

МАЛЕНЬКИЙ КУРС БОЛЬШОЙ ЭФФЕКТ*¹



**ШИРОКИЙ СПЕКТР
ДЕЙСТВИЯ:
ТИПИЧНЫЕ И АТИПИЧНЫЕ
ВОЗБУДИТЕЛИ²**

**98,1% ДЕТЕЙ БЕЗ
РЕЦИДИВОВ
БРОНХИТА**⁴**

**ПОДАВЛЯЕТ СИНТЕЗ
БАКТЕРИАЛЬНЫХ
ТОКСИНОВ³**

Краткая информация из инструкции по применению препарата Сумамед®, Сумамед® форте

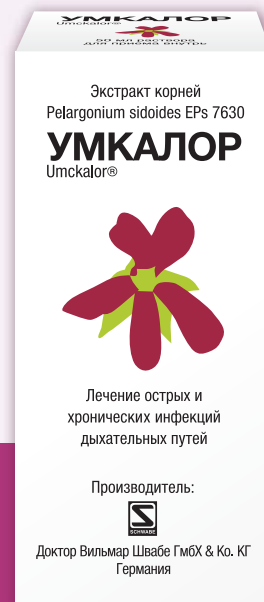
Сумамед®, Сумамед® Форте, Азитромицин (Azithromycin). **ФОРМА ВЫПУСКА:** порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 100мг/5мл, 200мг/5мл¹, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг², 500мг; капсулы 250мг³. **ПОКАЗАНИЯ:** инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (фарингит/тонзиллит, синусит, средний отит); инфекции нижних дыхательных путей (острый бронхит, обострение хронического бронхита, пневмония, в т.ч. вызванные атипичными возбудителями). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** внутрь 1 раз/сут. за 1 ч до или через 2 ч после еды; максимальная суточная доза – 500 мг. При инфекциях ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей детям от 6 месяцев^{1/2} от 3 лет³: 10 мг/кг массы тела 1 раз/сут. в течение 3 дней, курсовая доза 30 мг/кг; детям старше 12 лет с массой тела более 45 кг³: 500 мг 1 раз/сут. в течение 3 дней, курсовая доза – 1,5 г. При фарингите /тонзиллите, вызванных Streptococcus pyogenes^{1,2} – в дозе 20 мг/кг/сут. в течение 3 дней, курсовая доза – 60 мг/кг. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к азитромицину, эритромицину, другим макролидам или кетолидам или другим компонентам препарата; нарушения функции печени тяжелой степени (КК менее 40 мл/мин); дефицит сахаразы/изомальтазы¹, непереносимость фруктозы¹, глюкозо-галактозная мальабсорбция¹; детский возраст до 6 мес^{1/2} 12 лет³; одновременный прием эрготамина и дигидроэрготамина. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** миастения, нарушение функции печени и почек легкой и умеренной степени тяжести (КК более 40 мл/мин); у пациентов с наличием проаритмогенных факторов (особенно у пожилых пациентов); одновременное применение дигоксина, варфарина, циклоспорина; сахарный диабет¹. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Со стороны нервной системы: головная боль. Со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, рвота, боль в животе. **ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ:** снижение количества лимфоцитов, повышение количества эозинофилов, базофилов, моноцитов, нейтрофилов, снижение концентрации бикарбонатов в плазме крови.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.



УМКАЛОР

Первый выбор. Быстрое выздоровление



- ✓ Клинически доказанная эффективность при респираторных инфекциях
- ✓ Уникальный механизм действия
- ✓ Применяется у взрослых и детей с 1 года



Представительство коммандитного товарищества
«Доктор Вильмар Швабе ГмбХ & Ко. КГ»
119435, Москва, Большой Саввинский пер, д.12, стр.16
Тел.: +7 (495) 665-16-92/93
Факс: +7 (495) 665-16-94
www.schwabe.ru



На правах рекламы

У детей с частыми респираторными инфекциями Бронхо-Ваксом:

- предотвращает каждый третий случай инфекции¹
- уменьшает количество осложнений¹
- в 2 раза снижает потребность в антибиотиках¹

У взрослых пациентов группы высокого риска* Бронхо-Ваксом:

- сокращает длительность и тяжесть обострений бронхита²
- предупреждает обострения бронхита у 80% пациентов²
- уменьшает потребность в антибиотиках и бронхолитиках²

Время для БРОНХО-ВАКСОМА

Профилактика и комплексное лечение респираторных инфекций у взрослых и детей старше 6 мес.³

Дети с 6 месяцев:
3,5 мг (10 или 30 капсул в упаковке)

Взрослые и подростки с 12 лет:
7 мг (10 или 30 капсул в упаковке)

- Gutierrez-Tarango M. D., Berber A. Chest. 2001; 119: 1742-1748.
- Czerniawska-Mysik G. et al. Int J Immunotherapy. 1992; 8: 153-159.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Бронхо-Ваксом.

* Пациенты с бронхиальной астмой.
** Длительность лечения определяет врач, но не менее 10 дней.

БРОНХО-ВАКСОМ®

Сокращенная информация по применению

Торговое название препарата: БРОНХО-ВАКСОМ® взрослый; БРОНХО-ВАКСОМ® детский. Общепринятое научное название: лизаты бактерий [Haemophilus influenzae + Klebsiella ozaenae + Klebsiella pneumoniae + Moraxella catarrhalis + Staphylococcus aureus + Streptococcus pneumoniae + Streptococcus viridans]. Лекарственная форма: капсулы. Показания к применению: БРОНХО-ВАКСОМ® детский применяется у детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет и БРОНХО-ВАКСОМ® взрослый применяется с 12 лет для профилактики рецидивирующей инфекции дыхательных путей и обострений хронического бронхита; комплексного лечения острых инфекций дыхательных путей. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, беременность и период грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Лечение: по 1 капс./сут. утром натощак, длительность лечения определяет врач, но не менее 10 дней. Профилактика и поддерживающая терапия: по 1 капс./сут. утром натощак курсами. Курс включает три цикла по 10 дней, интервал между циклами 20 дней. Побочное действие: Препарат Бронхо-Ваксом® обычно хорошо переносится. Возможные побочные реакции: диарея, тошнота, боль в животе, рвота, кожные реакции, кашель, одышка, головная боль, чувство усталости. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.

Особые указания: не рекомендуется назначать детям в возрасте до 6 мес. из-за незрелости иммунной системы; детям младше 12 лет не назначать препарат для взрослых во избежание передозировки. Отпуск из аптек: отпускают без рецепта.

Рег. удостоверения: П N011540/01 12.02.2015, П N011539/01 12.02.2015

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Дата выпуска материала: февраль 2016 г.

ООО «Такеда Фармасьютикалс» 119048, Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1
Тел.: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25 www.takeda.com.ru

Для специалистов здравоохранения.

ПРОФИЛАКТИКА

Месяц 1	Месяц 2	Месяц 3
10 дней	10 дней	10 дней

ЛЕЧЕНИЕ

Месяц 1
>10 дней** до исчезновения симптомов

■ Дни лечения ■ Дни без лечения





№1 2016

16+

СОДЕРЖАНИЕ

■ НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ	4
■ НЕОНАТОЛОГИЯ	
Е.С. КЕШИШЯН Проблемы грудного вскармливания. Как повысить лактацию? (обмен опытом)	8
■ ЗДОРОВЫЙ РЕБЕНОК	
О.А. ГРОМОВА, И.Ю. ТОРШИН, В.Б. СПИРИЧЕВ Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии	12
И.Н. ЗАХАРОВА, И.И. ПШЕНИЧНИКОВА, Э.Б. МУМЛАДЗЕ, В.И. СВИНЦИЦКАЯ Нужно ли давать ребенку витамины?	22
И.Н. ЗАХАРОВА, И.Н. ХОЛОДОВА, Ю.А. ДМИТРИЕВА, Н.В. МОРОЗОВА, М.В. МОЗЖУХИНА, Д.И. ХОЛОДОВ Может ли физиологический процесс прорезывания зубов у младенцев быть патологическим?	30
■ МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ	
Фитотерапия в XXI веке: есть ли перспективы для использования?	36
■ БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ И ЛОР	
А.Л. ЗАПЛАТНИКОВ, А.А. ГИРИНА, И.В. ЛЕПИСЕВА Алгоритмы стартовой этиотропной терапии при бактериальных инфекциях верхних дыхательных путей у детей.	44
Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ Применение инновационного отечественного индуктора интерферона для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей	50
Д.В. УСЕНКО, А.В. ГОРЕЛОВ Комбинированная терапия воспалительных заболеваний ротоглотки у детей.	54
О.В. ГОНЧАРОВА Фитотерапия в комплексном лечении и реабилитации детей после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции.	58
Н.А. ГЕППЕ, Н.Г. КОЛОСОВА, С.И. ШАТАЛИНА Рациональная терапия ингаляционными кортикостероидами при бронхиальной астме у детей.	63
Г.Н. НИКИФОРОВА, Э.В. СИНЬКОВ Частые респираторно-вирусные инфекции у детей. Что делать?	68
И.М. МЕЛЬНИКОВА, Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ Профилактика бактериальных инфекций дыхательных путей в детском возрасте.	74
■ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ	
И.Н. ЗАХАРОВА, И.В. БЕРЕЖНАЯ, Э.Б. МУМЛАДЗЕ Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: как выявить, что делать и как лечить?	78
И.Н. ЗАХАРОВА, Ю.А. ДМИТРИЕВА, Е.А. ГОРДЕЕВА Совершенствование детских молочных смесей – на пути приближения к женскому молоку.	90
Т.А. РУЖЕНЦОВА, А.А. ПЛОСКИРЕВА, Л.Н. МИЛЮТИНА, А.В. ГОРЕЛОВ Особенности применения антибактериальной терапии у детей при острых кишечных инфекциях.	98
Е.В. КАННЕР, М.Л. МАКСИМОВ, Е.А. ГОРЕЛОВА, В.А. ПЕТРОВ Современные подходы к коррекции микробиома кишечника у детей при проведении антибактериальной терапии.	102
■ КЛУБ ЭКСПЕРТОВ ESPGHAN	
Обсуждение вопросов формирования вкусовых предпочтений у детей раннего возраста	108
■ АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ	
Н.Л. КУНельская, А.Ю. ИВОЙЛОВ, М.И. КУЛАГИНА, В.Р. ПАКИНА, В.В. ЯНОВСКИЙ, А.И. МАЧУЛИН Неспецифическая профилактика инфекций в детском возрасте	114
Е.Г. БОКУЧАВА, Л.С. НАМАЗОВА-БАРАНОВА, Н.Е. ТКАЧЕНКО, М.И. БРОЕВА, Д.А. НОВИКОВА, А.Г. ГАЙВОРОНСКАЯ, М.В. ФЕДОСЕЕНКО, Ф.Ч. ШАХТАХТИНСКАЯ, Т.А. КАЛЮЖНАЯ Клинико-иммунологическая эффективность иммунопрофи- лактики гриппа у детей с аллергическими болезнями.	118
■ ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ	
М.В. КРАСИЛЬНИКОВА Хелаторная терапия у детей	123
И.Н. ЗАХАРОВА, А.Н. ГОРЯЙНОВА, И.Д. МАЙКОВА, Н.В. КОРОИД, Л.П. КАТАСОНОВА, О.И. ЕЛФИМОВА, Н.Е. КУЗИНА, Е.А. ДИКОВА Лизосомные болезни накопления липидов у детей. Современные способы диагностики и лечения	128
Ю.В. СКВОРЦОВА, Д.Н. БАЛАШОВ, В.М. ДЕЛЯГИН Болезнь трансплантат против хозяина после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей.	136
■ ШКОЛА ПЕДИАТРА	
И.Н. ЗАХАРОВА, А.Л. ЗАПЛАТНИКОВ, Т.М. ТВОРОГОВА, Е.Б. МАЧНЕВА Педиатру – о лихорадочных состояниях у детей: что нужно знать и уметь.	140
А. ГУАРИНО, И.Н. ЗАХАРОВА, Н.Г. СУГАН Ведение детей с острым гастроэнтеритом на педиатрическом участке (рекомендации ESPGHAN-2014)	148
■ ПРАКТИКА	
А.Л. ЗАПЛАТНИКОВ, И.Д. МАЙКОВА, И.В. ЛЕПИСЕВА Респираторный микоплазмоз в практике врача-педиатра ..	157
■ ДЕРМАТОЛОГИЯ	
И.А. ЛАРЬКОВА Эффективная терапия атопического дерматита у детей, осложненного вторичной инфекцией.	162
■ ДИССЕРТАНТ	
Е.С. ГАСИЛИНА, Н.С. ПОЛЕЖАЕВА, Л.П. МАТВЕЕВА, Н.П. КАБАНОВА Клинико-вирусологическая характеристика острых респираторных инфекций (ОРИ), протекающих с поражением гортани, у детей.	168
Г.А. АЛЕСКЕРОВА Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей. Обзор литературы	172



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор номера: И.Н. ЗАХАРОВА, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии
Аполихина И.А., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии
Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, заведующий отделом ангиологии и сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Блохин Б.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, НКЦО ФМБА России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Гасилина Е.С., д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ
Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации
Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России
Ильина Н.И., д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клиники института
Ишмухаметов А.А., д.м.н., профессор, директор ФГУП «Предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО
Коровина Н.А., академик РАМТН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, кафедра педиатрии
Крюков А.И., д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ
Маев И.В., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова МЗ РФ
Мельниченко Г.А., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра эндокринологии; директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, заместитель директора ЭНЦ по науке

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Учебно-научного медицинского центра (УНМЦ) Управления делами Президента РФ (УДП РФ)
Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГСМУ им. А.И. Евдокимова
Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Никитина И.Л., д.м.н., заведующая НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург
Никифоров В.С., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России
Носуля Е.В., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, кафедра оториноларингологии
Недогода С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ
Парфенов В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России
Рачин А.П., д.м.н., профессор, заведующий отделом эволюционной неврологии и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ
Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии
Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последипломного образования
Шестакова М.В., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России по научной работе, директор Института диабета ФГБУ ЭНЦ
Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова
Явелов И.С., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины

Главный редактор: Айдар Ишмухаметов, д.м.н., профессор
Директор по развитию ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»: Екатерина Кордубан
Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»
Генеральный директор: Татьяна Косарева
Шеф-редактор: Александр Хитров
Ответственный за выпуск: Юлия Чередниченко
Редакционная коллегия: Людмила Головина, Олеся Згуровская, Наталия Марченко, Маргарита Полякова, Ирина Филиппова
Ответственный секретарь: Мария Панарина
Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова
Отдел продвижения и распространения: Марина Ткачева, Андрей Качалин, podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер ©

Тел./факс: (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).
Для корреспонденции: Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro
Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.
Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.
ISSN 2079-701X
Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.
Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
Материалы, помеченные знаком , публикуются на правах рекламы.
Номер подписан в печать 1 февраля 2016 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.
© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2016

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ» ИЗДАТЕЛЬСТВА «РЕМЕДИУМ»

В начале статьи указываются имя, отчество, фамилия автора, ученая степень, звание, место работы, город. К примеру: «И.И. ИВАНОВ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, П.П. ПЕТРОВ, кандидат медицинских наук, доцент РМАПО, СПбГМУ, Москва, Санкт-Петербург. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ». Обязательно указывать ключевые слова и краткое содержание статьи. Для тезисов дополнительно указываются научный руководитель и заведующий кафедрой. Статья должна быть написана в виде рекомендательной лекции по лечению для практикующего врача. Объем статьи – 18 000 знаков (7 страниц шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). Поля: верхнее и нижнее – 2,5 см, левое – 3,5 см, правое – 1,5 см. Объем тезисов – 2 000 знаков (1 страница шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). К статье обязательно прилагаются сведения об авторе(ах): фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение, отделение), а также адрес места работы с указанием почтового индекса, телефона. Все обозначения даются в системе СИ. Торговое название лекарственного средства указывается с заглавной буквы, действующего

вещества – со строчной («маленькой») буквы. Прилагаемый список литературы должен содержать не более 25 наименований. Рисунки, таблицы и схемы, иллюстрирующие материал статьи, должны быть пронумерованы, к каждому рисунку дается подпись и при необходимости объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Малоупотребительные и узкоспециальные термины, встречающиеся в статье, должны иметь пояснения. Дозировки и названия должны быть тщательно выверены. Материал можно выслать по электронной почте на адрес filipova@remedium.ru или представить в редакцию на электронном носителе (с приложением копии в печатном виде). Редакция журнала подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с материалом. Все материалы, поступающие в редакцию, рецензируются и при необходимости редактируются и сокращаются. Полученный редакцией оригинал статьи не возвращается. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных или представленных для публикации в другие издания, не допускается. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. С аспирантов, молодых ученых и соискателей плата за публикацию не взимается.



Уважаемые коллеги!

Представляем вам новый номер научно-практического журнала «Медицинский совет. Педиатрия». Мы изменили концепцию нашего журнала, назвав его журналом непрерывного медицинского образования (НМО) – подготовки врачей, продолжающейся в течение всей его профессиональной деятельности. Цель НМО – сохранение на должном уровне, пересмотр, углубление и расширение знаний и навыков врача. Старая модель «Образование на всю жизнь» должна быть заменена новой – «Образование через всю жизнь». Наш журнал включает в себя обзорные и практические статьи, которые помогают в самообразовании врачам-педиатрам, поэтому журнал по праву заслужит место в непрерывном медицинском образовании. Мы будем публиковать тесты и задачи с подробным разбором ответов. В качестве постоянной рубрики появится раздел, посвященный разбору клинических случаев.

Одним из постоянных разделов станет интервью с известными российскими и зарубежными учеными (рубрика «Мнение экспертов»). В данном номере опубликовано интервью с участниками образовательного семинара, посвященного использованию фитотерапии, где принимали участие специалисты из России и Германии. Семинар прошел на кафедре педиатрии Российской медицинской академии последиplomного образования. Появились препараты на основе трав и растений (фитопрепараты), которые имеют большую доказательную базу.

Особое внимание в нашем журнале мы уделили разделу гастроэнтерологии, включив в него новую постоянную рубрику «Клуб экспертов ESPGHAN». ESPGHAN – это Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition), которое ставит перед собой задачу повысить знания в области детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии, обеспечить педиатров современными рекомендациями по терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей. Эти знания очень ценны для читателей журнала, способствуя повышению профессионального самообразования педиатров.

**Ирина Николаевна Захарова, д.м.н., профессор,
главный редактор, заведующая кафедрой педиатрии
ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
последиplomного образования» МЗ РФ, главный педиатр
Центрального федерального округа РФ, заслуженный врач РФ**

К ЮБИЛЕЮ Захаровой Ирины Николаевны

25 января 2016 года отметила юбилей Ирина Николаевна Захарова – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии РМАПО, заслуженный врач РФ, главный внештатный педиатр Центрального федерального округа России.

И.Н. Захарова родилась и выросла в семье военнослужащего. Отец, Николай Павлович Захаров, кадровый офицер, участник Великой Отечественной войны, и мама, Людмила Алексеевна Соколова, с малых лет на собственном примере воспитывали у дочери чувство порядочности и чести, любовь и уважение к людям, трудолюбие и ответственность за свои поступки.

Врачебную деятельность Ирина Николаевна начала в 1979 г., когда после окончания с отличием Куйбышевского государственного медицинского института им. Д.И. Ульянова в течение 9 лет работала участковым врачом-педиатром в различных регионах СССР и за рубежом. В 1988 г. И.Н. Захарова поступила в клиническую ординатуру на кафедру педиатрии Центрального института усовершенствования врачей (ныне – Российская медицинская академия последиplomного образования), с которой неразрывно связана вся ее последующая жизнь. Благодаря работе на кафедре Ирина Николаевна формируется как высококвалифицированный специалист, приобретает неоценимый опыт научно-исследовательской и педагогической работы, успешно защищает в 1994 г. кандидатскую диссертацию («Значение динамической нефросцинтиграфии в диагностике тубулоинтерстициальных заболеваний почек у детей», научный руководитель – профессор Н.А. Коровина), а в 2000 г. – докторскую диссертацию («Клинические и патогенетические аспекты тубулоинтерстициальных заболеваний почек у детей», научный консультант – профессор Н.А. Коровина).

Расширение клинического кругозора, накопленный опыт исследователя и педагога, постоянный научный поиск, неиссякаемая энергия и уважительное отношение к коллегам позволили И.Н. Захаровой пройти славный путь от ординатора (1988–1989 гг.), старшего врача-лаборанта (1989–1991 гг.), ассистента (1991–1998 гг.), доцента (1998–2001 гг.), профессора (2001–2008 гг.) до заведующей кафедрой (с 2008 г. до настоящего времени).

Работа на кафедре позволила И.Н. Захаровой не только реализовать научный потенциал, но и в полной мере раскрыть свой педагогический талант и организаторские способности. Профессор И.Н. Захарова вместе с сотрудниками кафедры стараются не только сохранить традиции, заложенные основателем кафедры академиком Г.Н. Сперанским, но и разрабатывают новые формы непрерывного образования врачей-педиатров в виде коротких тематических семинаров, прерывистых и дистанционных циклов, интерактивных семинаров и школ, мастер-классов, а также изданий пособий для врачей в серии «Последиplomное образование педиатров» и др. Благодаря инициативе профессора И.Н. Захаровой была создана и активно работает ассоциация педиатрических кафедр последиplomного образования. В настоящее время профессор И.Н. Захарова является председателем комиссии «Учебные программы и профессиональная подготовка» Союза педиатров России.

На лекциях и клинических обходах, семинарских и практических занятиях Ирина Николаевна всегда старается поделиться результатами научных исследований и щедро передает свой клинический опыт. При этом представленный ею материал характеризуется стройностью изложения, глубоким анализом и имеет четкую практическую направленность. При этом

И.Н. Захарова по-прежнему принимает активное участие в работе всех базовых и выездных циклов кафедры. Поэтому Ирину Николаевну знают и любят врачи-педиатры не только в Москве, но и в Железноводске и Чите, Узловой и Владимире, Когалыме и Электростали, Сергиевом-Посаде и Таганроге, Костроме и Воронеже, Черкесске и Калуге, Сочи и Омске, Сыктывкаре и Пятигорске, Евпатории и Туле, Малаховке и Улан-Уде, Каменске-Шахтинском и Петрозаводске, Подольске и Красноярске, Ханты-Мансийске и Ставрополе, Элисте и Шахтах. Широта научного кругозора, богатый клинический опыт и педагогический талант лежат в основе заслуженного авторитета профессора И.Н. Захаровой среди педиатров не только России, но и далеко за ее пределами. Так, в 2014 г. благодаря научно-педагогическим достижениям профессор И.Н. Захарова была избрана полным членом Европейского сообщества педиатров-гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN).

С 1997 г. И.Н. Захарова – консультант по педиатрии поликлиник Управления делами Президента Российской Федерации. С 2008 г. – председатель Диссертационного совета по педиатрии и детской хирургии. В 2010 г. избирается почетным профессором Научного центра здоровья детей РАМН, в этом же году ей присваивается звание «Заслуженный врач РФ», а в 2012 г. за многолетний добросовестный труд профессор И.Н. Захарова награждается грамотой Минздрава России.

Профессор И.Н. Захарова – автор более 400 научных публикаций в периодической печати, а также соавтор многочисленных монографий, пособий и методических рекомендаций для врачей, национальных руководств и научно-практических программ. Научные труды И.Н. Захаровой отличаются актуальностью рассматриваемых проблем, глубиной анализа, а также разносторонностью интересов. В настоящее время под руководством Ирины Николаевны изучаются наиболее острые вопросы гастроэнтерологии, нутрициологии, детской кардиологии, нефрологии, аллергологии. При этом особое внимание в исследовательской работе уделяется вопросам физиологии и патологии детей раннего возраста. Под руководством профессора И.Н. Захаровой выполняются и успешно защищаются диссертационные работы. В последние годы профессор И.Н. Захарова является инициатором, координатором и экспертом ряда научно-практических программ Союза педиатров России.

Результаты научных исследований Ирина Николаевна регулярно докладывает на национальных и международных симпозиумах, конгрессах, съездах, пленумах.

Среди коллег и родителей своих маленьких пациентов И.Н. Захарова пользуется заслуженным уважением. Эрудиция и профессионализм, природное обаяние, порядочность и доброта – отличительные качества этого замечательного человека.

Сотрудники кафедры педиатрии и всего педиатрического факультета Российской медицинской академии последиplomного образования, редколлегия журнала «Медицинский совет», многочисленные ученики, курсанты и коллеги поздравляют Ирину Николаевну Захарову с юбилеем и желают ей крепкого здоровья, семейного благополучия, душевного комфорта, дальнейшей плодотворной работы и новых творческих успехов!

ДЕФИЦИТ ЛИЗОСОМНОЙ КИСЛОЙ ЛИПАЗЫ:

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ

12 декабря 2015 г. в Москве состоялся первый Экспертный совет, посвященный современному подходу к диагностике и ведению пациентов с редким наследственным заболеванием *дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ)*. ДЛКЛ – болезнь накопления, характеризующаяся генетическим дефектом LAL-гена и приводящая к заметному снижению или потере активности фермента лизосомной кислой липазы (ЛКЛ). Такой дефицит характеризуется отсутствием расщепления эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах, нарушением функции внутренних органов, в большей степени печени и селезенки, дислипидемией.

Диагноз ДЛКЛ может быть заподозрен при наличии сочетания изменений со стороны печени (гепатомегалии, повышения активности трансаминаз, признаков стеатоза) и нарушения липидного профиля. Сложность своевременной диагностики заключается в отсутствии или немногочисленности жалоб пациента, несмотря на прогрессирование патологического процесса в печени. Во многих случаях ДЛКЛ находят случайно при обнаружении изменений в биохимическом анализе крови или ультразвуковом исследовании печени. В России уже имеется опыт диагностики и ведения нескольких пациентов с ДЛКЛ, в рамках клинических исследований некоторые из них получают патогенетическую фермент-заместительную терапию (ФЗТ).

На сегодняшний день единственной патогенетической терапией дефицита лизосомной кислой липазы является ФЗТ себелипазой-альфа – рекомбинантной человеческой лизосомной кислой липазой. В международных клинических исследованиях себелипаза-альфа продемонстрировала достаточную эффективность на фоне относительной безопасности. Препарат зарегистрирован в Европе и США. В России ожидаемая регистрация орфанного препарата себелипазы-альфа является крайне важной, поскольку российские пациенты нуждаются в доступе к жизнеспасующей терапии.

В связи с важностью мультидисциплинарного подхода Экспертный совет, в котором приняли участие 17 ведущих экспертов страны в гастроэнтерологии, гепатологии, педиатрии, генетике и неонатологии, под председательством директора Клиники им. В.Х. Василенко академика РАН В.Т. Ивашкина, директора НИИ педиатрии члена-корреспондента РАН Л.С. Намазовой-Барановой, директора ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» профессора С.И. Куцева завершил свою работу принятием резолюции с целью выбора единого подхода к диагностике и тактике ведения пациентов с дефицитом лизосомной кислой липазы. Эксперты считают необходимым рекомендовать следующие меры:

1. Для повышения осведомленности врачей и своевременной диагностики ДЛКЛ – разработать образовательную программу по теме: «Редкие метаболические нарушения в дифференциальном диагнозе заболеваний печени», включать раздел по ДЛКЛ в темы по заболеваниям печени программ непрерывного медицинского образования врачей.

2. Рекомендовать главным специалистам по профилям *гастроэнтерология, педиатрия, неонатология, генетика, неврология, кардиология* внести в стандарты диагностики и оказания медицинской помощи определение активности лизосомной кислой липазы пациентам с заболеваниями, сопровождающимися гепатомегалией, гепатоспленомегалией, повышением трансаминаз и изменениями липидного спектра, особенно при криптогенных состояниях печени, а также подготовить информационные письма о мерах своевременной диагностики ДЛКЛ врачам этих специальностей.
3. Учитывая потенциальный рост выявляемости ДЛКЛ в РФ, необходим систематизированный подход к ведению таких пациентов – разработать клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи больным с ДЛКЛ отдельно для детей и взрослых. Особую ценность будет иметь междисциплинарный подход подготовки рекомендаций (совместно с генетиками, педиатрами, гепатологами, неонатологами, неврологами, кардиологами) и привлечение профессиональных научных обществ.
4. С целью своевременной диагностики ранней формы ДЛКЛ и снижения младенческой смертности по этой причине, а также учитывая доступность проведения теста на активность фермента – разработать программу селективного скрининга в группах риска у младенцев с гепатоспленомегалией, стеатореей, увеличением размеров живота, синдромом мальабсорбции с развитием истощения.
5. По жизненным показаниям у пациентов с клиническими и лабораторными проявлениями ДЛКЛ с целью снижения смертности и предотвращения развития тяжелых осложнений своевременно должна быть рассмотрена возможность проведения им ферментозаместительной терапии препаратом себелипаза-альфа в рамках существующих программ раннего доступа к препарату.
6. Обеспечить преемственность ведения пациентов с ДЛКЛ от неонатальной, детской во взрослую сеть медицинской помощи, для этого проводить совместные мероприятия детских и взрослых гастроэнтерологов, гепатологов, генетиков на регулярной основе, в т. ч. расширенных консилиумов с обсуждением клинических случаев.
7. Основываясь на современных данных о тяжести заболевания и высоком риске развития необратимых и жизнеугрожающих состояний, – рассмотреть возможность включить заболевание ДЛКЛ в Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидизации, при ближайшем пересмотре.
8. Для обеспечения координационной, методической и образовательной деятельности в области диагностики, дифференциальной диагностики и лечения ДЛКЛ – рассмотреть возможность создания и регулярной работы уполномоченного экспертного совета.

ГЛАЗНЫЕ КАПЛИ МОГУТ ЗАДЕРЖАТЬ РАЗВИТИЕ БЛИЗОРУКОСТИ У ДЕТЕЙ

Медицинские глазные капли могут задержать прогрессирование миопии у детей. В исследовании ученых из Сингапура, представленном на ежегодном заседании Американской академии офтальмологии (AAO) в Лас-Вегасе (Невада), низкая доза атропина значительно замедляла прогрессирование миопии без нежелательных побочных эффектов, возникающих при более высоких дозировках. Исследование началось в Сингапурском офтальмологическом научно-исследовательском институте в 2006 г., в него было включено 400 детей в возрасте от 6 до 12 лет с быстро прогрессирующей миопией. В течение 2 лет они ежедневно получали глазные капли с атропином с концентрацией 0,5, 0,1 или 0,01%. Затем лечение было прекращено на 1 год. Дети, у которых зрение в течение этого года ухудшилось не менее чем на 0,5 диоптрий, ежедневно получали капли с 0,01% содержанием атропина еще в течение 2 лет. Через 5 лет стало очевидно, что у детей, получавших самую низкую дозу атропина (0,01%), миопия прогрессировала наиболее медленно. По сравнению с детьми из предыдущих исследований, не получавшими препарат, лечение атропином задерживает развитие близорукости приблизительно на 50%. Кроме того, результаты исследования свидетельствуют о том, что низкая доза безопаснее по сравнению с более высокой концентрацией. Глазные капли с концентрацией атропина 0,01% вызывают минимальное расширение зрачка (менее 1 мм), что, в свою очередь, сводит к минимуму светочувствительность. При этом наблюдалось аналогичное минимальное ухудшение зрения вблизи.



СОТРЯСЕНИЕ МОЗГА МОЖЕТ ИМЕТЬ ДОЛГОСРОЧНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ У ДЕТЕЙ

Через два года после травмы исследователи обнаружили нарушение функции оперативной памяти, внимания и способности к контролю импульсов. Сотрясение мозга у детей может оказывать долгосрочное воздействие на память. Согласно результатам исследования американских ученых, опубликованного в журнале International Journal of Psychophysiology, через два года после травмы все еще сохранялось нарушение функции головного мозга. Ученые из Иллинойского университета (Урбана-Шампань) сравнили 15 детей в возрасте от восьми до десяти лет, перенесших сотрясение мозга во время занятий спортом за два года до начала исследования, и 15 детей такого же возраста без сотрясения мозга. Они проверяли память участников, их внимание, способность к контролю импульсов, а также анализировали электрические сигналы головного мозга во время выполнения детьми определенных заданий. Дети с сотрясением мозга в анамнезе показали худшие результаты при проверке оперативной памяти, внимания, способности к контролю импульсов по сравнению с детьми из контрольной группы. Различия в показателях эффективности также отражались на сигналах головного мозга. Чем в более раннем возрасте случались травмы, тем более выраженными были нарушения. «Полученные результаты являются первым важным шагом в понимании устойчивых изменений мозговой деятельности и познавательных способностей, развивающихся после сотрясения мозга в детстве», — пояснил автор исследования Чарльз Хиллман.



9 февраля 2016

Главное медицинское управление УДП РФ
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ

Научно-практическая конференция

Респираторные инфекции и бронхолегочные осложнения. Современная диагностика, лечение и профилактика.

Председатели конференции

Чучалин Александр Григорьевич – академик РАН, Председатель Правления МОО "Российское Респираторное Общество", главный внештатный терапевт-пульмонолог Министерства Здравоохранения РФ, директор ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, главный пульмонолог ГМУ УДП РФ.

Девяткин Андрей Викторович – профессор, доктор медицинских наук, заведующий инфекционными корпусами ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ, профессор кафедры семейной медицины ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДП РФ.

Место проведения

г. Москва, ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28.
(вход через проходную с Калюшина пер., д.3, стр.2).
Проезд до ст. метро Смоленская, Арбатская, Кропоткинская.

Начало регистрации и работа выставки с 09.00.

Начало научной программы конференции в 10.00.



Регистрация и подробная информация

на сайте www.eecmedical.ru, по эл. почте: info@eecmedical.ru,
или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

EEC Medical
Educational Event Coordinator

ВОЗ СЧИТАЕТ, ЧТО В МИРЕ СЛИШКОМ МНОГО ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Комиссия по ликвидации детского ожирения представила данные о распространенности детского ожирения, а также дала ряд рекомендаций по снижению темпов его распространения. Согласно отчету ЕСНО, на планете больше 41 млн таких детей, причем большинство из них проживает в странах с низким и средним уровнем дохода.

В 1990 г. избыточный вес имели 4,8% детей до пяти лет. К 2014 г. слишком полных детей стало 6,1%. В количественном выражении число детей с лишним весом выросло с 31 до 41 млн. В странах с доходами ниже среднего число детей, страдающих избыточным весом, увеличилось более чем в два раза – с 7,5 до 15,5 млн. В 2014 г. почти половина (48%) детей до пяти лет с лишним весом или ожирением проживала в Азии, одна четверть от общего числа – в Африке.

По данным отчета, множество детей растут в условиях, стимулирующих набор избыточного веса и ожирение. На вес детей влияют глобализация и урбанизация, нездоровая среда.

ЕСНО рекомендует государствам пропагандировать здоровое питание. При этом правительствам следует всячески ограничивать потребление детьми и подростками вредной еды и напитков с повышенным содержанием сахара. Как считает комиссия, эффективной мерой может быть введение налога на сладкие напитки. Комиссия также советует правительствам стран ВОЗ пропагандировать физическую активность и следить за состоянием здоровья беременных, чтобы ребенок не родился с избыточным весом.



АКТИВНЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ В ДЕТСТВЕ ПОМОГАЕТ СФОРМИРОВАТЬ ПРАВИЛЬНУЮ МИКРОБИОТУ

Физические упражнения способствуют формированию нормальной микрофлоры в кишечнике в раннем детском возрасте, что благотворно влияет на развитие мозга и становление здорового метаболизма.

Бактерии заселяют тело человека, в том числе и кишечник. Это происходит вскоре после рождения, и имеет большое влияние на формирование иммунитета и функций нервной системы. Микрофлора приносит с собой около 5 млн новых генов, и ее влияние на человеческую физиологию сложно переоценить. Видовой состав микрофлоры меняется с течением жизни человека, на него влияют диета, окружающая среда, режим сна и бодрствования, активный (или малоактивный) образ жизни. Особенно изменчив микробиотический состав на ранних этапах жизни, в детстве.

Эксперимент на крысах, проведенный исследователями из Университета Колорадо в Боулдере, показал, что у молодых крыс, которые вели активный образ жизни, формировалась более здоровая кишечная микрофлора, увеличивалось количество бактерий-пробиотиков в сравнении с молодыми крысами, ведущими малоподвижный образ жизни, а также со взрослыми животными, живущими активно. Авторы пока не могут назвать возраст, в котором микрофлора наиболее чувствительна к физическим упражнениям, но, по предварительным данным, чем раньше, тем благотворнее влияние физической активности.



Хилак форте



Хилак форте устраняет дисбактериоз, диарею и вздутие¹

Способствует восстановлению 500 видов² собственных бактерий кишечника

Знаете ли вы?



«Хилак форте» успешно используют для лечения дисбактериоза, диареи, вздутия и запора более 50 лет.³



«Хилак форте» сохраняет эффективность даже при одновременном приеме с антибиотиками.²



«Хилак форте» содержит активные метаболиты бактерий, на выработку которых у высушенных пробиотиков уходит более 8 часов.⁴



«Хилак форте» можно давать детям с первых дней жизни. Его добавляют в воду, сок и компот.¹

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Хилак форте. ² Шербаков П. Л., РМЖ, Детская гастроэнтерология и нутрициология — 2003, том 11 — №3, 2003, с. 103–112. ³ Зарегистрирован в РФ более 20 лет. ⁴ Аджигайтканова С.К. // Болезни органов пищеварения. Приложение РМЖ — 2007. №2. С. 73–76. Хилак форте. Регулятор равновесия кишечной микрофлоры. За дополнительной информацией обращаться: общество с ограниченной ответственностью «Тева», Россия, 115054, Москва, ул. Валовая, 35, 6Ц WallStreet. Тел. +7 (495) 644-22-34, факс +7 (495) 644-22-35. E-mail: info@teva.ru. Реклама. Не для демонстрации посетителям аптек.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

ПРОБЛЕМЫ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

КАК ПОВЫСИТЬ ЛАКТАЦИЮ? (ОБМЕН ОПЫТОМ)

В статье анализируются проблемы, возникающие при грудном вскармливании, и возможные пути их преодоления.

Ключевые слова:

*грудное вскармливание
грудные дети
гиполактация*

Грудное вскармливание является абсолютным приоритетом питания на первом году жизни. Эффективность влияния грудного вскармливания на рост и развитие ребенка описана в статьях и руководствах зарубежных авторов и наших соотечественников [1–6]. Однако педиатры, которые имеют непосредственное взаимодействие с молодыми родителями и выступают за несомненную поддержку грудного вскармливания, уверенные в его необходимости, все же нередко «заходят в тупик», пытаясь понять, почему ребенок беспокойно реагирует на грудное вскармливание? Почему ребенок начинает плакать около груди, часто отрываться и беспокоится у соска? Почему у ребенка относительно короткие периоды сна, сон – поверхностный и чуткий? Почему возникают «кишечные колики» как и при искусственном вскармливании? Что можно и нельзя употреблять в пищу маме? Как понять, достаточно ли молока в такой ситуации и т. д. Вопросов огромное множество.

КАК ПОДДЕРЖАТЬ АДЕКВАТНУЮ ЛАКТАЦИЮ?

Грудное вскармливание – процесс последовательный и непрерывный. Залог успеха – соблюдение техники прикладывания младенца к груди и психологическая подготовка матери. Несоблюдение данных условий приводит к дисгармонии между матерью и ребенком, что способствует снижению лактации и преждевременному завершению грудного вскармливания в первые месяцы жизни ребенка.

Первый тревожный фактор, нередко поддерживаемый неонатологами и акушерами, – мысль о гиполактации.

Гиполактация – пониженная секреторная способность молочной железы. Однако истинная гиполактация встречается крайне редко и, по данным мировой статистики, составляет не более 1% [1–3]. Чаще всего речь идет о вторичной гиполактации, связанной с «внешними факторами», например медикаментозным влиянием:

■ подавление синтеза пролактина на фоне стимуляции окситоцином в родах,

■ влияние наркотических средств при операции кесарева сечения (необходимо отметить, что в современной практике акушерства отмечается стремление к минимизации использования данных средств).

Также к гиполактации приводит неправильное прикладывание и опорожнение груди, отсутствие психологической мотивации к грудному вскармливанию [3, 4]. Однако, даже если матери кажется, что «у нее нет молока», целесообразно убедить ее чаще прикладывать ребенка к груди, т. к. еще одной из причин, нарушающих физиологию грудного вскармливания, является позднее начало кормления новорожденного грудью.

Практика «раздельного пребывания» в родильных домах, кормления ребенка по часам с 3 или 3,5-часовым перерывом нередко приводит к несовпадению максимума пищевого рефлекса и выработки ферментов у ребенка с диктуемым временем кормления. Это приводит к тому, что детей вынуждены «докармливать» смесями или «допаивать» в детских палатах чаще всего из рожка, а к моменту кормления они не могут полноценно сосать грудь. Таким образом, формируется вторичная гиполактация, отказ от груди, большая потеря массы тела ребенка, вплоть до необходимости использования методов интенсивной инфузионной терапии для коррекции, и т. д.

Практика «раздельного пребывания» в родильных домах, кормления ребенка по часам с 3 или 3,5-часовым перерывом нередко приводит к несовпадению максимума пищевого рефлекса и выработки ферментов у ребенка с диктуемым временем кормления

Таким образом, консультирование неонатологами и особенно детскими сестрами в первые дни жизни ребенка и поддержка в эти дни молодой матери является одной из главных задач неонатальной службы физиологического родильного дома и одним из главных залогов пролонгированного грудного вскармливания. Кроме того, правильное прикладывание к груди определит отсутствие трещин сосков и болевого синдрома, который также уменьшает продукцию молока и затрудняет процесс сосания [6].

Гиполактация – это вторичное снижение лактации после периода нормальной лактации. Коррекцией этого состояния является частое прикладывание ребенка к

грудю, пусть через каждый час, и это может привести к восстановлению лактации. Гиполактационные кризы могут возникать через месяц после родов ежемесячно, совпадая по времени с фактическим или предполагаемым менструальным циклом. Гиполактационные кризы возникают при повышенных нагрузках, излишней потливости, стрессе.

Гиполактационные кризы – явление физиологическое и функциональное, отражающее в какой-то мере адаптацию организма матери после родов. Задачей медицинского работника является разъяснение матери возможности появления подобных эпизодов и обучение ее, как действовать в подобных ситуациях. К сожалению, нередко сами врачи очень легко ставят диагноз «гиполактации» и советуют докармливать ребенка смесями. Такая практика очень быстро приводит к закреплению гиполактации и вынужденному переводу ребенка на искусственное питание.

Гиполактационные кризы могут возникать через месяц после родов ежемесячно, совпадая по времени с фактическим или предполагаемым менструальным циклом. Гиполактационные кризы возникают при повышенных нагрузках, излишней потливости, стрессе

Возможность гиполактационных кризов определяется «периодами становления грудного вскармливания», которые включают в себя:

Подготовительный – формирование психологической установки будущей матери на кормление грудью.

Период взаимоиндукции – время от первого прикладывания к груди после родов до значимой секреции или «прилива» молока на 3–5-й день.

Адаптационный период – от нерегулярного режима до формирования устойчивого ритма голода и насыщения.

