терапии различных заболеваний. Однако, как было показано в данном исследовании, необходим рациональный подход к назначению таргетной терапии пробиотиками. Поликомпонентные пробиотические препараты не всегда обладают преимуществами по сравнению с монокомпонентными. Более того, они имеют ряд недостатков, таких как избыточная антигенная нагрузка на слизистую ЖКТ, конкурентное взаимодействие штаммов. В связи с этим при назначении пробиотической терапии функциональных нарушений ЖКТ у детей раннего возраста предпочтение следует отдавать монокомпонентным препаратам. В настоящее время наиболее эффективными при терапии функциональных нарушений ЖКТ у младенцев и других нарушений, связанных с дисбактериозом, считаются пробиотики, содержащие бактерии *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. acidophilus*, а также *B. longum* и *B. animalis* [30].

Благодарность

Авторы и редакция благодарят компанию АО «ОТИСИФАРМ» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки обзорной части данной публикации.

Acknowledgement

The authors and Editorial Board are grateful to "OTCPharm" JSC for providing full-text foreign articles required to write the review.

Литература/References

1. WGO Global Guideline — Probiotics and prebiotics. (Electronic resource). URL: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics> (дата обращения: 10.09.2020).
2. Waikar Y. Infantile Colic: An Overview. J Neonatal Pediatr. 2018;4(1):1–3. DOI: 10.4172/2572-4983.1000153.
3. Григорьев К.И. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей первых месяцев жизни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014;101(1):74–9. [Grigoriev K.I. Functional gastrointestinal tract disorders in children of the first months of life. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2014;101(1):74–79 (in Russ.).]
4. Daelemans S., Peeters L., Hauser B., Vandenplas Y. Recent advances in understanding and managing infantile colic. F1000Res. 2018 Sep 7;7: F1000 Faculty Rev-1426. DOI: 10.12688/f1000research.14940.1.
5. Danielsson B., Hwang C.P. Treatment of infantile colic with surface active substance (simethicone). Acta Paediatr Scand. 1985;74(3):446–450. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1985.tb11001.x. PMID: 3890465.
6. Metcalf T.J., Irons T.G., Sher L.D., Young P.C. Simethicone in the treatment of infant colic: a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. Pediatrics. 1994;94(1):29–34.
7. Anabrees J., Indrio F., Paes B., Al Faleh K. Probiotics for infantile colic: a systematic review. BMC Pediatr. 2013;13:186. DOI: 10.1186/1471-2431-13-186.
8. Szajewska H., Dziechciarz P., Mrukowicz J. Meta-analysis: Smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children. Aliment Pharmacol Ther. 2006 Jan 15;23(2):217–227. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02760.x.

9. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D. et al. European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition/european society for pediatric infectious diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(1):132–152. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000375.
10. Savino F., Cresi F., Pautasso S. et al. Intestinal microflora in breastfed colicky and non-colicky infants. *Acta Paediatr.* 2004 Jun;93(6):825–829.
11. Lehtonen L., Korvenranta H., Eerola E. Intestinal microflora in colicky and noncolicky infants: bacterial cultures and gas-liquid chromatography. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994;19(3):310–314.
12. Savino F., Cordisco L., Tarasco V. et al. Antagonistic effect of Lactobacillus strains against gas-producing coliforms isolated from colicky infants. *BMC Microbiol.* 2011;11:157. DOI: 10.1186/1471-2180-11-157.
13. Partty A., Luoto R., Kalliomaki M. et al. Effects of early prebiotic and probiotic supplementation on development of gut microbiota and fussing and crying in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2013;163(5):1272–7.e1–2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.05.035.
14. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Пре- и пробиотики в составе детских молочных смесей. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2011;3:20–24. [Zakharova I.N., Dmitrieva S.A. Pre- and probiotics in children's milk formula. *Pediatriya. Prilozheniye k zhurnalu Consilium Medicum.* 2011;3:20–24 (in Russ.).]
15. Braegger C., Chmielewska A., Decsi T. et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: A systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(2):238–250. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181fb9e80.
16. Vendt N., Grünberg H., Tuure T. et al. Growth during the first 6 months of life in infants using formula enriched with Lactobacillus rhamnosus GG: Double-blind, randomized trial. *J Hum Nutr Diet.* 2006;19:51–58. DOI: /10.1111/j.1365-277X.2006.00660.x.
17. Bäckhed F., Roswall J., Peng Y. et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe.* 2015;17(6):852. DOI: 10.1016/j.chom.2015.05.012.
18. Partty A., Kalliomaki M., Endo A. et al. Compositional development of Bifidobacterium and Lactobacillus microbiota is linked with crying and fussing in early infancy. *PLoS One.* 2012;7(3):e32495. DOI: 10.1371/journal.pone.0032495.
19. Van Baaren P., Troost F.J., Van Hemert S. et al. Differential NF-κB pathways induction by Lactobacillus plantarum in the duodenum of healthy humans correlating with immune tolerance. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(7):2371–2376. DOI: 10.1073/pnas.0809919106.
20. Verdu E.F. Probiotics effects on gastrointestinal function: Beyond the gut? *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21(5):477–480. DOI: j1365-2982.2009.01297.x.
21. Chichlowski M., Rudolph C. Visceral pain and gastrointestinal microbiome. *J Neurogastroenterol Motil.* 2015;21(2):172–181. DOI: /10.5056/jnm15025.
22. Probiotics: Living medicines in health Maintenance and disease prevention. (Electronic resource). URL: https://www.researchgate.net/publication/286032106_Probiotics_Living_medicines_in_health_Maintenance_and_disease_prevention (дата обращения: 21.07.2020).
23. Ong T.G., Gordon M., Banks S.S. et al. Probiotics to prevent infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3(3): CD012473. DOI: 10.1002/14651858.CD012473.pub2.
24. Беляева И.А. Пробиотические добавки для коррекции младенческих коликов: перспективы использования. Эффективная фармакотерапия. 2015;14:14–18. [Belyaeva I.A. Probiotic supplements for infantile colic correction: prospects of use. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2015;14:14–18 (in Russ.).]
25. Ouwehand A.C., Invernici M.M., Furlaneto F.A.C., Messoro M.R. Effectiveness of Multistrain Versus Single-strain Probiotics: Current Status and Recommendations for the Future. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52 Suppl 1, Proceedings from the 9th Probiotics, Prebiotics and New Foods, Nutraceuticals and Botanicals for Nutrition & Human and Microbiota Health Meeting, held in Rome, Italy from September 10 to 12. 2017:S35–S40. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001052.
26. Грачева Н.М., Партии О.С. Метаболические пробиотики: перспективы применения в клинике. *Фарматека.* 2007;2:39–42. [Gracheva N.M., Partii O.S. Metabolic probiotics: prospects for use in the clinic. *Farmateka.* 2007;2:39–42 (in Russ.).]
27. Khalighi A., Behdani R., Kouhestani S. Probiotics: A Comprehensive Review of Their Classification, Mode of Action and Role in Human Nutrition. In: *Probiotics and Prebiotics in Human Nutrition and Health.* InTech; 2016. (Electronic resource). URL: <http://www.intechopen.com/books/probiotics-and-prebiotics-in-human-nutrition-and-health/probiotics-a-comprehensive-review-of-their-classification-mode-of-action-and-role-in-human-nutrition> (дата обращения: 01.06. 2020).
28. Barbieri F., Montanari C., Gardini F., Tabanelli G. Biogenic Amine Production by Lactic Acid Bacteria: A Review. *Foods.* 2019;8(1):17. DOI: 10.3390/foods8010017.
29. McFarland L.V. Efficacy of Single-Strain Probiotics Versus Multi-Strain Mixtures: Systematic Review of Strain and Disease Specificity. *Dig Dis Sci.* 2020;(0123456789). (Electronic resource). URL: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06244-z> (дата обращения: 06.01.2020).
30. Tintore M., Colome G., Santas J., Espadaler J. Gut Microbiota Dysbiosis and Role of Probiotics in Infant Colic. *Arch Clin Microbiol.* 2017;08(04):1–7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Блохин Борис Моисеевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неонатальной педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4762-5975.

Прохорова Анастасия Дмитриевна — ассистент кафедры поликлинической и неонатальной педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-9028-7791.

Лобушкова Ирина Павловна — к.м.н., доцент кафедры поликлинической и неонатальной педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-2690-676X.

Суондукова Алия Сагитовна — к.м.н., доцент кафедры поликлинической и неонатальной педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-4369-4300.

Гордиенко Галина Иосифовна — к.м.н., доцент кафедры поликлинической и неонатальной педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-2966-6696.

Стешин Вадим Юрьевич — к.м.н., доцент кафедры поликлинической и неонатальной педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-2279-2577.

Кагирова Зарема Руслановна — ассистент кафедры поликлинической и неонатальной педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-9002-7909.

Мирзоев Тахир Ханафиевич — к.м.н., доцент кафедры поликлинической и неонатальной педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-3126-2380.

Мельникова Марина Анатольевна — к.м.н., ассистент кафедры поликлинической и неонатальной педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-5342-622X.

Антипова Надежда Владимировна — ассистент кафедры поликлинической и неотложной педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-6950-2584.

Контактная информация: Блохин Борис Моисеевич, e-mail: blokhinb@gmail.com. **Конфликт интересов отсутствует.**

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Статья поступила 14.09.2020, поступила после рецензирования 05.10.2020, принята в печать 19.10.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Boris M. Blokhin — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Outpatient and Emergency Pediatrics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4762-5975.

Anastasia D. Prokhorova — Assistant Professor of the Department of Outpatient and Emergency Pediatrics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9028-7791.

Irina P. Lobushkova — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Outpatient and Emergency Pediatrics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2690-676X.

Aliya S. Suyundukova — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Outpatient and Emergency Pediatrics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4369-4300.

Galina I. Gordiyenko — Cand. of Sci. (Med.), Associate

Professor of the Department of Outpatient and Emergency Pediatrics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2966-6696.

Vadim Yu. Steshin — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Outpatient and Emergency Pediatrics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2279-2577.

Zarema R. Kagirova — Assistant Professor of the Department of Outpatient and Emergency Pediatrics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9002-7909.

Takhir Kh. Mirzoev — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Outpatient and Emergency Pediatrics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3126-2380.

Marina A. Melnikova — Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Outpatient and Emergency Pediatrics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5342-622X.

Nadezhda V. Antipova — Assistant Professor of the Department of Outpatient and Emergency Pediatrics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6950-2584.

Contact information: Boris M. Blokhin, e-mail: blokhinb@gmail.com. **There is no conflict of interest. Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **Received 14.09.2020, revised 05.10.2020, accepted 19.10.2020.**