Основной период – кормление с постоянными или возрастающими интервалами. Устойчивая прибавка массы тела ребенка.

Наиболее сложным для становления грудного вскармливания и его пролонгации является адаптационный период, который длится 1–2 мес. У ребенка в это время неустойчивый ритм голода и насыщения, а у женщины – неустойчивый ритм притока молока. Именно поэтому в этот период рекомендуется т. н. кормление по требованию. Это вовсе не беспорядочное, хаотичное кормление, которое, по мнению ряда педиатров, нарушает ритмику пищеварения. Напротив, мать как бы подчиняется формированию индивидуальной ритмики ребенка, и они вместе создают режим вскармливания, который может иметь неравные промежутки в течение дня. Наиболее проблематичным и требующим психологической установки у семьи является ночное кормление и отказ от идеи обязательного ночного перерыва для предоставления «отдыха» желудочно-кишечному тракту. Биологические часы, продолжительность сна и бодрствования ребенок формирует сам, постепенно и в соответствии с естественными

Реклама



МОЛОКА ХВАТИТ ВСЕМ!



Не содержит сахара

Изготовлено в условиях фармацевтического производства

Лактафитол®

Фиточай при недостатке грудного молока

- Способствует увеличению объема грудного молока до 45%.
- Увеличивает продолжительность естественного вскармливания.
- Уменьшает вздутие живота и улучшает аппетит малыша.
- Не влияет на вкус молока.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

Эксклюзивный дистрибьютор: АО «Европлант», ОГРН RU 77 99 88 003 Е 012301 12 14 от 17.12.2014 г.
Изготовитель: АО «Красногорсклекарств», 143444, Московская обл., г. Красногорск, мкр. Опалиха, ул. Мира, 25

БАД. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ С ВРАЧОМ

потребностями. В первый месяц жизни для ребенка не существует различий между днем и ночью, соответственно, и режим питания может не отличаться, но в дальнейшем понятие «ночной сон» начинает превалировать над дневным, особенно при правильном формировании «рефлекса ночи» (купание в одно и то же время, единообразные действия, совершаемые при укладывании ребенка на ночной сон). Если молодая мать со стоном спрашивает через 2–3 мес., как долго ребенок будет кушать ночью, что она совсем не высыпается и т. д., то можно сказать, что такая женщина совершенно не готова психологически к процессу грудного вскармливания. Ведь ночные кормления в норме могут сохраняться в течение 2 лет.

Кормящая мать должна правильно и полноценно питаться. Хотя риск развития аллергии на различные продукты у ребенка существует, однако значимость его в последние годы представляется значительно преувеличенной.

В практике приходится многократно встречаться с ситуациями резкого ограничения питания кормящей матери. Так, любые изменения на коже ребенка, которые могут быть вовсе и не проявлением аллергии, заставляют врачей исключать большой спектр продуктов. Вместе с тем молоко матери является «комплементарным ребенку», и истинная аллергическая реакция крайне редка, даже на такие продукты «высокого риска», как шоколад, цитрусовые, кофе и т. д.

Однако только полноценное питание и оптимальный питьевой режим могут помочь в сохранении лактации и относительно безболезненном для ребенка завершении гиполактационного криза.

Особенностью применения трав является накопительный эффект, поэтому ждать притока молока следует через несколько дней регулярного приема

Кроме того, существуют специальные средства – чаи и травяные сборы, которые могут активизировать лактацию. Примером такого средства является фиточай Лактафитол®. В его состав входит сбалансированный набор трав, которые исторически народным опытом зарекомендовали свои свойства. Так, плоды фенхеля обыкновенного (укропа аптечного) и плоды аниса, плоды тмина обыкновенного и листья крапивы двудомной издавна применялись как молокогонные средства и средства для улучшения работы органов пищеварения, обладая ветрогонным свойством. Способ применения данного травяного сбора стандартный – 1–2 фильтр-пакета залить стаканом кипятка (200 мл), накрыть и настоять 15 мин, принимать по 1/2 стакана 2 раза в день во время еды. Продолжительность приема – 2–4 нед.

При использовании молокогонных чаев необходимо помнить две основные вещи: у матери не должно быть непереносимости ни к одному компоненту сбора. Это требует внимательного прочтения состава и анализа, при-

нимался ли когда-нибудь каждый из компонентов сбора, возникала ли необычная реакция.

Кроме того, в послеродовом периоде иммунная и эндокринная системы женщины очень изменяются, и даже если ранее никаких реакций на компоненты состава сбора не было и женщина, в принципе, нередко принимала аналогичные сборы при недомогании, то сейчас, в период лактации, ответная реакция организма может быть патологической, поэтому первый прием лучше сделать в утренние часы и внимательно проанализировать собственное состояние и состояние малыша.

При использовании молокогонных чаев необходимо помнить две основные вещи: у матери не должно быть непереносимости ни к одному компоненту сбора

Особенностью применения трав является накопительный эффект, поэтому ждать притока молока следует через несколько дней регулярного приема.

Если острой реакции на травяной состав нет, то такие чаи являются, безусловно, полезным и безопасным средством поддержания лактации, коррекции гиполактационных кризов, нормализации функции желудочно-кишечного тракта у малыша и в конечном итоге общего улучшения самочувствия и настроения у кормящей матери.

Таким образом, казалось бы, абсолютно естественное состояние лактации и абсолютно естественное вскармливание, которое позволило сохранить и развить человечество, имеет множество нюансов и проблем, о которых необходимо знать педиатру. Это позволит учесть, с одной стороны, особенности послеродовой тревожности в состоянии женщины и, с другой стороны, «интересы» ребенка в стремлении к максимально физиологической адаптации во внеутробной жизни, пройти сложный период первых месяцев, помочь в поддержке грудного вскармливания и сохранить его на весь первый год жизни.



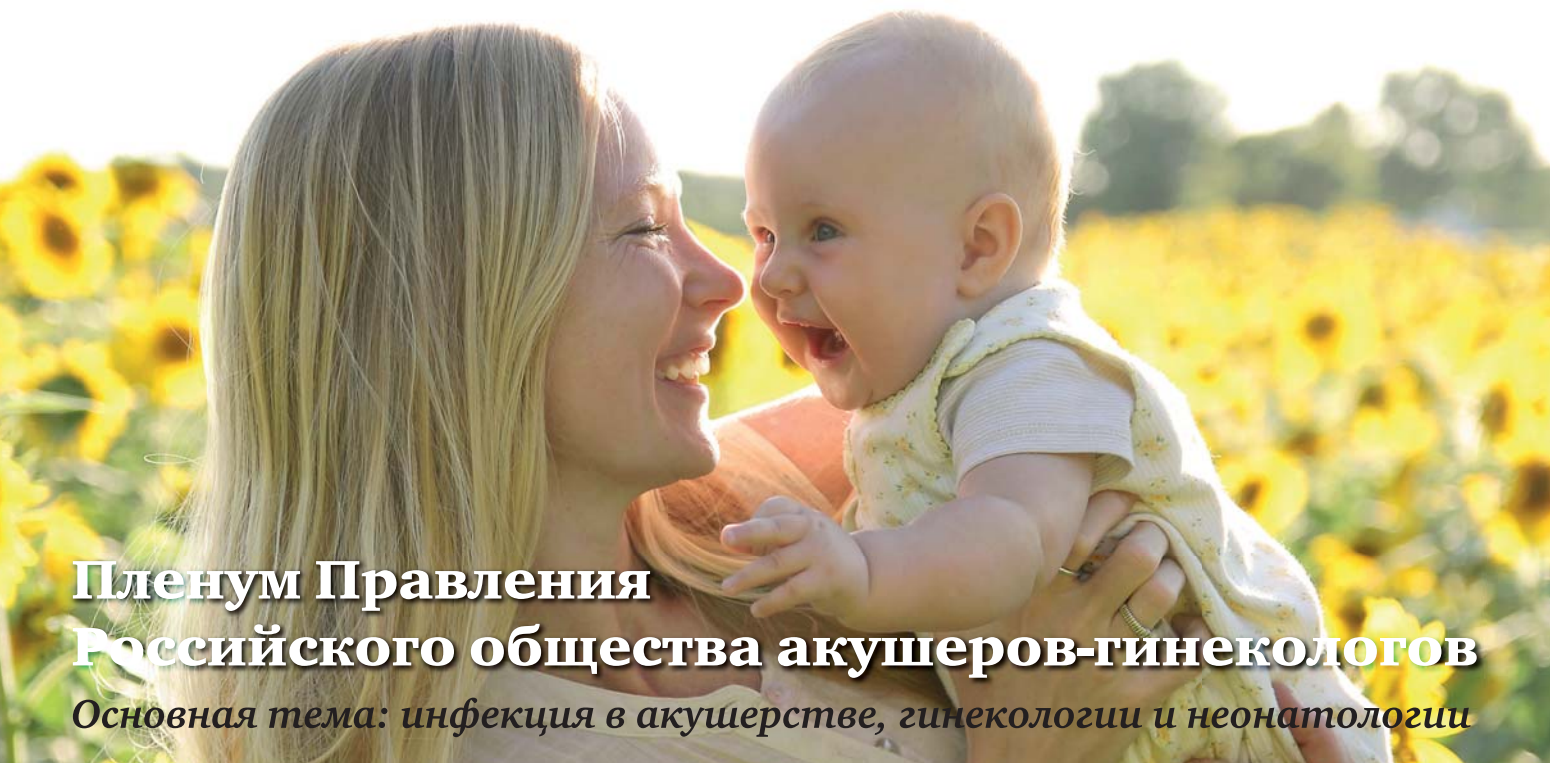
ЛИТЕРАТУРА

1. Кормление детей первого года жизни. Физиологические основы. Бюллетень ВОЗ. Под ред. Джеймса Акре. Женева, 2002.
2. Кормление и питание грудных детей и детей раннего возраста. Методические рекомендации для Европейского региона ВОЗ с особым акцентом на республики бывшего Советского Союза. Юнисеф-ВОЗ. Копенгаген.
3. Грудное вскармливание и психологическое единство «мать-дитя». Е.М. Фатеева, Ж.В. Цареградская. М., 2000. 183с.
4. Помощь матерям в кормлении грудью/ Ф.Сэвидж Кинг. 1995. 172 с.
5. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. 2011.
6. Сестринский уход за новорожденным в амбулаторно-поликлинических условиях. Под ред. Д.И. Зелинской. М., 2010. 165 с.



IX РЕГИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ **Мать и Дитя**

СОЧИ
Pullman Конференц-центр
28–30 июня, 2016



Пленум Правления Российского общества акушеров-гинекологов

Основная тема: инфекция в акушерстве, гинекологии и неонатологии

Основные научные направления, планируемые для рассмотрения на Форуме:

- Демография и репродуктивное здоровье женщин: проблемы и перспективы.
- Модернизация здравоохранения. Основные направления работы по снижению материнской и младенческой заболеваемости и смертности.
- Новые возможности диагностики и лечения в акушерстве, гинекологии, неонатологии с позиций молекулярной и клеточной биологии.
- Неотложные состояния в акушерстве: стратегия и тактика в современных условиях.
- Инфекция и репродукция.
- Невынашивание беременности и преждевременные роды: комплексный подход к решению проблемы.
- Преэклампсия как важнейшая мультидисциплинарная проблема.
- Оперативная гинекология: новые технологии диагностики и лечения доброкачественных опухолей органов репродуктивной системы.
- Гинекологическая эндокринология: дискуссионные вопросы.
- Бесплодие в браке: новые достижения вспомогательных репродуктивных технологий.
- Клинический аудит в неонатологии.
- Дискуссионные вопросы энтерального и парентерального питания новорожденных.
- Инфекционно-воспалительные заболевания у новорожденных.
- Интенсивная терапия у новорожденных. Что нового?

**Заявки на доклады
принимаются
до 1 апреля**

На Форуме будет представлена выставочная экспозиция, где можно будет ознакомиться с современными медицинскими препаратами и оборудованием для акушерско-гинекологических учреждений.

Организаторы:

- ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Министерство здравоохранения Краснодарского края
- ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»



Тел./факс: +7 (495) 721-88-66, e-mail: expo@mediexpo.ru

Более подробная информация на сайтах: mother-child.ru, ncagip.ru и mediexpo.ru

О.А. ГРОМОВА¹, д.м.н., профессор, И.Ю. ТОРШИН², к.ф.-м.н., В.Б. СПИРИЧЕВ³, д.б.н., профессор

¹ Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России

² Московский физико-технический институт (государственный университет)

³ Научно-исследовательский институт питания, Москва

ПОЛНОГЕНОМНЫЙ АНАЛИЗ САЙТОВ СВЯЗЫВАНИЯ РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D

УКАЗЫВАЕТ НА ШИРОКИЙ СПЕКТР ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРИМЕНЕНИЙ ВИТАМИНА D В ТЕРАПИИ

В настоящей работе представлены результаты полногеномного биоинформационного анализа взаимодействий рецептора витамина D с ДНК генома человека. Методами системно-биологического анализа проведен анализ биологических ролей белков, которые специфически ассоциированы с воздействием рецептора VDR. Систематизация биологических ролей витамина D указывает на широкие и ранее не изученные перспективы педиатрических применений препаратов витамина D для профилактики и терапии широкого круга заболеваний с периода внутриутробного развития и раннего детства.

Ключевые слова:

геномные эффекты витамина D

эпигенетика

дети

профилактика дефицита витамина D

ВВЕДЕНИЕ

Взгляд на витамин D как специфическое средство только для улучшения кальциевого обмена и профилактики рахита у детей давно ушел в прошлое. Воздействие витамина D не ограничивается регуляцией гомеостаза кальция и фосфора и также связано с комплексом иммуномодулирующих, нейропротекторных, противоопухолевых свойств, поддержанием баланса между жировой и мышечной тканями и др. Биологические роли витамина D постоянно уточняются.

Эффекты витамина D осуществляются посредством геномных и негеномных механизмов. Геномные механизмы опосредованы взаимодействиями рецептора витамина D (VDR) с геномной ДНК. Комплексного анализа всех возможных геномных эффектов витамина D до сих пор не проведено. Поэтому исследования воздействий рецепторов VDR с геномной ДНК (полногеномные анализы) имеют важное значение для комплексной оценки физиологического воздействия витамина D на здоровье человека.

Активация рецепторов VDR – наиважнейший способ реализации биологических эффектов витамина D. Наиболее биологически активным витамином D, активирующим рецепторы VDR, является кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D или «1,25(OH)2D»). Кальцитриол синтезируется из попадающего в организм холекальциферола (который правильней было бы называть *провитамин* D). Основные

процессы биотрансформации витамина D происходят в коже, печени и почках. В коже под действием ультрафиолетового облучения образуется витамин D3. В печени витамин D3, гидроксилируясь, превращается в 25-оксихолекальциферол (25-OH-D3) при посредстве 25-гидроксилазы. В почках при их нормальном функционировании 25-OH-D3 трансформируется в 1,25-диоксихолекальциферол (1,25-(OH)2D3), наиболее активную форму витамина. Эта активная форма витамина переносится в кровяном русле витамин-D-связывающим белком (VDBP, *рис. 1*).

Рецептор витамина D, подобно стероидным и многим другим гормональным рецепторам, является фактором транскрипции, который регулирует экспрессию нескольких тысяч генов в геноме человека. Молекула рецептора включает витамин-связывающий и ДНК-связывающий домены (*рис. 2*). Специфические для VDR особенности структуры ДНК-связывающего домена VDR и определяют возможность взаимодействия VDR с ДНК. В настоящей работе представлены результаты полногеномного биоинформационного анализа взаимодействий рецептора витамина D с ДНК генома человека. Методами системно-биологического анализа проведен анализ биологических ролей белков, которые специфически ассоциированы с воздействием рецептора VDR.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Полногеномное сканирование взаимодействий рецептора VDR с геномной ДНК. Для установления достоверных сайтов связывания рецепторов витамина D (VDR) в геноме человека в настоящей работе был проведен систематический анализ данных полногеномных исследований VDR, имеющихся в общем доступе в базе данных GEO (www.ncbi.nlm.nih.gov/geo). Эти сведения были получены с использованием технологии полногеномных иссле-

дований, известной как ChIP-seq (chromatin immunoprecipitation sequencing) – секвенирование посредством иммунопреципитации хроматина [1].

Технология ChIP-seq осуществляется следующим образом. К выделенной ДНК генома человека добавляется рецептор VDR, и производится обратимая фиксация комплексов ДНК-VDR (например, посредством полимеризации формальдегида), так чтобы комплексы ДНК-VDR не разрушались при последующей термической и прочей обработке. Затем проводится ультразвуковая обработка фиксированных комплексов ДНК-VDR, при которой вся геномная ДНК распадается на фрагменты длиной 300–500 нуклеотидов. Вследствие предварительно проведенной фиксации связанные с белком VDR участки ДНК не фрагментируются.

Затем участки ДНК, связанные с VDR-рецепторами, выделяются с использованием высокоточных антител к белку VDR. Выделенная ДНК отделяется от антител и от VDR рецептора путем обращения фиксации комплексов

ДНК-VDR, экстракции ДНК и осаждения ДНК этанолом. Выделенные таким образом участки ДНК, которые взаимодействовали с молекулой рецептора VDR, подвергаются амплификации (т. е. увеличению количества копий ДНК) посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР). Потом проводится широкомасштабное секвенирование всех выделенных участков VDR-связывающей ДНК с использованием ДНК-микрочипов на Genome Analyzer II (Illumina) и устанавливается расположение секвенированных участков ДНК в геноме человека (версия генома человека «NCBI 36.3» или «hg18»).

В настоящей работе был выполнен анализ пяти выборок полногеномных экспериментов ChIP-seq, в которых проводился анализ взаимодействий VDR на лимфобластоидных клетках [2], моноцит-подобных клетках [3], клеток линий LS180 и LX2 звездчатых клетках [4]. Основной массив данных составили 8 полногеномных экспериментов (файлы GSM558630...GSM558637 в базе данных GEO), проведенных в работе [2].

На основе данных ChIP-seq из цитируемых выше полногеномных экспериментов и специально разработанного нами программного обеспечения были установлены расположения пиков связывания молекулы рецептора VDR на геномной ДНК. Расположение пиков устанавливалось посредством Фурье-фильтрации с параметром сглаживания, равным длине последовательности, считываемой каждой позицией ДНК-микрочипа (35 нуклеотидов). Далее была проведена комплексная функциональная характеристика установленных сайтов связывания VDR в геноме человека с использованием данных о близлежащих генах методами системно-биологического анализа.

Методы системно-биологического анализа. Списки генов, полученные в результате полногеномного сканирования сайтов связывания VDR, анализировались посредством разработанного нами метода функционального связывания [5] с использованием функциональных категорий стандартной аннотации генома человека. Метод анализа функциональных взаимосвязей – одна из информационных технологий современной биоинформатики. Данный метод основан на системном рассмотрении органов, тканей, клеток и их мельчайших компонентов – белков, ДНК, метаболитов (в т. ч. витаминов и других микронутриентов) в рамках фундаментальных основ молекулярной биологии и биохимии. Так, на основе информации

Рисунок 1. Гомеостаз витамина D

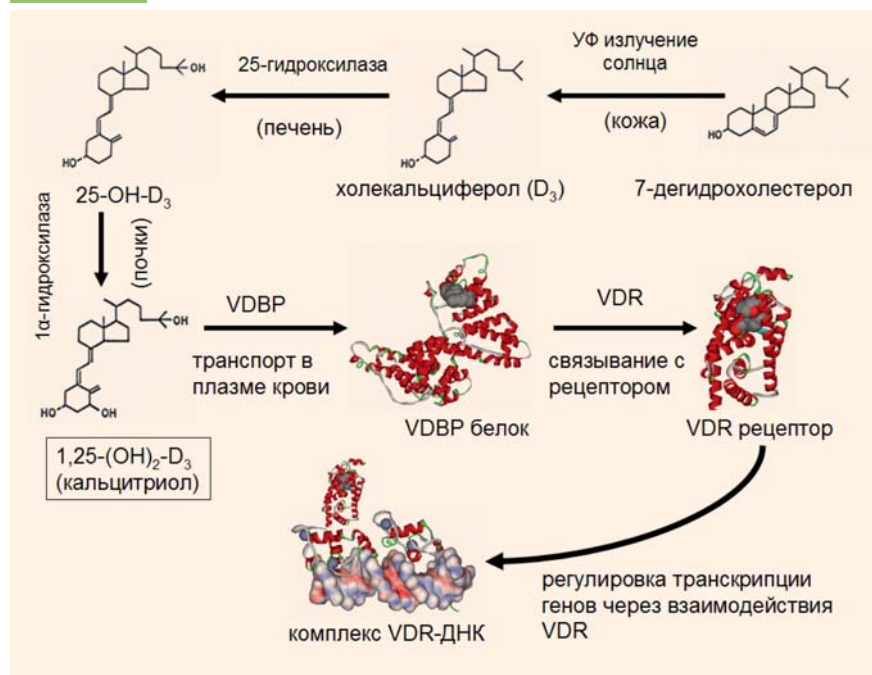
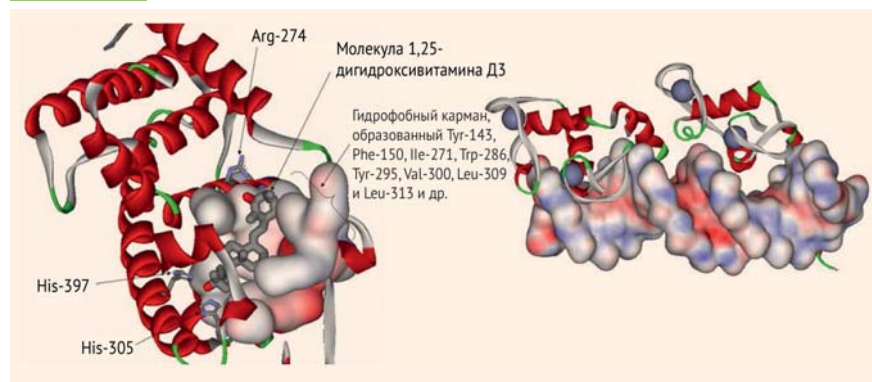


Рисунок 2. Пространственная структура рецептора витамина D (VDR)



определенной геномной ДНК синтезируется соответствующий белок, выполняющий строго очерченный круг специфических функций. Как мутации гена, так и дефициты кофакторов белка (ионов металлов – кальция, магния, цинка, витаминов группы В и др.) будут приводить к падению активности тех или иных белков и проявлению той или иной специфической клинической симптоматики (рис. 3).

Метод анализа функциональных взаимосвязей, соединяя данные различных уровней (данные о моногенных заболеваниях, биохимические данные о кофакторах белков, данные о клеточных ролях белков, симптоматике и критериях диагностики заболеваний и т. д.), позволяет систематически рассмотреть все возможные области воздействия VDR-рецепторов. В целом при использовании метода анализа функциональных взаимосвязей в соответствии с рисунком 3 для каждого белка протеома человека составляется последовательная цепь описаний:

- аминокислотная последовательность белка,
- список биохимически необходимых эссенциальных кофакторов белка (в т. ч. с указанием потребности ионов кальция для активности рассматриваемого белка),
- список моногенных заболеваний, связанных с полной или частичной потерей активности этого белка,
- список клеточных функций белка (по БД Gene Ontology, GO и др.),
- список отдельных симптомов заболеваний, список диагнозов по МКБ-10 и другая информация из баз данных.

Далее в этой базе данных выделяются гены, полученные в результате полногеномного сканирования сайтов связывания VDR, и проводятся последующие анализы их функций на основании статистических критериев. Для статистической обработки результатов исследования использовались методы математической статистики, включающие расчет числовых характеристик случайных величин, проверки статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев,

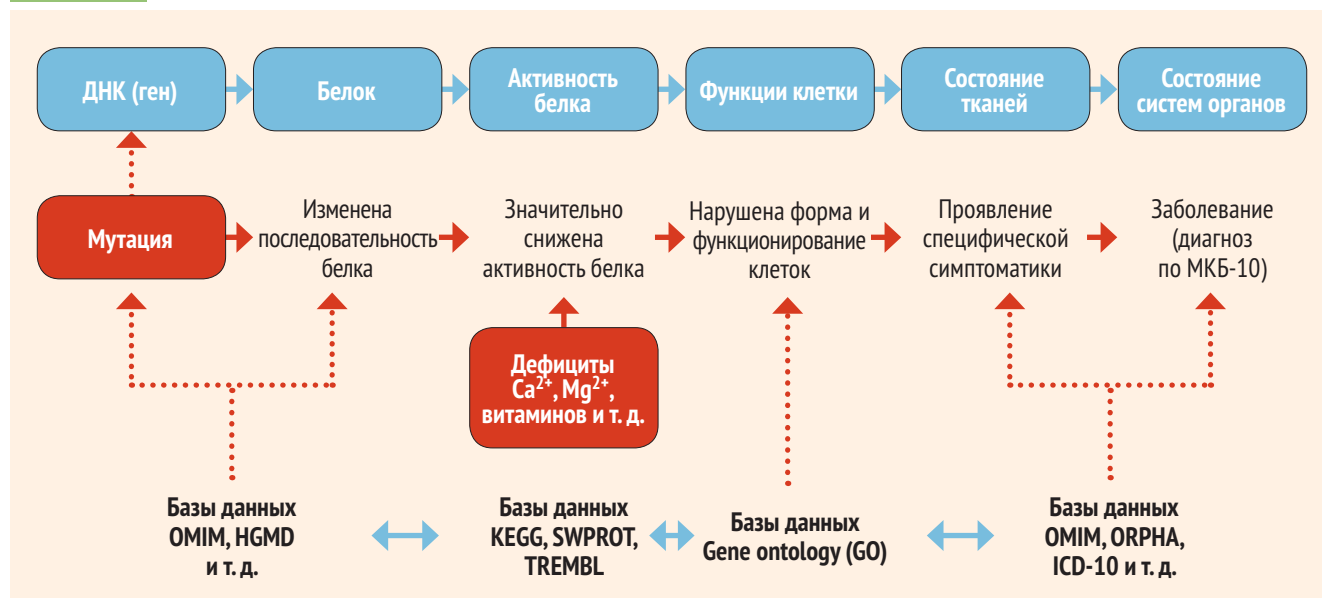
корреляционного и дисперсионного анализа. Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводилось с помощью критерия χ -квадрат, Т-критерия Вилкоксона – Манна – Уитни и теста Стьюдента. Для статистической обработки материала использовались электронные таблицы Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного биоинформационного анализа было установлено расположение 25 343 сайтов связывания молекулы рецептора VDR в геноме человека. Из этого числа взаимодействий «VDR-геном» 6 925 сайтов связывания VDR были расположены вблизи того или иного гена (т. е. на расстоянии менее 1 000 нуклеотидных остатков от начала кодирующей области гена). Эти сайты связывания рецептора VDR были расположены вблизи 2 727 генов, из которых 2 441 ген был аннотирован (т. е. были известны биологические роли гена и соответствующего этому гену белка). Среднее расстояние сайта связывания VDR от начала кодирующей области гена (первый кодон белка) составило 532 ± 424 нуклеотида. Таким образом, значительное количество установленных сайтов связывания VDR располагаются в пределах известных промоторов генов (менее 1 000 нуклеотидов от точки начала транскрипции) и, следовательно, будут оказывать воздействие на процесс инициации генной экспрессии при взаимодействии с рецептором VDR.

Анализ внутриклеточной «адресации» белков, экспрессия генов которых регулируется рецептором VDR, показал, что *витамин D преимущественно стимулирует экспрессию внутриядерных белков*, т. е. белков, которые, как правило, взаимодействуют с геномной ДНК и участвуют в поддержании стабильности генома, инициации генной экспрессии и синтеза белка (рис. 4). Иначе говоря, *витамин D – один из ключевых факторов поддержания*

Рисунок 3. Основы системно-биологического подхода к анализу эффектов воздействия рецептора VDR



стабильности генома, так что при дефиците витамина D будет нарушаться экспрессия *всех* генов человека. Воздействие VDR на экспрессию белков митохондрий указывает на важность витамина D для *энергетического метаболизма клетки*, а воздействие VDR на экспрессию белков внеклеточной матрицы – на важность взаимосвязи витамина D с *метаболизмом соединительной ткани*.

Частотный анализ ключевых слов в описаниях генов, экспрессия которых регулируется рецептором VDR, показал, что с воздействием рецептора VDR на экспрессию генома человека специфически ассоциированы прежде всего белки 6 известных групп (табл. 1):

- белки типа «цинковый палец» (вовлечены в процессы генной экспрессии),
- митохондриальные белки,
- НАД дегидрогеназы (окислительно-восстановительные процессы),
- убиквитин-регулируемые белки (необходимы для контролируемой деградации отработанных белков на специальном клеточном механизме – протеасоме),
- интерлейкины (регулируют иммунитет и процессы воспаления),
- белки гомеостаза кальция.

Таблица 1. Группы конкретных белков, специфически ассоциированные с регуляцией экспрессии генов посредством рецептора VDR

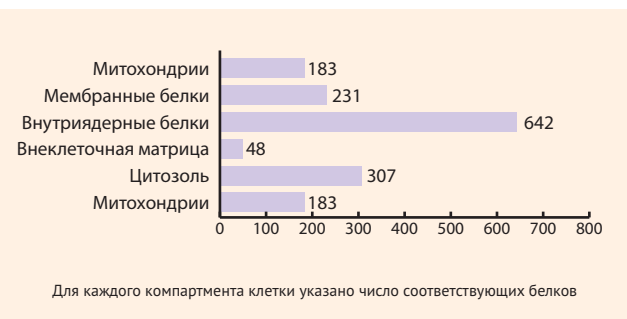
Группа белков	v_1	v_0	О.Ш.	$P(\chi^2)$
Белки «цинковый палец»	0,054	0,032	1,67	10^{-38}
Митохондриальные белки	0,027	0,014	1,94	$2 \cdot 10^{-22}$
НАД дегидрогеназы	0,016	0,011	1,46	$2 \cdot 10^{-7}$
Убиквитин (протеасомная деградация)	0,011	0,008	1,47	$2 \cdot 10^{-5}$
Интерлейкины	0,004	0,003	1,45	0,044
Гомеостаз кальция	0,013	0,004	3,14	$2 \cdot 10^{-21}$

v_1 – частота встречаемости в выборке VDR-регулируемых белков, v_0 – общая частота встречаемости в геноме, О.Ш. – отношение шансов (v_1/v_0), $P(\chi^2)$ – достоверность ассоциации.

Упомянутая выше «специфичность» ассоциации этих белков с рецептором VDR подразумевает, что изменение уровней экспрессии этих белков является одним из *специфических эффектов воздействия именно витамина D*. Заметим, что белки, вовлеченные в гомеостаз кальция (с которым, как правило, ассоциируются эффекты витамина D), гораздо малочисленнее, чем белки митохондрий и белки типа «цинковый палец» (рис. 5).

Анализ показал, что молекула рецептора витамина D взаимодействует с ДНК 2 727 генов человека. Среди этих генов всего лишь 36 генов кодируют белки гомеостаза кальция. В таблице 2 приведены 15 из 36 кальций-зависимых белков, для которых были установлены соответствующие физиологические эффекты – регуляция артериального давления, эффектов инсулина и метаболизма

Рисунок 4. Внутриклеточная принадлежность белков, экспрессия генов которых регулируется рецептором VDR



соединительной ткани. Приведенные в таблице 2 данные показывают, что осуществление этих биологических эффектов витамина D зависит от наличия достаточных уровней кальция, т. к. перечисленные белки могут осуществлять свои биологические функции только в присутствии ионов кальция.

Посредством системно-биологического анализа были установлены и рубрицированы биологические роли белков, которые специфически ассоциированы с воздействием рецептора VDR (табл. 3, рис. 6). Установленные биологические роли могут быть сгруппированы под следующими рубриками:

- 1) **активация экспрессии генов и поддержание стабильности генома** (регуляция транскрипции генов, цикл деления клетки, ремонт ДНК, реструктурирование хромосомы, эпигенетическое ацетилирование гистонов),
- 2) **синтез белка** (связывание полиаденин-РНК, синтез белка, сплайсинг РНК, рибосомальный белок),
- 3) **деградация белка** (убиквитирование белков для деградации на протеасоме, белок протеасомы),
- 4) **поддержка иммунитета** (антивирусный иммунитет, активация синтеза интерферона I),
- 5) **регулировка эмбриогенеза** (активация сигнального каскада Wnt, дыхательная «цепь переноса электрона», регулирование транспорта глюкозы).

Заметим, что показатели статистической достоверности, приведенные в таблице 3, позволяют утверждать, что совокупность вышеперечисленных биологических ролей (рис. 6) специфична для воздействий именно витамина D, а не какого-либо произвольно взятого микронутриента.

Помимо рассмотренных выше белков, специфически регулируемых именно рецептором VDR, рецептор вита-

Рисунок 5. Группы белков, специфически регулируемых рецептором VDR

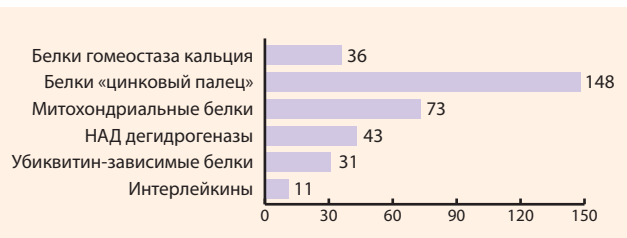
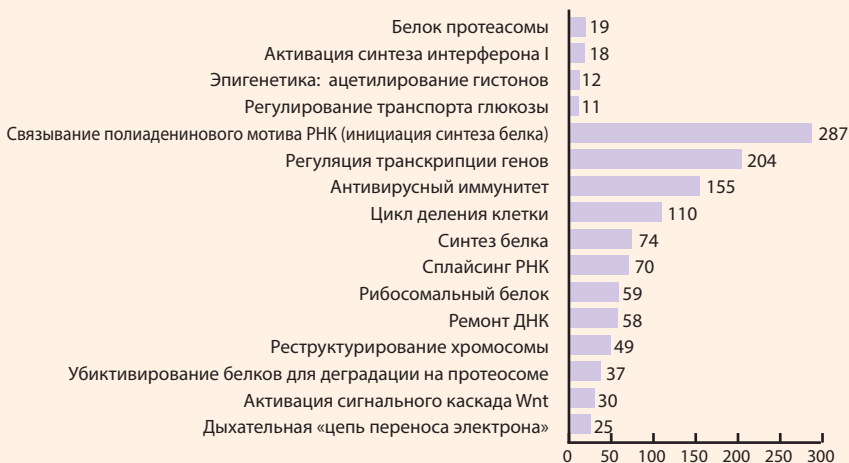


Рисунок 6. Биологические роли белков, специфически регулируемых рецептором VDR



мина D также оказывает воздействие и на другие белки (рис. 7). Хотя о специфичности ассоциации биологических ролей этих белков именно с витамином D говорить не приходится ($p > 0,05$), безусловно, воздействие рецептора VDR на сигнальные пути рецепторов нейротрофических и ростовых факторов (фактора роста нервов, фактора роста фибробластов, инсулина, трансформирующего фактора роста β , фактора роста эндотелия сосудов), регуляцию свертывания крови, эмбриональное развитие, сперматогенез и апоптоз является важным биологическим эффектом активации рецептора VDR (рис. 7).

Рассмотрение всех этих белков в рамках настоящей статьи не представляется возможным. Поэтому рассмо-

Таблица 2. Белки гомеостаза кальция, гены которых регулируются рецептором витамина D

Ген	Белок	Функция белка
Регуляция артериального давления		
ALOX5	5-липоксигеназа	Синтез лейкотриенов и противовоспалительных простаноидов из омега-3 ПНЖК
CALM1	Калмодулин	Сигнальный белок, активирует синтетазу оксида азота NO
GUCA2B	Активатор 2B гуанилатциклазы	Внутриклеточная передача сигнала от NO
NOS1 NOS3	Синтетаза оксида азота NO	Синтез NO из аргинина
PLA2G1B	Фосфолипазы A2	Синтез лейкотриенов и противовоспалительных простаноидов из омега-3 ПНЖК
Инсулинрезистентность, сахарный диабет		
DOC2B	Белок бета с двойным C2-подобным доменом	Сенсор уровней кальция в крови, регулирует слияние транспортных везикулов с клеточной мембраной, вовлечен в стимулируемую глюкозой секрецию инсулина
CAMK2G	Ca^{2+} /кальмодулин-зависимая киназа	Регулирует передачу сигнала по Ca^{2+} /кальмодулин-зависимым маршрутам, участвует в мышечном сокращении, формировании синапсов в ЦНС и секрецию инсулина в островках Лангерганса
CBL	Сигнальный белок CBL-C	Осуществляет передачу сигнала от рецептора инсулина
EEF2K	Киназа фактора элонгации 2	Регулирует синтез белка, участвует в передаче сигнала от рецептора инсулина
Метаболизм соединительной ткани (в т. ч. кости)		
ASPN	Белок 1, ассоциированный с периодонтальным лигаментом	Регулирует минерализацию периодонтального лигамента, принципиально важен для активности трансформирующего фактора роста. Генетические дефекты ассоциированы с повышенным риском остеоартрита и резорбции кости, приводят к патологии межпозвонковых дисков
DUOX2	Тироксидоксидаза	Синтезирует перекись водорода для синтетизируемых гормонов ферментов тироксидоксидазы. Дефекты гена приводят к дисморфогенезу щитовидной железы и нарушениям структуры костей
FGFR1	Рецептор фактора роста фибробластов 1	Осуществляет биологические эффекты факторов роста фибробластов (ФРФ), в т. ч. ФРФ-23
SULF2	Внеклеточные сульфатазы	Удаляет сульфат-группы с глюкозаминового гелевой (протеин-гликановой) основы соединительной ткани (гепаран сульфат протеогликанов)
THBS3	Тромбоспондин 3	Белок клеточной адгезии, опосредует взаимодействия клеток с матрицей соединительной ткани кости. Связывает фибриноген, фибронектин, ламинин, коллаген типа V

трим несколько интересных, на наш взгляд, примеров: воздействие активированного рецептора VDR на (1) активность инсулиноподобного фактора роста, (2) фактор роста фибробластов, (3) трансформирующие факторы роста и (4) эпигенетические эффекты витамина D. Эти примеры интересны тем, что указывают на фундаментальные механизмы воздействия витамина D на рост и восстановление тканей (в частности, жировой, мышечной и соединительной).

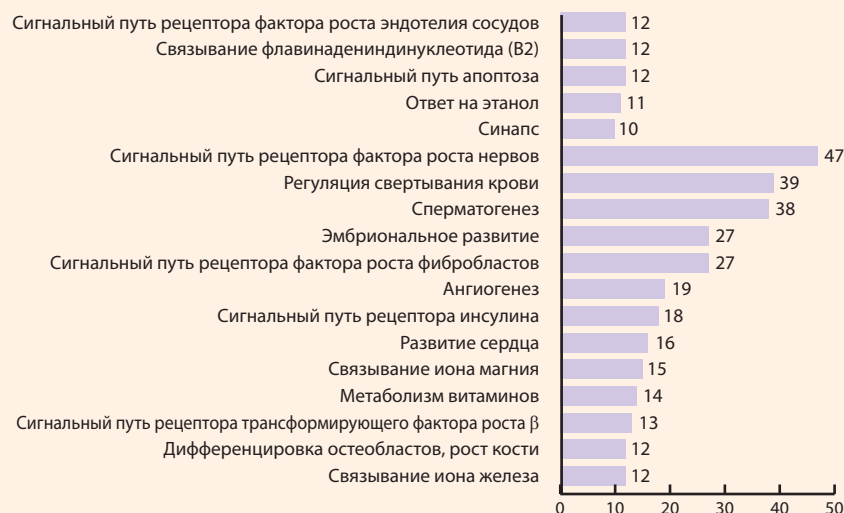
Известно, что дети с дефицитом витамина D чаще страдают ожирением [6]. В развитии ожирения имеют значение нарушения активности **инсулиноподобного фактора роста-1** (IGF-1), который поддерживает баланс между жировой и мышечной тканями [7]. При дефиците активности IGF жировая ткань начинает преобладать над мышечной, возникают атеросклеротические изменения.

Таблица 3. Биологические роли белков, которые специфически ассоциированы с воздействием рецептора VDR

Биологическая роль	v_1	v_0	О.Ш.	$P(\chi^2)$
Связывание полиаденин-РНК (инициация синтеза белка)	0,105	0,055	1,93	$3 \cdot 10^{-23}$
Регуляция транскрипции генов	0,075	0,061	1,23	0,041
Антивирусный иммунитет	0,057	0,030	1,87	$3 \cdot 10^{-11}$
Цикл деления клетки	0,040	0,020	2,01	$9 \cdot 10^{-10}$
Синтез белка	0,027	0,011	2,43	$3 \cdot 10^{-10}$
Сплайсинг РНК	0,026	0,012	2,11	$5 \cdot 10^{-7}$
Рибосомальный белок	0,022	0,008	2,88	$2 \cdot 10^{-11}$
Ремонт ДНК	0,021	0,014	1,57	0,018
Реструктурирование хромосомы	0,018	0,010	1,82	0,002
Убиквитирование белков для деградации на протеосоме	0,014	0,006	2,27	0,0002
Активация сигнального каскада Wnt	0,011	0,006	1,75	0,049
Дыхательная цепь переноса электрона	0,009	0,005	1,78	0,053
Белок протеасомы	0,007	0,003	2,51	0,005
Активация синтеза интерферона I	0,007	0,003	2,19	0,029
Эпигенетическое ацетилирование гистонов	0,004	0,001	3,18	0,006
Регулирование транспорта глюкозы	0,004	0,002	2,63	0,042

v_1 – частота встречаемости в выборке VDR-регулируемых белков, v_0 – общая частота встречаемости в геноме, О.Ш. – отношение шансов (v_1/v_0), $P(\chi^2)$ – достоверность ассоциации.

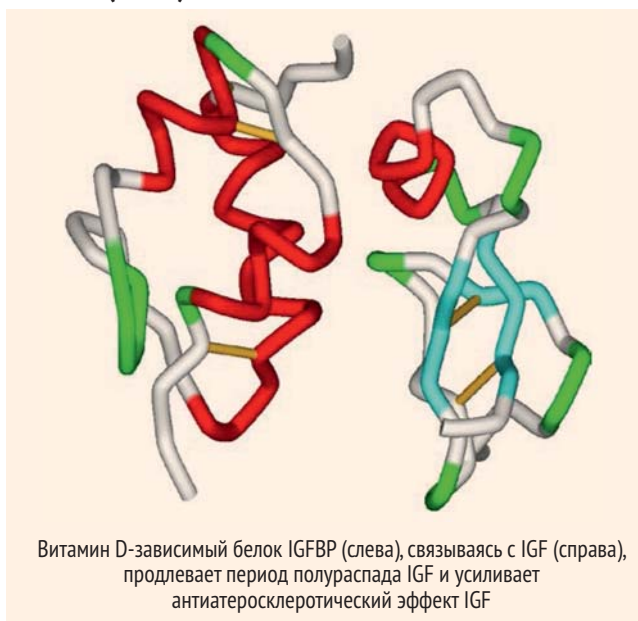
Рисунок 7. Биологические роли других белков, регулируемых рецептором VDR



Настоящий анализ показал, что активация рецептора VDR регулирует *синтез IGF-связывающего белка IGFBP4*, который необходим для стабилизации активной формы ростового фактора IGF-1. При достаточной обеспеченности витамином D условия для синтеза IGFBP4 оптимальны, что, следовательно, нормализует активность IGF-1 и поддерживает надлежащий баланс между жировой и мышечной тканями (рис. 8). В эксперименте снижение уровней биологической активности IGFBP4 увеличивает площадь атеросклеротических поражений сосудов [8, 9].

Дефициты соединительной ткани и рахит у детей ассоциированы с недостаточной биологической активностью

Рисунок 8. Пространственная структура комплекса инсулиноподобного фактора роста (IGF) с IGF-связывающим белком (IGFBP)



стью **факторов роста фибробластов (ФРФ)**, которые индуцируют деление остеобластов и других клеток соединительной ткани [10]. На сегодняшний день известно более 20 белков ФРФ, биологические эффекты которых осуществляются за счет взаимодействий с ФРФ-рецепторами 4 типов [11]. Проведенный нами анализ показал, что рецептор VDR регулирует транскрипцию фактора ФРФ-2 и ФРФ-рецептора *FGFR10P2*. Например, и фактор ФРФ-2, и рецептор *FGFR10P2* необходимы для осуществления процесса заживления ран [12, 13]. Хорошо известно, что у детей с дефицитом витамина D заживление ран кожи и органов, формирование костной мозоли существенно замедлены [14].

Трансформирующие ростовые факторы бета (ТРФβ) – секреторируемые белки, которые регулируют деление и дифференцировку различных типов клеток соединительной ткани (фибробластов, кератиноцитов, остеоцитов, хондроцитов). Рецепторы ТРФβ контролируют воспаление, апоптоз, заживление ран [15], играют важную роль в морфогенезе фолликулов волос [16], участвуют в процессах поддержания структуры костей и других видов соединительной ткани [17, 18].

В настоящем анализе было установлено, что активированный рецептор витамина D регулирует экспрессию многочисленных генов, вовлеченных в осуществление биологических эффектов ростовых факторов ТРФβ – серин-треониновой киназы STRAP (ген STRAP), транскрипционных факторов *sp1* и *e2f4* (гены SP1 и E2F4), циклина T2 (ген CCNT2) и циклин-зависимой киназы 8 (ген CDK8), ТРФβ-активируемой киназы 1 (ген TAB1) и др. Без воздействия витамина D на экспрессию этих генов осуществление биологических эффектов ТРФβ будет существенно затруднено.

Таблица 4. Заболевания в номенклатуре МКБ-10, специфически ассоциированные с нарушениями активации рецептора VDR

Заболевание	v_1	v_0	О.Ш.	$P(\chi^2)$
Q87. ВПР, затрагивающие несколько систем	0,146	0,088	1,66	0,0064
G60. Наследственная и идиопатическая невропатия	0,114	0,025	4,50	$5 \cdot 10^{-18}$
G60.0. Болезнь Шарко – Мари – Тута	0,108	0,024	4,57	$3 \cdot 10^{-17}$
G11. Наследственная атаксия	0,070	0,032	2,17	0,0045
G31. Другие нейродегенеративные заболевания	0,038	0,007	5,61	$6 \cdot 10^{-8}$
E80. Порфирия	0,038	0,004	10,75	$2 \cdot 10^{-15}$
E77. Нарушения обмена гликопротеинов	0,032	0,012	2,62	0,028
G12. Спинальная мышечная атрофия	0,032	0,009	3,58	0,0011

v_1 – частота встречаемости в выборке VDR-регулируемых белков, v_0 – общая частота встречаемости в геноме, О.Ш. – отношение шансов (v_1/v_0), $P(\chi^2)$ – достоверность ассоциации.

Таблица 5. Симптомы, специфически ассоциированные с нарушениями активации рецептора VDR

Симптоматика	v_1	v_0	О.Ш.	$P(\chi^2)$
Дистрофия сетчатки глаза	0,086	0,033	2,60	$2 \cdot 10^{-5}$
Иммунодефицит	0,067	0,023	2,86	$4 \cdot 10^{-5}$
Ихтиоз	0,063	0,027	2,39	0,0018
Анемия	0,051	0,021	2,37	0,0084
Воспаление сетчатки глаза	0,048	0,014	3,40	$6 \cdot 10^{-5}$
Дистония	0,035	0,012	2,85	0,008

v_1 – частота встречаемости в выборке VDR-регулируемых белков, v_0 – общая частота встречаемости в геноме, О.Ш. – отношение шансов (v_1/v_0), $P(\chi^2)$ – достоверность ассоциации.

В соответствии с данными экспериментальных и клинических исследований регуляция рецептором витамина D этих белков сигнального каскада ТРФβ объясняет антипролиферативное и противовоспалительное действие 1,25-дигидроксивитамина D на кожу, поврежденную псориазом [15]. Дефицит витамина D и делеция гена рецептора витамина ухудшают заживление кожи после травмы вследствие нарушений активности сигнальных каскадов ТРФβ и, соответственно, нарушений активации макрофагов и снижения формирования грануляционной ткани [19].

Помимо описанных выше механизмов участия рецептора VDR в росте соединительной ткани и заживлении ран (ростовые факторы ФРФ и ТРФ), рецептор витамина D также регулирует экспрессию интерлейкинов, фактора некроза опухолей (ФНО-α) [20] и влияет на выработку таких антимикробных пептидов, как кателицин (ген CAMP). Антимикробные пептиды являются эндогенными «антибиотиками», синтезируемыми для поддержки иммунитета кожи и других эпителиальных поверхностей [21]. 1,25-дигидроксивитамин D является основным регулятором экспрессии антимикробного пептида кателицина в моноцитах и в эпидермальных кератиноцитах. Кателицин, устраняя бактерии, способствует заживлению ран, восстановлению кожи при псориазе, розацеа и атопическом дерматите [22]. В частности, воздействие кальцитриол на кателицин существенно уменьшает восприимчивость кожи к эпидермальным стрептококкам [23].

Перечисленные выше механизмы воздействия витамина D на рост и иммунитет соединительной ткани указывают, в частности, что *обеспеченность витамином D весьма важна для заживления повреждений кожи*. Например, в исследовании группы пациентов с язвами на ногах была достоверно выявлена недостаточность витамина D: уровни витамина составили в среднем 17 нг/дл у пациентов с язвами и 28 нг/дл в группе пациентов без язв ($p = 0,018$) [24]. Дефицит витамина D во время периодонтальной хирургии отрицательно сказывается на результатах лечения, и статус пациента по витамину D может иметь решающее значение для послеоперационного заживления [25].

Важно отметить, что настоящий анализ позволил установить *эпигенетические эффекты витамина D*. Процесс

эпигенетического (т. е., в переводе с греческого, «надгенетического») наследования подразумевает наследование фенотипических признаков организма не посредством генетического кода в нуклеотидной последовательности ДНК, а за счет других механизмов (метилирование ДНК, ацетилирование ДНК-стабилизирующих белков-гистонов, наследование митохондрий яйцеклетки и др.).

Обычно считается, что среди витаминов эпигенетическими эффектами обладают только фолаты (необходимые для нормофизиологического метилирования ДНК). Полногеномный анализ связывания рецептора витамина D показал, что рецептор VDR может регулировать экспрессию 12 генов (рис. 6), вовлеченных в *ацетилирование гистонов* (специальных ДНК-стабилизирующих белков), т. е. в один из известных механизмов эпигенетического наследования. Данные 12 генов в основном кодируют различные компоненты белкового комплекса гистон ацетилтрансферазы – ДНК-метилтрансфераза-ассоциированный белок 1 (ген DMAP1), поликомб энхансер 1 (EPC1), элонгаторы ацетилтрансферазы 3 и 4 (гены ELP3, ELP4), белок E1A (ген EP400) и др. Нарушения экспрессии данных генов на фоне дефицита витамина D будут стимулировать развитие многочисленных пороков развития плода, затрагивающих различные системы организма (пороки развития скелета, почек, аномалии сердца и сосудов и др.).

Описанный выше спектр «специфических» (рис. 6) и «неспецифических» (рис. 7) биологических ролей белков, экспрессия генов которых регулируется рецептором VDR,

обуславливает не менее широкий спектр заболеваний. Проведенный полногеномный анализ позволил установить ряд заболеваний и соответствующих симптомов, которые специфически ассоциированы с нарушениями активации рецептора витамина D (табл. 4, 5, рис. 9). Результаты анализа позволяют предположить, что дефицит витамина D будет существенно утяжелять течение наследственной идиопатической невропатии (G60), в т. ч. болезни Шарко – Мари – Тута, наследственной атаксии (G11), спинальной мышечной атрофии (G12), а также порфирии (E80), нарушений обмена гликопротеинов (E77) и др.

Симптомы, перечисленные в таблице 5, встречаются при различных заболеваниях. Дефицит витамина D, снижая активацию рецептора VDR (и, следовательно, стимулируя нарушения экспрессии соответствующих генов), будет усугублять течение заболеваний, в клиническую картину которых входят дистрофические изменения и воспаление сетчатки глаза, ихтиозиформные изменения кожи, дистония мышц и анемия, иммунодефицит.

Таким образом, результаты полногеномного исследования значительно расширяют взгляд на геномные эффекты витамина D (т. е. те эффекты, которые осуществляются посредством взаимодействия витамина D с рецептором VDR). Учитывая, что описываемые геномные роли витамина D необычайно широки, обеспеченность витамином D играет принципиальное значение для осуществления оптимальной программы развития организма ребенка начиная еще с формирования зиготы. Очевидно, что уста-

АкваДетрим®

ЕДИНСТВЕННЫЙ В РОССИИ
ВОДНЫЙ РАСТВОР
ВИТАМИНА D₃¹

Водный раствор вит. D₃ всасывается в ЖКТ ребенка независимо от степени его зрелости и сопутствующей патологии^{2,3}

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ АО «АКРИХИН» 142450, МОСКОВСКАЯ ОБЛАСТЬ, НОГИНСКИЙ РАЙОН, Г. СТАРАЯ КУПАВНА, УЛ. КИРОВА, 29. ТЕЛ./ФАКС: (495) 702-95-03

1 <http://grls.rosminzdrav.ru> по состоянию на сентябрь 2015
2 Инструкция по медицинскому применению Аквадетрим
3 Стенина О.И. «Гипокальциемическая тетания и рахит у детей первых двух лет жизни» //Практика педиатра, февраль 2013

Реклама

новленные геномные роли витамина D (рис. 10) значимы для эмбриогенеза, внутриутробного развития плода, развития организма в периоды раннего детства и подросткового возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получена рубрикация всех известных к настоящему времени специфических биологических ролей витамина D. Результаты анализа указывают на эпигенетический потенциал витамина D, осуществляющийся посредством нормализации ацетилирования гистонов – специальных ДНК-стабилизирующих белков. Дефицит витамина D приводит к сниженной активности рецептора VDR, так что описываемые геномные роли витамина D осуществляются не в полной мере. В результате возникают нарушения строения не только костей, но и других систем органов, нарушается сложно сбалансированная иерархия активности факторов роста, иммунитет,

транспорт и переработка глюкозы, синаптическая передача сигнала, процессы детоксикации.

Проводимые в России крупномасштабные исследования указывают на необходимость проведения коррекции

Рисунок 9. Заболевания в номенклатуре МКБ-10 и соответствующие симптомы, специфически ассоциированные с нарушениями активации рецептора VDR

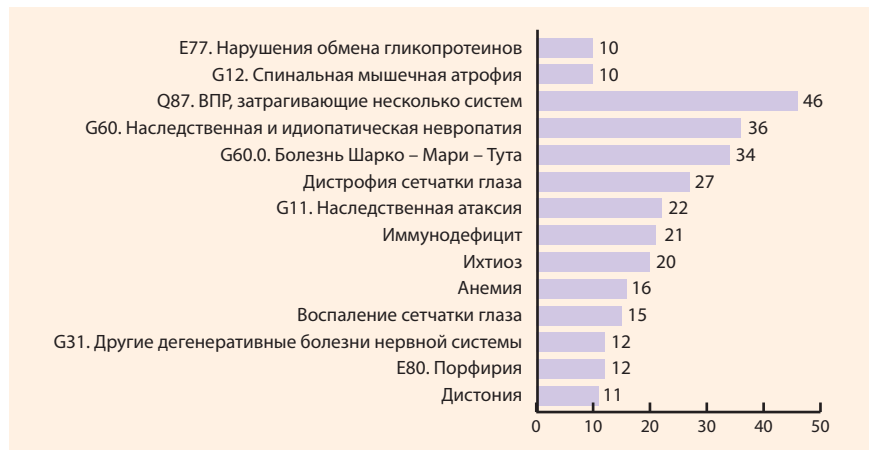
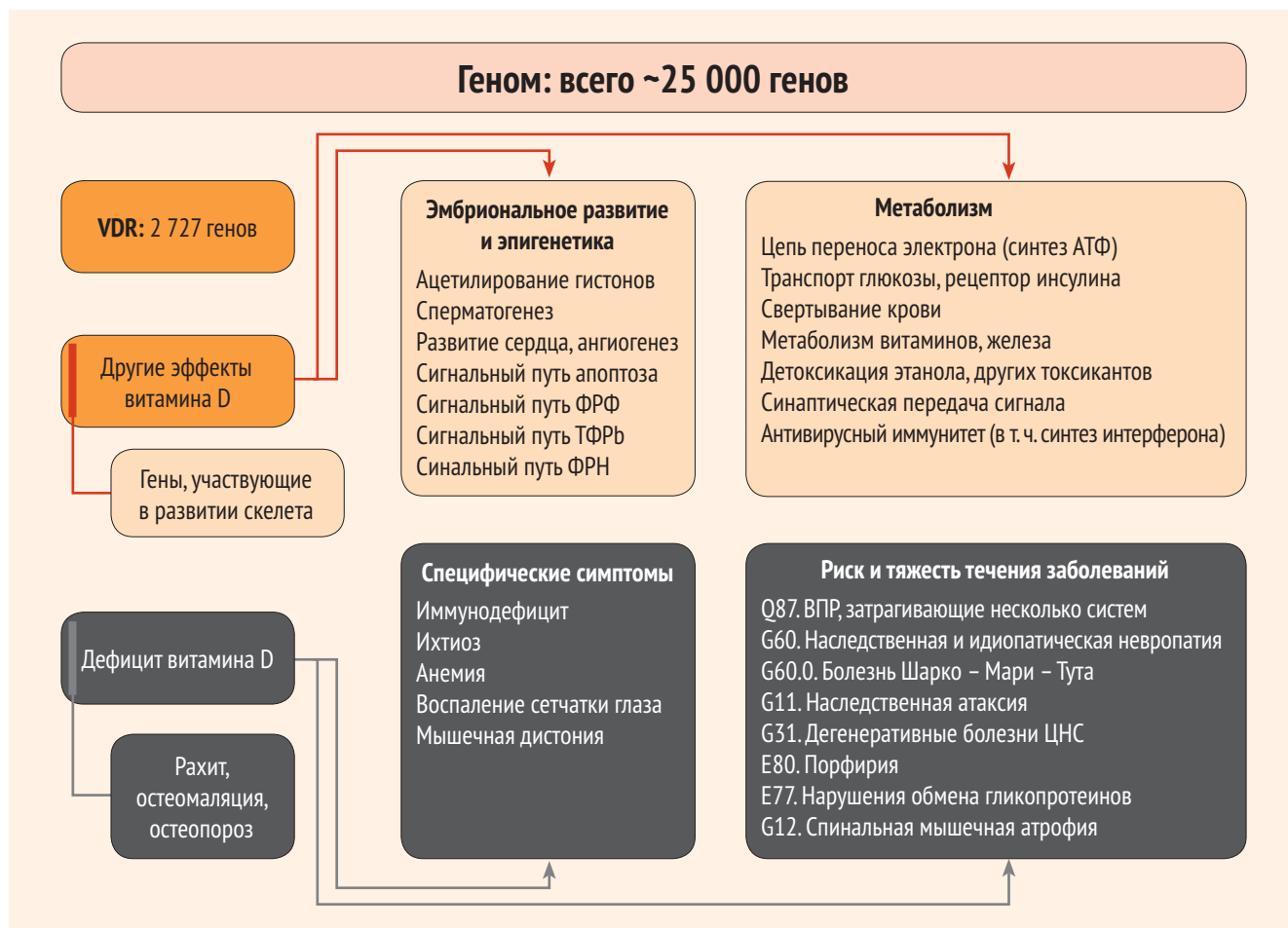


Рисунок 10. Геномные роли витамина D (по результатам полногеномного исследования рецептора VDR)



недостаточной обеспеченности витамином D детей различных возрастных групп. Так, в многоцентровом исследовании «Родничок» ($n = 1\,230$) детей 2–3 лет дефицит витамина D (уровни 25-(ОН)-D < 20 нг/мл) встречался у 35% детей до 6 мес., у 20% детей до 1 года, у 45% детей в возрасте 2 лет и у 62% детей в возрасте 3 лет [26]. Результаты исследования детей и подростков 7–14 лет из Центрального и Северо-Западного регионов России ($n = 790$) показали, что тяжелый дефицит (25-(ОН)-D менее 10 нг/мл) встречался у 8% обследованных детей, выраженный (10–20 нг/мл) – у 44% обследованных, умеренный (25-(ОН)-D 20 не превышает 30 нг/мл) – у 39% обследованных [27]. В обоих работах показано, что в любой из исследованных возрастных групп обеспечены витамином D (25-(ОН)-D > 30 нг/мл) не более 10% детей.

Коррекция недостаточной обеспеченности детей витамином D должна осуществляться в достаточных дозах, длительными курсами. Проведенный ранее анализ результатов исследований по профилактическому применению витамина D у детей и подростков позволил сформу-

лировать ступенчатую схему профилактического дозирования витамина D в форме холекальциферола: детям до 4 мес. – 500 МЕ/сут (недоношенным – 800–1 000 МЕ/сут), детям в возрасте от 4 мес. до 4 лет – 1 000 МЕ/сут, 4–10 лет – 1 500 МЕ/сут, старше 10 лет – 2 000 МЕ/сут [29]. При этом дети должны получать витамин D непрерывно, с сентября по июнь, с использованием 50% дозы витамина для каждого возраста в летние месяцы (июль, август).

При проведении коррекции недостаточности витамина D следует стремиться к достижению значений 25(ОН)D в диапазоне от 30 до 100 нг/мл. Именно при таких уровнях 25(ОН)D в крови будут осуществляться рассмотренные в настоящей статье геномные эффекты витамина D и профилактироваться т. н. внекостные проявления дефицита витамина D у детей (сниженная резистентность к инфекции, ожирение и др.). Без проведения такой коррекции у детей будет наблюдаться не только развитие рахита, но и обширнейший круг отклонений развития и заболеваний, которые, как правило, ассоциируются с чем угодно, но только не с недостатком витамина D в организме ребенка.



ЛИТЕРАТУРА

- Johnson DS, Mortazavi A. Genome-wide mapping of in vivo protein–DNA interactions. *Science* 2007; 316: 1497–1502.
- Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, Maugeri NJ, Lincoln MR, Burrell A, Handunnetthi L, Handel AE. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. *Genome Res*. 2010; 20(10): 1352–60.
- Heikkinen S, Vaisanen S, Pehkonen P, Seuter S, Benes V, Carlberg C. Nuclear hormone 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ elicits a genome-wide shift in the locations of VDR chromatin occupancy. *Nucleic Acids Res*. 2011; 39(21): 9181–93.
- Ding N, Yu RT, Subramaniam N, Sherman MH, Wilson C, Rao R, Leblanc M. A vitamin D receptor/SMAD genomic circuit gates hepatic fibrotic response. *Cell*. 2013; 153(3): 601–13.
- Torshin IYu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009, In Bioinformatics in the Post-Genomic Era series, ISBN 1-60692-217-0.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Гришина Т.Р., Громов А.Н. Обеспеченность витамином D и метаболические нарушения: систематический анализ фундаментальных и доказательных исследований по проблемам избыточной массы тела и сахарного диабета. *Фарматека*, 2014 (20): 27–38.
- Garten A, Schuster S, Kiess W. The insulin-like growth factors in adipogenesis and obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012; 41(2): 283–95.
- Conover CA, Mason MA, Bale LK, Harrington SC, Nyegaard M, Oxvig C, Overgaard MT. Transgenic overexpression of pregnancy-associated plasma protein-A in murine arterial smooth muscle accelerates atherosclerotic lesion development. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010; 299(2): H284–91.
- Boldt HB, Bale LK, Resch ZT, Oxvig C, Overgaard MT, Conover CA. Effects of mutated pregnancy-associated plasma protein-a on atherosclerotic lesion development in mice. *Endocrinology*. 2013; 154(1): 246–52.
- Moursi AM, Winnard PL, Winnard AV, Rubenstrunk JM, Mooney MP. Fibroblast growth factor 2 induces increased calvarial osteoblast proliferation and cranial suture fusion. *Cleft Palate Craniofac J*. 2002; 39(5): 487–496.
- Zhang X, Ibrahim OA, Olsen SK. Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. The complete mammalian FGF family. *J Biol Chem*. 2006; 281(23): 15694–700.
- Lee JG, Kay EP. FGF-2-induced wound healing in corneal endothelial cells requires Cdc42 activation and Rho inactivation through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47(4): 1376–1386.
- Lin A, Hokuo A, Choi J, Nishimura I. Small cytoskeleton-associated molecule, fibroblast growth factor receptor 1 oncogene partner 2/wound inducible transcript-3.0 (FGFR1OP2/wit3.0), facilitates fibroblast-driven wound closure. *Am J Pathol*. 2010; 176(1): 108–21.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(7): 1911–30.
- Oyama N, Iwatsuki K, Satoh M, Akiba H, Kaneko F. Dermal fibroblasts are one of the therapeutic targets for topical application of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃: the possible involvement of transforming growth factor-beta induction. *Br J Dermatol*. 2000; 143(6): 1140–1148.
- Inoue K, Aoi N, Yamauchi Y, Sato T, Suga H, Eto H, Kato H, Tabata Y, Yoshimura K. TGF-beta is specifically expressed in human dermal papilla cells and modulates hair folliculogenesis. *J Cell Mol Med*. 2009; 13(11–12): 4643–56.
- Kinoshita A, Fukumaki Y, Shirahama S, Miyahara A, Nishimura G. TGF-beta mutations in four new families with Camurati-Engelmann disease: confirmation of independently arising LAP-domain-specific mutations. *Am J Med Genet A*. 2004; 127A(1): 104–107.
- Loeys BL. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet*. 2005; 37(3): 275–81.
- Luderer HF, Nazarian RM, Zhu ED, Demay MB. Ligand-dependent actions of the vitamin D receptor are required for activation of TGF-beta signaling during the inflammatory response to cutaneous injury. *Endocrinology*. 2013; 154(1): 16–24.
- Szeto FL, Sun J, Kong J, Duan Y. Involvement of the vitamin D receptor in the regulation of NF-kappaB activity in fibroblasts. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007; 103(3–5): 563–6.
- Reinholz M, Schaubert J. [Vitamin D and innate immunity of the skin]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2012; 137(46): 2385–9.
- Segaert S. Vitamin D regulation of cathelicidin in the skin: toward a renaissance of vitamin D in dermatology? *J Invest Dermatol*. 2008; 128(4): 773–5.
- Muehleisen B, Bikle DD, Aguilera C, Burton DW, Sen GL, Deftos LJ, Gallo RL. PTH/PTHrP and vitamin D control antimicrobial peptide expression and susceptibility to bacterial skin infection. *Sci Transl Med*. 2012; 4(135): 135ra66.
- Burkiewicz CJ, Guadagnin FA, Skare TL, do Nascimento MM, Servin SC, de Souza GD. Vitamin D and skin repair: a prospective, double-blind and placebo controlled study in the healing of leg ulcers. *Rev Col Bras Cir*. 2012; 39(5): 401–407.
- Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, Benavides E, Maitra S, Braun TM, Giannobile WV, McCauley LK. The impact of vitamin D status on periodontal surgery outcomes. *J Dent Res*. 2011; 90(8): 1007–12.
- Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э. с соавт. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России (результаты многоцентрового исследования – зима 2013–2014 гг.). *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2014; 93 (2): 75–80.
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А. и др. Обеспеченность витамином D детей и подростков 7–14 лет и взаимосвязь дефицита витамина D с нарушениями здоровья детей. Анализ крупномасштабной выборки пациентов посредством интеллектуального анализа данных. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*, 2015, 94 (2): 175–184.
- Описание Аквдетрим. Энциклопедия РЛС http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_24362.htm.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н. и др. О дозировании витамина D у детей и подростков. *Вопросы современной педиатрии*, 2015, 14(1): 38–47.

И.Н. ЗАХАРОВА, д.м.н., профессор, И.И. ПШЕНИЧНИКОВА, Э.Б. МУМЛАДЗЕ, к.м.н., В.И. СВИНЦИЦКАЯ, к.м.н.
Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва

НУЖНО ЛИ ДАВАТЬ РЕБЕНКУ ВИТАМИНЫ?

Для нормального функционирования организма ребенка имеет значение адекватная обеспеченность микронутриентами, в том числе витаминами. В настоящее время около 2 млрд человек в мире страдают от витаминodefицитных состояний. Наиболее уязвимыми в этом отношении группами населения являются беременные женщины, дети и подростки. Витаминная недостаточность, развившаяся в детском возрасте, сказывается в виде неблагоприятных отдаленных последствий на протяжении всей жизни. Одним из приоритетных направлений государственной политики Правительства РФ в области здорового питания населения является нормализация обеспеченности витаминами детей и взрослых. В данной статье рассмотрены биологические эффекты основных витаминов, последствия их недостаточности, обоснована необходимость коррекции витаминodefицитов.

Ключевые слова:

витаминная недостаточность
дети
витамины

Отечественный педиатр Николай Иванович Лунин в 1880 г. установил наличие в продуктах питания веществ, которые, не являясь белками, жирами, углеводами или минеральными солями, жизненно необходимы для нормального функционирования развития организма человека. Спустя 15 лет российский патофизиолог, начальник Императорской Военно-медицинской академии, профессор Виктор Васильевич Пашутин выяснил, что распространенная в те годы цинга развивается вследствие недостатка в пище биологически активного вещества, синтезируемого растениями, но не образующегося в организме человека. В 1911 г. польский биохимик Казимир Функ из отрубей риса выделил в кристаллическом виде тиамин. В связи с наличием аминогруппы в структуре тиамина Функ предложил использовать термин «витамин». В дальнейшем выяснилось, что многие витамины не содержат аминогрупп и даже атома азота, но термин сохранился до настоящего времени.

Витамины – низкомолекулярные биологически активные вещества, участвующие в обеспечении каталитической активности большинства ферментативных процессов, необходимые для поддержания физиологических функций организма [1]. В настоящее время известны 13 семейств витаминов, каждое из которых включает несколько родственных по составу веществ – витаминеров. Химическая природа витаминов многообразна. По растворимости витамины подразделяют на жирорастворимые (семейства А, Д, Е и К) и водорастворимые (семейства В и С). В организме создается лишь небольшой резерв свободных водорастворимых витаминов, который должен постоянно пополняться за счет пищи. Поскольку большинство водорастворимых витаминов входит в состав одних и тех же пищевых продуктов, недостаточность одного из них отмечается редко, чаще наблюдаются симптомы множественного дефицита.

Жирорастворимые витамины присутствуют в липидах пищевых продуктов, как животного, так и растительного происхождения. Всасываясь в кишечнике, они встраиваются в хиломикроны, переносятся в печень, которая является основным депо жирорастворимых витаминов А, Д, и К. Главным местом резервирования витамина Е служит жировая ткань. Жирорастворимые витамины выделяются в желчь и либо реабсорбируются через энтерогепатическую циркуляцию, либо экскретируются с калом. Некоторые метаболиты могут выделяться с мочой.

Для практической деятельности врача имеет значение классификация витаминов, основанная на их функциональных свойствах (табл. 1) [2].

Таблица 1. Функциональная классификация витаминов

Коферменты	Антиоксиданты	Прогормоны
Пантотеновая кислота Фолиевая кислота Рибофлавин Пиридоксин Витамин В12 Витамин К Тиамин Ниацин Биотин	Каротиноиды Витамин А Витамин Е Витамин С	Витамин А Витамин Д

Основными причинами недостаточности витаминов являются:

- низкое поступление с пищей вследствие недостаточного по объему или несбалансированного питания, неправильной кулинарной обработки и неправильного хранения продуктов;
- повышенная потребность в витаминах в периоды интенсивного роста, на фоне физических нагрузок, стресса, оперативных вмешательств, беременности и лактации [3, 4];
- нарушение всасывания витаминов при заболеваниях пищеварительного тракта;
- повышенная экскреция витаминов при заболеваниях органов мочевой системы;

- действие структурных аналогов витаминов (антивитамины);
- врожденные дефекты ферментов, участвующих в превращениях витаминов.

У детей раннего возраста недостаточность витаминов может развиваться еще внутриутробно как следствие латентного гиповитаминоза матери и приводить к высокому риску реализации внутриутробной инфекции и задержки внутриутробного развития [5,6].

Для оптимального функционирования организму необходимо небольшое количество витаминов. Вместе с тем их дефицит, при отсутствии своевременной терапии, неизбежно приведет к необратимым фатальным результатам (рис. 1).

Рисунок 1. Нарушение различных функций организма при дефиците витаминов [7]



Микронутриентный дефицит передается от матери к ребенку, его последствия могут отражаться на состоянии здоровья нескольких поколений. Витаминная недостаточность, развившаяся в детском возрасте, сказывается в виде неблагоприятных отдаленных последствий для организма человека на протяжении всей жизни (рис. 2) [8]. Экспертная группа центра «Копенгагенский консенсус» (2012) определила решение вопроса профилактики и коррекции гиповитаминозов и дисэлементозов как одну из приоритетных задач глобального здравоохранения.

Несмотря на развитие современной медицины, витаминдефицитные состояния широко распространены во всем мире, затрагивая на сегодняшний день почти 2 млрд человек [9]. Наиболее уязвимыми группами населения являются беременные женщины и дети младше пятилетнего возраста.

Витамин А поступает в организм с пищей, в том числе в форме его предшественника β -каротина, который расщепляется преимущественно в стенке тон-

кой кишки, и при этом образуется две молекулы ретинала. В плазме крови витамин А соединяется с ретинол-связывающим белком и преальбумином и транспортируется в печень (депо витамина А), где хранится в виде ретинилпальмитата, ретинилацетата и ретинилфосфата. Активные метаболиты витамина А являются компонентами синтеза гликопротеинов клеточных и субклеточных мембран, протеогликанов соединительной ткани, липидных компонентов миелина – сульфocereброзидов. Витамин А принимает участие в синтезе стероидных гормонов, интерферона, иммуноглобулина А, лизоцима, оказывает влияние на зрительный анализатор, модифицируя зрительный пигмент – родопсин в палочках сетчатки. Дефицит витамина А наблюдается у 190 млн детей во всем мире [10]. В Российской Федерации недостаточная обеспеченность витамином А установлена у 70% детей в возрасте от 3 до 14 лет [11]. Его дефицит ассоциируется с повышенным риском смерти от кори и тяжелого диарейного синдрома у детей от 6 месяцев до 5 лет [12]. Наиболее характерный признак недостаточности витамина А – нарушение сумеречного зрения. Специфическими признаками дефицита витамина А со стороны глаз являются: сухость роговой оболочки глаз, конъюнктивы, отек, изъязвление и размягчение роговой оболочки. У детей при дефиците витамина А наблюдают остановку роста костей, кератоз эпителиальных клеток всех органов и, как следствие, избыточное ороговение кожи, поражение эпителия ЖКТ, мочеполовой системы и дыхательного аппарата.

Дефицит витамина А способствует нарушению функций печени [13], стимулирует процессы атерогенеза [14], ассоциируется с развитием метаболических нарушений, аналогичных таковым при сахарном диабете 2-го типа [15]. Описаны случаи развития респираторного дистресс-синдрома и дилатации аорты у новорожденных с внутриутробным дефицитом витамина А [16]. Благодаря наличию двух сопряженных двойных связей в молекуле ретинол является эффективным антиоксидантом. Он спо-

Рисунок 2. Врожденные пороки развития и их ассоциация с дефицитом витаминов (Громова О.А., 2015)

Врожденные пороки развития \ Дефициты витаминов	A	D	C	E	B1	B2	PP	B6	B8	B9	B12
Дефекты легких											
Дефекты костей											
Дефекты развития мозга											
Дефекты конечностей											
Грыжи											
ДНТ											
Расщелина неба											
ВПС											
Краниостеноз											

собен усиливать антиоксидантные эффекты токоферола, снижая риск развития преэклампсии у беременных [17].

Витамин Е был выделен из масла зародышей пшеницы и получил название токоферол. В настоящее время известно семейство токоферолов и токотриенолов, найденных в природных источниках. Все они – метильные производные исходного соединения токола, по строению очень близки и обозначаются буквами греческого алфавита (α , β , γ). Наибольшую биологическую активность проявляет α -токоферол. По механизму действия токоферол является биологическим антиоксидантом. Он подавляет свободнорадикальные процессы в клетках и, таким образом, препятствует развитию цепных реакций перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот в липидах клеточных и митохондриальных мембран [18]. Установлено, что витамин Е участвует в защите структур ЦНС от оксидативного повреждения, его назначение обоснованно при развитии мозжечковой атаксии, когнитивных расстройствах, нарушениях памяти, обучения и эмоциональных расстройствах [19]. Токоферол повышает биологическую активность витамина А, защищая от окисления двойные связи в его молекулах. Участвует в биосинтезе гема и белков, контролирует биосинтез убихинона – компонента дыхательной цепи в митохондриях. При недостаточном поступлении витаминов данного семейства могут наблюдаться: гемолиз эритроцитов, креатинурия, отложение сфинголипидов в мышцах, демиелинизация аксонов ЦНС и на периферии, что проявляется неврологическими нарушениями [20]. Более 30% детей в различных регионах России страдают от дефицита токоферола [11].

Витамин D (кальциферол) – группа химически родственных соединений, относящихся к производным стероидов. Наиболее биологически активны витамины D2 и

D3. В организме человека витамин D3 гидроксилируется в положениях 25 и 1 и превращается в биологически активное соединение 1,25-дигидрохолекальциферол (кальцитриол) (рис. 3).

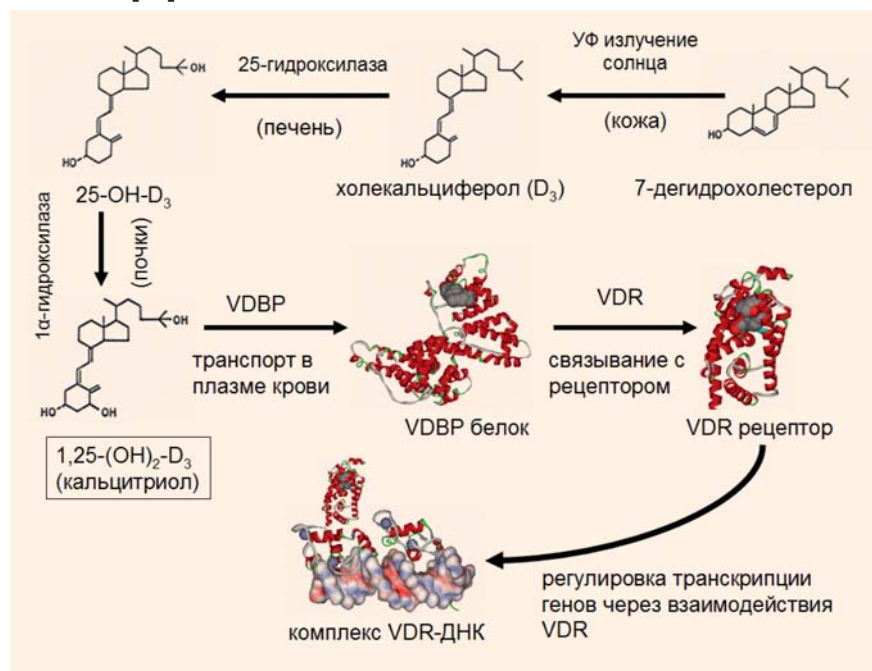
Несмотря на развитие современной медицины, витаминдефицитные состояния широко распространены во всем мире, затрагивая на сегодняшний день почти 2 млрд человек

Кальцитриол выполняет гормональную функцию, участвуя в регуляции обмена кальция и фосфатов, стимулируя всасывание кальция в кишечнике и кальцификацию костной ткани, реабсорбцию кальция и фосфатов в почках. При низкой концентрации кальция в крови он стимулирует мобилизацию кальция из костей. При недостатке витамина D в детском возрасте развивается нарушение фосфорно-кальциевого обмена, вызванное ослаблением минерализации костной ткани [21]. Наблюдается рассасывание элементов костной ткани и размягчение костей (остеомаляция). Отмечается задержка появления первых зубов и развития дентина. Вследствие нарушения иннервации мышечных волокон и расстройства обменных процессов в мышцах развивается мышечная гипотония [22].

Прием витамина D детьми школьного возраста приводит к снижению заболеваемости гриппом, снижает частоту обострений и больных бронхиальной астмой. Установлена корреляция между уровнем 25-гидроксиколекальциферола в сыворотке крови и индексом массы тела, окружностью талии, систолическим и диастолическим АД, уровнем общего холестерина и липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, глюкозы, инсулина и индекса резистентности к инсулину [24]. Витамин D регулирует синтез желчных кислот – влияя на всасывание всех жирорастворимых витаминов [25]. Согласно данным систематизированного обзора научной литературы, у детей с низким уровнем 25-гидроксиколекальциферола выше риск реализации сахарного диабета 1-го типа [26, 27]. Метаанализ 11 наблюдательных исследований (3 612 случаев СД2, всего 59 325 участников) показал, что уровни 25-гидроксивитамина D в самом высоком quartile соответствовали снижению риска СД2 на 41% [28], метаболического синдрома на 14% [29]. Низкие уровни витамина D во время беременности ассоциированы с повышенным риском гестационного диабета [30].

Витамин К существует в нескольких формах в растениях как филлохинон (K1), в клетках кишечной флоры как менахинон (K2). Он уча-

Рисунок 3. Молекулярные механизмы воздействия витамина D на физиологию человека [23]



ствует в активации факторов свертывания крови: протромбина (фактор II), проконвертина (фактор VII), фактора Кристмаса (фактор IX) и фактора Стюарта (фактор X). Эти белковые факторы синтезируются как неактивные предшественники. Витамин К участвует в реакциях карбоксилирования в качестве кофермента. Основные проявления недостаточности витамина К – кровотечения.

Витамин В1 (тиамин) выступает в своей коферментной форме – таминапирофосфат и участвует в катализе декарбоксилирования α -кетокислот (пирувата и α -кетоглутаратдегидрогеназы) и 2-кетосахаров (транскетолазы).

Наиболее характерный признак недостаточности витамина В1 – полиневрит, в основе которого лежат дегенеративные изменения нервов. Вначале развивается болезненность вдоль нервных стволов, затем – потеря кожной чувствительности и паралич. Дефицит тиамина приводит к развитию нарушений энергетического метаболизма в тканях ЦНС и дегенерации нейронов [31]. Установлена взаимосвязь между дефицитом витамина В1 и повышением риска развития рассеянного склероза [32].

Еще один важнейший признак дефицита В1 – патология сердечно-сосудистой системы, выражающаяся в нарушениях сердечного ритма, увеличении размеров и появлении болей в области сердца [33]. К характерным признакам относят также нарушение секреторной и моторной функции ЖКТ [34], снижение иммунитета [35]. Коррекция дефицита В1 снижает выраженность проявлений сахарного диабета 2-го типа [36, 37], а у больных с септическим шоком приводит к значительному улучшению метаболических показателей [38].

Наиболее характерный признак недостаточности витамина В1 – полиневрит, в основе которого лежат дегенеративные изменения нервов. Вначале развивается болезненность вдоль нервных стволов, затем – потеря кожной чувствительности и паралич

Витамин В2 (рибофлавин) в форме флавиномоно- (ФМН) и флавинди- (ФАД) нуклеотидов катализирует окислительно-восстановительные процессы, например реакции переноса электронов водорода ферментом ацил-СоА-дегидрогеназой.

Анализ крупномасштабной выборки пациентов базы данных Института микроэлементов показал, что дефицит рибофлавина наблюдается у 43% детей из различных регионов России [11]. Клинические проявления недостаточности рибофлавина у детей выражаются в замедлении роста, развиваются воспалительные процессы в ротовой полости, длительно незаживающие трещины в углах рта, дерматит носогубной складки. Типично воспаление глаз: конъюнктивиты, васкуляризация роговицы, катаракта. Развивается общая мышечная слабость, сердечной мышцы. Могут отмечаться парестезии, повышение сухожильных рефлексов, атаксия, гипохромная анемия [39]. При недостаточности витамина В2 во время беременности могут

развиваться скелетные аномалии у плода. Доказана значимость дефицита рибофлавина для снижения иммунологической резистентности [40]. Показано, что восполнение недостаточности рибофлавина приводит к снижению показателей артериального давления у лиц, страдающих гипертонической болезнью [41]. Терапия высокими дозами рибофлавина приводит к замедлению прогрессирования и уменьшению неврологического дефицита у детей с синдромом Браун – Виалетто – ван Лаера [42].

Витамин В3, РР (никотинамид) в виде никотинамиднуклеотида (NAD); никотиннуклеотидфосфата (NADP) участвует в реакциях переноса электронов водорода, осуществляемые дегидрогеназами, например пируват дегидрогеназой, глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназой. Недостаточность витамина В3 приводит к развитию «пеллагры», характеризующейся появлением симметричного дерматита на участках кожи, доступных действию солнечных лучей, воспалительных поражений слизистых оболочек рта и языка, диарее. В тяжелых случаях наблюдаются расстройства ЦНС: потеря памяти, галлюцинации и бред. С недостаточностью витамина РР связывают развитие дегенеративных процессов мозолистого тела [43]. Терапия препаратами никотиновой кислоты уменьшает выраженность проявлений болезни Паркинсона [44], в сочетании с приемом омега-3 нормализует показатели липидного обмена [45]. Недостаточное поступление никотинамида наблюдается у 41% российских детей в возрасте от 3 до 14 лет [11].

Витамин В5 (пантотеновая кислота) получила свое название в связи с широким распространением в живых объектах, микроорганизмах, растениях, в тканях животных. Всасывается в кишечнике путем пассивной диффузии и активного транспорта. Основной коферментной формой пантотеновой кислоты является кофермент А, или коэнзим А(коА). Пантотеновая кислота участвует в окислении и синтезе жирных кислот, окислительного карбоксилирования α -кетокислот, цикла трикарбоновых кислот, синтеза нейтральных жиров, стероидных гормонов, фосфолипидов, ацетилхолина, гема гемоглобина и др. [46]. При недостаточности пантотеновой кислоты развивается дерматит, дистрофические изменения желез внутренней секреции, нарушение деятельности нервной системы (невриты, параличи), дистрофические изменения в сердце, почках, депигментация и выпадение волос, потеря аппетита, истощение. По некоторым данным, дотация пантотеновой кислоты уменьшает площадь поражения кожи у пациентов с акне [47], а также способствует стимуляции аппетита [48].

Витамин В6 (пиридоксин) существует в организме в трех формах: пиридоксол, пиридоксаль, пиридоксамин. Пиридоксальные ферменты играют ключевую роль в обмене аминокислот: катализируют реакции трансаминирования и декарбоксилирования аминокислот, участвуют в специфических реакциях метаболизма отдельных аминокислот: серина, треонина, триптофана, серосодержащих аминокислот, а также синтезе гема. В Российской Федерации у 56% детей в возрасте от 3 до 14 лет прослеживается дефицит пиридоксина [11].

Проявления недостаточности витамина В6 включают слабость, утомляемость, раздражительность, нарушения сна. Наблюдается себорейный дерматит на лице, волосистой части головы, стоматит, глоссит и хейлит. У грудных детей дефицит витамина В6 может проявляться повышенной возбудимостью ЦНС, периодически судорогами, что связано с недостаточным образованием тормозного медиатора ГАМК. Доказана роль пиридоксина во внутриутробном и постнатальном развитии головного мозга [49]. Дефицит витамина В6 ассоциирован с повышенным риском развития рака легких [50], ишемического инсульта, сахарного диабета [51], депрессивными состояниями [52]. Рацион питания с недостатком пиридоксина способствует развитию анемии, задержки роста, атрофии лимфатической ткани, недостатку лейкоцитов и антител и, как следствие, понижению устойчивости к инфекции [53].

Витамин В7 (биотин) в виде промежуточного метаболита принимает участие в реакциях переноса углекислого газа. Биотин участвует в синтезе пуриновых нуклеотидов, является источником серы, которая принимает участие в синтезе коллагена. При недостаточности биотина развивается дерматит, характеризующийся покраснением, шелушением кожи, а также обильной секрецией салюных желез. Наблюдаются выпадение волос, поражение ногтей, боли в мышцах, усталость и депрессия [54]. При глубоком дефиците биотина, обусловленном ферментативной недостаточностью, развиваются миелопатия, двусторонняя зрительная нейропатия [55]. Высокие дозы биотина используются в качестве эффективного средства терапии рассеянного склероза [56].

Витамин В9 (фолиевая кислота) выделен в 1941 г. из зеленых листьев растений (от лат. Folium-лист). Фолиевая кислота способна ферментативно восстанавливаться в тетрагидрофолиевую кислоту, являющуюся субстратом для синтеза коферментов, участвующих в синтезе пуриновых нуклеотидов, обмене глицина и серина. Наиболее характерные признаки дефицита фолиевой кислоты – нарушения кроветворения (макроцитарная анемия), лейкопения и задержка роста. Наблюдаются нарушения регенерации эпителия, особенно в ЖКТ, обусловленные недостатком пуринов и пиримидинов для синтеза ДНК в постоянно делящихся клетках слизистой оболочки.

Дефицит фолиевой кислоты ассоциирован с повышенным риском самопроизвольных абортов, преждевременной отслойки плаценты и развития преэклампсии [57]. Оптимальная обеспеченность фолиевой кислотой беременной женщины снижает риск задержки внутриутробного развития плода [58], частоту возникновения пороков нервной трубки плода, орофациальных расщелин [59], психических расстройств аутистического спектра у ребенка [60]. Систематический обзор двадцати одного рандомизированного клинического исследования Кохрановской базы данных показал, что прием фолиевой кислоты во время беременности значительно снижает риск анемии как на ее протяжении, так и к моменту родов [61]. Содержание фолиевой кислоты в сыворотке крови у детей положительно коррелирует с темпами когнитивного развития [62]. Исследование обе-

спеченности микронутриентами выявило дефицит фолиевой кислоты у 65% детей и подростков в различных регионах России [11].

Витамин В12 выделен из печени в 1948 г. Единственный витамин, содержащий в своем составе металл – кобальт – и синтезируемый почти исключительно микроорганизмами. Дефицит витамина В12 наблюдается у 31% российских детей и подростков [11]. Основным признаком дефицита витамина В12 – макроцитарная (мегалобластная) анемия, для которой характерны увеличение размеров и уменьшение количества эритроцитов в крови, снижение концентрации гемоглобина в крови. Для дефицита витамина В12 типично расстройство деятельности нервной системы. У детей с недостаточностью В12 наблюдаются задержка физического [63] и психомоторного [64] развития, снижение успеваемости [65], рецидивирующие афтозные стоматиты [66]. Группа израильских эндокринологов обнаружила, что у детей с ожирением дефицит витамина В12 встречается в 4 раза чаще, чем у их сверстников с нормальной массой тела. При этом увеличение индекса массы тела на одну единицу сопровождалось снижением на 24% уровня В12 в крови. Было показано, что дефицит витамина В12 является фактором высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений при ожирении у детей [67]. Гомоцистеинемия, развивающаяся в результате дефицита витамина В12, ускоряет и усугубляет течение атеросклеротического поражения сосудов [68]. Описан случай острого инфаркта миокарда у молодой женщины на фоне гипергомоцистеинемии вследствие тяжелого дефицита витамина В12 [69]. Дефицит кобаламина снижает реактивность иммунной системы.

Главное свойство аскорбиновой кислоты – легко окисляться и восстанавливаться. Витамин С стимулирует миграцию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, выработку интерферона и комплемента, усиливает фагоцитарную активность крови, синтез специфических антител

Витамин С (аскорбиновая кислота) существует в двух формах: восстановленной (аскорбиновая кислота) и окисленной (дегидроаскорбиновая кислота). Главное свойство аскорбиновой кислоты – легко окисляться и восстанавливаться. Витамин С стимулирует миграцию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, выработку интерферона и комплемента, усиливает фагоцитарную активность крови, синтез специфических антител. Аскорбиновую кислоту относят к природным антиоксидантам. Дефицит витамина С в России наблюдается у 31% детей и подростков [11]. Главные проявления недостаточности витамина С обусловлены в основном нарушением образования коллагена в соединительной ткани. Может наблюдаться разрыхление десен, расшатывание зубов, нарушение целостности капилляров. Возникают отеки, боль в суставах, анемия. Дефицит витамина С может

имитировать заболевания ревматологической природы [70]. Недостаток витамина С приводит к нарушению иммунитета [71]. Дети и подростки при дефиците витамина С чаще болеют ОРВИ.

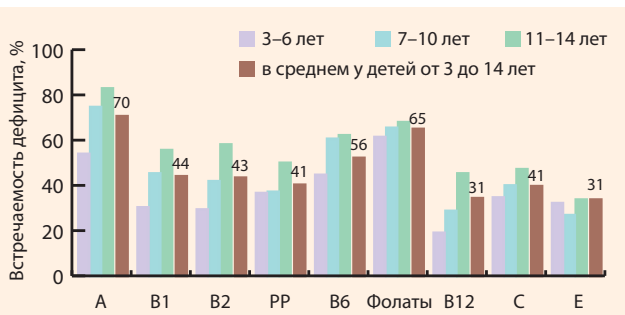
Низкий уровень аскорбиновой кислоты ассоциирован с повышением резистентности инсулину [72], его коррекция у больных с сахарным диабетом 2-го типа, по некоторым данным, приводит к снижению гликемии [73]. Внутритрунный дефицит витамина С у экспериментальных животных вызывает нарушение дифференцировки структур головного мозга с дезорганизацией моторных функций в последующем [74] и приводит к повышению судорожной готовности [75]. По некоторым данным, дефицит витамина С может являться одним из патогенетических звеньев болезни Альцгеймера [76].

В настоящее время распространенным является заблуждение о том, что детский рацион полностью покрывает потребности в витаминах. Вместе с тем в ряде исследований было показано, что как изолированная, так и сочетанная недостаточность витаминов широко распространены во всех возрастных группах детской популяции России [77, 78], прогрессивно увеличиваются с возрастом и наиболее часто встречаются среди подростков (рис. 4).

Установлено, что сниженная обеспеченность такими витаминами, как А, РР, В6, В12, Е, ассоциируется с повышенной массой тела, сниженной активностью систем детоксикации организма ребенка, снижением иммунитета, повышенной частотой приступов астмы, головными болями и миопией [11].

В распоряжении Правительства РФ об основах государственной политики в области здорового питания населения РФ от 25 октября 2010 г. в качестве одного из ожидаемых результатов реализации указано «повышение адекватной обеспеченности витаминами детей и взрослых не менее чем на 70%» [79]. Принимая во внимание, что стандартные рационы, составленные из традиционных продуктов питания и готовых блюд, вполне

Рисунок 4. Дефициты витаминов в среднем по возрастам [11]



достаточных по калорийности, не могут полностью обеспечить потребности растущего организма во всех необходимых витаминах и минеральных веществах, необходима регулярная базовая дотация поливитаминных препаратов. Предпочтение следует отдавать препаратам, сбалансированным по составу и адаптированным к потребностям детей с учетом их возраста, образа жизни и питания, интенсивности умственных и физических нагрузок, наличия заболеваний.

Одним из препаратов, отвечающих перечисленным выше требованиям, является Пиковит®, представленный в виде различных лекарственных форм, обеспечивающих удобство применения и высокий комплаенс. Пиковит® сироп, предназначенный для детей старше 1 года, содержит 9 витаминов: А, В1, В2, В6, В12, С, D3, РР и D-пантенол. Пиковит® Юник в виде жевательных таблеток в форме медвежат разработан для детей от 3 лет. В его состав включены 11 витаминов и 8 минералов. Пиковит® Юник не содержит искусственных подсластителей, красителей, что является преимуществом в использовании у больных с атопическим дерматитом и другими видами аллергии.

Пиковит® Д 4+ предназначен для детей старше 4 лет, выпускается в виде пастилок с приятным цитрусовым



Пиковит®

Витамины и минералы для успеха Вашего ребенка!

www.pikovit.ru





Лекарственное средство:
 «Пиковит» РУ № ПН013559/02 от 31.08.2007
 «Пиковит» таблетки РУ № ПН013559/01 от 05.09.2007
 «Пиковит» Д РУ № – ПН013771/01 от 07.12.2007
 «Пиковит» Форте РУ № ПН013746/01 от 26.11.2007

БАД:
 «Пиковит Юник» СГР № RU.77.99.11.003.E.006991.08.14 от 27.08.2014
 «ПИКОВИТ ПЛЮС» СГР № RU.77.99.11.003.E.006992.08.14 от 27.08.2014

Реклама

*ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.
 ** БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

вкусом и разноцветных таблеток, включает 10 витаминов, кальций и фосфор. Содержит заменители сахара маннитол и мальтитол, которые метаболизируются бактериальной флорой полости рта очень медленно и в очень малых количествах и поэтому не вызывают кариеса. Отсутствие в составе сахара дает преимущество в исполь-

зовании у детей, страдающих избыточным весом, сахарным диабетом или кариесом.

Пиковит® Форте в виде таблеток, покрытых оболочкой, содержит 11 наиболее важных витаминов в количествах, соответствующих рекомендуемым дозам для детей в возрасте от 7 лет и старше.



ЛИТЕРАТУРА

- Radimer K et al. Dietary supplement use by US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *American journal of epidemiology*, 2004, 160, 4: 339–349.
- Спиричев В.Б. Витамины для провизоров и фармацевтов. 2004.
- Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Мазо В.К. Витамины и окислительный стресс. *Вопр. Питания*, 2013, 3: 82.
- Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Лукоянова О.Л. Витамины в питании кормящей женщины и ее ребенка. *Гинекология*, 2002, 4, 4.
- Fortmann SP et al. Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: an updated systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*, 2013, 159, 12: 824–834.
- Lin K et al. US Preventive Services Task Force US Preventive Services Task Force. Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2008, 148, 7: 535–543.
- Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Дмитриева Ю.А. Дефицит микронутриентов у детей дошкольного возраста. *Вопросы современной педиатрии*, 2014, 13, 4.
- Morris CD, Carson S. Routine vitamin supplementation to prevent cardiovascular disease: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, 2003, 139, 1: 56–70.
- Gahche J et al. Dietary supplement use among US adults has increased since NHANES III (1988–1994). *NCHS data brief*, 2011, 61: 1–8.
- Suri D et al. Sensitivity and Specificity of Serum Retinol in Determining Vitamin A Deficiency. *The FASEB Journal*, 2015, 29, 1 Supplement: 403.8.
- Торшин И.Ю. и др. Роль обеспечения микронутриентами в поддержании здоровья детей и подростков. Анализ крупномасштабной выборки пациентов посредством интеллектуального анализа данных. *Педиатрия*, 2015, 94, 6.
- Stevens GA et al. Trends and mortality effects of vitamin A deficiency in children in 138 low-income and middle-income countries between 1991 and 2013: a pooled analysis of population-based surveys. *The Lancet Global Health*, 2015, 3, 9: e528–e536.
- Chaves GV et al. Vitamin A and retinol-binding protein deficiency among chronic liver disease patients. *Nutrition*, 2015, 31, 5: 664–668.
- Relevy NZ et al. Vitamin A-Deficient Diet Accelerated Atherogenesis in Apolipoprotein E-/- Mice and Dietary β -Carotene Prevents This Consequence. *BioMed research international*, 2015, T. 2015.
- Trasino SE, Gudas LJ. Vitamin A: a missing link in diabetes? *Diabetes Management*, 2015, 5, 5: 359–367.
- Mallett R et al. Neonatal Aortic Dilatation Secondary to Vitamin A Deficiency. *Pediatrics*, 2015, 135, 5: e1321–e1325.
- Cohen JM et al. Maternal Antioxidant Levels in Pregnancy and Risk of Preeclampsia and Small for Gestational Age Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*, 2015, 10, 8: e0135192.
- Traber MG. Vitamin E inadequacy in humans: causes and consequences. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, 2014, 5, 5: 503–514.
- Ulatowski LM, Manor D. Vitamin E and neurodegeneration. *Neurobiology of disease*. 2015.
- Blom D et al. Effects of evolocumab (AMG 145) treatment on vitamin E levels: results from the 52-week phase 3 double-blind, randomized, placebo-controlled descartes study. *Journal of the American College of Cardiology*, 2015, 65, 10, S.
- Urashima M et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *The American journal of clinical nutrition*, 2010, 91, 5: 1255–1260.
- Захарова И. Н., Яблочкова С. В., Дмитриева Ю. А. Известные и неизвестные эффекты витамина D. *Вопросы современной педиатрии*, 2013, 12, 2: 20–25.
- Захарова И. Н. и др. Коррекция недостаточности витамина D. *Эффективная фармакотерапия*, 2014, 3: 38–45.
- Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамины и микроэлементы: между Сциллой и Харибдой. *МЦМО*, 2013, 885.
- Mellati AA et al. Vitamin D status and its associations with components of metabolic syndrome in healthy children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2015, 28, 5–6: 641–648.
- Schmidt DR et al. Regulation of bile acid synthesis by fat-soluble vitamins A and D. *Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285, 19: 14486–14494.
- Liu C et al. Correlation of serum vitamin D level with type 1 diabetes mellitus in children: a meta-analysis. *Nutricion hospitalaria*, 2015, 32, 4: 1591–1594.
- Dong JY, Zhang WG, Chen JJ, Zhang ZL, Han SF, Qin LQ. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients*, 2013, 5(9): 3551–62.
- Forouhi NG, Ye Z, Rickard AP, Khaw KT, Luben R, Langenberg C, Wareham NJ. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies. *Diabetologia*, 2012, 55(8): 2173–82.
- Khan H, Kunutsor S, Franco OH, Chowdhury R. Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Proc Nutr Soc*, 2013, 72(1): 89–97.
- Poel YH, Hummel P, Lips P, Stam F, van der Ploeg T, Simsek S. Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*, 2012, 23(5): 465–9.
- Abdou E, Hazell AS. Thiamine deficiency: An update of pathophysiologic mechanisms and future therapeutic considerations. *Neurochemical research*, 2015, 40, 2: 353–361.
- Basiri B et al. Ion pair liquid chromatography method for the determination of thiamine (vitamin B1) homeostasis. *Biomedical Chromatography*, 2016, 30, 1: 35–41.
- Roman-Campos D, Cruz JS. Current aspects of thiamine deficiency on heart function. *Life sciences*, 2014, 98, 1: 1–5.
- Sriram K, Manzanares W, Joseph K. Thiamine in nutrition therapy. *Nutrition in Clinical Practice*, 2012, 27, 1: 41–50.
- Громова О.А., Намазова Л.С. Витамины и минералы в современной клинической медицине. — М., Союз педиатров России. 2003: 57.
- Riaz S. Study of protein biomarkers of diabetes mellitus type 2 and therapy with Vitamin B1. *Journal of Diabetes Research*, 2015, 501. C. 150176.
- Alaei-Shahmiri F et al. The impact of thiamine supplementation on blood pressure, serum lipids and C-reactive protein in individuals with hyperglycemia: a randomised, double-blind cross-over trial. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2015.
- Donnino M et al. Thiamine as a metabolic resuscitator in septic shock: a randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial. *Critical Care*, 2015, 19, Suppl 1. C. P392.
- Menezes M. P. et al. Pathophysiology of motor dysfunction in a childhood motor neuron disease caused by mutations in the riboflavin transporter. *Clinical Neurophysiology*, 2016, 127, 1: 911–918.
- Schramm M et al. Riboflavin (vitamin B2) deficiency impairs NADPH oxidase 2 (Nox2) priming and defense against *Listeria monocytogenes*. *European journal of immunology*, 2014, 44, 3: 728–741.
- Strain JJ et al. Riboflavin Lowers Blood Pressure: A Review of a Novel Gene-nutrient Interaction. *Nutrition and Food Sciences Research*, 2015, 2, 2: 3–6.
- Petrovski S et al. Exome sequencing results in successful riboflavin treatment of a rapidly progressive neurological condition. *Molecular Case Studies*, 2015, 1, 1. C. a000257.
- Kosaka T et al. The Etiology of Cortical Lesions in Marchiafava-Bignami Disease is Nicotinic Acid Deficiency: A Case Report and Review of the Literature (P6. 024). *Neurology*, 2015, 84, 14 Supplement. C. P6. 024.
- Wakade C et al. Low-dose niacin supplementation modulates GPR109A, niacin index and ameliorates Parkinson's disease symptoms without side effects. *Clinical case reports*, 2015, 3, 7: 635–637.
- Savinova OV et al. Effects of niacin and omega-3 fatty acids on the apolipoproteins in overweight patients with elevated triglycerides and reduced HDL cholesterol. *Atherosclerosis*, 2015, 240, 2: 520–525.
- Miller JW, Rucker RB. Pantothenic acid. Present Knowledge in Nutrition, Tenth Edition. 2012: 375–390.
- Yang M et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of a novel pantothenic acid-based dietary supplement in subjects with mild to moderate facial acne. *Dermatology and therapy*, 2014, 4, 1: 93–101.
- Hageman RJ. Compositions comprising pantothenic acid and their use for stimulating appetite: nar. 8388949 США. 2013.
- Albersen M et al. Vitamin B6 in Plasma and Cerebrospinal Fluid of Children. *PloS one*, 2015, 10, 3. C. e0120972.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

УНИКАЛЬНЫЕ ПЕРЕВОДНЫЕ ИЗДАНИЯ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ



Единственный
в России официальный
перевод Европейской
Фармакопеи

ЕВРОПЕЙСКАЯ ФАРМАКОПЕЯ

издание 8
в ЧЕТЫРЕХ ТОМАХ

Полный перевод на русский язык
Европейской Фармакопеи 8.0,
включая Приложения 8.1-8.3.

Перевод и издание
осуществлены ООО «ГРУППА
РЕМЕДИУМ» в соответствии
с двусторонним соглашением
с Европейским директором
по контролю лекарственных
средств и медицинской помощи
Совета Европы.



The Merck Manual РУКОВОДСТВО ПО МЕДИЦИНЕ

ДЕВЯТНАДЦАТОЕ ИЗДАНИЕ

Старейшее и наиболее авторитетное
мировое руководство по
клинической медицине. Переводное
издание-справочник содержит
информацию по всем разделам
медицины, включая необходимые
для практикующего врача знания
о диагностике и подходах к лечению
заболеваний.

ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

ПО МАТЕРИАЛАМ ФАРМАКОПЕИ США –
НАЦИОНАЛЬНОГО ФОРМУЛЯРА
[USP38-NF33]

Впервые!

В соответствии с Перечнем
жизненно необходимых
и важнейших лекарственных
препаратов для медицинского
применения, вступившим в силу
1 марта 2015 г.



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

www.remedium.ru

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru

И.Н. ЗАХАРОВА, д.м.н., профессор, И.Н. ХОЛОДОВА, д.м.н., профессор, Ю.А. ДМИТРИЕВА, к.м.н., Н.В. МОРОЗОВА, д.м.н., М.В. МОЗЖУХИНА, Д.И. ХОЛОДОВ

Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва

МОЖЕТ ЛИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС ПРОРЕЗЫВАНИЯ ЗУБОВ У МЛАДЕНЦЕВ БЫТЬ ПАТОЛОГИЧЕСКИМ?

В статье обсуждается проблема прорезывания зубов у младенцев, перечисляются механизмы и факторы, влияющие на данный процесс. Приведены научные исследования, показывающие значимость различных клинических симптомов при прорезывании зубов у детей, зависимость данного процесса от типа конституции ребенка, а также рассмотрены вопросы современной терапии патологического прорезывания зубов.

Ключевые слова:

младенцы

конституциональный тип детей

прорезывание зубов

патологические симптомы

гомеопатические лекарственные средства

Прорезывание зубов – это один из этапов развития зубов младенца. Этот период обусловлен ростом и развитием младенца и рассматривается как физиологический процесс, который находится в тесной связи не только с общим состоянием здоровья, но и с его конституцией. У большинства детей прорезывание зубов не вызывает каких-либо серьезных осложнений и жалоб [1]. Однако у ряда младенцев прорезывание зубов отражается на его самочувствии, вызывая те или иные патологические симптомы.

На прорезывание молочных зубов оказывают влияние различные факторы. Ряд исследователей считают, что основное значение в процессе прорезывания зубов имеет генотип человека, его конституция, хотя при этом нельзя исключить роль различных внешнесредовых факторов. Некоторые стоматологи полагают, что у детей пожилых родителей зубы прорезываются несколько раньше, чем у детей молодых родителей. У первенцев зубы начинают прорезываться раньше, чем у вторых и третьих детей, у девочек немного раньше, чем у мальчиков [2]. Многие специалисты отмечают, что существует прямая зависимость между степенью недоношенности ребенка и сроками прорезывания молочных зубов. Так, у здоровых недоношенных детей сроки прорезывания молочных зубов в основном соответствуют таковым у здоровых доношенных детей. У недоношенных младенцев, имеющих в анамнезе осложненное течение неонатального периода (внутричерепная родовая травма, инфекционно-воспалительные заболевания), данный процесс начинается в более поздние сроки (в 11–12 мес.

и после года) и зависит от тяжести перенесенной патологии. Особенности течения беременности у матери также оказывают влияние на физиологию прорезывания зубов. Имеются данные, что у детей, матери которых страдали токсикозом во время беременности, сроки прорезывания молочных зубов задерживаются. Некоторые авторы полагают, что прорезывание молочных зубов отмечается в более поздние сроки у детей, рожденных от матерей, имеющими врожденные пороки сердца. Большое значение в формировании зубочелюстной системы ребенка имеют заболевания, перенесенные им на первом году жизни. Многие исследователи отмечают, что при рахите появление молочных зубов происходит с запозданием и с нарушением правильного порядка [3].

На прорезывание молочных зубов оказывают влияние различные факторы. Ряд исследователей считают, что основное значение в процессе прорезывания зубов имеет генотип человека, его конституция, хотя при этом нельзя исключить роль различных внешнесредовых факторов

Существует несколько теорий, объясняющих процесс прорезывания зубов, среди которых наиболее убедительными являются следующие [4]:

■ **теория Хантера**, согласно которой растущие корни зуба упираются в твердое костное дно костной альвеолы и зуб выталкивается из костной альвеолы;

■ **теория Ясвоина**, согласно которой причиной прорезывания зубов являются процессы дифференцировки, происходящие в ткани зубного сосочка, в результате чего там накапливается большое количество основного вещества. Увеличение объема пульпы создает давление внутри зубного зачатка, которое заставляет его двигаться по направлению к свободному краю десны;

■ **теория Катца**, полагающая, что растущий зуб давит на боковые стенки альвеол, что приводит к поверхностной резорбции кости. Одновременно с этим на наружной

поверхности альвеолярных отростков и на его верхнем крае происходит отложение новой кости. Костная ткань накапливается в области дна альвеолы, что приводит к повышению там тканевого давления, выталкивающего зуб к поверхности.

Следует отметить, что ни одна из данных теорий не может объяснить полностью сложный механизм прорезывания зубов. К моменту прорезывания зуба происходит рассасывание участка кости, покрывающего коронку зуба. Такие же процессы отмечаются в десне. Во время роста корня зуба также идет перестройка кости и постепенное углубление зубной альвеолы. Одновременно с этим происходят морфологические изменения окружающих зуб тканей: усиление кровотока, изменение сосудистой проницаемости, увеличение продукции основного вещества пульпы и периодонта [5].

Прорезывание молочных зубов, как правило, начинается в 6–7-месячном возрасте. К этому времени заканчивается развитие коронки молочного зуба и начинается формирование его корня. Соединительная ткань десны, лежащая на пути прорезывающегося зуба, постепенно сдавливается и атрофируется. Редуцированный эмалевый эпителий, покрывающий коронку зуба, вступает в соприкосновение с эпителием десны и сливается с ним. Вслед за этим происходит прорыв эпителия над верхушкой коронки, и она появляется в полости рта. По мере прорезывания зуба эпителий края десны, окружающей его, переходит в редуцированный эмалевый эпителий, покрывающий еще не прорезавшуюся часть коронки зуба. Этот эпителий плотно срастается с оболочкой эмали и постепенно отделяется от нее лишь в процессе прорезывания

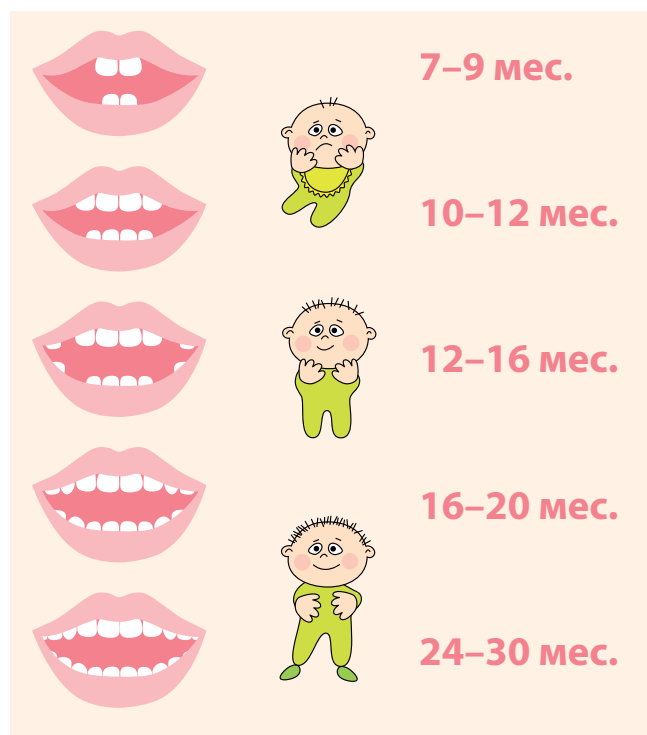
коронки зуба. Однако даже после окончания прорезывания зуба этот эпителий сохраняется в области нижней трети или четверти коронки зуба. Располагаясь в виде тонкой каймы в окружности шейки зуба, он образует т. н. эпителиальное прикрепление, или десневую кайму. Там, где эпителий отходит от поверхности эмали, возникает дно десневой щели, или кармана.

К моменту прорезывания зуба происходит рассасывание участка кости, покрывающего коронку зуба. Такие же процессы отмечаются в десне. Во время роста корня зуба также идет перестройка кости и постепенное углубление зубной альвеолы. Одновременно с этим происходят морфологические изменения окружающих зуб тканей: усиление кровотока, изменение сосудистой проницаемости, увеличение продукции основного вещества пульпы и периодонта

Может ли физиологический процесс прорезывания зубов осложняться какой-либо патологической симптоматикой? В 2002 г. американскими исследователями были опубликованы результаты анкетирования, целью которого являлось установление отношения педиатров, детских стоматологов и родителей к различным симптомам, наиболее часто ассоциируемым с прорезыванием зубов. Большинство опрошенных были склонны связывать процесс прорезывания зубов у младенцев с такими симптомами, как повышение температуры тела, *беспокойство, набухание десен, усиленное слюнотечение и нарушение сна*. При сравнении вариантов ответов между группами респондентов, принявшими участие в анкетировании, было отмечено, что последние три симптома достоверно чаще связывались родителями и стоматологами с процессом дентации. Наиболее существенные различия в отношении опрошенных были получены к изменению характера стула как симптому прорезывания зубов. Большинство родителей (56,7%) и стоматологов (52,0%) были убеждены, что связь очевидна, в то время как лишь 9,1% педиатров поддерживали данную точку зрения [6]. В работах других зарубежных авторов [7, 8, 9] отмечено, что появление слюнотечения, повышения температуры, желания кусаться, дерматита на подбородке, щеках, шее, связанного с раздражением слюной, ринита, влажного кашля и кашицеобразного стула на фоне прорезывания зубов наблюдается у 35–60% детей. При этом повышение температуры не бывает не выше 38 °С и продолжается не более 1–2 дней. Лихорадка обусловлена выделением биологически активных веществ в зоне роста зуба, купируется самостоятельно вскоре после его прорезывания [8, 10]. Изменение консистенции в сторону разжижения или учащение стула обусловлено выделением большого количества слюны, стимулирующей перистальтику кишечника [8, 10].

Нами совместно с сотрудниками кафедры педиатрии ГБОУ ВПО ЯГМА МЗ РФ в 2012 г. было проведено анкетиро-

Рисунок 1. Сроки и порядок прорезывания зубов у детей



рование 50 участковых врачей. На вопрос: «Часто ли вы встречаете детей первого года жизни с синдромом болезненного прорезывания зубов?» – 46% врачей ответили, что приблизительно в 10–30% случаев. Из симптомов, наиболее часто сопровождающих прорезывание зубов, на первое место педиатры поставили повышенное слюноотечение, затем желание кусаться, раздражительность, отказ от еды и повышение температуры тела. Более 60% врачей указали на то, что синдром прорезывания зубов часто сочетается с проявлениями острой респираторной инфекции. Врачи объясняли этот факт тем, что на фоне прорезывания зубов снижается сопротивляемость организма ребенка вирусам и бактериям.

Из симптомов, наиболее часто сопровождающих прорезывание зубов, на первое место педиатры поставили повышенное слюноотечение, затем желание кусаться, раздражительность, отказ от еды и повышение температуры тела. Более 60% врачей указали на то, что синдром прорезывания зубов часто сочетается с проявлениями острой респираторной инфекции

Исследователями из Кливленда было проведено крупное проспективное исследование, целью которого явилось установление наиболее характерных для прорезывания зубов симптомов [7]. В работу было включено 125 младенцев, за которыми осуществлялось наблюдение в период с 4 мес. до 1 года. При этом родители ежедневно фиксировали тимпаническую температуру и отмечали возможное наличие у ребенка одного или нескольких из предложенных на выбор 18 симптомов. Авторами установлено, что с процессом дентации статистически достоверно были ассоциированы такие симптомы, как повышенное слюноотечение, набухание десен, беспокойство, нарушение сна, гиперемия лица, снижение аппетита по отношению к твердой пище и небольшое повышение температуры тела. При этом достоверные

различия были зафиксированы лишь в течение 8 дней (4 дня до, в день прорезывания и 3 дня после прорезывания зуба), что позволило авторам назвать этот период «восьмидневное окно прорезывания зубов». Выделенный авторами период позволяет ориентироваться врачу в плане продолжительности терапии: 7–8 дней. Разжижение стула или увеличение его частоты, снижение аппетита в отношении жидкой пищи, кашель, появление дерматита, рвоты и повышение температуры тела выше 38,5 °C достоверно с процессом прорезывания зубов связаны не были, а чаще соответствовали начинающемуся острому респираторному заболеванию [7].

Аналогичное проспективное исследование было проведено бразильскими авторами [11]. Под наблюдение были взяты 47 детей в возрасте от 5 до 15 мес. В период исследования детям проводилось ежедневное измерение тимпанической и аксиллярной температуры, осмотр ротовой полости и регистрация возможных симптомов дентации. По результатам анализа полученных данных было установлено, что процесс прорезывания зубов достоверно ассоциировался с повышением тимпанической температуры в день появления зуба, а также наличием таких симптомов, как раздражительность ($p < 0,001$), повышенное слюноотечение ($p < 0,001$), ринорея ($p < 0,001$) и снижение аппетита ($p < 0,001$) [11].

Наши собственные наблюдения за детьми показали, что у детей различных типов конституции этот процесс протекает по-разному (табл. 1). Так, у детей с лимфатико-гипопластическим типом конституции, для которых характерны лимфоаденопатия, избыточная масса тела, склонность к atopическому дерматиту и рахиту, как правило, прорезывание молочных зубов происходит с запозданием и в неправильном порядке. У них, по обыкновению, отмечаются выраженное беспокойство, плач, нарушение характера стула, припухлость и болезненность десен, обильное слюноотечение. Существенная задержка прорезывания зубов может быть следствием патологии эндокринной системы, в частности врожденного или транзиторного гипотиреоза [12].

Таблица 1. Конституция ребенка и особенности прорезывания зубов

Аллергическая (33,3% детей)	Лимфатико-гипопластическая (53,5%)	Нервно-артритическая (13,1%)
- Своевременное прорезывание зубов - Отсутствие выраженной температурной реакции - Обострение atopического дерматита - Часто присоединение острых респираторных инфекций - Плач, снижение аппетита, расстройство стула	- Позднее прорезывание зубов - Неправильный порядок - Беспокойство, плач, слюноотечение, расстройство стула - Десны опухшие, болезненные - Выделение из носа	- Своевременное прорезывание зубов с резкой болезненностью - Выраженная температурная реакция - Возбудимость, плач, нарушение сна, аппетита, срыгивания, возможна рвота
Общие признаки - Ваготония - Пищевая аллергия - Аллергические кожные проявления - Эозинофилия - Отягощенный семейный аллергоанамнез	Общие признаки - Избыточная масса тела - Пастозность, бледность, мраморность кожи - Сниженная возбудимость ЦНС - Ваготония - Увеличение отдельных групп лимфоузлов - Увеличение печени	Общие симптомы - Синдром гиперактивности с дефицитом внимания - Симпатикотония - Недостаточность питания - В моче – соли мочевой кислоты, ураты - В семейном анамнезе подагра, артриты, МКБ, заболевания ССС

У ряда детей, которых можно отнести к нервно-артритическому типу конституции, первые зубы, как правило, появляются вовремя, но их прорезывание часто сопровождается резкой болезненностью, возбудимостью, эпизодами плача в течение нескольких часов, нарушениями сна. Может отмечаться отказ от еды, срыгивания и рвота. Именно у этих детей при прорезывании зубов может быть подъем температуры вплоть до фебрильных цифр. Дети этого типа конституции обычно имеют хороший рост, дефицит массы тела, они гиперактивны, возбудимы, для них характерны неуровновешенность, беспричинные подъемы температуры, срыгивания, рвота, ацетонемические состояния (табл. 1).

У ряда детей процесс прорезывания зубов может сопровождаться патологическими симптомами и нарушением состояния. К сожалению, ни в одном научном исследовании нам не удалось выявить симптомы, которые могли бы достоверно точно указывать на прорезывание зубов и позволили бы провести дифференциальный диагноз между этим процессом и начинающейся острой респираторной инфекцией

У детей с аллергическим типом конституции процесс прорезывания зубов часто сопровождается появлением или обострением аллергического дерматита, расстройством стула, плаксивостью, снижением аппетита. У этих детей на фоне прорезывания зубов часто присоединяются острые респираторные инфекции, что, вероятно, связано с характерными для них особенностями: лабильностью водно-солевого обмена, анаэробным типом обмена веществ, избыточным синтезом гистамина, снижением активности фагоцитоза, повышенной проницаемостью сосудистой стенки.

Таким образом, имеющиеся в литературе сведения позволяют заключить, что у ряда детей процесс прорезывания зубов может сопровождаться патологическими симптомами и нарушением состояния. К сожалению, ни в одном научном исследовании нам не удалось выявить симптомы, которые могли бы достоверно точно указывать на прорезывание зубов и позволили бы провести дифференциальный диагноз между этим процессом и начинающейся острой респираторной инфекцией. Знание типа конституции позволяет прогнозировать, как будет протекать прорезывание зубов у каждого конкретного ребенка, и планировать проведение профилактических мероприятий, направленных на уменьшение патологических симптомов в данной ситуации.

Чтобы облегчить прорезывание зубов у малыша, необходимо:

- оказать ему больше внимания со стороны родителей;
- более частое прикладывание к груди, что оказывает седативное действие и повышает сопротивляемость к инфекциям;
- предложить ребенку взять в руку зубной прорезыватель, который должен быть чистым, желательно прохлад-

РЕЖУТСЯ ЗУБКИ? 0+

Один препарат от всех основных симптомов*

- Воспаление десен
- Повышение температуры
- Плаксивость

Болезненное прорезывание зубов у детей

ДАНТИНОРМ БЭБИ
гомеопатическое лекарственное средство

БЮАРОН

BOIRON®
ГОРЯЧАЯ ЛИНИЯ
8-800-200-03-03
www.boiron.ru

№1 во Франции**

*Болезненного прорезывания зубов. **№1 во Франции по продажам на рынке препаратов при болезненном прорезывании зубов. Источник: IMS Health – Pharmatrend Database – Сентябрь 2013 МАТ – рынок препаратов при болезненном прорезывании зубов у детей – в денежном выражении – Франция

ным, т. к. подобный материал при соприкосновении с десной немного успокаивает боль и уменьшает воспаление;

- проводить массаж десен, для чего необходимо обернуть указательный палец марлевым тампоном, смоченным в холодной воде, и осторожно помассировать десны ребенка;

- обеспечить бережный уход за кожей вокруг рта;

- при необходимости использовать лекарственные средства.

Существует много препаратов, облегчающих прорезывание зубов, большинство из них существует в виде гелей (табл. 2).

Таблица 2. Состав препаратов, применяемых при прорезывании зубов у детей

Препарат	Состав
Калгель	Лидокаина гидрохлорид, цетилпиридиния хлорид
Камистад гель	Лидокаина гидрохлорид, настой цветков ромашки
Дентинокс гель	Лидокаина гидрохлорид, настой цветков ромашки, поликанол
Доктор Бейби гель	Календула, подорожник, эхинацея, корень алтея, ромашка

К недостаткам использования указанных средств можно отнести краткосрочность действия геля в силу его быстрого смыывания слюной, а также возможность развития аллергических реакций на его компоненты [10]. Кроме этого, для улучшения общего состояния и снижения температуры применяются такие препараты, как парацетамол и гели с местно анестезирующим действием. Частое применение этих средств может способствовать развитию нежелательных побочных реакций и токсических эффектов.

При прорезывании зубов можно использовать средства природного происхождения (гомеопатические лекарственные средства). Работами ряда авторов показана их высокая эффективность и безопасность, в т. ч. и при патологическом прорезывании зубов [13, 14, 15, 16, 17, 18, 19]. Комплексные гомеопатические препараты не обладают токсичностью и являются эффективными и безопасными. Назначение комплексных гомеопатических препаратов позволяет провести дифференциальный диагноз между прорезыванием зубов и начинающейся острой респираторной инфекцией. Если патологические симптомы связаны с прорезыванием зубов, то они, как правило, купируются или уменьшаются ко вторым суткам от начала лечения гомеопатическими препаратами [17, 19]. Если на фоне терапии через 1–2 дня младенцу не стало лучше, необходимо пересмотреть свою лечебную тактику в сторону лечения острой респираторной инфекции.

Одним из гомеопатических препаратов являются таблетки Дентокинд. В состав Дентокинды входят следующие компоненты: белладонна – красавка (*Atropa belladonna*) D6; фосфорное железо (*Ferrum phosphoricum*)

D6; сернистая печень (*Hepar sulfuris*) D12; прострел луговой (*Pulsatilla pratensis*) D6. Препарат назначают детям до года при острых симптомах по 1 таблетке через каждый час (не более 6 таблеток в день), далее по 1 таблетке 3 раза в день (предварительно таблетку надо растворить в 5 мл воды). Детям от года до 6 лет Дентокинд назначается по 2 таблетки через час, но не более 12 таблеток в день. После ослабления симптоматики дают препарат по 2 таблетки 3 раза в день. Его необходимо рассасывать медленно в ротовой полости за 20–30 мин до еды. Детям до 3 лет таблетки растворяют в 5 мл воды.

Вибуркол применяют в виде ректальных свечей. В его состав входят следующие компоненты: ромашка (*Chamomilla recutita*) D1; белладонна – красавка (*Atropa belladonna*) D2; дулькамара (*Solanum dulcamara*) D4; *Plantago major* D3; луговой прострел (*Pulsatilla pratensis* D2); кальций карбонат (*Calcium carbonicum Hahnemanni*) D8. Вибуркол назначают ректально в следующих дозировках: детям до 6 мес. по ½ свечи, разрезанной вдоль (максимальная суточная доза 2 суппозитория); детям от 6 мес. до 6 лет – максимальная суточная доза 4 суппозитория при температуре до 37,5 °С; 6 суппозитория – при температуре выше 38 °С; при нормализации температуры – по 1 суппозиторию 1–2 раза в день.

Опубликованы работы, посвященные эффективности и безопасности препарата Дантинорм Бэби при болезненном прорезывании зубов [18, 19]. Данный препарат используется во Франции с 1994 г. у детей в виде раствора для приема внутрь. В состав Дантинорма Бэби входят компоненты, способные воздействовать на симптомы прорезывания зубов: ромашка аптечная (*Chamomilla vulgaris*), которая традиционно используется для купирования боли, обладает противовоспалительным и успокаивающим действием; «индейский плющ» (*Phytolacca decandra*), применяющийся для уменьшения болезненности и воспаления десен; ревень лекарственный (*Rheum officinale*), использующийся при нарушениях пищеварения, влияет на моторику кишечника, способствует ликвидации диареи. Препарат применяется по одной дозе 2–3 раза в сутки в перерывах между кормлениями в течение 3 дней.

При прорезывании зубов можно использовать средства природного происхождения (гомеопатические лекарственные средства). Работами ряда авторов показана их высокая эффективность и безопасность, в т. ч. и при патологическом прорезывании зубов

Для удобства применения компания «Буарон» разработала специальную гигиеничную упаковку: дозированные полиэтиленовые контейнеры, каждый из которых соответствует одной дозе препарата, которую легко закапать в рот ребенка, избегая контакта раствора с руками. Давать препарат можно не только в домашних условиях, но и на прогулке.

«До настоящего времени не зарегистрировано ни одного случая побочных действий препарата и/или

аллергических реакций, он может сочетаться с приемом других препаратов. В рандомизированном многоцентровом исследовании [18, 19] проведено наблюдение за 597 детьми в возрасте от 3 до 24 мес. с симптомом прорезывания зубов, при этом у 97% детей имелись местные симптомы, а у 94% – общие. Дети получали несколько вариантов терапии: 1-й вариант терапии – только гомеопатическое средство, или системные анальгетики, или стоматологические гели; 2-й вариант терапии – сочетанное применение этих средств. Препарат Дантинорм Бэби (французское название Camillia) получили 71% детей в качестве монотерапии и в сочетании с другими препаратами; системные анальгетики – 69%; стоматологические гели – 64% детей. После 7 дней терапии улучшение или полное отсутствие патологических симптомов отмечено у 94% детей, получавших в составе терапии Camillia (Дантинорм Бэби). Отметим, что 81% родителей этих детей были всецело удовлетворены эффективностью лечения.

Данное исследование показало, что комплексный гомеопатический препарат Дантинорм Бэби может с успехом назначаться при лечении патологического прорезывания зубов. Дантинорм Бэби особенно показан детям с изменениями характера стула и диарей на фоне прорезывания зубов, когда ректальные свечи сложно применять, и в тех случаях, когда выраженная боль в деснах не позволяет использовать иные лекарственные

В современных условиях необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на выявление наиболее значимых признаков прорезывания зубов, и дифференциального диагноза с другими патологическими состояниями (острая респираторная инфекция, функциональные расстройства ЖКТ)

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ:

- ✓ **Какие Вы знаете теории прорезывания зубов у детей?**
- ✓ **В каком возрасте и порядке прорезываются зубы у младенцев?**
- ✓ **Как влияют конституциональные особенности детей на прорезывание зубов?**
- ✓ **Какие патологические симптомы возможны при прорезывании зубов у детей?**
- ✓ **С какими состояниями необходимо дифференцировать патологическое прорезывание зубов?**
- ✓ **Перечислите современные препараты, облегчающие прорезывание зубов.**

формы и ребенок отказывается даже от питья. Поэтому применение препарата из стерильных разовых дозированных контейнеров каплями оптимально.

Таким образом, в современных условиях необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на выявление наиболее значимых признаков прорезывания зубов, и дифференциального диагноза с другими патологическими состояниями (острая респираторная инфекция, функциональные расстройства ЖКТ). Использование средств природного происхождения у детей открывает перспективы в лечении патологического прорезывания зубов у детей. Данная терапия безопасна и эффективна.



ЛИТЕРАТУРА

1. Таточенко В.К. Педиатру на каждый день. 2007. 5-е изд., перераб. и доп. М., 2007. 272 с.
2. Белоусова Н.А., Белоусова Е.Г. Уход за здоровым ребенком: развитие и прорезывание молочных зубов. *Участковый педиатр*, 2009, 1: 7.
3. Персии Л.С., Елизарова В.М., Дьякова С.В. Стоматология детского возраста. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2003. с.43-45.
4. Детская терапевтическая стоматология: национальное руководство. Под ред. В.К. Леонтьева, Л.П. Кисельниковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 896 с.
5. Гайворонский И.В., Петрова Т.Б. Анатомия зубов человека. Учебное пособие. СПб: ЭЛБИ-СПб, 2005. 56 с.
6. Barlow BS, Kanellis MJ, Slayton RL Tooth eruption symptoms: a survey of parents and health professionals. *ASDC J Dent Child*, 2002 May-Aug, 69(2): 148-50, 123-4.
7. Macknin ML, Piedmonte M, Jacobs J, Skibinski C. Symptoms associated with infant teething: a prospective study. *Pediatrics*, 2000 Apr, 105(4 Pt 1): 747-52.
8. Perets B, Ram D, Hermida L et al. Systemic manifestation during eruption of primary teeth in infants. *J. Dent child.*, 2003, 70: 170-173.
9. Cunha RF, Pugliesi LM, Garcia LD et al. Systemic and local teething disturbances : prevalence in a clinic for infants. *J. Dent child.*, 2004, 71: 24-26.
10. Tsong AKL. Teething, teething pain and teething remedies. *Int. DentmAns Ed*, 2010, 5(4): 14-28.
11. Ramos-Jorge J, Pordeus IA, Ramos-Jorge ML, Paiva SM. Prospective longitudinal study of signs and symptoms associated with primary tooth eruption. *Pediatrics*, 2011 Sep, 128(3): 471-6.
12. Персии Л.С., Елизарова В.М., Дьякова С.В. Стоматология детского возраста. Изд. 5-е, перераб. и доп. М.: Медицина, 2003. с.43-45.
13. Бедарева Т.П. Антигомотоксическая терапия как необходимый этап реабилитации детей с заболеваниями органов пищеварения. *Биол. мед.*, 2000, 2: 48-51.
14. Ильенко Л.И., Сырцева Т.Н., Холодов Д.И., Гайнова Л.В., Семашина Г.А. Использование средств природного происхождения при патологической дентации у детей первых лет жизни. *Вопросы детской диетологии*, 2011, 9, 2: 2-4.
15. Шпигель А.С. Оценка эффективности антигомотоксической фармакотерапии в соответствии с принципами доказательной медицины. *Биол. мед.*, 2002, 2: 56-64.
16. Kurz R. Clinical medicine versus homeopathy. *Pediatr. Padol.*, 1992, 27: 37-41.
17. Ильенко Л.И., Холодова И.Н., Сырцева Т.Н., Холодов Д.И., Ильина И.Д. Новые возможности улучшения качества жизни детей при болезненном прорезывании зубов. *Педиатрия*, 2010, 89, 4: 106-110.
18. Казюкова Т.В., Котлуков В.К., Шевченко Н.Н., Русакова В.Д. Симптомы прорезывания зубов у младенцев: состояние или болезнь? *Педиатрия*, 2013, 92, 4: 1-5.
19. Stagnara J, Besse P, Feyard AL et al. P174. Symptomatology et prise en charge de la pausse dentaire. *Archives de pédiatrie*, 2010, 17(6S1): 93-94. Doi: 10.1016/S0929-693X (10) 705 74-1.

ФИТОТЕРАПИЯ В XXI ВЕКЕ:

ЕСТЬ ЛИ ПЕРСПЕКТИВЫ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ?

В последние годы в практической медицине все чаще стали использовать препараты на основе трав и растений – фитопрепараты. В октябре этого года на кафедре педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ (завкафедрой – главный педиатр Центрального федерального округа РФ, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор И.Н. Захарова) прошел образовательный семинар с международным участием, посвященный использованию фитотерапии в педиатрии. Мы встретились с участниками этого семинара и попросили их дать экспертную оценку применению фитопрепаратов в педиатрической практике.

В начале беседы мы обратились к доктору медицинских наук, профессору, заведующей кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, главному педиатру Центрального федерального округа РФ, заслуженному врачу РФ Захаровой Ирине Николаевне.

– Глубокоуважаемая Ирина Николаевна, что означает термин «фитотерапия», каково его происхождение?

– Термины «фитотерапия» и «фитопрепараты» впервые были введены в обращение французским врачом Анри Леклерком в начале XX в. Согласно определению, фитопрепараты – это лекарственные средства, получаемые исключительно из растительного сырья, трав, целого растения или его экстракта и применяемые для лечения. В настоящее время для их производства используется около 500 видов лекарственных трав. Фитотерапия (от др.-гр. *φύτον* – растение и *θεραπεία* – терапия; траволечение) – один из наиболее древних способов лекарствен-

ной терапии, главная составляющая народной медицины, связанная с применением лекарственных растений.

– Ирина Николаевна, каковы истоки фитотерапии?

– Первые сведения о возможностях применения лекарственных трав для лечения людей были обнаружены в Ираке. При раскопках шумерского города (III тысячелетие до н. э.) найдена табличка, где на 145 строках представлены прописи 15 рецептов. Представители шумерской цивилизации использовали настои, порошки, припарки, компрессы, хвойные иглолки. Листья высушивали, мололи, затем поро-



Анри Леклерк (1870–1955)



Ирина Николаевна Захарова,

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последиplomного образования МЗ РФ, главный педиатр Центрального федерального округа РФ, почетный профессор НЦЗД МЗ РФ.

Образование

Куйбышевский государственный медицинский институт им. Д.И. Ульянова, с отличием.

1988 – клиническая ординатура на кафедре педиатрии ЦИУв (ныне ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ), с которой неразрывно связана по настоя-

щее время. Прошла путь от ординатора, врача старшего лаборанта, ассистента, доцента, профессора до заведующей кафедрой.

1994 – защита кандидатской диссертации на тему «Значение динамической нефросцинтиграфии в диагностике тубулоинтерстициальных заболеваний почек у детей».

2000 – докторская диссертация «Клинические и патогенетические аспекты тубулоинтерстициальных заболеваний почек у детей».

Должности

1997 – консультант по педиатрии поликлиник Управления делами Президента Российской Федерации, многих частных центров.

2001 – профессор кафедры педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» МЗ РФ.

2008 – заведующая кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» МЗ РФ.

Кафедра педиатрии РМАПО создана в 1932 г. академиком РАН, проф., д.м.н. Георгием Нестеровичем Сперанским. На кафедре ежемесячно проходят обучение врачи-педиатры по педиатрии, детской гастроэнтерологии, нефрологии, кардиологии.

2008 – председатель диссертационного совета по педиатрии и детской хирургии.

2012 – главный внештатный педиатр Центрального федерального округа России.

Ученые степень и звания

2010 – почетный профессор Научного центра здоровья детей РАМН.

2010 – заслуженный врач РФ.

2012 – награждена грамотой Минздравсоцразвития России.

Членство в обществах

Член Исполкома Союза педиатров России.

Председатель сертификационной комиссии по педиатрии МИДа.

Полный член Европейского общества педиатров, гастроэнтерологов и детских гепатологов (ESPGHAN).

Член Европейского общества иммунологов и аллергологов (EAACI)

Автор более 470 научных работ.

главный редактор журнала «Медицинский Совет (Педиатрия)».

Главный редактор журнала «Консилиум медикум (Педиатрия)».

Член редколлегии журналов «Педиатрическая фармакология», «Вопросы практической педиатрии», «Вопросы детской диетологии», «Фарма-тека», «Трудный пациент», индекс Хирша 16.

шок из растений смешивали с измельченными минеральными веществами, порошками животного происхождения, разбавляли пивом или вином. Культуру и знания древних шумеров унаследовали вавилоняне, которые применяли в лечебных целях корень солодки, дурман, белену, льняное семя и др. Вавилоняне заметили, что солнечный свет отрицательно воздействует на целебные свойства некоторых растений, поэтому сушили их в тени, а некоторые травы даже собирали ночью. В 3216 г. до н. э. китайский император Шен-нун написал работу «Бень-цао» («Травник»). Китайская медицина использовала более 1 500 растений, древнеиндийская медицина («Аюрведа» – I в. до н. э.) использовала около 800 растений. С III в. н. э. в Индии выращивали лекарственные растения. В трактате по тибетской медицине «Джуд-Ши» большой раздел посвящен лекарственным растениям. В «Папирусе Эбера», относящемся к VI веку до н. э., египтяне собрали более 900 рецептов лечения травами различных заболеваний. В книге Авиценны «Канон врачебной науки» описаны 900 растений и способы их применения. В своей лечебной практике Гиппократ использовал около 200 лекарственных растений и применял их без переработки. Гиппократ считал, что лекарственные вещества содержатся в природе в оптимальном виде, и лекарственные растения в необработанном виде и в виде соков оказывают лучшее действие на организм человека. Римский врач Гален в двух своих травниках описал более 300 лекарственных средств из растений. Гален считал, что у растений есть два начала: одно из них оказывает лечебное действие, другое бесполезно или даже вредно.



Трактат по тибетской медицине «Джуд-Ши»



Ирак. Таблица с рецептами, найденная при раскопках шумерского города (III в. до н. э.)

В своей аптеке в Риме он сам готовил лекарства из трав для пациентов. В последующем производство лекарств из трав называли галенофармацевтическим. Таким образом, лечение растениями и травами имеет многовековую историю.

– Интересно, а в России когда стали широко использовать травы для лечения больных?

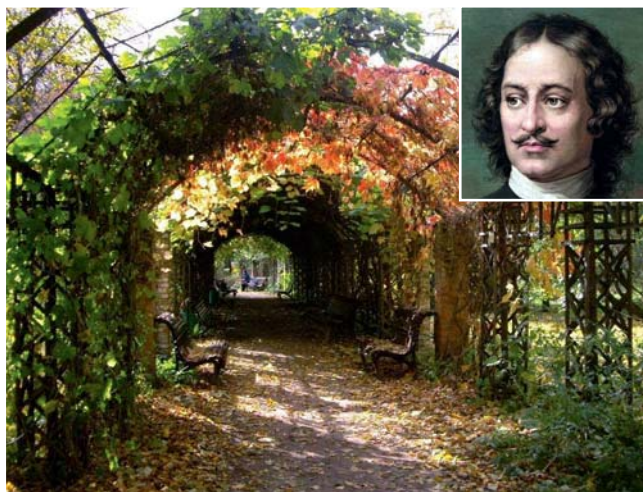
– На развитие фитотерапии в России большое влияние оказало открытие при Иване Грозном Аптекарской избы (пункт сбора лекарственных растений на территории всей Руси). Применяли на Руси растения, завозимые из Греции, Индии, Персии. Лекарственные травы продавали в зеленых лавках, здесь можно было получить совет по лечению любого заболевания. В конце XVI в. создан Аптекарский приказ, началась регулярная заготовка лекарственных растений. Большое развитие фитотерапия полу-



Абу Али Хусейн ибн Абдаллах ибн СинаА (Авиценна)

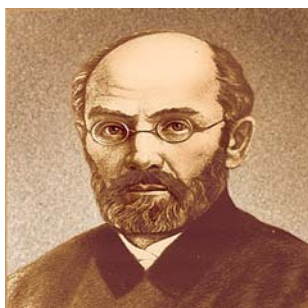


ГАЛЕН – римский врач

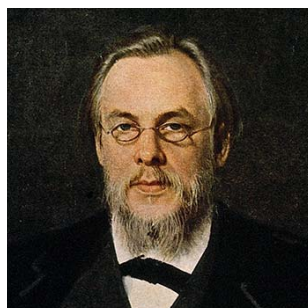


Аптекарский огород Петра I

чила при Петре I. Им были утверждены аптеки и аптекарские огороды. Петр I издал указ, разрешающий торговать лечебными травами только в аптеках. В последующем открытая в Петербурге медико-хирургическая академия в 1798 г. стала центром по изучению лекарственных растений и трав. Выдающиеся отечественные ученые Г.А. Захарьин, С.П. Боткин и другие настаивали на изучении действующих веществ и проверке в клиниках средств народной медицины. Н.М. Амбодик-Максимович в XIX в. опубликовал многотомный труд «Врачебное веществословие» с описанием и красочными зарисовками многих лекарственных растений. Наибольшие заслуги в развитии фитотерапии в России принадлежат русскому врачу С.П. Ботникову. В Петербурге им была организована специальная лаборатория по изучению действия лекарственных трав народной медицины. Благодаря С.П. Ботникову изучены хорошо известные в настоящее время сердечные средства – горицвет весенний и ландыш майский. В годы Великой Отечественной войны сбор лекарственных растений был делом оборонного значения. К 1945 г. собиралось свыше 100 видов сырья (в 1941-м – лишь 25). В качестве активных антисептиков использовались фитонциды лука и чеснока, препараты из календулы, зверобойное масло, бальзам из пихты. Недостаток перевязочных материалов помогал решить торфяной мох – сфагнум, который обла-



Захарьин Г.А.



Боткин С.П.

дает гигроскопичностью и бактерицидными свойствами и способствует быстрому заживлению ран. Использовался также обезжиренный тополиный пух, заготовка которого проводилась населением.



Н.М. Амбодик-Максимович

– Ирина Николаевна, на чем основана современная фитотерапия? В XXI в., когда синтезировано много химически чистых лекарств, «точно бьющих в цель», фитотерапия может с ними конкурировать?

– Фитотерапия должна базироваться на научно обоснованном подходе, основанном на гармонизирующем воздействии на весь организм человека. Растение – это цельный, биогенетически сложившийся комплекс, который имеет большее сходство с человеческим организмом, легче ассимилируется и дает меньше побочных эффектов. Фитотерапия пережила несколько этапов своего развития: эмпирический этап (траволечение); забвение, связанное с успехами синтетических фармацевтических препаратов и их быстрым эффектом по типу «серебряной пули». Сейчас фитотерапия переживает этап возрождения. Используются лекарства на основе чистых стандартизированных экстрактов, состоящие из химических средств, выделенных из растений, всегда одинаковой структуры и свойств. Эти современные препараты на основе трав оказывают четко прогнозируемый эффект без побочных реакций организма. В стандартизованных экстрактах содержание компонентов с известной терапевтической активностью регулируется в пределах допустимых значений.

– А как вы считаете, какие плюсы и минусы современной фитотерапии?

– Достоинствами современной фитотерапии является низкий риск развития побочных эффектов. Большинство лекарственных трав хорошо переносятся пациентами, с меньшим количеством нежелательных последствий, чем фармацевтические препараты химического происхождения. Конечно, важным фактором является относительно низкая стоимость: травы стоят значительно меньше лекарств. Травы доступны: вам не нужно иметь рецепт или ехать в поле или в лес, чтобы собрать те или иные растения. Достаточно сходить в ближайшую аптеку. Однако существуют и отрицательные стороны данного метода лечения. Отсутствие дозировки обуславливает весьма реальный риск нанесения вреда собственному здоровью за счет самостоятельного неправильного дозирования лекарственного растения. Большой риск отравления встречается при использовании нефармакопейных сборов. Возможно взаимодействие с лекарственными препаратами: многие растения способны вступать в реакции с различными лекарственными препаратами. Имеет значение отсут-

ствие стабильного качества (качество сборов может меняться в зависимости от времени сбора, географии и т. д.). Учитывая вышесказанное, современные фитотерапевтические препараты должны быть стандартизированы, их механизм действия и отсутствие токсичности должны быть доказаны в экспериментальных и клинических исследованиях с позиции принципов доказательной медицины.

– *Ирина Николаевна, скажите, есть ли юридическая база, позволяющая использовать фитопрепараты?*

– В Российской Федерации фитотерапия является составной частью системы здравоохранения и подлежит лицензированию в рамках традиционного метода лечения. Кроме того, существует Приказ №335 от 29 ноября 1995 г. об использовании традиционного метода лечения, в т. ч. и фитотерапии, в терапевтической практике. Научно обоснованная фитотерапия с воспроизводимыми терапевтическими эффектами стала возможна только благодаря новым методическим подходам к технологии переработки лекарственного растительного сырья и к стандартизации фитотерапевтических лекарственных средств. Основными требованиями к современной фитотерапии являются следующие: она должна основываться исключительно на научно признанных фактах; необходимо использовать только стандартизированные и зарегистрированные в установленном порядке препараты. Основная задача данного метода – это лечение хронически протекающих и медленно развивающихся заболеваний. Фитотерапия должна хорошо сочетаться с любой фармакотерапией,

повышая ее эффективность и уменьшая риск возникновения побочных эффектов.

Проведенный нами сегодня образовательный семинар посвящен одному из современных фитотерапевтических препаратов, который удовлетворяет всем тем принципам, о которых я говорила. Это уже известный у нас в России препарат для лечения заболеваний верхних дыхательных путей Умкалор.

За более подробной информацией о препарате Умкалор мы обратились к доктору медицины, почетному доктору наук Экерд Колледжа, Санкт-Петербурга, Флориды, члену Нью-Йоркской академии наук и Федерации швейцарских врачей Андреасу Георгу Шаповалу.

– *Уважаемый доктор Шаповал, скажите, в чем особенность препарата Умкалор, каков его состав?*

– Препарат Умкалор является прекрасным примером стандартизированного и зарегистрированного фитопрепарата с доказанным на высоком уровне действием у детей и взрослых, который может быть использован врачом в ежедневной практике. Это спиртовой экстракт из корней *Pelargonium sidoides*, растения, произрастающего в Южной Африке. Данный лекарственный препарат произведен в полном соответствии с мировыми требованиями: Good Agricultural Practice GAP (Надлежащая сельскохозяйственная практика); Good Manufacturing Practice GMP (Надлежащая производственная практика); Good Clinical Practice GCP (Качественная клиническая практика).



Андреас Георг Шаповал
(Andreas Georg Scharowal),
MD, PhD, DSc (hon), KCLJ

Образование

1975–1982 – университет Хайдельберга, Германия.
1984–1988 – врач лор-отделения, Университет Хайдельберга, (проф. Ганс Георг Иоингхаус).
1988–1990 – старший врач клиники Давос-Вольганг, Швейцария (проф. Кристиан Вирхов).

Научные звания

Доктор медицины, Университет Хайдельберга, Германия («Нормобарическая кислородная интоксикация в легких кролика»).
Доктор медицинских наук, Медицинский колледж, Ганновер, Германия («Противоаллергические эффекты экстракта Белокопытника Ze 339 при сезонных аллергических ринитах»).
Почетный доктор наук, Экерд Колледж, Санкт-Петербург, Флорида.

Квалификация

Специалист по заболеваниям уха, горла и носа (Германия).
Специалист по аллергологии и клинической иммунологии (Швейцария).
Диплом по хиротерапии, гигиене окружающей среды, фитотерапии, психосоматической и психосоциальной медицине, сонографии.

Должности

1990–1993 – заведующий лор-отделением, госпиталь Давос, Швейцария.
1990–1996 – консультант по лор-патологии высокоротной клиники, Давос, Швейцария.
1990–2000 – научный сотрудник, Швейцарский научный институт аллергологии и астмы, Давос.

1996–2010 – консультант по медицине, Всемирный экономический форум.

1997 – заведующий отделом аллергологии и гигиены окружающей среды, лор-отделением, Медицинский колледж, Ганновер, Германия.
С 1998 – частная практика, Ландкварт, Швейцария.
С 2006 – консультант по психиатрии в кантоне Гризонз, Швейцария.

Членство в обществах

Президент Швейцарской организации по головокружению.
Вице-президент Европейской ассоциации по головокружению.
Президент Ротари клуба Chur-Herrschaft.
Бывший президент Швейцарской академии медицины и этики.
Член Нью-Йоркской академии наук, Швейцарского общества заболеваний уха, носа и горла, Швейцарского общества по аллергологии и клинической иммунологии, Швейцарского общества по фитотерапии, Швейцарского общества по мануальной медицине, Швейцарского общества по психосоматической и психосоциальной медицине, Федерации Швейцарских врачей.

Таблица 1. Противовирусные эффекты препарата Умкалор. Влияние на цитопатическое действие (ЦПД) «респираторных» вирусов (исследование под микроскопом) и на жизнеспособность клеток

Вирус	IC ₅₀ (µg/ml)*	CC ₅₀ (µg/ml)**	Терапевтический индекс***
Вирус гриппа H1N1	9,45 ± 2,94	>100	>10,6
H3N2	8,66 ± 1,06	>100	>11,5
H5N1 (avian)	>100	>100	n.d.
РС-вирус	19,65 ± 1,77	>100	>5,1
Аденовирусы 3 и 7	>100	>100	n.d.
Парагрипп 3	74,35 ± 17,89	>100	>1,3
Вирус Коксаки А9	14,80 ± 3,39	>100	>6,8
Риновирус	>100	>100	n.d.
Корона-вирус 229Е (HCoV-229Е)	44,50 ± 15,84	>100	>2,3

* Концентрация, подавляющая ЦПД вируса на 50%.

** Концентрация, уменьшающая жизнеспособность клеток на 50%.

*** Терапевтический индекс = CC_{50}/IC_{50} .
Michaelis M. et al., Phytomedicine 18 (2011): 384-386.

– Доктор Шаповал, расскажите, из чего складываются эти мировые требования?

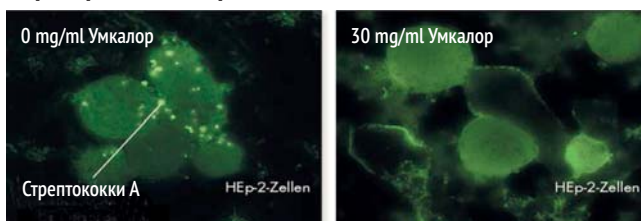
– Надлежащая сельскохозяйственная практика представляет собой защиту – безопасность – качество – стабильность; контролируемое возделывание; гарантированное качество почвы, воды, семян. Надлежащая производственная практика – это когда все стадии производства, от качества растительного сырья до контроля качества на различных этапах экстракции и производства на современном фармацевтическом оборудовании, и контроль конечного продукта выполняются и документируются в соответствии с международными требованиями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, WHO). Качественная клиническая практика – это контролируемые исследования для подтверждения механизма действия, безопасности и эффективности. Доказательная медицина предполагает организацию исследований на самом высочайшем уровне: проспективные, рандомизированные, двойные слепые, плацебо или сравнительные контролируемые исследования, метаанализы опубликованных исследований в рецензируемых научных журналах.

– Какое действие оказывает препарат Умкалор и каковы механизмы его действия?

– Благодаря компонентам, входящим в его состав, – танинам (кумарины, фенольные соединения, галловая кислота, флавоно-3-олы), микроэлементам (железо, цинк, марганец, медь, стронций), препарат обладает противовирусным, антибактериальным и секретомоторным эффектами. Противовирусное действие Умкалор про-

является в ингибировании репликации широкого спектра вирусов, вызывающих развитие инфекций респираторного тракта: вирусы гриппа H1N1, H3N2; РС-вирус, парагрипп вирус Коксаки, корона-вирус, что было убедительно показано в экспериментальных работах М. Михаэлиса с соавт. (2011 г.) (табл. 1). Это действие осуществляется за счет подавления жизненного цикла вирусов на ранних стадиях, взаимодействия с поверхностными белками вируса, снижения гемагглютинации, а также снижения активности нейраминидазы. В экспериментах, проведенных на животных, было показано, что препарат Умкалор защищает мышей от летального инфицирования вирусом. Доказан прямой бактериостатический эффект (правда, выраженный в меньшей степени, чем у антибиотиков). Есть экспериментальные исследования, свидетельствующие об ингибировании адгезии бактерий к здоровым клеткам слизистой, подавлении пенетрации бактерий в клетки слизистой, что уменьшает рецидивы респираторных заболеваний, увеличивает адгезию бактерий к мертвым клеткам слизистой, усиливает фагоцитоз, окислительный взрыв и внутриклеточный лизис (рис. 1). Умкалор действует в отношении следующих бактерий: грам-положительных (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pneumonia*, β-гемолитический *Streptococcus*) и грам-отрицательных микроорганизмов (*E. coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis*, *Hemophilus influenzae*). Кроме этого, у препарата обнаружен секретомоторный эффект, связанный с усилением биения ресничек (рис. 2), причем данное действие препарата дозозависимое: чем выше концентрация препарата, тем больше скорость биения ресничек.

Рисунок 1. Подавление адгезии бактерий при применении препарата Умкалор



Необходимо отметить, что все свойства препарата изучены и доказаны как на лабораторных животных, так и на больных.

В Европе опубликовано 25 плацебо-контролируемых сравнительных открытых и постмаркетинговых клинических исследований с участием более 10 000 пациентов, в которых показана высокая эффективность Умкалор при острых респираторных заболеваниях: острых бронхитах (табл. 2), риносинуситах, тонзиллофарингитах (табл. 3). В работах Матиса с соавт. (2010 г.) убедительно было доказано, что эффект от лечения препаратом наступает быстрее, если назначается 60 и 90 мг Умкалор в сутки. При этом уже к 4-м сут. от начала лечения симптомы

Таблица 2. Результаты исследований по эффективности препарата Умкалор при острых бронхитах. Постмаркетинговые исследования

Haidvogel and Heger, 2007 Phytomedicine; 14 (Suppl. VI): 60–64	14 дней 742 ребенка (0–12 лет)	Параметр: шкала изменения тяжести бронхита	Доза в соответствии с возрастом	Достоверное уменьшение тяжести у 80% пациентов, прекрасная переносимость как при острых, так и при хронических бронхитах
Matthys et al., 2007 Phytomedicine; 14 (Suppl. VI): 69–73	14 дней 2 099 пациентов (0–93 года) 78 младенцев (возраст < 3), 420 детей (возраст 3–18)	Параметр: шкала изменения тяжести бронхита	Доза в соответствии с возрастом	Достоверное уменьшение тяжести, прекрасная пере- носимость во всех возрастных группах
Dome & Schuster, 1996 Ärzte Zeitschr Naturheilverf; 37: 216–222	14 дней 259 детей (0–12 лет)	Параметр: шкала изменения тяжести бронхита	Доза в соответствии с возрастом	Достоверное уменьшение тяжести в 80% случаях, прекрасная переносимость
Haidvogel et al., 1996 Phytoth; 17: 300–313	14 дней 742 ребенка (0–12 лет)	Параметр: шкала изменения тяжести бронхита	Доза в соответствии с возрастом	Достоверное уменьшение тяжести в 80% случаях, прекрасная переносимость
König et al., 1995 Therapiewoche; 45: 1123–1126	7 дней 641 пациент (средний: 35 лет)	Параметр: шкала изменения тяжести бронхита	Доза в соответствии с возрастом	Достоверное уменьшение тяжести, прекрасная переносимость

PD Dr. Andreas Schapoval, Moscow. 01.11.2014.

Рисунок 2. Секретомоторный эффект препарата

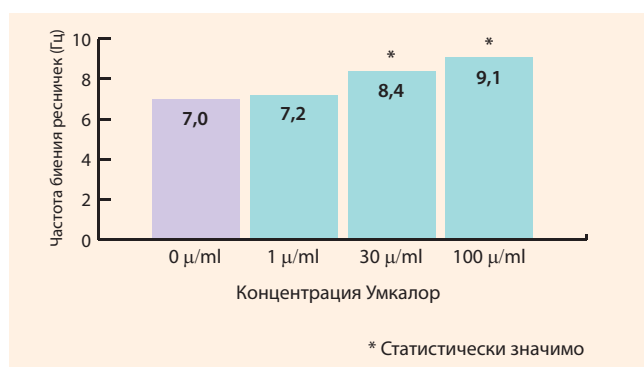


Таблица 3. Результаты исследований по эффективности препарата Умкалор при респираторных заболеваниях. Плацебо-контролируемые рандомизированные двойные слепые исследования

Heger und Bereznoy, 2002 In: Schulz et al. (ed.) Phytopharmaka VII. Darmstadt: Steinkopff, S. 13–25 Нестрептококковый тонзиллофарингит	6 дней 143 ребенка (6–10 лет)	3 × 20 капель
Bachert et al., 2009 Rhinology; 47: 51–58 Острый риносинусит	21 день 103 взрослых	3 × 60 капель
Lizogub et al., 2007 Explore 2007; 3: 573–584 ОРВИ	10 дней 103 взрослых	3 × 30 капель
Matthys et al., 2013 Respir Med; 107: 691–701 ХОБЛ	24 нед. 200 взрослых	3 × 30 капель

PD Dr. Andreas Schapoval, Moscow. 01.11.2014.

тяжести бронхита, оцененные по международной шкале BSS, снижаются в два раза, а к 7-м сут. практически полностью ликвидируются (Kamin et al., 2010). Проведенные исследования свидетельствуют о хорошей переносимости данного препарата.

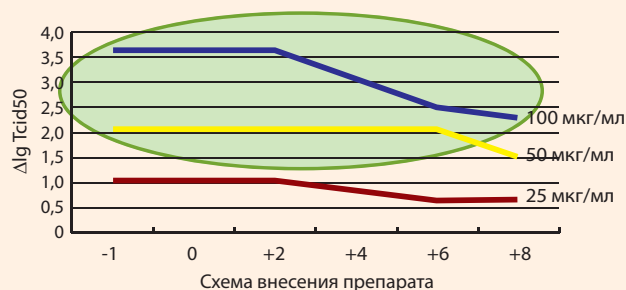
Таким образом, экспериментальные и клинические работы доказали, что препарат Умкалор является природной альтернативой для лечения инфекций респираторного тракта. Это фитопрепарат с высочайшим уровнем доказательной базы; он идеален для взрослых и детей благодаря прекрасной переносимости и высокой эффективности.

О практике применения препарата Умкалор в России мы попросили рассказать доктора медицинских наук, профессора кафедры педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ Холодову Ирину Николаевну.

– Уважаемая Ирина Николаевна, профессор Шаповал рассказал нам о возможностях и результатах использования препарата Умкалор за рубежом, а в нашей стране есть ли подобные исследования по его эффективности и безопасности?

– Да, конечно, есть, причем это не только клинические, но и экспериментальные работы. Профессор, д.м.н. С.С. Григорян с соавт. (НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи) в 2014 г. опубликовали данные о подавлении продукции вируса гриппа A/Aichi/1/68 (H3N2) препаратом Умкалор (рис. 3). Полученные ими данные указывают, что препарат Умкалор в дозах 50–100 мкг/мл оказывает как профилактическое, так и лечебное противовирусное действие (на репродукцию вируса гриппа H3N2 в культуре фибробластов легких человека). Совокупность антивирусного и иммуномодулирующего действия обуславливает бифункциональность препарата Умкалор, которая способствует как

Рисунок 3. Подавление продукции вируса гриппа A/Aichi/1/68 (H3N2) препаратом Умкалор



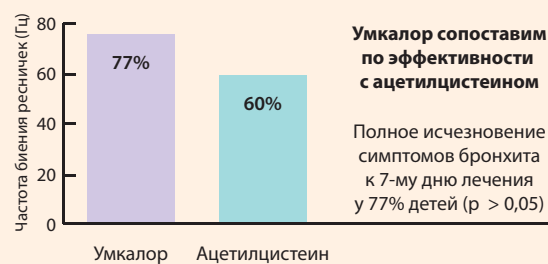
подавлению и элиминации вируса гриппа из органа-мишени и организма в целом, так и повышению его неспецифической врожденной резистентности. Следовательно, получены данные, позволяющие использовать фитопрепарат Умкалор как в профилактических, так и лечебных программах при болезнях верхних дыхательных путей.

Первые клинические работы по препарату в России выполнены под руководством профессоров Б.М. Блохина и Л.И. Ильенко еще в 1999 г. Было пролечено 60 пациентов с острым бронхитом в возрасте 7–9 лет. Длительность наблюдения составила 7 дней. Группу сравнения составили дети, получавшие ацетилцистеин. Полное исчезновение симптомов бронхита к 7-му дню

лечения отмечено у 77% детей, получавших Умкалор, и только у 60% детей, принимавших ацетилцистеин (рис. 4). Это позволило авторам сделать вывод о том, что Умкалор по своему действию сопоставим с действием ацетилцистеина.

В 2001 г. были опубликованы данные, полученные академиком А.Г. Чучалиным с соавт., причем проведенное ими исследование имело самый высокий уровень доказательности – это было международное мульти-центровое проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 124 человек старше 18 лет с диагнозом «острый бронхит». В процессе лечения у пациентов оценивались клинические симптомы по мнению врача и пациента IMOS по 5-балльной шкале. К 7-му дню

Рисунок 4. Сравнение действия препаратов Умкалор и ацетилцистеин при остром бронхите



Ирина Николаевна Холодова,

доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии ГБОУ ДПО Российской медицинской академии последипломного образования МЗ РФ.

Образование

1984 – окончила педиатрический факультет 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. С 1984 по 1987 – клиническая ординатура на кафедре детских болезней №3 РГМУ (зав. кафедрой проф. Демин В.Ф.). 1987–1990 – аспирант этой же кафедры. 1990 – защита кандидатской диссертации. 2005 – защита докторской диссертации, посвященной созданию реабилитационных программ для детей раннего возраста.

Должности

1990 – ассистент кафедры детских болезней №3 РГМУ и заведующая учебной частью кафедры. 1997 – доцент кафедры детских болезней №3 РГМУ. 2004 – доцент кафедры госпитальной педиатрии Московского факультета РГМУ (зав. кафедрой проф. Ильенко Л.И.). 2008 – профессор кафедры госпитальной педиатрии №2 педиатрического факультета РГМУ. 2015 – профессор кафедры педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования МЗ РФ.

Квалификация

Сертификаты по педиатрии, рефлексотерапии и методу Фоля. Сертификат врача-реабилитолога. Свидетельство о повышении квалификации по гомеопатическому методу лечения.

Ученые звания и премии

Врач высшей категории. Трехкратный лауреат ежегодного Пироговского конкурса РГМУ. 2008 – лауреат премии года правительства Москвы в области медицины, награждена грамотой Министерства образования РФ «Отличник здравоохранения»

Награждена почетной медалью «Во имя жизни на земле» общественного фонда «Добрые люди мира».

Членство в обществах

Член диссертационного совета по дерматологии РНИМУ, много лет была членом цикловой методической комиссии педиатрического факультета РНИМУ, ученого совета педиатрического гомеопатического общества, входит в редакционный совет «Гомеопатического вестника».

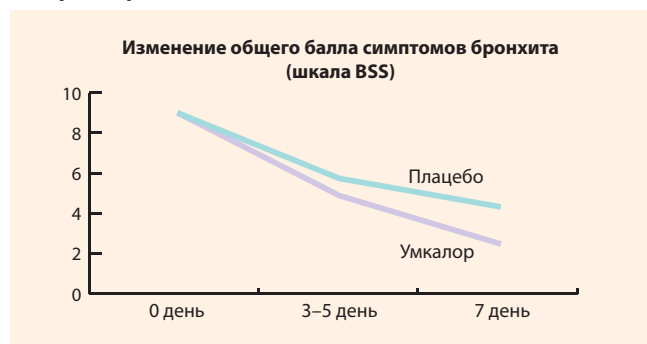
Сфера научных интересов

Патология детей раннего возраста, гастроэнтерология, нефрология, пульмонология, традиционный метод лечения.

Ирина Николаевна читает лекции, проводит семинарские занятия, осуществляет обходы и консультации тяжелых детей. Активно внедряет в практическое здравоохранение гомеопатический метод лечения. Много выступает на научно-практических конгрессах, съездах, конференциях. Имеет более 100 научных работ (среди них 3 работы по педагогике), 2 монографии, 25 методических рекомендаций, 1 авторское свидетельство. Участвовала в создании ГОС-2, подготовке тестовых заданий и сборника задач, перечня практических навыков для итоговой государственной аттестации по специальности «педиатрия».

терапии у 68,8% пациентов было отмечено практически полное исчезновение всех патологических симптомов, в группе плацебо таких больных было лишь 33% (рис. 5). При оценке качества жизни пациентами и врачами большинство отдали предпочтение лечению препаратом Умкалор.

Рисунок 5. Эффективность препарата при лечении острого бронхита



– Известно, что фитопрепараты могут вызывать аллергические реакции и их надо с осторожностью назначать детям-аллергикам, так ли это?

– Факт, что фитопрепараты могут вызывать аллергические реакции, бесспорный. Однако, что касается Умкалор, то международные и отечественные данные говорят о том, что они встречаются крайне редко. Возможно, это связано с тем, что в состав препарата входит корень только одного растения. А мы знаем, что риск развития аллергического действия возрастает, когда в состав входят 4 и более трав. Кроме того, процесс производства препарата от момента его выращивания до момента упаковки соответствует международным требованиям и критериям, т. е. сырье выращено в экологически чистых условиях и препарат хорошо очищенный. И более того, в работах Т.Н. Ёлкиной и О.А. Грибановой (2008 г.) показана эффективность лечения острой респираторной инфекции (ОРИ) у детей, стра-

Рисунок 6. Эффективность применения препарата Умкалор при лечении детей с бронхиальной астмой

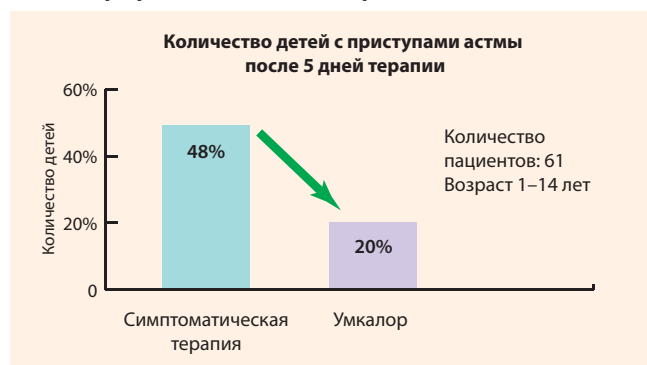


Таблица 4. Эффективность лечения острой респираторной инфекции (ОРИ) у детей, страдающих аллергическими заболеваниями. Сравнительная характеристика ОРИ (n = 30)

	Анамнез	Терапия Умкалор
Среднетяжелое течение	66,7%	40%
Обострение ХОИ носоглотки	81,3%	--
Антибактериальная терапия	76,7%	3,3%
Средняя продолжительность ОРИ	11,7 сут.	5,8 сут.
Обострение аллергического процесса	56,7%	-- !!!
Елкина Т.Н., Грибанова О.А. Монотерапия острых респираторных инфекций препаратом «Умкалор». Русский медицинский журнал. 2008. 29. 16.		

дающих аллергическими заболеваниями: атопический дерматит – 93,1% (из них у 50% триггерный фактор ОРИ!), бронхиальная астма – 13,3%, аллергический ринит – 13,3%. В анамнезе у части детей отмечались отек Квинке, крапивница. На фоне лечения отмечен достаточно быстрый регресс всех симптомов ОРИ. Хотелось бы также подчеркнуть, что у более половины из наблюдавшихся детей ранее на фоне ОРИ всегда отмечалось обострение аллергического процесса, в данном случае обострения аллергии не было отмечено ни у одного ребенка (табл. 4). Также есть работы зарубежных авторов (Ф. Тахан с соавт., 2013 г.), в которых показана эффективность и безопасность лечения ОРИ препаратом Умкалор детей, страдающих бронхиальной астмой. Терапия данным препаратом способствовала снижению числа обострений бронхиальной астмы у детей по сравнению с предыдущим сезоном (рис. 6).

– Ирина Николаевна, а можем ли мы использовать данный препарат в наступившем сезоне ОРИ?

– Да, конечно. По данным ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ, в сезоне 2015–2016 гг. было рекомендовано включать в состав инактивированных и живых гриппозных вакцин и диагностических препаратов следующие штаммы: А(Н1N1); А(Н3N2) и штамм В, к которым у данного препарата имеется хорошая чувствительность. Кроме того, практически всегда в осенне-зимне-весеннее время у нас циркулируют РС-вирус, вирусы парагриппа, Коксаки, корона-вирус, по отношению к которым также доказана противовирусная активность Умкалор.

Благодарим наших экспертов за познавательное и содержательное интервью.

Беседовала Юлия ЧЕРЕДНИЧЕНКО

А.Л. ЗАПЛАТНИКОВ ¹, д.м.н., профессор, А.А. ГИРИНА ², к.м.н., И.В. ЛЕПИСЕВА ³

¹ Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва

² Ханты-Мансийская государственная медицинская академия

³ Детская республиканская больница Республики Карелия, Петрозаводск

АЛГОРИТМЫ СТАРТОВОЙ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

ПРИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

Представлены особенности этиологии острых тонзиллитов, фарингитов, синуситов и острых средних отитов у детей, а также данные о чувствительности бактериальных возбудителей указанных инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта к наиболее часто назначаемым антибиотикам. Особое внимание уделено проблеме глобального распространения микробной антибиотикорезистентности и вопросам, посвященным сдерживанию ее дальнейшего нарастания. Обсуждается тактика рационального применения антибиотиков при бактериальных инфекциях верхних отделов респираторного тракта. Представлены преимущества антибиотиков в форме диспергируемых таблеток. Предложены алгоритмы стартового выбора антибиотиков при острых бактериальных тонзиллитах, фарингитах, синуситах и острых средних отитах у детей.

Ключевые слова:

антибактериальная терапия, антибиотики дети, органы дыхания
острый средний отит, пневмококк, синусит
стрептококк бета-гемолитический группы А
тонзиллит, фарингит

Одной из актуальных проблем современной медицины является повсеместное распространение устойчивости бактериальных возбудителей инфекционных заболеваний к антибиотикам (АБ). Наибольшую остроту антибиотикорезистентность (АБ-резистентность) приобрела в последние годы, когда стало ясно, что в ближайшей перспективе практическое здравоохранение не может рассчитывать на появление новых высокоэффективных антимикробных лекарственных средств. При этом отмечено, что основными причинами глобально нарастающей АБ-резистентности являются: нерациональная АБ-терапия в медицинской практике, самолечение населения с применением АБ, а также широкое использование АБ в промышленном животноводстве и птицеводстве [1–7].

Учитывая чрезвычайную важность обсуждаемой проблемы, эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2001 г. разработали программу «Глобальная стратегия по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам», в которой предложены конкретные направления профилактики АБ-резистентности [6]. Особо следует подчеркнуть, что ВОЗ предлагает рассматривать программу в качестве приоритета в деятельности национальных систем здравоохранения, рекомендуя осуществлять ее реализацию

на государственном уровне. При этом одним из направлений указанной программы является рациональное использования АБ в повседневной клинической практике [6].

Для реализации программы ВОЗ «Глобальная стратегия по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам» Альянсом клинических химиотерапевтов и микробиологов России были разработаны рекомендации для врачей по рациональному применению антимикробных лекарственных средств, в т. ч. и в амбулаторной педиатрической практике [5, 7]. Основные принципы этих рекомендаций изложены ниже:

10 принципов рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике [5, 7]

1. Антимикробный препарат следует назначать только при наличии обоснованных показаний: наличия документированной или предполагаемой бактериальной инфекции (кроме ограниченного числа случаев антибиотикопрофилактики).
2. Выбор оптимального режима антибактериальной терапии следует осуществлять с учетом фармакокинетики и фармакодинамики антибиотика, это подразумевает назначение адекватного антибиотика в адекватной дозе при планируемой адекватной длительности терапии.
3. При выборе антимикробного препарата необходимо знать региональную ситуацию с антибиотикорезистентностью наиболее актуальных возбудителей и учитывать наличие у пациента риска инфицирования данными устойчивыми возбудителями.
4. Избегать назначения антимикробных препаратов низкого качества и с недоказанной эффективностью.
5. Избегать необоснованного профилактического назначения антибактериальных, антифунгальных и противовирусных средств.

6. Оценку эффективности антимикробной терапии следует проводить в интервале 48–72 ч после начала лечения.
7. Объяснять пациентам вред несоблюдения предписанного режима антибактериальной терапии и опасности самолечения антибиотиками.
8. Способствовать соблюдению пациентами предписанного режима применения антимикробного препарата (препарат, суточная доза, кратность приема, длительность применения).
9. Использовать в практической работе возможности микробиологической лаборатории и активно внедрять экспресс-методы по этиологической диагностике инфекций.
10. Использовать в качестве руководства практические рекомендации экспертов, основанные на доказательной медицине.

Учитывая, что в амбулаторной практике АБ у детей наиболее часто используются при респираторных инфекциях, авторы настоящей публикации сфокусировали свое внимание на основных принципах рационального применения АБ при остром тонзиллите, остром фарингите, остром среднем отите и остром синусите.

Доказано, что в 50–70% случаев острый тонзиллит/фарингит имеет вирусную этиологию [8–12]. При этом наиболее частыми возбудителями являются аденовирусы, вирусы Эпштейна – Барр и энтеровирусы. В то же время, несмотря на убедительные данные, свидетельствующие о ведущей роли вирусов в развитии острых тонзиллитов, на практике все еще живы ошибочные стереотипы о бактериальной этиологии данного заболевания. Именно это и формирует ложное представление об обязательном использовании АБ при тонзиллите, что приводит к необоснованной АБ-терапии.

Учитывая, что на основании клинических данных верификация этиологии и дифференциальный диагноз между тонзиллитом вирусной и бактериальной природы является весьма трудной задачей, а проведение своевре-

менного культурального или молекулярного (ПЦР) исследований на практике в большинстве случаев малодоступно, необходимо активнее использовать методы экспресс-диагностики. Принимая во внимание, что основным возбудителем острого бактериального тонзиллита/фарингита является бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА), именно на его выявление и должна быть направлена экспресс-диагностика.

ОСТРЫЙ СРЕПТОКОККОВЫЙ ТОНЗИЛЛИТ (J03.0 – РУБРИКАЦИЯ ПО МКБ-10), ОСТРЫЙ СРЕПТОКОККОВЫЙ ФАРИНГИТ (J02.0 – РУБРИКАЦИЯ ПО МКБ-10)

Абсолютным показанием для незамедлительного назначения АБ при остром тонзиллите/фарингите является подтверждение стрептококковой этиологии заболевания. Необходимость АБ-терапии при БГСА-тонзиллите/фарингите обусловлена высоким риском развития осложнений острого периода (перитонзиллярный и ретрофарингеальный абсцесс, гнойный шейный лимфаденит), а также таких стрептококк-ассоциированных заболеваний, как ревматизм и гломерулонефрит [9–14].

Учитывая, что в подавляющем большинстве случаев стартовая этиотропная терапия проводится эмпирически, выбор АБ должен быть основан на знаниях врача о фармакологических особенностях препаратов, а также с учетом чувствительности к ним потенциальных возбудителей как в целом по стране, так и в отдельных регионах. Так, установлено, что на современном этапе сохраняется максимально высокая активность пенициллина и амоксициллина по отношению к БГСА (100% штаммов *S. pyogenes* чувствительны к указанным АБ) [13, 14, 19]. Учитывая, что БГСА по-прежнему высокочувствительны к природным пенициллинам и аминопенициллинам, именно их рекомендуют в качестве препаратов выбора при отсутствии аллергии к бета-лактамам АБ (табл. 1). Следует отметить,

Таблица 1. Антибиотики при остром стрептококковом тонзиллите (J03.0) и остром стрептококковом фарингите (J02.0) у детей: стартовый выбор, режим дозирования и способ применения [5, 7, 9, 11–14, 19]

Данные анамнеза	Аллергии на пенициллин нет		Есть аллергия на пенициллин
	Ранее незащищенные β-лактамы АБ не использовались	Незащищенные β-лактамы АБ использовались за 1–3 мес. до настоящего заболевания	
Антибиотики выбора:	Феноксиметилпенициллин Внутрь 25–50 мг/кг/сут в 3–4 приема Курс – 10 дней или Амоксициллин Внутрь 30–60 мг/кг/сут в 3 приема Курс – 10 дней	Амоксициллин/клавуланат Внутрь 30–60* мг/кг/сут в 3 приема Курс – 10 дней * Расчет дозы по амоксициллину	Джозамицин Внутрь 40–50 мг/кг/сут в 2–3 приема Курс – 10 дней или Кларитромицин Внутрь 15 мг/кг/сут в 2 приема Курс – 10 дней
Альтернативные антибиотики:	Цефалексин Внутрь 25–50 мг/кг/сут в 4 приема Курс – 10 дней	Цефиксим Внутрь 8 мг/кг/сут в 1–2 приема Курс – 10 дней	или Азитромицин Внутрь 20 мг/кг/сут в 1 прием (разовая доза не более 500 мг) Курс – 3 дня

что из-за отсутствия уверенности в строгом соблюдении рекомендаций по режиму дозирования феноксиметилпенициллина (4 раза в сутки, прием за 1 ч до или через 1–1,5 ч после еды) в подавляющем большинстве случаев стартовая терапия стрептококкового тонзиллита/фарингита проводится амоксициллином. При этом предпочтение должно отдаваться препаратам амоксициллина в форме диспергируемых таблеток (Флемоксин Соллютаб®), которые имеют ряд преимуществ перед стандартными формами выпуска (традиционные таблетки, капсулы, порошок для приготовления суспензии) [5, 15–18].

Так, амоксициллин, входящий в состав диспергируемых таблеток Флемоксин Соллютаб®, благодаря использованию особой технологии, не разрушается в кислой среде желудка и достигает тонкой кишки в неизмененном виде. В щелочной среде тонкого кишечника микрогранулы препарата Флемоксин Соллютаб®, в которых находится амоксициллин, растворяются и антибиотик быстро всасывается. При этом доказано, что всасывание амоксициллина при этом достигает 93%, что значительно выше, чем у других лекарственных форм выпуска. Высокий уровень биодоступности препарата Флемоксин Соллютаб® позволяет до минимума уменьшить количество невсосавшегося амоксициллина. Благодаря этому существенно снижается неблагоприятное воздействие антибиотика на кишечный микробиоценоз, что и определяет низкий риск развития дисфункций кишечника при использовании препарата Флемоксин Соллютаб® [5, 15–18].

Показано, что максимальная концентрация амоксициллина в плазме крови при применении диспергируемых таблеток Флемоксин Соллютаб® на 30% выше, чем при использовании амоксициллина в виде стандартных таблеток и капсул. Кроме этого, было установлено, что максимальная концентрация антибиотика при использовании препарата Флемоксин Соллютаб® достигается на 30 мин быстрее по сравнению с традиционными пероральными формами выпуска амоксициллина [5, 16, 17]. Необходимо особо подчеркнуть, что выявленные позитивные фармакокинетические особенности препарата Флемоксин Соллютаб® отмечаются как при использовании непосредственно диспергируемых таблеток, выпускаемых под товарным знаком Соллютаб®, так и при их растворении в воде перед приемом. При этом С.К. Зырянов и соавт. (2015) установили, что диспергируемые таблетки Флемоксин Соллютаб® отличаются более стабильной кинетикой растворения по сравнению с другими препаратами амоксициллина, зарегистрированными в России [18].

Следует также отметить, что использование диспергируемых таблеток, выпускаемых под товарным знаком Соллютаб®, и внутривенное введение препаратов аминопенициллина характеризуются сопоставимыми концентрациями антибиотика в крови. Высокая биодоступность и быстрое создание максимальных концентраций антибиотика в крови при этом позволяют проводить аналогию фармакокинетических показателей диспергируемых таблеток, выпускаемых под товарным знаком Соллютаб®, с инъекционными способами введения АБ. При этом благодаря быстрому и практически полному всасыванию АБ из

кишечника достигается высокий уровень антибиотика в крови. Это определяет быстрое достижение терапевтических концентраций в тканях, обуславливает клинико-микробиологическую эффективность диспергируемых таблеток, выпускаемых под товарным знаком Соллютаб®, а также способствует преодолению антибиотикорезистентности. Помимо этого, отмечено, что содержание амоксициллина в диспергируемых таблетках Флемоксин Соллютаб® четко соответствует заявленному количеству в отличие от других препаратов амоксициллина, которые характеризуются колебаниями содержания антибиотика в одной таблетке от 87,6 до 106,8%. Выявленное несоответствие между фактическим и заявленным количеством антибиотика в исследуемых препаратах может обусловить низкую терапевтическую эффективность и формирование АБ-резистентности (при недостатке активного вещества в таблетке). В тех же случаях, когда имеется избыток АБ в препарате, возможно превышение расчетной дозы с развитием целого ряда нежелательных реакций [18]. Таким образом, инновационные формы АБ-препаратов в форме диспергируемых таблеток, выпускаемых под товарным знаком Соллютаб®, позволяют оптимально использовать терапевтические эффекты антибиотика, снижают риск побочных явлений и предупреждают формирование АБ-резистентности. Таким образом, ни один из препаратов амоксициллина не может быть признан в полной мере эквивалентным препарату Флемоксин Соллютаб® [5, 7, 15–18].

Следует обратить особое внимание на то, что даже в тех случаях, когда рекомендации по режиму дозирования АБ полностью соблюдаются, в 11–38% эффект от применения пенициллина и незащищенных бета-лактамов антибиотиков может отсутствовать. Недостаточную эффективность при этом связывают с ко-патогенами рото- и носоглотки (гемофильные палочки, моракселлы, стафилококки и др.), которые могли стать продуцентами β-лактамаз из-за ранее неадекватно проведенной АБ-терапии (незавершенный курс, малые дозы, нарушения режима приема и т.д.). В связи с этим, если имеются данные о применении в предшествующие 3 мес. природных пенициллинов, амоксициллина, ампициллина или цефалоспоринов 1-го поколения, то препаратами выбора при остром стрептококковом тонзиллите/фарингите являются антибиотики, устойчивые к действию бета-лактамаз, – пероральные формы амоксициллин/клавуланата (Флемоклав Соллютаб®) или пероральные цефалоспорины III поколения (цефиксим, ТН Супракс) (табл. 1) [5, 7, 9, 11–14, 19, 20].

При выборе антибиотика, кроме активного действующего вещества, необходимо также обращать внимание на форму выпуска препарата. Так, доказано, что антибиотики в виде диспергируемых таблеток являются более подходящей формой выпуска для тех препаратов, активные фармакологические субстанции которых не стабильны в воде [21–23]. При этом установлено, что хранение АБ в виде суспензии, готовой для использования, особенно при несоблюдении рекомендуемой температуры, может приводить к существенному снижению концентрации антибиотика [21]. Показано, что концентрация амоксициллина тригидрата в суспензиях амоксициллина и амок-

сициллин/клавуланата к 3–4-м сут. хранения суспензии при $t = 25^\circ\text{C}$ снижалась до 73–85% от исходной, а клавулановой кислоты – до 52–90%. Концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты в составе диспергируемых таблеток стабильны при хранении, что и определяет возможность достижения терапевтического эффекта при использовании расчетной дозы. Следует особо отметить рекомендации ЮНИСЕФ и ВОЗ, в которых четко обозначена позиция – в тех клинических случаях, когда имеются показания для назначения пероральных антибиотиков, должны использоваться АБ в виде диспергируемых таблеток [24, 25], т. к., помимо удобства применения, они обеспечивают более высокую точность дозирования и более подходят для препаратов, содержащих нестабильные фармакологические субстанции.

ОСТРЫЙ ГНОЙНЫЙ СРЕДНИЙ ОТИТ (H66.0 – РУБРИКАЦИЯ ПО МКБ-10) И ОСТРЫЙ СИНУСИТ (J01 – РУБРИКАЦИЯ ПО МКБ-10)

Острый средний отит (ОСО) у детей дошкольного возраста является одним из наиболее частых бактериальных осложнений ОРВИ. Долгие годы из-за опасений развития при этом мастоидита, бактериемии и внутричерепных осложнений (бактериальный менингит, абсцесс мозга) назначение АБ при ОСО считалось обязательным. Однако в дальнейшем было установлено – риск системных осложнений ОСО не превышает 1%, что в корне изменило терапевтическую тактику [9, 21–24]. Так, в соответствии с современными рекомендациями назначение АБ при ОСО показано у детей первых 6 мес. жизни, у детей в возрасте до 2 лет – при двустороннем поражении, а также у детей с отореей, выраженной ушной болью и/или с фебрильной лихорадкой, независимо от возраста (рис. 1). Помимо этого, назначение АБ может быть оправданным, если симптомы ОСО сохраняются более 48 ч [9, 21–24]. Особо следует отметить, что пациентам группы риска (подтвержденные иммунодефициты, синдром Дауна, синдромы

Рисунок 1. Показания к назначению АБ-терапии при остром среднем отите у детей [9, 26–29]

- ✓ Возраст – первые 6 мес. жизни (независимо от тяжести, даже при одностороннем поражении)
- ✓ Возраст – первые 2 года жизни, если имеет место 2-стороннее поражение (2-сторонний острый средний отит у детей в возрасте до 2 лет)
- ✓ Оторрея, фебрильная лихорадка и выраженная ушная боль (даже при одностороннем поражении, независимо от возраста)

цилиарной дискинезии, муковисцидоз, пороки развития верхней челюсти), проведение АБ-терапии показано даже в случаях легкого течения ОСО [9, 26–29].

Аналогично решены вопросы и с определением четких показаний для назначения АБ при развитии острого синусита. При этом в соответствии с современными рекомендациями проведение АБ-терапии показано только в тех случаях острого синусита, когда уже в дебюте заболевания отмечается выраженная интоксикация, фебрильная лихорадка, гнойное отделяемое, локализованная боль [9, 30]. Кроме этого, АБ должны быть назначены, если после кратковременного улучшения на фоне симптоматической терапии вновь появляется симптоматика заболевания. Показанием к АБ-терапии является также отсутствие положительной клинической динамики на протяжении 10 дней заболевания (рис. 2).

Основными бактериальными возбудителями ОСО и острого синусита являются пневмококки (*S. pneumoniae*) и гемофильная палочка (*H. influenzae*) (табл. 2). Реже этиологическими факторами становятся моракселла (*M. catarrhalis*), пиогенный стрептококк (*S. pyogenes*), золотистый стафилококк (*S. aureus*) и другие микроорганизмы [5, 7, 9, 11, 26–30]. Учитывая, что основным возбудителем ОСО и

Инъекционная эффективность в таблетках*

при респираторных инфекциях



astellas
№1 в назначениях антибиотиков¹

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ

Антибиотики Солютаб® в форме диспергируемых таблеток

обеспечивают создание в крови концентрации активного вещества, сопоставимой с инъекционными формами*



* Яковлев С. В., Дроздов Е. В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник политехнического врача. №6, 2014 г., стр. 4–6.
1. Препараты компании Астеллас занимают первое место по назначениям врачам антибиотиков в крупнейших городах России. Настоящая информация основана на исследовании, проводимом ООО «Синтевит Комм», и действительна по состоянию на апрель 2015 года.

Информация для специалистов здравоохранения
АО «Астеллас Фарма», 109147,
Москва, ул. Маршальская, д. 16.
Тел. +7(495) 737-07-56.

С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

острого синусита является пневмококк, при эмпирическом выборе стартовой АБ-терапии особое внимание должно уделяться чувствительности данного возбудителя к основным этиотропным препаратам. При этом данные многоцентровых исследований ПегАС, в которых изучалась динамика резистентности *S. pneumoniae* к АБ в России на протяжении 1999–2009 гг., свидетельствуют, что амоксициллин и амоксициллин/клавуланат по-прежнему демонстрируют высокую активность в отношении пневмококка – 99,6% штаммов *S. pneumoniae* чувствительны к амоксициллину и амоксициллин/клавуланату [1]. В связи с этим в подавляющем большинстве регионов России, где пневмококки сохранили высокую чувствительность к указанным препаратам, терапия ОСО и острого синусита проводится пероральным амоксициллином (Флемоксин Солютаб®). Амоксициллин при этом назначают в средних терапевтических дозах (30–60 мг/кг/сут) в три приема [15].

В тех случаях, когда ребенок в предшествующие 3 мес. до заболевания принимал природные пенициллины или амоксициллин, а также ампициллин или цефалоспорины 1-го поколения, стартовая терапия должна проводиться амоксициллин/клавуланатом или цефалоспорином III поколения. В этих клинических ситуациях при нетяжелых формах ОСО и острого синусита стартовая терапия проводится пероральными формами ам-

Рисунок 2. Показания к назначению АБ-терапии при остром синусите у детей [9, 30]

- ✓ Выраженность симптомов в дебюте заболевания (выраженная интоксикация, фебрильная лихорадка, гнойное отделяемое, локализованная боль) и их сохранение в течение 3–4 дней или нарастание
- ✓ Отсутствие положительной клинической динамики в течение 10 дней
- ✓ Повторное развитие симптомов заболевания после кратковременного улучшения

моксициллин/клавуланата (Флемоклав Солютаб®) или цефалоспоринов III поколения – цефиксим (Супракс®). Использование цефтибутена (пероральный цефалоспорин 3-го поколения) при этом следует признать нецелесообразным из-за высокой резистентности к нему *S. pneumoniae* (>12–17%) [5, 7].

Обычно амоксициллин/клавуланат при этом назначают в суточной дозе 30–60 мг/кг/сут (расчет по амоксициллину). При указании на циркуляцию в регионе пенициллин-резистентных пневмококков доза амоксициллина должна быть увеличена до 90 мг/кг/сут.

Таблица 2. Антибиотики при остром среднем гнойном отите (H66.0) и остром бактериальном синусите (J01) у детей: стартовый выбор, режим дозирования и способ применения [5, 7, 9, 11–14, 19, 26–30]

Основные возбудители: <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>			
Алгоритм выбора антибиотикотерапии:			
Данные анамнеза	Аллергии на пенициллин нет		Есть аллергия на пенициллин
	Ранее незащищенные β-лактамы АБ не использовались	Незащищенные β-лактамы АБ использовались за 1–3 мес. до настоящего заболевания	
Антибиотики первой линии:	Амоксициллин Внутри 30–60 мг/кг/сут в 3 приема Курс – 7–10 дней или Амоксициллин Внутри 60–90 мг/кг/сут в 2–3 приема Курс – 7–10 дней (если в регионе регистрируется высокий уровень резистентности <i>S. pneumoniae</i> к пенициллину)	Амоксициллин/клавуланат Внутри 30–60* мг/кг/сут в 3 приема Курс – 7–10 дней или Амоксициллин/клавуланат Внутри 60–90* мг/кг/сут в 2–3 приема** Курс – 7–10 дней (если в регионе регистрируется высокий уровень резистентности <i>S. pneumoniae</i> к пенициллину)	Джозамицин*** Внутри 40–50 мг/кг/сут в 2–3 приема Курс – 10 дней или Кларитромицин Внутри 15 мг/кг/сут в 2 приема Курс – 10 дней или Азитромицин Внутри 10 мг/кг/сут в 1 прием Курс – 3 дня
Альтернативные антибиотики:		Цефиксим Внутри 8 мг/кг/сут в 1–2 приема Курс – 7–10 дней или Цефтриаксон в/м 50–80 мг/кг/сут в 1–2 введения Курс – 7–10 дней	

* Расчет дозы по амоксициллину.

** При использовании высоких доз амоксициллина (60–90 мг/кг/сут) необходимо применять препараты, в которых соотношение амоксициллин/клавуланат соответствует 7:1.

*** Предпочтительно назначение 16-членных макролидов (джозамицин) в связи с риском высокой резистентности пневмококка к 14- и 15-членным макролидным антибиотикам.

Только в случае аллергии на бета-лактамы антибиотики в анамнезе или подтвержденной этиологии заболевания атипичными возбудителями стартовую терапию рекомендовано проводить макролидами (табл. 1) [5, 7, 9, 11, 12, 14, 15, 20]. Однако следует помнить, что в России, по данным Р.С. Козлова и соавт. (2010), резистентность пневмококков к 14- и 15-членным макролидам составляла до 8,2% [1]. Недавно появившиеся данные о более быстром росте устойчивости *S. pneumoniae* к 14- и 15-членным макролидам (азитромицину, кларитромицину), уровень резистентности к которым в Москве и Санкт-Петербурге превысил допустимый и достиг 26 и 30,8% соответственно, а к 16-членным – 14,8 и 20%, являются основанием для выбора в пользу 16-членных макролидов (джозамицин) в регионах с высоким уровнем резистентности, а также в регионах, где отсутствуют сведения о сохранении чувствительности к указанным препаратам [31, 32]. Особо следует отметить, что большинство макролидов проявляют слабую активность по отношению к *H. influenzae*. Все это может стать причиной неэффективности использования макролидов при ОСО и остром синусите.

Таким образом, при лечении бактериальных инфекций верхних отделов респираторного тракта антибиотиком выбора при отсутствии аллергии на пенициллины

является амоксициллин. В случае предшествующей терапии незащищенными бета-лактамами АБ (пенициллин, ампициллин, амоксициллин, цефалоспорины 1-го поколения) стартовая терапия проводится амоксициллин/клавуланатом. Если имеет место рецидивирующее течение синусита или среднего отита, антибиотиками выбора являются цефалоспорины III поколения, при этом в нетяжелых случаях оправдан пероральный прием (цефиксим, ТН Супракс®). Следует отметить, что цефиксим (Супракс®) высокоактивен по отношению ко всем основным бактериальным возбудителям синусита и среднего отита (пневмококк, гемофильная палочка, моракселла катаралис), а также по отношению к стафилококкам. Макролиды являются альтернативными препаратами, которые следует назначать только в случае аллергии к бета-лактамам антибиотикам, либо при микоплазменной и хламидийной инфекции.

Внедрение в педиатрическую практику алгоритмов стартовой этиотропной терапии при лечении бактериальных инфекций органов дыхания, изложенных в данной статье, позволит снизить частоту нерационального применения АБ, что является одним из основных направлений программы ВОЗ по предупреждению нарастания АБ-резистентности.



ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам за период 1999–2009 гг. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*, 2010, 4: 3–13.
2. Савинова Т.А., Сидоренко С.В., Буданов С.В., Грудина С.А. Динамика распространения резистентности к бета-лактамам антибиотикам среди *Streptococcus pneumoniae* и ее клиническая значимость. *Антибиотики и химиотерапия*, 2010, 55: 12–20.
3. European center for disease prevention and control. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe*, 2012: 51–58.
4. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Лазарева А.В., Катосова Л.К. Серотиповое разнообразие и резистентность пневмококков. *Вестник РАМН*, 2014, 7–8: 38–45.
5. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, В.В. Рафальского, С.В. Сидоренко, Т.В. Спичак. М.: ПреПринт, 2014.
6. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. *WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2a*.
7. Рекомендации по выбору антибиотиков у детей для лечения актуальных инфекций в амбулаторной практике с позиций минимальной достаточности. Под ред. С.В. Яковлева, В.В. Рафальского, С.В. Сидоренко, Т.В. Спичак. М.: ПреПринт, 2014.
8. Цветков Э.А. Аденоидиты и их осложнения у детей. Лимфопролиферативное глоточное кольцо в норме и патологии. СПб.: ЭЛБИ, 2003. 131 с.
9. Болезни уха, горла и носа в детском возрасте: Национальное руководство. Под ред. М.Р. Богомилского, В.Р. Чистяковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008, 736 с.
10. Hsieh TH, Chen PY, Huang FL et al. Are empiric antibiotics for acute exudative tonsillitis needed in children? *J Microbiol Immunol Infect.*, 2011 Oct, 44(5): 328–332.
11. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. Практическое руководство. М.: ПедиатрЪ, 2012.
12. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста. Под ред. Самсыгиной Г.А. М.: Пульс, 2013. 260 с.
13. Stanford T, Shulman I, Alan L et al. Management of Group A Streptococcal Pharyngitis. 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America Clinical Infectious Diseases Advance Access. 2012: 1–17.
14. Streptococcal Group A Infection. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012: 668–680.
15. Государственный реестр лекарственных средств. М.: Минздрав России (<http://www.drugreg.ru>).
16. Карпов О.И., Рязанцев С.В., Тихомирова И.А. Путь повышения эффективности и переносимости антибиотикотерапии при синусите у детей. *Детские инфекции*, 2006, 3: 57–60.
17. Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков. *Справочник поликлинического врача*, 2014, 6: 4–5.
18. Зырянов К.С., Белоусов Ю.Б., Камаев А.В., Лелищев А.А. Препараты амоксициллина: как сделать правильный выбор? *Лечащий врач*, 2015, 4: 87–90.
19. Страчунский Л.С., Козлов С.Н., Белоусов Ю.Б. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ, 2007; 464.
20. Заплатников, А.Л., Короид Н.В., Гирина А.А. и др. Принципы антибактериальной терапии внебольничных инфекций респираторного тракта у детей. *Вопросы современной педиатрии*, 2012, 2: 34–37.
21. Vega EM, Manzo RH, Sola N. Improving the stability of potassium clavulanate in admixture with amoxicillin. *Hospital pharmacist*, 2008, 15: 183–185.
22. Alburyhi MM, Siaf AA, Noman MA. Stability study of six brands of amoxicillin trihydrate and clavulanic acid oral suspension present in Yemen markets. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2013, 5(5): 293–296.
23. Ушкалова Е. Значение лекарственных форм для рациональной антибиотикотерапии. Лекарственная форма соли. *Врач*, 2007, 3: 1–4.
24. ВОЗ. Информационный бюллетень № 331. Ноябрь 2015 г. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/>).
25. UNICEF Supply Division. Amoxicillin Dispersible Tablets: Product Profile, Availability and Guidance – July 2013 (http://www.unicef.org/supply/index_54214.html).
26. Coker TR, Chan LS, Newberry SJ et al. Diagnosis, Microbial Epidemiology, and Antibiotic Treatment of Acute Otitis Media in Children A Systematic Review. *JAMA*, 2010, 304(19): 2161–2169.
27. McWilliams CJ, Goldman RD. Update on acute otitis media in children younger than 2 years of age. *Can Fam Physician*, 2011, 57(11): 1283–1285.
28. Карпова Е.П., Тулюпов Д.А. Острый средний отит у детей. Пособие для врачей. Москва. «Петропуш», 2012.
29. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*, 2013, 131(3): 964–999.
30. Wald ER, Applegate KE, Bordley C et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics*, 2013, 132 (1): 262–80.
31. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Иваненко А.М., Пономаренко О.А., Катосова Л.К., Лазарева А.В., Куличенко Т.В., Намазова-Баранова Л.С. Бактериальная этиология острого среднего отита у детей до 5 лет: роль *Streptococcus pneumoniae*. *Вопросы диагностики в педиатрии*, 2013, 5(3): 5–13.
32. Калиногорская О.С., Беланов С.С., Волкова М.О., Гостев В.В., Сидоренко С.В. Антибиотикорезистентность и серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей в Санкт-Петербурге в 2010–2013 гг. *Антибиотики и химиотерапия*, 2015, 60(1–2): 9–18.

Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева
Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

ПРИМЕНЕНИЕ ИННОВАЦИОННОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ИНДУКТОРА ИНТЕРФЕРОНА

ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

В статье приводятся данные литературы о применении современных индукторов интерферона в терапии и профилактике ОРВИ и гриппа у детей, механизмах действия этих препаратов. Особое внимание уделено инновационной отечественной разработке – препарату Кагоцел, продемонстрировавшему в целом ряде мультицентровых слепых плацебо-контролируемых исследований по лечению и профилактике ОРВИ/гриппа у детей старше 2 лет высокую клиническую эффективность и безопасность.

Ключевые слова:

дети
профилактика и лечение ОРВИ/гриппа
индукторы интерферона
Кагоцел

В последние 5 лет аптечный рынок переполнен большим количеством препаратов, широко рекламируемых для профилактики и лечения острых респираторных инфекций, в т. ч. у детей. Безусловно, проблема исключительно актуальная, имеющая важное не только медицинское, но и социальное значение ввиду высокой частоты данной патологии [1]. В то же время лишь единичные из рекламируемых препаратов обладают доказанной эффективностью. Механизм действия многих из них неизучен. В условиях ориентации российского рынка на импортозамещение, поиск и поддержку отечественных разработок нам бы хотелось привлечь внимание к одному из отечественных препаратов с доказанной высокой клинической эффективностью и развеять ничем не обоснованные слухи о его вреде.

Сложность профилактики и лечения ОРВИ связана со множеством вирусных агентов (более 200), вызывающих респираторные заболевания. В последние годы с усовершенствованием диагностических технологий – полимеразной цепной реакции (ПЦР) стали выявляться ранее неизвестные новые вирусные инфекции: бокавирусная – HBoV, метапневмовирусная – HMPV, корона-вирусная – HCoV-NKU1, NL63, вирус гриппа A/H1N1pdm09. Специфическая профилактика гриппа имеет весьма ограниченные возможности ввиду высокой индивидуальной изменчивости этого вируса. Кроме того, вытеснение в результате

специфической иммунизации вирусов гриппа привело к росту заболеваемости как ранее известными (парагриппозная, аденовирусная, РС-вирусная инфекция и др.), так и новыми вирусными инфекциями [2].

К настоящему времени с учетом патогенеза развития ОРВИ медицинское сообщество все более склоняется к необходимости применения при них иммуностимулирующих препаратов, среди которых лидирующие позиции заняли индукторы эндогенного интерферона [3–5].

Сложность профилактики и лечения ОРВИ связана со множеством вирусных агентов (более 200), вызывающих респираторные заболевания. В последние годы с усовершенствованием диагностических технологий – полимеразной цепной реакции (ПЦР) стали выявляться ранее неизвестные новые вирусные инфекции: бокавирусная – HBoV, метапневмовирусная – HMPV, корона-вирусная – HCoV-NKU1, NL63, вирус гриппа A/H1N1pdm09

Общепризнано, что стимуляция его синтеза является более физиологичным процессом, чем постоянное введение больших доз интерферона извне. В отличие от экзогенных рекомбинантных интерферонов, индукторы интерферона не приводят к образованию в организме пациента антител к интерферону [6]. Эндогенные же интерфероны у большинства вирусов не вызывают резистентности. Однако, в ответ на неоднократное введение некоторых индукторов интерферона, вызывающих сильный «пиковый» синтез эндогенного интерферона, возможно развитие феномена рефрактерности, гипореактивности, проявляющихся в снижении или отсутствии ответа на введение

индуктора интерферона [7]. В меньшей степени проявление феномена рефрактерности встречается при использовании индуктора интерферона Кагоцела, обеспечивающего близкий к физиологической динамике синтез интерферона.

В настоящее время среди индукторов интерферона, обладающих универсально широким спектром действия, выделяют различные по своей природе соединения: природные и синтетические, полимерные и низкомолекулярные [6].

В настоящее время среди индукторов интерферона, обладающих универсально широким спектром действия, выделяют различные по своей природе соединения: природные и синтетические, полимерные и низкомолекулярные

Особый интерес, на наш взгляд, представляет отечественный препарат Кагоцел®, который в отличие от некоторых широко рекламируемых препаратов с сомнительным эффектом и непонятным механизмом действия не только безопасен, но и действительно высокоэффективен.

Кагоцел – это оригинальный лекарственный препарат (Kagocel®, ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», Россия, регистрационный номер РН002027/01 – 19.11.2007) на основе нового химического вещества, полученного методом химического синтеза – прочным (ковалентным) присоединением к молекулам карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) госсипола. Последний является природным веществом, содержащимся в хлопчатнике и защищающим растение от вредителей и различных неблагоприятных факторов. Рядом исследований доказано, что госсипол обладает выраженным фармакологическим действием, проявляя противовирусную, противоопухолевую, антиоксидантную и иммуномодулирующую активность. Свободный госсипол действительно токсичен и обладает хотя и обратимым, но регистрируемым антифертильным действием. После присоединения к полимеру этот полифенол свои токсические свойства полностью утрачивает [8]. Путем химического синтеза получается совершенно новое и безвредное вещество. Безопасность Кагоцела, являющегося качественно новым соединением, полученным синтетическим путем, доказана основательными экспериментальными исследованиями, которые свидетельствуют, что препарат не обладает сколько-либо выраженным канцерогенным, острым либо хроническим токсическим, а также эмбриотоксическим, гентоксическим, иммунотоксическим, мутагенным действием и не влияет на фертильность животных, включая сперматогенез [9]. Препарат успешно прошел клинические испытания, был зарегистрирован и рекомендован Министерством здравоохранения к широкому применению у детей от 3 лет и старше.

Важно также отметить, что Кагоцел оказывает при ОРВИ не только профилактическое, но и лечебное действие.

кагоцел®

противовирусное средство



Работает

даже при запоздалом лечении!



Современный противовирусный препарат для взрослых и детей с 3 лет

№1

СРЕДИ ПРЕПАРАТОВ
ОТ ПРОСТУДЫ
И ГРИППА¹

- Кагоцел® эффективен при приеме вплоть до четвертого дня от начала появления первых симптомов ОРВИ и гриппа. Вызывает в организме образование интерферонов с высокой противовирусной активностью, а также является эффективным стимулятором иммунной защиты организма.
- Кагоцел® быстро улучшает самочувствие и сокращает продолжительность клинических симптомов гриппа и ОРВИ вне зависимости от этиологии заболевания.
- Кагоцел® входит в СТАНДАРТЫ МИНЗДРАВА РФ по оказанию специализированной медицинской помощи при гриппе средней и тяжелой степени тяжести².
- Кагоцел® надежно защищает от возбудителей ОРВИ и гриппа как в момент профилактического приема препарата, так и в течение последующих 30 дней.
- Кагоцел® имеет высокий профиль безопасности.

№1 для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа по результатам голосования российских врачей в рамках премии «Russian Pharma Awards 2014»³.

¹ По данным ЗАО «Группа ДСМ»: Кагоцел® – самый популярный противовирусный препарат от простуды и гриппа в РФ в 2014 г., в упаковках.

² Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г.: № 724н, № 842н.

³ По версии Russian Pharma Awards 2014, в номинации «Препарат выбора для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа».



ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», 125252, Москва,
ул. Авиаконструктора Микояна, д. 12
Тел./факс: +7 (495) 741-49-89
www.kagocel.ru
Рег. уд. Р N002027/01 от 19.11.2007

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

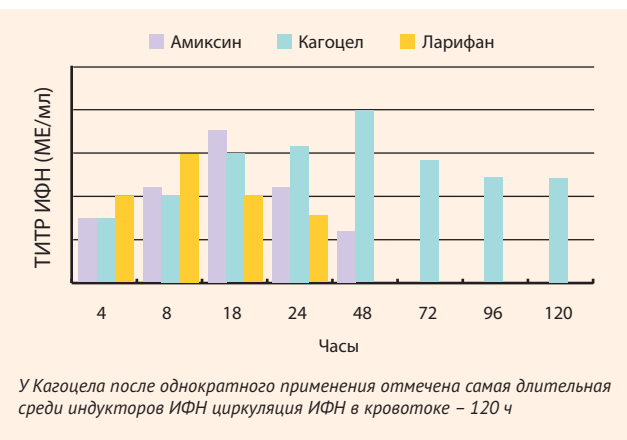
Основным механизмом действия Кагоцела является способность индуцировать продукцию интерферона [10]. Кагоцел вызывает в организме продукцию т. н. позднего интерферона, являющегося смесью α - и β -интерферонов, обладающих высокой противовирусной активностью, а также стимулирует продукцию физиологических количеств γ -интерферона. Кагоцел вызывает продукцию интерферона практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках. При приеме внутрь одной дозы препарата Кагоцел титр интерферона в сыворотке крови достигает максимальных значений через 48 ч. Интерфероновый ответ организма на введение препарата Кагоцел характеризуется продолжительной (до 4–5 сут.) циркуляцией интерферона в кровотоке (рис.) [6].

Кагоцел вызывает продукцию интерферона практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках

Многоцентровые рандомизированные слепые плацебо-контролируемые клинические испытания эффективности и безопасности препарата Кагоцел при лечении гриппа и других ОРВИ, а также для их профилактики у взрослых проведены на базе НИИ гриппа РАМН (Санкт-Петербург), НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова (Москва) и Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург) в период с 2000 по 2003 г. [11, 12]. Клинические испытания эффективности профилактического приема Кагоцела в период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ/гриппом показали достоверное снижение более чем в 2,5 раза заболеваемости ОРВИ/гриппом. У принимавших Кагоцел профилактически в случае возникновения ОРВИ/гриппа отмечено более легкое течение заболевания и уменьшение в 2 раза осложненных форм. Это позволило рекомендовать индуктор интерферона Кагоцел в качестве высокоэффективного средства для лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций и гриппа, вызванного разными типами и штаммами вируса, включая пандемические.

Вслед за этим были проведены клинические испытания Кагоцела у детей различного возраста [4, 13–16]. На фоне терапии Кагоцелом у детей начиная с 2 лет (разрешение выдано на проведение клинического исследования у детей в возрасте от 2 лет) при ОРВИ и гриппе, независимо от этиологии и клинических проявлений болезни, достоверно сокращалась продолжительность интоксикации, лихорадки, катаральных явлений. Ни в одном случае применения данного индуктора интерферона не было зарегистрировано побочных эффектов указанной терапии у детей [14, 15]. Одновременно Р.В. Вартамян и соавт.

Рисунок. Динамика сывороточного уровня ИФН



(2011) в сравнительном слепом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что Кагоцел обладает терапевтическим эффектом при лечении гриппа и ОРВИ у детей в возрасте от 2 до 6 лет, в т. ч. протекающих со стенозирующим ларинготрахеитом и другими осложнениями. Препарат оказывал больший терапевтический эффект, чем плацебо, приводя к сокращению длительности интоксикации и катаральных явлений, более быстрому купированию синдрома крупа, скорейшему выздоровлению [13].

У детей 6–13 лет с ОРВИ, стенозирующим ларинготрахеитом, помимо клинической эффективности, показано повышение в крови уровня показателей α - и γ -интерферонов у больных с исходно их низким уровнем [14].

Ф.С. Харламовой и соавт. продемонстрирована высокая профилактическая эффективность препарата Кагоцел при ОРВИ и гриппе у детей старше 2 лет [4, 15–16]. Показано, что после 4-недельного профилактического приема препарата количество болеющих ОРВИ снижалось в 2,3 раза, а частота эпизодов – в 2,8 раза в сравнении с этими показателями в группе детей, получавших плацебо [4].

В настоящее время среди препаратов для лечения и профилактики ОРВИ ведущее место занимают индукторы эндогенного интерферона. Среди высокоэффективных и безопасных препаратов этой группы выделяется Кагоцел, обладающий доказанной высокой клинической эффективностью для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ любой этиологии у детей старше 2 лет

Нередко частые повторные инфекции у детей связаны с инфицированностью герпес-вирусами (ВПГ). К настоящему времени подробно изучено действие Кагоцела на репродукцию вируса простого герпеса, в т. ч. и мутантных штаммов этого вируса, резистентных к базовому антигерпетическому лекарственному препарату ацикловир.

Кагоцел обладает низкой цитотоксичностью для культур клеток Vero, выраженной способностью подавлять репродукцию ВПГ-1, а также ВПГ-2 в культуре клеток Vero в нецитотоксичных концентрациях, выраженной способностью подавлять репродукцию штамма ВПГ-1, обладающего резистентностью к ацикловиру, и штамма с двойной резистентностью к ацикловиру и фосфоноуксусной кислоте.

Наряду с доказанной интерферониндуцирующей активностью Кагоцела [3], обнаружение у него прямой антигерпетической активности *in vitro* открывает перспективу его дальнейшего изучения, в частности в комбинации с ацикловиром (ациклогуанозином), как препаратов, обладающих принципиально различными механизмами действия на герпетическую инфекцию. Немаловажно, что в условиях комбинированного воздействия на вирусную инфекцию предотвращается формирование вариантов вирусов с лекарственной устойчивостью, что очень важно в клинической практике при лечении пациентов с различными формами герпетической инфекции [17, 18].

Весьма успешно применение Кагоцела для профилактики у детей ОРВИ и обострений той или иной хронической патологии, в частности бронхиальной астмы [19].

Таким образом, в настоящее время среди препаратов для лечения и профилактики ОРВИ ведущее место занимают индукторы эндогенного интерферона. Среди высокоэффективных и безопасных препаратов этой группы выделяется Кагоцел, обладающий доказанной высокой клинической эффективностью для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ любой этиологии у детей старше 2 лет.

Клинические испытания эффективности профилактического приема Кагоцела в период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ/гриппом показали достоверное снижение более чем в 2,5 раза заболеваемости ОРВИ/гриппом

Результатами клинических исследований подтверждена также эффективность Кагоцела при лечении герпес-вирусной инфекции. Кагоцел демонстрирует синергичный эффект при сочетанной терапии с другими препаратами противовирусного и иммуномодулирующего действия. Рекомендован Минздравом России к широкому применению с возраста 3 лет.



ЛИТЕРАТУРА

1. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным заболеваниям у детей. М.: ГЭОТАР Медицина, 1998. 700 с.
2. Горелов А.В., Швец Е.Ю., Евсеева Е.Л., Катер Е.В. Новые острые респираторные вирусные инфекции у детей. Тез. докл. конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства». 2009: 16-17.
3. Ершов Ф.И., Тазулахова Э.Б. Индукторы интерферона – новое поколение иммуномодуляторов. *Terra Medica*, 1998. (2): 2-7.
4. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кладова О.В., Сергеева Э.М., Нестеренко В.Г. Клиническая и профилактическая эффективность индуктора интерферона при ОРВИ у детей младшего дошкольного возраста. *Педиатрическая фармакология*, 2012. 9(1): 81-88.
5. Кареткина Г.Н. Применение индукторов интерферонов для лечения и профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. *Лечащий врач*, 2009. 10: 1-5.
6. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
7. Романцов М.Г., Ершов Ф.И., Коваленко А.Л. Индукторы интерферона: перспективы применения в клинике. *Врач*, 1999. 2: 36-39.
8. Мамлеев Р.Н. К вопросу о «токсичности» Кагоцела. *Дело жизни*, 2015. 1: 31-33.
9. Рыбалкин С.П., Ковалева Е.В., Гуськова Т.А., Савинова Т.Б. Экспериментальная оценка влияния препарата Кагоцел на генеративную функцию животных. *Токсикологический вестник*, 2013. 119 (2): 33-38.
10. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина, 1996: 240.
11. Малышев Н.А., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Ершов Ф.И. Современные подходы к повышению эффективности терапии и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. *Consilium Medicum*, 2005, 7 (10): 831-835.
12. Макасова В.Л., Васильева И.А., Ерофеева М.К. Применение препарата Кагоцел® для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. *Медлайн экспресс*, 2009, 1(201): 42-46.
13. Вартанян Р.В., Сергеева Э.М., Чешик С.Г. Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел® у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями. *Детские инфекции*, 2011. 1: 36-41.
14. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Бевза С.Л., Ершов Ф.И., Нестеренко В.Г., Сергеева Э.М., Легкова Т.П., Фельдфикс Л.И. Клиническая эффективность Кагоцела® при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей. *Детские инфекции*, 2008. 4: 28-35.
15. Харламова Ф.С., Кладова О.В., Сергеева Э.М., Щербакова А.А., Яблонская К.П., Легкова Т.П., Фельдфикс Л.И., Рогова Л.А., Самсон О.С., Учайкин В.Ф. Клиническая эффективность препарата Кагоцел® при гриппе и ОРВИ у детей с 2 до 6 лет. *Детские инфекции*, 2011. 4: 1-7.
16. Харламова Ф.С., Бевза С.Л., Нестеренко В.Г., Сергеева Э.М., Учайкин В.Ф. Профилактическая эффективность Кагоцела при острых респираторных заболеваниях у детей. *Детские инфекции*, 2009. 4: 34-40.
17. Галегов Г.А., Наровлянский А.Н., Сарымсаков А.А., Мезенцева М.В., Полонский В.О., Гомес Л.А., Нестеренко В.Г., Ершов Ф.И. Действие препарата Кагоцел на репродукцию вируса герпеса. *Вопросы вирусологии*, 2002. 47 (4): 42-44.
18. Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е., Шубелко Р.В. Индуктор интерферона Кагоцел® в комплексной терапии герпесвирусных заболеваний. *Фарматека*, 2014. 3: 23-29.
19. Шит С.М. Профилактика обострений бронхиальной астмы у детей. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения (под ред. Мизерницкого Ю.Л.). 2014. Вып. 14: 156-161.

Д.В. УСЕНКО, д.м.н., А.В. ГОРЕЛОВ, д.м.н., профессор
Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ РОТОГЛОТКИ У ДЕТЕЙ

Воспалительные изменения ротоглотки многообразны по этиологии и включают инфекционные заболевания, поражение лимфоидной ткани глотки, а также неинфекционные заболевания. В статье обобщены результаты исследований и клинических наблюдений по оценке эффективности препарата Лизобакт в комплексной терапии воспалительных заболеваний ротоглотки у детей.

Ключевые слова:

ангина
тонзиллит
респираторная вирусная инфекция
дети
лизобакт

Острые и хронические воспалительные заболевания глотки (фарингит, тонзиллит, ринофарингит) у детей являются одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. Ведущей этиологической причиной их развития являются респираторные вирусы – риновирусы, вирусы парагриппа, энтеровирусы, коронавирусы, герпетические вирусы (вирус простого герпеса, цитомегаловирусы, вирус Эпштейна – Барр) [1]. Высокая распространенность в детской популяции, контагиозность, видовое и генетическое разнообразие циркулирующих респираторных вирусов, нестойкость и строгая типоспецифичность иммунитета являются причиной частых повторных заболеваний, что, в свою очередь, может приводить к формированию рецидивирующих и хронических воспалительных процессов органов дыхания. Среди бактериальных возбудителей ключевую роль играют пиогенные стрептококки, особенно β-гемолитический стрептококк группы А (БГСА), а также стрептококки групп С и G, *Mycoplasma pneumonia*, *Chlamydia pneumonia*, *Arcanobacterium hemolyticum*, *Haemophilus Influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

Иммунологическими исследованиями доказано, что при инфекциях верхних дыхательных путей имеют место нарушения в системе специфической и неспецифической резистентности организма, связанные как с преморбидным фоном, так и появляющимся в ходе инфекционного процесса иммунодефицитным состоянием [2]. Указанные причины обуславливают присоединение бактериальных осложнений при ОРВИ, а также становятся причиной повторных эпизодов респираторных инфекций [3]. Как известно, у детей снижена способность организма к выработке интерферона, снижено содержание IgA в секретах, лизоцима [10]. В то же время именно состояние иммунной защиты, включающей как неспецифические (тканевые барьеры, макрофаги, естественные киллеры,

лизоцим, комплемент, острофазовые белки, цитокины и др.), так и специфические факторы, определяет развитие и течение патологического процесса и саногенеза [4].

Иммунологическими исследованиями доказано, что при инфекциях верхних дыхательных путей имеют место нарушения в системе специфической и неспецифической резистентности организма, связанные как с преморбидным фоном, так и появляющимся в ходе инфекционного процесса иммунодефицитным состоянием

Сегодня успех в лечении респираторных инфекций связан с проведением не только адекватной этиотропной терапии, но и эффективной коррекции нарушений иммунного гомеостаза. Общеизвестно, что лизоцим (эндогенный и алиментарный) является одним из древнейших факторов неспецифической защиты организма. В настоящее время лизоцимы относят к полифункциональным белкам, т. к. помимо известных ферментативных активностей (мурамидазной и некоторых других) они способны и к неферментативному действию на клетки, включающему, прежде всего, связывание с цитоплазматической мембраной и нарушение ее проницаемости, результатом чего является выраженный антимикробный эффект, проявляющийся и после потери их мурамидазной активности. Способность к мембранотропной активности лизоцимов дали основание исследователям отнести их к группе антимикробных белков и пептидов (АМБП) – перспективной альтернативы антибиотикам для борьбы с возбудителями многих заболеваний [5]. АМБП являются важной составляющей врожденного иммунитета.

Лизоцим находится во всех тканях и биологических жидкостях организма – слюне, слезной жидкости, носовом секрете, сыворотке крови, слизистой оболочке кишечника, участвуя в поддержании колонизационной резистентности и ограничивая размножение в этих средах сапрофитов. В высокой концентрации он также содержится в гранулах полиморфноядерных лейкоцитов и в макрофагах легких. При разрушении этих клеток лизоцим выделяется во внеклеточную жидкость.

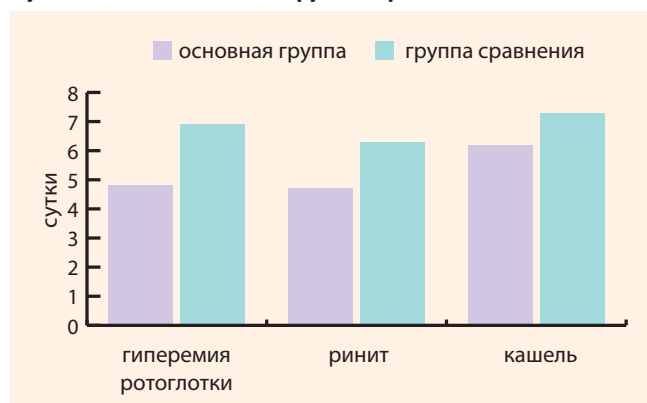
Установлено, что при нарушении динамического равновесия между организмом и окружающей средой отмечается резкое снижение уровня эндогенного лизоцима [11]. Лизоцим и лизоцим-содержащие препараты применяются для восполнения дефицита эндогенного лизоцима. Доказан иммуномодулирующий механизм действия лизоцима, заключающийся в нормализации функций нейтрофилов и макрофагов, клеточных и ряда гуморальных факторов иммунитета. Особый интерес представляют данные о его регулирующем эффекте в отношении микрофлоры различных биотопов.

За последние годы накоплены убедительные данные об успешном применении лизоцима в лечении респираторных инфекций и воспалительных заболеваний ЛОР-органов у детей. Одним из препаратов лизоцима, прошедших широкую клиническую апробацию в нашей стране, является препарат Лизобакт (производитель АО Босналек, Босния и Герцеговина). Наряду с лизоцимом, активный компонент препарата – пиридоксин (витамин В6), который является коэнзимом и не изменяет фармакологические свойства лизоцима. Пиридоксину свойственно оказывать защитное действие на слизистую рта и ротоглотки, не допуская образование афт, а также поддерживать целостность эндотелия, положительно влияя на иммунитет [12]. Совместное применение витамина В6 и лизоцима позволяет стимулировать резистентность слизистой оболочки полости рта к патологическим возбудителям.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ЛИЗОБАКТ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

В ходе проспективного рандомизированного клинического исследования с участием 60 детей в возрасте от 3 до 7 лет было установлено, что включение препарата Лизобакт в комплексную терапию ОРЗ с явлениями ринофарингита ($n = 30$) способствовало более раннему купированию лихорадки ($3,8 \pm 1,2$ и $4,96 \pm 1,1$ сут. соответственно $p < 0,001$), вялости ($2,3 \pm 1,2$ и $3,9 \pm 1,1$ сут. соответственно $p < 0,001$), снижению аппетита ($2,8 \pm 0,9$ и $4,3 \pm 1,3$ сут. соответственно $p < 0,001$) [6]. На фоне

Рисунок. Продолжительность катаральных явлений у детей, больных ОРЗ, в группах сравнения



проводимой терапии разрешение катаральных явлений отмечено в среднем на 2 дня раньше в сравнении со стандартной терапией (жаропонижающие препараты, деконгестанты, муколитические средства) (рис.). Среди пациентов, получавших Лизобакт, достоверно реже отмечена генерализация инфекции, развитие бактериальных осложнений и потребность в антибактериальной терапии – 6 (20%) против 19 (63%).

На фоне применения препарата Лизобакт наблюдались положительные изменения микробиоценоза полости рта и глотки, выражающиеся в повышении численности и активности облигатной микрофлоры, снижении активности факультативных и остаточных микроорганизмов, нормализации баланса аэробно/анаэробных популяций микроорганизмов и восстановлении процессов протеолиза и муцинообразования.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ЛИЗОБАКТ В ЛЕЧЕНИИ ОРЗ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ И ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ЛОР-ПАТОЛОГИЕЙ

Одной из проблемных групп пациентов являются дети с частыми респираторными инфекциями и сопутствующей ЛОР-патологией. У данных больных рецидивирующие ОРЗ начинаются в возрасте 1,5–2 года и сопровождаются чередованием обострений и неполных ремиссий. В большинстве случаев ОРЗ у данных больных характеризуется легким и среднетяжелым течением, с длительным периодом выздоровления. Однако в более старшем возрасте у большинства детей формируется хроническая ЛОР-патология. В периоде ремиссии может сохраняться ночной кашель и затрудненное носовое дыхание.

Предполагается, что возможной причиной такого течения и повышенной восприимчивости к респираторным инфекциям являются задержка созревания иммунной системы или нераспознанные парциальные иммунодефициты, а также нарушение баланса микрофлоры ротоглотки. В норме микрофлора ротоглотки представляет собой относительную «константу» конкретных микроорганизмов (аэробная и факультативная анаэробная флора, облигатные анаэробы и непостоянная флора). Доказано, что у часто болеющих детей в микрофлоре ротоглотки наблюдаются выраженные дисбиотические нарушения, обусловленные в первую очередь вегетированием таких возбудителей, как *Str. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*. Одновременно у этой категории больных отмечено существенное снижение факторов неспецифической резистентности.

Проведенные научные исследования по оценке эффективности препарата Лизобакт у часто и длительно болеющих детей при острых респираторных заболеваниях показали, что его включение в комплексную терапию пациентам ($n = 29$) в возрасте от 7 до 12 лет (по 1 таблетке для рассасывания с кратностью приема 4 раза в день), а старше 12 лет (по 2 таблетки 3 раза в день) способствует положительной динамике клинических симптомов [7]. У детей, получавших Лизобакт, отмечали более быстрое

(в 1,2 раза) купирование интоксикационного синдрома, сокращение продолжительности катаральных проявлений (на 3,5 дня), восстановление эмоционального статуса, сна и аппетита в сравнении с группой контроля (n = 16). Авторы обращают внимание на двукратное сокращение частоты бактериальных осложнений на фоне ОРЗ у данной категории детей, получавших Лизобакт (в группе контроля осложненное течение заболевания отмечено в 50%). В целом индекс эффективности комплексной терапии с включением препарата Лизобакт был в 3,4 раза выше, чем в группе контроля.

Достаточно часто у детей с рекуррентными респираторными инфекциями регистрируется сопутствующая патология ЛОР-органов. Программа лечения и реабилитации данной категории больных традиционно включает топические антибактериальные препараты, иммуномодуляторы и стимуляторы местного иммунитета. Исходя из полученных ранее данных о высокой клинико-лабораторной эффективности лизоцим-содержащего препарата Лизобакт и местного антисептика Стоматидин, нами (2009 г.) было проведено исследование по оценке эффективности их этапного использования в терапии ОРЗ у часто болеющих и детей с хронической ЛОР-патологией [8]. Общее число участников исследования составило 60 детей в возрасте от 5 до 14 лет (39 пациентов относились к категории часто болеющих, а 21 имели хронический тонзиллит). Текущее ОРЗ протекало по типу ларинготрахеита у 38,3% пациентов, острого бронхита – у 41,7%, фолликулярной ангины – у 15%, лакунарной – у 8,3%. У 78,4% детей вышеуказанные варианты сочетались с симптомами ринофарингита. Установлено, что в основной группе больных, получавших в комплексной терапии Стоматидин (7 дней), а в последующем Лизобакт (7–10 дней), сокращались сроки разрешения большинства симптомов. Так, длительность симптомов интоксикации была на 0,7–1,1 сут. короче, чем на фоне традиционной терапии (различия достоверны). Применение препарата Стоматидин обеспечивало наименьшие сроки купирования гиперемии слизистой ротоглотки ($3,9 \pm 0,6$ против $4,8 \pm 0,5$ сут., $p < 0,01$), наложений на миндалины ($2,3 \pm 0,5$ против $3,7 \pm 0,5$ сут., $p < 0,01$), их увеличения ($4,6 \pm 0,4$ против $5,8 \pm 0,7$ сут., $p < 0,01$), боли в горле ($2,9 \pm 0,6$ против $4,1 \pm 0,8$ сут., $p < 0,01$).

Установлено, что в основной группе больных, получавших в комплексной терапии Стоматидин (7 дней), а в последующем Лизобакт (7–10 дней), сокращались сроки разрешения большинства симптомов. Так, длительность симптомов интоксикации была на 0,7–1,1 сут. короче, чем на фоне традиционной терапии (различия достоверны)

При исследовании уровня IgA – ключевого фактора мукозального иммунитета – были подтверждены иммуномодулирующий и противовоспалительный эффекты препарата Лизобакт (табл.).

Таблица. Уровень IgA в слюне у часто болеющих и детей с хронической ЛОР-патологией на фоне ОРЗ в зависимости от проводимой терапии (мкг/мл)

Группы	До лечения	На 14–21 день
Стандартная терапия + Лизобакт (n = 15)	$248,4 \pm 51,4^{**}$	$177,9 \pm 35,7$
Стандартная терапия (n = 15)	$140,5 \pm 35,88^{**}$	$237,7 \pm 42,2^{**}$
Возрастная норма	$154,4 \pm 46$	

* Различия между группами достоверны при $p < 0,001$.
 ** Различия с показателями нормы достоверны при $p < 0,05$.

В частности, на фоне стандартной терапии было продемонстрировано двукратное увеличение уровня IgA в слюне в периоде реконвалесценции, свидетельствующее о нарастании иммунологических нарушений, пролонгации воспалительных изменений в ротоглотке, а также усугублении микробиологических изменений. В то же время последовательное использование препарата Стоматидин (в остром периоде ОРЗ) и Лизобакт (в периоде ранней реконвалесценции) оказывало противовоспалительное воздействие, обеспечивая снижение и нормализацию уровня IgA.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ЛИЗОБАКТ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА

Острый тонзиллит является одной из наиболее частых причин необоснованного назначения системной антибактериальной терапии. Причиной этого является полиэтиологичность заболевания. У детей раннего возраста острый тонзиллит чаще обусловлен вирусами (адено-, Коксаки-, RS-вирусом, вирусом Эпштейна – Барр). Роль бактериальных возбудителей возрастает после 5 лет.

В большинстве случаев для лечения острого тонзиллита в качестве этиотропной терапии предпочтительнее использовать антисептики местного действия и топические антибиотики. С учетом современных знаний об иммунопатогенезе тонзиллита обоснованным является включение в комплексную терапию иммуномодулирующих препаратов. Рассматриваемый в данной статье препарат Лизобакт в полной мере отвечает данным потребностям, т. к. оказывает достаточный местный противомикробный эффект, одновременно обеспечивая восстановление баланса местных факторов неспецифической резистентности слизистой ротоглотки. Клинический опыт применения показывает, что назначение детям с острым гнойным тонзиллитом в возрасте от 3 до 5 лет на фоне базисной терапии препарата Лизобакт в возрастной дозировке способствовало положительной динамике клинической симптоматики, в т. ч. сокращению длительности лихорадки на 1,7 сут., гиперемии слизистой, гиперплазии лимфоидных образований с наличием фолликулярных или гнойных изменений в ткани миндалин – на 2 сут. [9]. В периферической крови больных

выявляли лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево, увеличение скорости оседания эритроцитов. После курса лечения препаратом Лизобакт на фоне базисной терапии у детей достоверно быстрее (по сравнению с контрольной группой детей, не получавших Лизобакт) происходила нормализация гематологических показателей. Также быстрее, по мере выздоровления детей, увеличивалось содержание IgA в слюне.

После курса лечения препаратом Лизобакт на фоне базисной терапии у детей достоверно быстрее (по сравнению с контрольной группой детей, не получавших Лизобакт) происходила нормализация гематологических показателей

Резюмируя представленные данные, можно отметить, что применение препарата Лизобакт в терапии респираторных инфекций, в т. ч. в «сложных» группах больных, характеризуется высокой терапевтической эффективностью, хорошей переносимостью и высоким профилем безопасности.



ЛИТЕРАТУРА

1. Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Дарманян А.С. Острые тонзиллиты в детском возрасте: диагностика и лечение. *Фарматека*, 2009, 14: 65-69.
2. Беляков И.М. Иммунная система слизистых. *Иммунология*, 1997, 4: 7-13.
3. Заплатников А.Л. Клинико-иммунологическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. М., 2003, 46 с.
4. Гаращенко Т.Н., Богомилский М.Р. Местная иммунизация в лечении и профилактике респираторных инфекций. *РМЖ*, 2002, 8. 1.
5. Го Даньян. Антимикробное действие и экологическая роль полифункциональных белков. Автореф. Дисс. канд. биол. наук. М., 2003.
6. Погорелова О.О., Усенко Д.В., Ардатская М.Д., Дикая А.В., Горелов А.В. Оценка эффективности Лизобакта в лечении острых респираторных заболеваний у детей. *Инфекционные болезни*, 2009, 7(1): 69-72.
7. Бурмак Ю.Г., Карецкая И.Г., Черепихина Л.П. и др. Опыт применения Лизобакта в комплексе лечения острых респираторно-вирусных заболеваний у детей. Сборник "Применение лизобакта во врачебной практике". Киев, 2005: 23-25.
8. Усенко Д.В., Погорелова О.О., Горелов А.В., Вартанян И.М., Ардатская М.Д. Новые подходы к терапии острых респираторных инфекций у детей с хронической лор-патологией. *Фарматека*, 2010, 4: 72-76.
9. Кузнецов С.В., Белецкая А.А., Копейченко Т.С., Мушенко Л.В., Роженова А.С., Хамхидко Н.Л., Глебова Л.Н. Эффективность использования препарата Лизобакт в комплексной терапии детей, больных острыми тонзиллитами. Сборник "Применение лизобакта во врачебной практике". Киев, 2003: 19-22.
10. Караулов А.В., Ликов В.Ф., Кокушков Д.В. Комбинированная иммунотерапия инфекционных заболеваний респираторного тракта. Методические рекомендации. М., 2008: 2-5.
11. Дорофейчук В.Г. Механизм защитной функции лизоцима: фундаментальное и прикладное знание. *Нижегородский мед. журнал*, 1996, 2: 9-13.
12. Вишняков В.В., Синьков Э.В. Современные препараты при лечении больных с воспалительными заболеваниями глотки. *РМЖ*, 2013, 11: 587-592.

ГОРЛО БОЛИТ?

ЛИЗОБАКТ®
лизозим + пиридоксин

Лечит горло естественно!

3+

АНТИСЕПТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО

Лизобакт®

30 таблеток

Лизозим + Пиридоксин

Восналіжек

- Оказывает антисептическое действие¹
- Воздействует на бактерии, вирусы, грибы¹
- Восстанавливает местный неспецифический иммунитет в ротовой полости и глотке²
- Ускоряет выздоровление³

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Лизобакт ®. 2. Погорелова О.О., Усенко Д.В., Ардатская М.Д., Дикая А.В., Горелов А.В. Эффективность Лизобакта в лечении острых респираторных заболеваний у детей. // Инфекционные болезни. — 2009. — Т.7, №1. — с. 69-72 & 3. Talbalt MC, Miller LT, Kerkvliet NI. Pyridoxine supplementation: effect on lymphocyte responses in elderly persons. *Am J Clin Nutr*. 1987; 46 (4): 659-664.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

ФИТОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ

ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Фармакотерапия кашля при лечении ОРВИ у детей имеет свои сложности, определяемые характером кашля, его длительностью и пр. Применение фитотерапии (экстракта подорожника и тимьяна) целесообразно для лечения кашля не только при острых воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей, но и в период реконвалесценции/реабилитации. Сочетание фитотерапии и специальных упражнений улучшает состояние детей после перенесенных ОРВИ.

Ключевые слова:

острая респираторная инфекция
 бронхит, пневмония
 массаж, дети
 кашель, лечение
 фитопрепараты
 сироп Эвкабал

Большинство обращений за медицинской помощью в амбулаторной практике связано с острой респираторно-вирусной инфекцией (ОРВИ), что обусловлено широким распространением респираторных вирусов [1].

В отсутствие эффективной этиотропной терапии ОРВИ оправданно купирование основных симптомов заболевания: нарушения самочувствия, лихорадки, насморка, кашля. При этом кашель – самый частый повод для беспокойства родителей больного ребенка и врачей.

Как правило, кашель при легком или среднетяжелом течении ОРВИ – следствие стекания слизи из носа по задней стенке глотки, а также першения в горле при фарингите. Препараты от кашля центрального действия (бутамират, окселадин) применяют только при сухом кашле, что редко бывает при ОРВИ. Отхаркивающие и муколитические средства, разжижающие слизь и увеличивающие секрецию в бронхах, чаще применяют при бронхитах. Для лечения фарингита, проявляющегося першением в горле, действенными могут оказаться препараты, обладающие вяжущим действием, в виде спреев и растворов для полосканий (с 2,5–3 лет), таблеток и пастилок для рассасывания (с 4–6 лет).

В условиях отсутствия эффективных противовирусных препаратов для терапии ОРВИ необходимы эффективные и безопасные симптоматические, в основном безрецептурные, средства. Терапия комбинированными фитопрепаратами позволяет не только значительно снизить затраты на лечение, но и минимизировать возможные ошибки, связанные с дозированием, кратностью приема

и лекарственной полипрагмазией, направленными на купирование отдельных симптомов.

Эвкабал® является комбинированным фитопрепаратом, содержащим в качестве активных веществ жидкие экстракты чабреца (тимьяна) и подорожника, относится к фармакологической группе «отхаркивающее средство растительного происхождения».

Чабрец, в состав которого входят фитонциды и фенолы (тимол и карвакрол), обуславливает бактерицидное действие Эвкабала на грамположительную кокковую микрофлору и бактериостатическое действие в отношении грамотрицательных бактерий [2]. Важным является тот факт, что фенолы проявляют достаточную активность на грибковую и антибиотикорезистентную микробную флору, в т. ч. L-формы бактерий. Эфирное масло и флавоноиды чабреца оказывают отхаркивающее и секретолитическое действие вследствие ферментирования густого вязкого секрета и повышения двигательной активности реснитчатого эпителия, а также вызывают спазмолитический эффект, обеспечивая умеренную бронходилатацию, что способствует улучшению дыхания и уменьшению экспираторной одышки. Чабрец, одним из компонентов которого является лютеолин, оказывает антиоксидантный эффект и внутриклеточно блокирует передачу активационного сигнала к ядерному фактору транскрипции NFκβ (nuclear factor kappa β), снижая экспрессию генов, ответственных за продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α), хемокинов, молекул адгезии, протеиназ, что является эффективным для предотвращения прогрессирования воспалительного процесса [3]. Также тимьян обладает успокаивающим действием, что важно для пациентов, учитывая возможный дополнительный нейрогенный механизм кашля, сложность засыпания, нервозность.

Подорожник за счет содержания растительных муцинов уменьшает раздражение слизистой оболочки трахеи и бронхов, снижает интенсивность сухого непродуктивного кашля, что существенно ускоряет выздоровление. Фитонциды и фенолы способствуют разжижению бронхиального секрета, усилению его эвакуации реснитчатым

эпителием, уменьшению выраженности катаральных явлений в дыхательных путях и оказывают противомикробное действие (действие аукубина против *Staphylococcus aureus*), защищая слизистую оболочку от раздражения. Также аукубин совместно с хлорогеновыми кислотами и катаптолом усиливает индукцию интерферона, чем обеспечивает противовирусную активность препарата [4, 5].

Гликозид платагинин, входящий в состав подорожника, угнетает кашлевой рефлекс на центральном уровне, что важно при непродуктивном сухом кашле [6].

Таким образом, активность препарата Эвкабал® для лечения кашля у детей обусловлена сочетанным действием его компонентов (экстракт чабреца и подорожника), обеспечивая противомикробное, отхаркивающее и противовоспалительное действие на организм, что позволяет рекомендовать его в качестве комплексной противовоспалительной терапии при заболеваниях верхних и нижних отделов дыхательных путей, особенно при малопродуктивном кашле. Препарат назначается внутрь в неразбавленном виде; рекомендуемые дозы представлены в *таблице 1*.

Таблица 1. Рекомендуемые дозы препарата Эвкабал®

Возраст	Рекомендуемые дозы
Дети в возрасте от 6 мес. до 1 года	1 чайная ложка 1 раз/сут
Дети младшего возраста	1 чайная ложка 2 раза/сут
Дети школьного возраста	1 столовая ложка 2 раза/сут
Взрослые	1–2 столовые ложки 3–5 раз/сут

Любая инфекционная болезнь «включает» в борьбу иммунную систему организма человека. У детей в силу незрелости их иммунной системы, в основном у часто болеющих, «ресурсы» достаточно быстро ослабевают, особенно если к уже имеющейся вирусной инфекции присоединяется бактериальная. В этих случаях, как правило, назначают антибиотики, которые в силу своих побочных эффектов негативно влияют на многие системы организма.

На что необходимо обратить внимание в период реконвалесценции/реабилитации детей после ОРВИ, особенно осложнившихся бронхитом, пневмонией?

- Ограничение (сведение к минимуму) активных физических нагрузок, т. к. ослабленный организм требует бережного обращения. Поэтому первые две недели после ОРВИ важно обеспечить ребенку более спокойный образ жизни.
- Восполнение потерь жидкости. Интенсивный питьевой режим показан в первые 2–3 дня после выздоровления. Температура потребляемой жидкости должна быть равна температуре тела ребенка (при использовании слишком холодных или горячих напитков организму нужно будет тратить дополнительную энергию на подогрев или охлаждение).
- Активная витаминизация. Витамины принимают активное участие во всех метаболических процессах, их потеря во время заболевания очевидна, т. к. организм в этот

период вынужден работать интенсивнее, соответственно, его «расходы» увеличиваются. Полезно давать ребенку «живые» витамины – фрукты, овощи, фреши и только при отсутствии такой возможности – поливитаминный комплекс в соответствии с возрастом.

- Прогулки на свежем воздухе.
- Избегание массового скопления людей. Минимизация походов в общественные места в течение первой недели после выздоровления уменьшит риск того, что ослабленный организм подвергнется повторному инфицированию.
- В качестве профилактики ОРВИ перед посещением детского коллектива можно закапывать в нос назальные формы интерферонов или лизатов бактерий, что позволит восстановить местный иммунитет.
- Если ребенку были назначены антибиотики, то высока вероятность проявления у него нарушений микрофлоры кишечника, что потребует ее нормализации.
- Особое внимание должно уделяться питанию ребенка. В период реконвалесценции полезно включать в рацион продукты, содержащие большое количество белка: нежирную рыбу, постное мясо, грибы (для детей старшего возраста), бобовые (чечевицу, горох или фасоль), орехи (лучше грецкие орехи или горсточка других видов орехов или семечек, желательно пророщенных, арахис нужно исключить). Источником витаминов группы В являются каши из цельного зерна – гречихи, пшена, недробленого овса, перловой крупы, неочищенного риса, а также хлеб из цельного зерна. А вот кондитерские изделия, хлеб из муки высшего сорта, макаронные продукты из рациона на этот период лучше исключить. Важное место в восстановлении ребенка после болезни ОРВИ отводится йоду. Он оказывает воздействие на общее физическое и психическое здоровье, созревание клеток, участвует в регулировании практически всех видов обмена, состоянии нервной и сердечно-сосудистой систем. В связи с этим важно после гриппа употреблять морскую капусту и другие виды морепродуктов. После перенесенной инфекции для поддержания всех жизненных функций ослабленному организму необходимы ферменты. Они имеются в свежих овощах, зелени, фруктах, кисломолочных продуктах – кефире, биокефире, мацони, простокваше, натуральном домашнем йогурте, а также в квашеных продуктах – капусте, свекле, яблоках, огурцах, помидорах, сливах, арбузах, моркови. Полезно давать детям свежесжатый сок – яблочно-морковный, морковно-свекольный и т. п. Кроме специального рациона питания, можно провести детоксикацию в связи с тем, что при гибели большого количества клеток в вирусной войне детский организм сталкивается с токсическими веществами распада, вывести которые помогут щелочная минеральная вода, клюквенный морс, брусника с медом, чай из имбиря, корицы, кардамона, кориандра, мускатного ореха. Очень полезны травяные чаи.

Прием Эвкабала можно продолжить и в период реконвалесценции/реабилитации ребенка. Длительность его приема определяется индивидуально, в зависимости от тяжести заболевания, и при легких формах составляет 2 недели. Рекомендуется принимать препарат еще в течение нескольких дней – недели после исчезновения симптомов

заболевания. Назначение Эвкалипта в комплексной реабилитации (правильный уход, массаж и лечебная гимнастика) детей после перенесенной ОРВИ (бронхита, пневмонии) может повысить ее эффективность, способствуя улучшению состояния дыхательной системы ребенка.

ПОЛЕЗНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ВРАЧА РОДИТЕЛЯМ

Как правильно выполнить некоторые лечебные «манипуляции», назначенные для лечения кашля у детей с ОРВИ (бронхитом, пневмонией).

Большинство лекарств для детей в настоящее время выпускают в жидком виде (растворы, сиропы, суспензии) с мерными ложками, мензурками, мерными шприцами. Важно соблюдать дозировку, четко отмеряя нужное количество. Жидкий препарат для детей чаще всего назначают по 1 чайной ложке, которая вмещает 5 мл вещества. Лекарствам для детей стараются придать приятный вкус и запах. Но что делать, если ребенок категорически отказывается принимать лекарство?

Как давать жидкое лекарство малышу?

■ Посадите ребенка боком к себе на одно колено, другим своим коленом зафиксируйте ножки малыша. Одной рукой обнимите ребенка, слегка прижимая к себе, кистью этой же руки можно придерживать ручки малыша. Свободной рукой поднесите ложку ко рту ребенка и влейте осторожно лекарство, сразу дайте запить его водой из чашки или соски. Эту манипуляцию можно проводить с помощником: один держит малыша, а другой дает лекарство.

■ Чтобы отвлечь внимание ребенка, можете использовать игрушечную посуду (предварительно хорошо ее вымыть), красивую чашку. Сейчас практически все лекарства для детей выпускают с приятными фруктовыми вкусами, но если малыш все же не открывает рот и оказывает сопротивление, надавите пальцем на его подбородок, чтобы отвести вниз нижнюю челюсть. Если и это не удается, введите ложку между зубами или деснами (со стороны щеки) и осторожно поверните ее ребром – рот ребенка откроется, и в него можно ввести лекарственный раствор.

■ Еще один способ: слегка сожмите нос ребенка двумя пальцами, он откроет рот для вдоха, и в это время осторожно влейте ему лекарство. Вводить жидкое лекарство обязательно в полость между челюстью и щекой, направляя его вглубь рта. Это удобно делать с помощью одноразового шприца (без иглы!) или мерного шприца, входящего в комплект некоторых лекарственных препаратов. Разжимать нос нужно после того, как вещество будет проглочено. Манипуляцию проводите мягко, чтобы не испугать и не травмировать ребенка.

Как правильно делать ингаляции?

Для лечения ОРВИ часто применяют паровые, тепло-влажные, масляные и другие ингаляции. Они вызывают разжижение слизи, способствуют отхождению мокроты, уменьшают отечность слизистых оболочек дыхательных путей, улучшая тем самым их проходимость, защищают

слизистые оболочки от вредных внешних влияний, способствуют подавлению инфекции.

Для ингаляций пользуйтесь специальными аппаратами – ингаляторами. Они могут быть тепловыми или ультразвуковыми. В емкость теплового аппарата налейте кипящую воду, закапайте лекарство для ингаляций, с помощью электрического подогревателя поддерживайте рабочий режим ингаляции. Посадите ребенка напротив распылителя. Открывая рот и делая глубокие вдохи, ребенок вдыхает распыляемую жидкость. Крик ребенка не мешает проведению ингаляций, т. к. во время крика рот у него открыт, а дыхательные движения глубокие. Обычно ингаляции проводят с частотой 3–4 раза в день.

■ В аппарате ультразвукового типа с помощью пьезоэлектрического вибратора в жидкости создаются микроколебания, приводящие к образованию над ее поверхностью распыленных частиц лечебного аэрозоля. Такие приборы очень эффективны.

■ В настоящее время выпускаются лекарства в специальных баллонах с аэрозольными распылителями. Такие лекарства назначают, например, детям, больным бронхиальной астмой или хроническим тонзиллитом. Эта форма лекарственного препарата позволяет производить эффективную обработку верхних дыхательных путей лекарственными мелкодисперсными частицами. Пользуйтесь такими аэрозольными упаковками лекарств строго в соответствии с прилагаемой инструкцией.

Для лечения заболеваний верхних дыхательных путей применяют также «карандаши» для ингаляций – малогабаритные трубчатые ингаляторы, внутри которых находятся летучие лекарственные вещества на основе масел и эфиров. Лечение карманными ингаляторами очень удобно.

При всей простоте ингаляций их воздействие на организм ребенка проявляется достаточно сильно не только в органах дыхания, но и в нервной и сердечно-сосудистой системах.

Массаж и лечебная физкультура после перенесенной ОРВИ (осложнившейся бронхитом, пневмонией) в домашних условиях.

Задачи реабилитации детей после перенесенной ОРВИ, особенно осложнившейся бронхитом, включают в себя усиление крово- и лимфообращения, уменьшение и ликвидацию воспалительных изменений в бронхах, восстановление дренажной функции бронхов, повышение общей сопротивляемости организма ребенка. Средствами реабилитации детей являются массаж и физические упражнения.

Показанием к проведению массажа является сниженное отхождение мокроты. Противопоказания: возраст (дети младше 6 мес.); трахеит и ларингит, сопровождающиеся повышением температуры.

Некоторые виды массажа при бронхите: дренажный массаж; массаж грудной клетки; точечный массаж; медовый массаж.

Учитывайте, что массаж при бронхите у детей будет действенным только в том случае, если слизь будет

Эвкабал® – чтобы кашель пропал!



НАСТОЯЩЕЕ
НЕМЕЦКОЕ
КАЧЕСТВО



Эвкабал®

Немецкий препарат от кашля
при простуде

Длительный положительный
опыт применения

Востребован в детской практике благодаря выпуску в двух формах:
сироп и эмульсия для комплексного подхода к лечению кашля



находиться во влажном состоянии. Для этого используйте препарат Эвкабал® и давайте ребенку обильное теплое питье.

Важно правильно выбрать время проведения подобных манипуляций:

- за час до сна, чтобы отходящая мокрота не мешала спать,
- через два часа после еды,
- за час до еды, чтобы не спровоцировать рвоту.

Дренажный массаж выполняется в несколько приемов.

При массаже спины при бронхите ребенка необходимо поместить животом на валик или подушку так, чтобы таз был выше головы, чтобы мокрота стекала с нижних отделов бронхов. Исходное положение ребенка – на животе. Сначала в течение 1–2 минут разогрейте кожу спины растирающими движениями.

«Поглаживание» проводится вдоль позвоночника кистями рук в направлении вверх и вниз (3–5 раз), а затем подушечками пальцев проводится поглаживание от позвоночника по ходу ребер вбок (2–3 раза с каждой стороны).

«Растирание» – подушечками пальцев поступательными спиралевидными движениями необходимо пройти вдоль позвоночника по обе стороны снизу вверх 2–3 раза. Область позвоночника массировать не рекомендуется. Далее происходит изменение направления растирающих движений: от позвоночника вбок, по ходу межреберных промежутков (2–3 раза с каждой стороны).

«Пиление» – руки располагаются вдоль позвоночника, а ладони приближены друг к другу. Направление движений рук вперед-назад одновременно навстречу друг другу – напоминающее пиление. Массаж спины проводится слева и справа от позвоночника отдельно, в течение 20–30 с.

«Рубление» – ребром ладоней с разведенными пальцами производятся ударные движения в межлопаточной области ребенка (исключая прикосновения к самому позвоночнику и области поясницы).

«Похлопывание» – согнутыми в виде крыши домика ладонями похлопывают по всей спине малыша (исключая поясничную область). Эти ударные приемы проводят в течение 1–2 минут, в это время у ребенка начинается кашель, с которым удаляется мокрота из дыхательных путей.

Массаж грудной клетки также осуществляют в несколько приемов. Исходное положение ребенка – на спине.

«Поглаживание» проводится вдоль грудины ладонной поверхностью кистей рук в направлении снизу вверх и к плечам 3–5 раз; затем подушечками пальцев проводится поглаживание от грудины по ходу ребер вбок (3–5 раз с каждой стороны).

«Растирание» – подушечками пальцев поступательными спиралевидными движениями необходимо пройти в области грудины, вдоль ее краев снизу вверх (2–3 раза). Далее направление растирающих движений изменяется и пальцы должны двигаться от грудины вбок, по ходу межреберных промежутков (2–3 раза с каждой стороны). При этом область сердца массировать не рекомендуется.

Простые упражнения для улучшения состояния дыхательной системы у детей

Дети от трех до шести лет:

1. Положите на стол перышко или кусочек ваты. Малыш должен сдувать их – как «ветер». При этом он – то легкий ветерок, то ураган. Благодаря этому упражнению улучшается работа нижних отделов легких, которые при обычном дыхании работают мало.
2. Надувание воздушных шариков. Чтобы резина стала растягиваться, выдохнуть придется с силой, и не раз. Когда малыш надует 1–2 шара, пусть займется выдуванием мыльных пузырей. Смену занятий повторите несколько раз. Благодаря чередованию темпа и силы вдохов-выдохов попеременно вентилируются различные отделы легких.
3. «Выдувание» пузырей с помощью трубочки для питья в стакане с водой/напитком – хорошая тренировка органов дыхания. Этим занятием можно заменить выдувание мыльных пузырей в предыдущем упражнении, если малыш еще не в состоянии сделать их, не наглотавшись мыла.

Дети от семи лет:

1. Ребенку необходимо сделать глубокий вдох, задержать дыхание на 3–4 ваших счета, а затем – резкий выдох. Повторить 5–7 раз. В ходе упражнения все клетки организма (в т. ч. клетки легких) максимально обогащаются кислородом, а это, в свою очередь, ускоряет вывод токсинов, а значит, увеличивает сопротивляемость ребенка вирусам и бактериям.
2. На вдохе ребенок должен взмахнуть руками, словно птица крыльями, и задержать дыхание на 1–2 с. Затем, опуская медленно «крылья», также очень медленно выдохнуть. За счет такого выдоха успевает «расправиться» максимальное количество альвеол (пузырьков в легких, через которые и происходит газообмен). И затем при последующем вдохе «расправленные» легкие захватывают еще больше кислорода.



ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьева И.А. Комплексная терапия ОРВИ. *Русский медицинский журнал*. 2007. 15(18): 1358–1359.
2. Tohidpour A, Sattari M, Omidbaigi R, Yadegar A, Nazemi J. Antibacterial effect of essential oils from two medicinal plants against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Phytomedicine*. 2010, 17(2):142–5.
3. Kim JS, Jobin C. The flavonoid luteolin prevents lipopolysaccharide-induced NF-κB signalling and gene expression by blocking IκB kinase activity in intestinal epithelial cells and bone-marrow derived dendritic cells. *Immunology*. 2005, 115(3): 375–387.
4. Tarle D, Petricic J, Kupinic M. Antibiotic effect of aucubin, saponins and extract of plantain leaf. *Herba or folium Plantaginis lanceolatae*. *Farm Glas*. 1981, 37: 351–354.
5. Strzelecka H, Glinkowska G, Skopinska-Rózewska E, Malkowska W, Zwierz W, Sikorska E, Sokolnicka I. Immunotropic activity of plant extracts. Influence of water extracts of chosen crude drugs on humoral and cellular immune response. *Herba Pol*. 1995, 41: 23–32.
6. Pavesi L, Subburaj S, Porter-Shaw K. Application and validation of a computerized cough acquisition system for objective monitoring of acute cough: a meta-analysis. *Chest* 2001, 120: 1121–1128.
7. Гончарова О.В., Куранов Г.В. Правильный уход за детьми – залог успешного выздоровления. *Медицинский совет*. 2015. 6: 56–62.

РАЦИОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНГАЛЯЦИОННЫМИ КОРТИКОСТЕРОИДАМИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

В настоящее время наиболее эффективными препаратами для лечения и достижения контроля над бронхиальной астмой (БА) являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), назначение которых, согласно международным рекомендациям, показано при персистирующей БА любой степени тяжести в качестве стартовой терапии [10].

Ключевые слова:

дети
бронхиальная астма
ингаляционные глюкокортикостероиды
будесонид
будесонид/формотерол

Если при приеме ИГКС достичь стабилизации состояния и контроля над бронхиальной астмой не удастся, рекомендовано добавление других препаратов, чаще всего β_2 -агонистов длительного действия. Причем необходим подбор минимально возможных эффективных доз ИГКС в комбинации с другим препаратом (табл. 1) [3, 10, 13].

Противовоспалительный эффект ИГКС связан с их геномным и негеномным эффектами. ГКС чаще всего индуцируют синтез липомодулина, который блокирует активность фосфолипазы A2, влияющей на высвобождение арахидоновой кислоты из клеточных мембран, тем самым уменьшая образование метаболитов арахидоно-

вой кислоты – лейкотриенов и провоспалительных простагландинов. Негеномный эффект реализуется путем связывания в цитоплазме активированного гормона-рецепторного комплекса с нуклеарным фактором капа-В и другими подобными транскрипционными факторами, следствием чего является угнетение различных аспектов воспаления – образования цитокинов и хемотаксических факторов, выброс воспалительных ферментов [11].

Также ИГКС стабилизируют лизосомальные мембраны, что приводит к ограничению выхода различных протеолитических энзимов за пределы лизосом и предупреждает деструктивные процессы в стенке бронхиального дерева. Они угнетают пролиферацию фибробластов и уменьшают синтез коллагена, что снижает темпы развития склеротического процесса в стенке бронхов, угнетают образование антител и иммунных комплексов, уменьшают чувствительность эффекторных тканей, снижают неспецифическую бронхиальную гиперреактивность. При ингаляционном введении быстро создается высокая концентрация ГКС непосредственно в трахеобронхиальном дереве, что позволяет избежать развития системных побочных эффектов. Ингаляционные стерои-

Таблица 1. Ступенчатый подход к базисной терапии БА у детей (GINA-2014)[10]

Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4	Ступень 5
Обучение пациентов. Контроль окружающей среды				
β_2 -агонист быстрого действия по потребности				
Вариант препаратов, контролирующих течение заболевания	Выберите один	Выберите один	Добавьте один или более	Добавьте один или оба
	Низкие дозы ИГКС	Низкие дозы ИГКС + β_2 -агонист ДД	Средние или высокие дозы ИГКС + β_2 -агонист ДД	Минимальная возможная доза перорального ГКС
	Антагонист лейкотриеновых рецепторов (АЛТР)	Средние или высокие дозы ИГКС	АЛТР	Антитела к IgE
		Низкие дозы ИГКС + АЛТР	Теофиллины замедленного высвобождения	
		Низкие дозы ИГКС + теофиллины замедленного высвобождения		

ды в рекомендованных дозах не влияют на минеральную плотность костей и незначительно или совсем не оказывают влияния на уровень кортизола мочи и в плазме крови [3, 5, 6].

Быстрое начало действия будесонида продемонстрировано в многочисленных клинических исследованиях. Улучшение функциональных показателей легких и уменьшение количества маркеров воспаления в мокроте наблюдалось уже через 5–6 ч после ингаляции

К хорошо изученным ИГКС относится будесонид, негалоенизированный глюкокортикостероид, оказывающий выраженное местное действие и обладающий хорошей переносимостью. Высокая местная активность и селективность действия препарата обусловлены продолжительным связыванием тканями и высокой инактивацией при первом прохождении через печень. В легких будесонид действует на глюкокортикостероидные рецепторы в течение нескольких часов. Липофильность глюкокортикостероидов является ключевым свойством, определяющим местную противовоспалительную активность, удлинение и увеличение связывания с тканями. При использовании высоких доз будесонида значительная часть препарата конъюгирует с внутриклеточным пулом коэнзима А активатора жирных кислот. Образующиеся высоколипофильные эфиры, обладающие недостаточным сродством к рецепторам, откладываются в клетке (возможно, в субклеточной мембране). При активации внутриклеточной липазы начинается медленное высвобождение свободного будесонида. Будесонид сохраняется в тканях дыхательных путей дольше, чем беклометазон дипропионат и флутиказона пропионат. Конъюгация с длинноцепочечными жирными кислотами является уникальной особенностью будесонида, благодаря которой создается внутриклеточное депо препарата и обеспечивается его продолжительное действие (до 24 ч). Это свойство позволяет использовать будесонид один раз в сутки без снижения эффективности [12]. Кроме того, негеномный эффект будесонида включает в себя сосудосуживающее действие, уменьшение экссудации плазмы, уменьшение продукции мокроты в дыхательных путях [7].

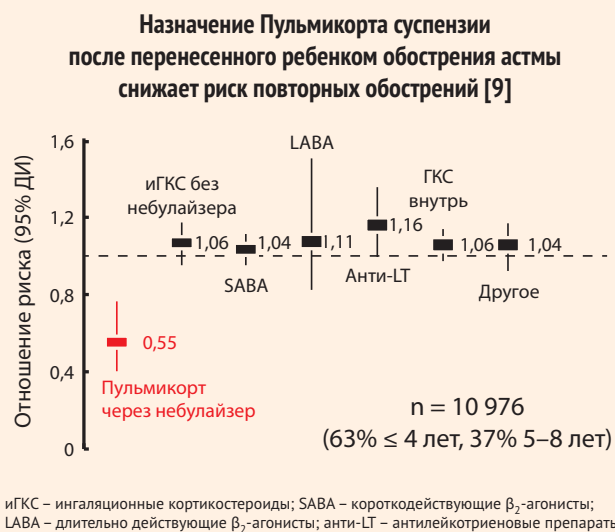
Быстрое начало действия будесонида продемонстрировано в многочисленных клинических исследованиях. Улучшение функциональных показателей легких и уменьшение количества маркеров воспаления в мокроте наблюдалось уже через 5–6 ч после ингаляции. Исследование, проведенное в УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, показало бронхорасширяющий эффект будесонида через 20–30 мин после ингаляции у детей первых пяти лет жизни. Также было показано, что улучшение по шкале дыхательных расстройств было выше у тех детей с острыми проявлениями бронхиальной астмы, которые получали ингаляционный будесонид, по сравнению с детьми, полу-

чавшими преднизолон per os (1,7 по сравнению с 2,5 ч соответственно; $p < 0,01$) [2].

В исследовании W. Busse было показано, что функциональные показатели легких зависят от дозы ингаляционного будесонида, т. е. чем выше доза, тем наиболее выше ОФВ₁, но даже низкие дозы (200 мкг/сут) Будесонида Турбухалера вызывают значительное улучшение функции легких, что отражает его высокую противовоспалительную активность. Также в этом исследовании было показано, что при использовании будесонида значительно снижалось количество тяжелых обострений БА, а при увеличении дозы с 200 до 800 мкг количество их снижалось на 26% [8].

Пульмикорт для небулайзера в виде концентрированной суспензии микрочастиц (в пластиковых контейнерах по 2 мл) является одним из наиболее изученных препаратов базисной терапии бронхиальной астмы, применяемых в педиатрии у детей с бронхиальной астмой начиная с возраста 6 мес. Эффективность и безопасность суспензии Пульмикорта для небулайзерной терапии оценивалась в группах детей с персистирующей бронхиальной астмой разной степени тяжести, а также при обострениях заболевания [1, 2]. Его применение при помощи небулайзера сопровождалось существенным снижением потребности в препаратах скорой помощи, положительным влиянием на функцию легких и частоту обострений (рис. 1) [9]. Также было установлено, что при терапии суспензией Пульмикорта в сравнении с плацебо дополнительное назначение системных кортикостероидов было необходимо значительно меньшему количеству детей [14].

Рисунок 1. Эффективность будесонид суспензии в отношении риска развития последующих обострений



У пациентов, получавших оральные глюкокортикостероиды, применение будесонида через небулайзер (по 1 мг два раза в сутки) позволило добиться большего снижения дозы таблетированных глюкокортикостероидов, чем при использовании плацебо. По мнению S. Pedersen

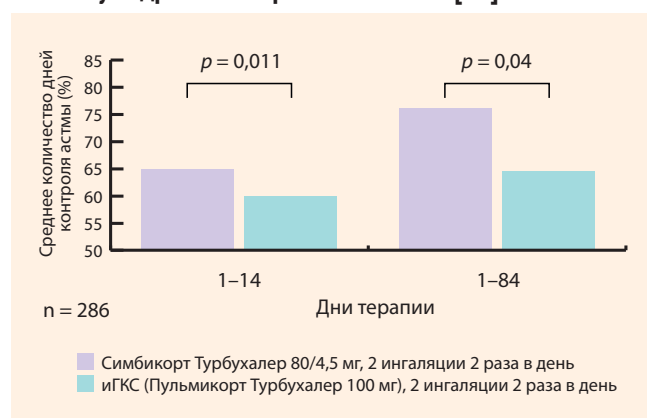
и соавт., в низких дозах данный препарат может эффективно уменьшать симптомы и улучшать показатели функции легких, тогда как высокие дозы могут оказаться необходимыми для уменьшения бронхоспазма после физической нагрузки.

Многочисленными исследованиями была доказана безопасность будесонида. В исследовании L. Agertoft было показано, что дети, получавшие длительную терапию будесонидом, достигли нормального для взрослых роста и они не отличались от детей, никогда не получавших ИГКС. Теми же исследователями было изучено влияние длительного лечения будесонидом на минеральную плотность костей у детей [5, 6]. Не было выявлено значительной разницы в минеральной плотности, уровне кальция в костях у этих детей по сравнению с контрольной группой, в связи с чем препарат разрешен к применению у детей раннего возраста, беременных женщин, кормящих матерей.

Таким образом, будесонид обладает следующими важными свойствами:

- высокая эффективность (даже в низких дозах);
- безопасность – в рекомендованных терапевтических дозах не оказывает побочных системных эффектов. Не оказывает клинически значимого действия на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, не снижает минеральную плотность костей у детей, не влияет на конечный рост детей при длительном использовании;
- быстрое начало действия – при ежедневном использовании значительно снижает количество обострений астмы, требующих приема системных кортикостероидов;
- возможность гибкого дозирования – увеличение дозы будесонида при ухудшении состояния значительно снижает риск развития тяжелого обострения;
- возможность однократного использования – при достижении контроля над заболеванием может использоваться 1 раз в день, т. к. в организме создается депо препарата (принципиальное отличие от других ИГКС);
- хорошая переносимость – необходима для достижения комплаенса.

Рисунок 2. Эффективность комбинированной терапии (Симбикорт® Турбухалер®) в отношении дней контроля астмы у подростков в сравнении с иГКС [15]



Анализ большого количества исследований показал, что добавление β_2 -агониста ДД к низким и средним дозам иГКС у пациентов с недостаточным контролем бронхиальной астмы способствует увеличению функции легких, пиковой скорости выдоха, снижению числа тяжелых обострений, увеличению «бессимптомных» дней и ночей, чем увеличение дозы иГКС в два раза. И что особенно важно, комбинированная терапия снижает на 60% и более общее количество принимаемых стероидов, что уменьшает риски развития побочных эффектов. Наибольшим преимуществом обладают препараты, содержащие иГКС + β_2 -агонист ДД в одном ингаляторе с фиксированной комбинацией лекарственных средств, т. к. они обладают рядом дополнительных преимуществ [3,11]:

- препараты ГКС и β_2 -агонист ДД, назначенные в одном ингаляторе, обладают большей эффективностью, чем при назначении их по отдельности;
- при назначении данных препаратов в одном ингаляторе они абсорбируются на одних и тех же участках слизистой оболочки дыхательных путей (при раздельном назначении области воздействия лекарственных средств не всегда совпадают);
- использование комбинации препаратов в одном ингаляторе обеспечивает высокий комплаенс к лечению у пациентов, чем раздельное их использование.

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлено несколько комбинированных препаратов: будесонид/формотерол, флутиказон/сальметерол и новые препараты беклометазон/формотерол, мометазон/формотерол.

Значительное количество исследований показало, что добавление длительно действующих β_2 -агонистов к ИГКС значительно более эффективно в контроле симптомов, улучшении функции легких, снижении количества обострений БА, чем удвоение дозы ИГКС (рис. 2). В исследовании FACET Pauwels и колл. показали, что добавление формотерола к низким или средним дозам будесонида снижает число обострений, симптомов и повышает легочную функцию.

В исследованиях эффективности комбинации будесонид/формотерол при БА у детей было показано, что добавление формотерола снижает риск тяжелых обострений и улучшает контроль над астмой более эффективно, чем удвоение дозы будесонида [15]. У детей, которые получали комбинированный препарат, значительно увеличились утренняя и вечерняя ПСВ и ОФВ₁ по сравнению с группой лиц, которые получали только ингаляции будесонида. Обе группы были схожи по количеству побочных эффектов и частоте прекращения лечения. Не было выявлено существенных различий по частоте встречаемости нежелательных явлений среди групп сравнения. Во всех терапевтических группах уровень кортизола оставался одинаковым. Таким образом, можно сделать вывод, что терапия будесонидом/формотеролом безопасна и эффективна при терапии детей с БА; она способствует значительному улучшению показателей легочной функции по сравнению с монотерапией будесонидом.

Aalbers et al. в своем исследовании у взрослых и подростков старше 12 лет также показали высокую эффективность будесонида/формотерола для купирования бронхообструктивного синдрома. Они сравнили действие будесонида/формотерола 160/4,5 мкг, формотерола 4,5 мкг, салбутамола 200 мкг и плацебо после ингаляции аденозин-5-монофосфата (АМФ), обладающего бронхоконстрикторным действием. Сочетание будесонида/формотерола оказывало выраженный защитный эффект через 3 и даже через 7 ч после ингаляции АМФ по сравнению с другими бронхолитиками. При всех трех вариантах терапии ОФВ₁ повышался в одинаковой степени. Таким образом, будесонид/формотерол обладают высокой эффективностью против различных воздействий, приводящих к бронхоспазму [4].

Комбинированная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами и β_2 -агонистами длительного действия у детей с умеренным и тяжелым течением БА обеспечивает высокий и постоянный уровень контроля над симптомами, эффективно защищает пациентов от развития тяжелых обострений и хорошо переносится

Наблюдательное исследование по оценке эффективности комбинированной терапии будесонидом/формотеролом (Симбикорт) у детей со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой с различной приверженностью к терапии, проведенное в Университетской детской клинической больнице Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, продемонстрировало, что возможность варьирования дозы препарата базисной терапии соответственно периоду заболевания (ремиссия или обострение) позволяет адаптировать дозу препарата в соответствии с симптомами [1]. Наличие бронхообструкции у многих детей со средне-

тяжелой и тяжелой бронхиальной астмой доказывает необходимость длительного применения сочетания ингаляционного ГКС и β_2 -агониста ДД с подбором индивидуальной дозы. У пациентов, требующих длительной ингаляционной базисной терапии, использование будесонида/формотерола позволяет минимизировать дополнительное применение β_2 -агониста КД, уменьшает повседневную вариабельность симптомов.

Комбинированная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами и β_2 -агонистами длительного действия у детей с умеренным и тяжелым течением БА обеспечивает высокий и постоянный уровень контроля над симптомами, эффективно защищает пациентов от развития тяжелых обострений и хорошо переносится. Эффект комбинированной терапии потенцирует на протяжении более чем 6 мес., что необходимо учитывать при оценке эффективности комбинированной терапии и при рекомендациях родителям. Применение фиксированной комбинации будесонид/формотерол позволяет добиться оптимального уровня контроля над астмой при использовании существенно более низких доз ГКС по сравнению с любым другим видом комбинированной терапии.

Современные руководства астмы рекомендуют лечение этого заболевания у детей с целью достижения и поддержания контроля и снижения риска будущих обострений астмы. Такой подход снижает вероятность заболеваемости и смертности, которые связаны с неконтролируемой астмой.

Таким образом, ингаляционный глюкокортикостероид будесонид является препаратом выбора в качестве эффективной и безопасной базисной терапии БА у детей. Многообразие различных форм будесонида (суспензия для небулайзерной терапии, дозированные порошковые ингаляторы, фиксированные комбинации с формотеролом) позволяет использовать его при любой тяжести БА как у взрослых, так и детей.



ЛИТЕРАТУРА

1. Генне Н.А., Шаталина С.И., Колосова Н.Г., Машукова Н.Г., Малышев В.С. Комбинированный препарат будесонид/формотерол в контроле обострений бронхиальной астмы у детей. *Доктор.ру*. 2013, 3: 16-24.
2. Генне Н.А., Бераи Т.Т. Ингаляционные глюкокортикостероиды в терапии бронхиальной астмы у детей. *Cons. Med. Педиатрия*. 2008. 1: 50-3.
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М., 2012, 180с.
4. Aalbers et al. Protective effect of budesonide/formoterol compared with formoterol, salbutamol and placebo on repeated provocations with inhaled AMP in patients with asthma: a randomised, double-blind, cross-over study. *Respiratory Research*. 2010, 11:66.
5. Agertoft L, Pedersen S. Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998. Jan. 157(1):178-83.
6. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med*. 2000 Oct 12. 343(15):1064-9.
7. Brattsand R et al. The role of intracellular esterification in budesonide once-daily dosing and airway selectivity. *Clin. Ther.* 2003. Vol. 25 Suppl. C.P. S28-41.
8. Busse WW, Chervinsky P, Condemi J, Lumry WR, Petty TL, Rennard S, Townley RG. Budesonide delivered by Turbuhaler is effective in a dose-dependent fashion when used in the treatment of adult patients with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1998 Apr. 101(4 Pt 1):457-63.
9. Camargo CA et al. Association between common asthma therapies and recurrent asthma exacerbations in children enrolled in a state Medicaid plan. *Am J Health Syst Pharm*. 2007 May 15;64(10):1054-61.
10. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA); 2014. Global Initiative for Asthma. <http://www.ginasthma.org>
11. Horvath G, Wanner A. Inhaled corticosteroids: effects on the airway vasculature in bronchial asthma. *Eur Respir J*. 2006 Jan. 27(1):172-87.
12. Miller-Larsson A et al. Prolonged Airway Activity and Improved Selectivity of Budesonide Possibly Due To Esterification. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2000. 162: 1455-1461.
13. Papadopoulos NG, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*, 2012. Vol. 67. 8: 976-997.
14. Peter G. Gibson, Nicolas Saltos, and K. Fakes. Acute Anti-inflammatory Effects of Inhaled Budesonide in Asthma A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. 163: 32-36.
15. Tal A et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler versus inhaled corticosteroids alone in the treatment of asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2002 Nov. 34(5):342-50.

Симбиорт® Турбухалер® – эффективная и простая терапия у маленьких пациентов с астмой с 6 лет^{1,2,5}



**Жизнь становится лучше,
если правильные вещи вместе**



- Снижает частоту обострений БА²
- Быстро облегчает симптомы²
- Действует на воспаление при каждой ингаляции⁴
- Обеспечивает достижение контроля БА^{3,4}

СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА Симбиорт® Турбухалер® (Symbyort Turbuhaler)

Регистрационный номер: П N013167/01. Торговое название: Симбиорт® Турбухалер®. Лекарственная форма: порошок для ингаляций дозированных. Показания к применению: Бронхиальная астма, в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов (недостаточно контролируемая при приеме ингаляционных ГКС и бета2-адреностимуляторов короткого действия в качестве терапии по требованию, или адекватно контролируемая ингаляционными ГКС и бета2-адреностимуляторами длительного действия). ХОБЛ (Симптоматическая терапия у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (СФВ < 50% от предполагаемого расчетного уровня) и с повторяющимися обострениями в анамнезе, которые имеют выраженные симптомы заболевания, несмотря на терапию бронходилататорами длительного действия). Противопоказания: повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе, детский возраст до 6-ти лет, непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью: туберкулез легких (активная или латентная форма), грибовые, вирусные или бактериальные инфекции органов дыхания, тиреотоксикоз, феохромоцитоз, сахарный диабет, неконтролируемая гипоксемия, идиопатический гипертрофический субартеральный стеноз, тяжелая артериальная гипертензия, аневризма любой локализации или другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, тахикардия или сердечная недостаточность тяжелой степени), удлинение интервала QT (прием формотерола может вызвать удлинение QT-интервала). Способ применения и дозы: Бронхиальная астма. Симбиорт Турбухалер не предназначен для персонального лечения бронхиальной астмы интермиттирующего и легкого персистирующего течения. Подбор дозы препаратов, входящих в состав Симбиорта, происходит индивидуально и в зависимости от степени тяжести заболевания. А. Симбиорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии. Пациенту необходимо постоянно иметь при себе отдельный ингалятор с бета2-адреностимулятором короткого действия для купирования приступов. Взрослые (18 лет и старше): Симбиорт Турбухалер 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: 1–2 ингаляции два раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 4-х ингаляций два раза в день. Подроски (12–17 лет): Симбиорт Турбухалер 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: 1–2 ингаляции два раза в день. Дети старше 6 лет: Симбиорт Турбухалер 80/4,5 мкг/доза: 1–2 ингаляции два раза в день. После достижения оптимального контроля над симптомами бронхиальной астмы при приеме препарата два раза в день, рекомендуется титровать дозу до минимальной эффективной, вплоть до приема препарата один раз в день в тех случаях, когда, по мнению врача, пациенту требуется поддерживающая терапия в комбинации с бронходилататором длительного действия. В. Симбиорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов. Взрослые (18 лет и старше): Симбиорт Турбухалер 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: рекомендованная доза для поддерживающей терапии 2 ингаляции в сутки, принимаются по 1 ингаляции утром и вечером, или 2 ингаляции однократно только утром или только вечером. Для некоторых пациентов может быть назначена поддерживающая доза препарата Симбиорт Турбухалер 160/4,5 мкг/доза 2 ингаляции два раза в сутки. При возникновении симптомов необходимо назначение 1 дополнительной ингаляции. При дальнейшем нарастании симптомов в течение нескольких минут назначается еще 1 дополнительная ингаляция, но не более 6 ингаляций для купирования 1 приступа. Обычно не требуется назначение более 8 ингаляций в сутки, однако можно увеличить число ингаляций до 12 в сутки на непродолжительное время. Пациентам, получающим более 8 ингаляций в сутки, рекомендовано обратиться за медицинской помощью для пересмотра терапии. Дети и подростки до 18 лет: Симбиорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов не рекомендуется детям и подросткам. ХОБЛ. Взрослые: 2 ингаляции Симбиорт Турбухалер 160/4,5 мкг/доза два раза в день. Особые группы пациентов: нет необходимости в специальном подборе дозы препарата для пациентов пожилого возраста. Нет данных о приеме Симбиорта пациентами с почечной или печеночной недостаточностью. Так как будесонид и формотерол главным образом выводятся при участии печеночного метаболизма, то у пациентов с тяжелыми циррозом печени можно ожидать замедление скорости выведения препарата. Дети до 6 лет: Симбиорт Турбухалер не рекомендован детям до 6 лет. Побочное действие: на фоне совместного назначения двух препаратов не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с приемом препарата, являются такие фармакологически ожидаемые для б2-адреномиметиков нежелательные явления, как тремор и учащенное сердцебиение; симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней после начала лечения. Форма выпуска: порошок для ингаляций дозированных 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза, содержащий 60 доз и 120 доз препарата, состоящий из дозирующего устройства, резервуара для хранения порошка, резервуара для десиканта, мундштука и навинчивающейся крышки. Каждый ингалятор помещается в картонную пачку с инструкцией по применению. Перед назначением препарата ознакомиться, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

БА – бронхиальная астма.

1. Tal A, et al Pediatr Pulmonol.2002; 34: 342-350.

2. Ducharme FM et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids in adults and children with persistent asthma (Review) Cochrane Database Syst Rev. 2010 Apr 14;(4):CD005533. doi: 10.1002/14651858.CD005533.pub2.

3. Глобальная стратегия профилактики и лечения бронхиальной астмы GINA. Global strategy for asthma management and prevention, 2015. Available at: http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report_2015.pdf.

4. R. Adlberts, et al., Achieving asthma control with ICS/LABA: A review of strategies for asthma management and prevention, Respiratory Medicine (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2015.11.002>.

5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симбиорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза, 160/4,5 мкг/доза (порошок для ингаляций дозированных) с учетом изменений №1, 2, 3. Регистрационное удостоверение П N 013167/01 от 28.09.2011 г.

Дополнительная информация предоставляется по требованию.

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»

Адрес: 125284, Москва, ул. Беговая, д. 3, стр. 1.

Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98

SYM_945 168 011_14/01/2016

AstraZeneca

Г.Н. НИКИФОРОВА, д.м.н., профессор, Э.В. СИНЬКОВ
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

ЧАСТЫЕ РЕСПИРАТОРНО-ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

ЧТО ДЕЛАТЬ?

Респираторные заболевания являются самой частой инфекционно-воспалительной патологией человека. Особенно проблема инфекций дыхательных путей актуальна в педиатрической практике, что обусловлено чрезвычайной распространенностью данных патологических процессов среди детей. Если каждый взрослый человек переносит острое респираторное заболевание в среднем 2–3 раза в год, то у детей дошкольного и раннего школьного возраста ежегодно регистрируется до 8–10 клинических случаев, причем значительный подъем заболеваемости отмечается в период начала посещения ребенком организованных коллективов (детский сад, начальная школа и др.) [1]. В дальнейшем наблюдается уменьшение эпизодов патологии респираторного тракта, что можно объяснить приобретением ребенком специфического иммунитета.

Ключевые слова:

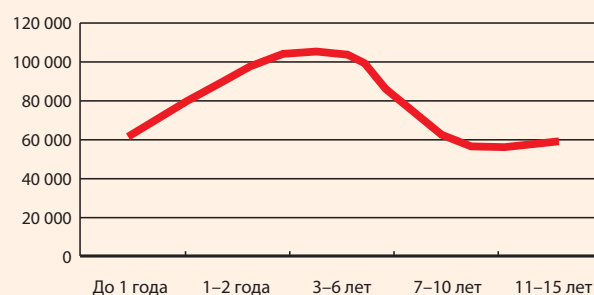
респираторные заболевания
дети
терапия
иммуномодулирующие препараты
азоксимера бромид

Детей, подверженных частым острым респираторным заболеваниям (ОРЗ), большинство клиницистов выделяют в группу «часто болеющих» (ЧБД). Используемый в практике термин «часто и длительно болеющие дети» подчеркивает особенности течения респираторных инфекций у данного контингента пациентов. В зарубежной практике принято определение «дети с рекуррентными (повторными) ОРЗ». Например, в Великобритании к вышеназванной когорте относят пациентов с повторяющимися более 8 эпизодов в течение года респираторными вирусными инфекциями. Можно сказать, что «часто болеющие дети» – это условный термин, указывающий на группу детей с более высоким, чем их сверстники, уровнем заболеваемости острой респираторной патологией [4]. У детей старше трех лет в качестве критерия включения в группу ЧБД ряд педиатров предлагает использовать инфекционный индекс – соотношение суммы всех случаев ОРЗ в течение года к возрасту ребенка. У редко болеющих детей инфекционный индекс составляет 0,2–0,3, в то время как у часто болеющих пациентов – 1,0–3,5. При включении ребенка в группу ЧБД необходимо, безусловно, учитывать также тяжесть каждого эпизода инфекционно-воспалительного процесса; наличие или отсутствие осложнений; необходимость назначения антибактериальных препаратов, продолжительность интервалов между заболеваниями. Если сроки наблюдения за ребенком ограничиваются несколькими

месяцами, необходимо рассчитывать индекс резистентности – среднее число эпизодов заболевания в течение месяца. Как правило, у часто болеющих детей индекс резистентности более 0,33 [4].

На рисунке представлены статистические данные МЗ РФ за 2002 г., наглядно демонстрирующие типичную динамику уровня заболеваемости острых респираторных инфекций в детском возрасте. Аналогичные показатели сохраняются и в последующие годы.

Рисунок. Динамика заболеваемости острой респираторной патологией в детском возрасте



В нашей стране в группу ЧБД принято включать пациентов на основании критериев, предложенных А.А. Барановым и В.Ю. Альбицким (табл.) [4].

Воспалительные заболевания верхних отделов дыхательных путей оказывают значительное влияние на качественные характеристики жизни больных любого возраста. Наряду с достаточно выраженными общими патологическими проявлениями (слабость, головная боль, боль в различных участках тела, понижение аппетита, повышение температуры тела, снижение активности и работо-

способности), имеют место и регионарные симптомы различной степени выраженности – затруднение носового дыхания, ринорея, снижение обоняния, слезотечение, заложенность ушей, боль и дискомфортные ощущения в глотке. Все эти симптомы достаточно продолжительны и очень неприятны для пациентов, особенно в детском возрасте. Необходимо учитывать и значительные экономические последствия острых респираторных инфекций, обусловленные как прямыми, так и косвенными затратами. Так, по данным ряда авторов, ущерб, наносимый государству только одним клиническим случаем, может составлять от 3 до 7 тыс. руб. [11].

Как правило, в группе детей с неблагоприятным преморбидным фоном (часто болеющие дети, хроническая лимфоадено tonsиллярная патология, аллергические заболевания) респираторная инфекция протекает с выраженной интоксикацией, тяжестью симптомов и высоким риском бактериальных осложнений. Наблюдается высокая распространенность и более тяжелое течение хронической воспалительной патологии верхних и нижних отделов респираторного тракта, уха и других органов и систем по сравнению со сверстниками. Частые т. н. простудные, заболевания обуславливают нарушение физического развития и психоэмоционального статуса детей, в последующем у таких пациентов достаточно часто формируются неврологические отклонения и проблемы когнитивной адаптации [10].

Значительное разнообразие возбудителей и их быстрая изменчивость, формирование устойчивости к лекарственным средствам, сложность верификации, легкость распространения в человеческой популяции обуславливают достаточно частое развитие эпидемий и пандемий острых вирусных заболеваний респираторного тракта. Возбудителями острых респираторных заболеваний являются представители разных групп микроорганизмов. Прежде всего, это различные вирусы, способствующие колонизации слизистой оболочки дыхательных путей бактериями и атипичной флорой. К группе респираторных вирусов относят более 200 видов возбудителей, среди которых выделяют вирусы гриппа (типы А, В, С), парагриппа (4 типа), аденовирусы (около 60 серотипов), риновирусы (более 100 серотипов), коронавирусы (4 серотипа), респираторно-синцитиальные вирусы (2 серотипа), энтеровирусы, вирусы ЕСНО и Коксаки, метапневмовирусы, бокавирусы и некоторые другие. Респираторные вирусы очень быстро распространяются в организованных детских коллективах, т. к. иммунная система ребенка несовершенна, практически отсутствует иммунитет ко всем типам данных возбудителей. Большое значение имеет путь передачи инфекции – воздушно-капельный. Вирусы, повреждая защитную функцию мукоцилиарной системы дыхательного тракта, открывают путь бактериальной инфекции, что ведет к формированию вирусно-бактериальных ассоциаций, осложняющих клиническую картину и исход заболевания. Среди бактериальных агентов выявляются грамположительные кокки (различные представители стафилококков, стрептококков, пневмококков), грамотрицательные организмы (*Moraxella*

catarrhalis, *Haemophilus influenzae*) и атипичная флора – микоплазмы и хламидии, роль которых в патологии респираторных заболеваний, в т. ч. в детском возрасте, изучена недостаточно [1, 10].

Таблица. Количество эпизодов острой респираторной инфекции в год в группе часто болеющих детей в зависимости от возраста

Возраст	Число эпизодов ОРЗ в год
0–1 год	4 и более
1–3 года	6 и более
4–5 лет	5 и более
Старше 5 лет	4 и более

Рациональное лечение респираторных заболеваний у детей, в т. ч. гриппа, – актуальная задача современной медицины. Неадекватная терапия острого инфекционно-воспалительного процесса в ряде случаев способствует затяжному течению заболевания, развитию осложнений и побочных эффектов, приводит к хронизации воспалительного процесса. Эпидемиологическая тенденция 2015–2016 гг. по сезонному заболеванию гриппом заставляет обратить особое внимание на часто болеющих детей и детей с хроническими заболеваниями. Появление в этом году штамма гриппа А/Н1N1/Калифорния/2009 привело к летальным исходам, в т. ч. и детей. Грипп опасен осложнениями и проявлениями сильной интоксикации, особенно для не привитых детей, поэтому для повышения эффективности лечения необходимо в период заболевания применение лекарственных препаратов иммунокорригирующей направленности, а также имеющих детоксицирующее, антиоксидантное и противовоспалительное действие.

В настоящий период времени с целью восстановления иммунной защиты организма часто болеющих детей, во время заболевания, для снижения частоты заболеваний и бактериальных осложнений клиницистами широко применяется иммуномодулирующий препарат азоксиме-ра бромид (Полиоксидоний®). Полиоксидоний® – российское лекарственное средство, обладающее иммуностимулирующим и дезинтоксикационным действием, что позволяет улучшить самочувствие ребенка при длительно текущем инфекционно-воспалительном заболевании. Препарат входит в реестр жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛС).

В целях профилактики гриппа и ОРВИ необходимо принимать Полиоксидоний®, т. к. он обеспечит защиту организма еще до попадания инфекции в клетки. В частности, при сублингвальном применении (рассасывании таблеток) Полиоксидоний® активирует лимфоидные клетки, находящиеся в миндалинах, в носовой полости, в евстахиевых трубах, т. е. в областях, которые являются входными воротами для любой респираторной инфекции из окружающей среды, т. е. Полиоксидоний® повышает

сопротивляемость этих органов к инфекционным агентам. Профилактическое применение Полиоксидония сублингвально по 1 таблетке 2 раза в день 10 дней в 3 раза снижает заболеваемость ОРВИ и гриппом, уменьшает частоту ангины, бронхитов, пневмоний [15, 16].

Полиоксидоний® обладает выраженной иммуномодулирующей активностью, в первую очередь за счет действия на систему врожденного иммунитета: моноцитарно-макрофагальную клеточную систему, естественные клетки-киллеры и нейтрофилы, интенсифицирует их функциональную активность при изначально сниженных значениях, в т. ч. и за счет усиления цитотоксичности естественных киллеров [1]. Одним из основных биологических свойств Полиоксидония является его способность стимулировать антиинфекционную резистентность организма [2, 3, 7]. Нормализуя клеточный и гуморальный иммунитет, Полиоксидоний® тренирует иммунную систему ребенка и уменьшает вероятность развития повторных респираторных инфекций в течение года после курсового приема.

Для лечения ОРВИ и гриппа рекомендовано назначение Полиоксидония, т. к. это препарат с широким спектром фармакологических свойств, обладающий иммуномодулирующим, детоксицирующим, антиоксидантным и противовоспалительным действием, хорошо сочетается с другими лекарственными препаратами (антибактериальные, бронхолитики, противовирусные, антигистаминные, стероидные), способствует повышению эффективности и уменьшению побочных эффектов данных препаратов.

По данным исследований, заблаговременное введение Полиоксидония за 48, 72 и 96 ч может существенно повысить устойчивость животных к заражению *Salmonella typhimurium* в безусловно летальной дозе (DCL – *dosis certa letalis*), от которой должно погибнуть 100% взятых в опыт животных. На 10–12-е сутки после заражения процент выживших мышей, получавших Полиоксидоний®, составлял 85–95%, тогда как к этому сроку в контрольной группе погибли все мыши. Данный факт является доказательством того, что Полиоксидоний® способен существенно повышать функциональную активность клеток фагоцитарной системы. Установлено, что Полиоксидоний® действует на все звенья фагоцитарного процесса: активирует миграцию фагоцитов, усиливает клиренс чужеродных частиц из кровотока, повышает поглотительную и бактерицидную активность фагоцитов. При оценке вышеназванного параметра на основании проточной цитометрии и «двойной метки» было доказано, что азоксимера бромид в 1,5–2 раза усиливает способность фагоцитов периферической крови здоровых доноров убивать *Staphylococcus aureus*, и это усиление зависит от дозы вводимого препарата. В лабораторных условиях было показано, что лейкоциты здоровых доноров за 1 ч убивают примерно 30% клеток *Staphylococcus aureus*. Во время инкубации с Азоксимера бромидом в дозе 500 мкг/мл лейкоциты убивают более 50% клеток золотистого стафилококка [3].

Азоксимера бромид усиливает продукцию противовоспалительных цитокинов, синтезируемых преимуще-

ственно клетками моноцитарно-макрофагальной системы (ИЛ-6, ИЛ-1, фактора некроза опухоли, и α -интерферонов). Препарат активирует синтез указанных цитокинов только при исходно низких или средних уровнях, в то время как при исходно повышенных уровнях не оказывает влияния или даже несколько снижает продукцию данных факторов. Вместе с тем, помимо активации клеток моноцитарно-макрофагального ряда и естественных киллеров, происходит усиление функциональной активности как клеточного, так и гуморального иммунитета. Таким образом, под действием Полиоксидония происходит активация всей иммунной системы организма. Данная активация сходна формированию иммунной реакции в ответ на попадание в организм антигена. В литературе встречаются работы, указывающие на то, что под влиянием Полиоксидония существенно усиливается миграция стволовых клеток из костного мозга.

Полиоксидоний® принципиально отличается от других иммуномодуляторов возможностью его использования для лечения не только хронических, но и острых инфекционных заболеваний, вызванных вирусами, бактериями и грибами. Кроме иммуномодулирующего действия, Полиоксидоний® обладает детоксикационным и антиоксидантным свойствами. Применение Полиоксидония позволяет быстро уменьшать проявления интоксикации у больного респираторной инфекцией [8]. Также необходимо отметить, что препарат не несет на себе чужеродной антигенной нагрузки, растительных компонентов, что позволяет применять его в иммунореабилитации детей с аллергией. Полиоксидоний® имеет высокий профиль безопасности, практически не вызывает побочных реакций, что подтверждено многолетним опытом применения у разных групп пациентов и здоровых людей.

Полиоксидоний® принципиально отличается от других иммуномодуляторов возможностью его использования для лечения не только хронических, но и острых инфекционных заболеваний, вызванных вирусами, бактериями и грибами

При комплексном лечении детей с заболеваниями ЛОР-органов назначение Полиоксидония способствует более быстрой нормализации состава микробиоты всех отделов глотки с исчезновением β -гемолитического стрептококка, уменьшению размеров аденоидных вегетаций, уменьшению отека и гиперемии слизистой оболочки глотки и миндалин, снижению частоты ОРВИ. При эндоназальном и пероральном использовании Полиоксидоний® приводит к активации факторов местного иммунитета полости носа, носоглотки и слуховых труб, что, в свою очередь, снижает риск развития тяжелых бактериальных осложнений.

Немаловажным аспектом является удобство применения Полиоксидония. Вышеназванный препарат выпускается в трех лекарственных формах – лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного при-

менения в ампулах и флаконах, суппозитории и таблетки. Раствор применяется парентерально (внутримышечно и внутривенно капельно) и местно, таблетированная форма перорально (сублингвально) и суппозитории ректально. В период обострения инфекционного заболевания детям с 6 мес. до 6 лет рекомендуется интраназальное и сублингвальное применение в дозировке 0,15 мг/кг (1 капля на 1 кг веса) по 3 раза в день в течение 5–10 дней. Подросткам с 12 лет – сублингвально таблетки по 12 мг/2 раза в день, курсом 10 дней. При необходимости возможны повторные курсы лечения этим препаратом через 3–4 месяца. Способы введения препарата, его дозировка и длительность курса лечения выбираются лечащим врачом индивидуально в зависимости от поставленного диагноза, тяжести течения заболевания и возраста ребенка. Полиоксидоний® хорошо переносится, побочные явления при его применении не зарегистрированы, не обладает местнораздражающим действием, не оказывает алергизирующего, мутагенного и канцерогенного действия. Препарат обладает широким спектром показаний к применению у детей в комплексном лечении иммунодефицитных состояний, которые проявляются в т. ч. и в виде острых рецидивирующих и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний уха, горла и носа. Препарат показан при острых и хронических бактериальных, вирусных и микотических поражениях ЛОР-органов: аденоидитах, тонзиллитах, риносинуситах и др. [14].

Проблема иммунокоррекции при патологии лимфоглоточного кольца заслуживает особого внимания, особенно при хроническом тонзиллите у детей, рассматриваемого как классический пример вторичного иммунодефицитного состояния. Клиническая эффективность Полиоксидония при заболеваниях лимфоглоточного кольца была подробно изучена В.П. Вавиловой с соавт. еще в 2003 г. Дизайн исследования подразумевал включение 40 пациентов (основная группа) в возрасте от 3 до 6 лет с хроническими заболеваниями лимфоглоточного кольца (гипертрофия аденоидов II степени с хроническим воспалением, хронический тонзиллит). Данная группа детей получала Полиоксидоний® эндоназально из расчета 0,15 мг на 1 кг веса ребенка в сутки, курс лечения составил 10 дней. В группу контроля вошли 43 ребенка дошкольного возраста с хроническими заболеваниями лимфоглоточного кольца, получавших симптоматическую терапию. Следует отметить, что обе группы были примерно одинаковы по возрасту, полу ребенка, этиологии возникновения заболевания, характеру воспаления и состоянию местных факторов защиты. Мониторинг эффективности лечения проводили по данным динамического оториноларингологического осмотра, общеклинического обследования, состояния местных факторов защиты, цитологического исследования отделяемого из полости носа и носоглотки, бактериологического исследования мазка со слизистой оболочки глотки и полости носа. Авторы определяли ферментативную активность лизоцима в отделяемом из полости носа, слюне по Дорофейчук, секреторные иммуноглобулины IgA, IgG по Манчини, цитологическое исследование мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости

НПО
ПЕТРОВАКСФАРМ
Препараты будущего – сегодня



РАЗБУДИ ИММУНИТЕТ

Полиоксидоний достигает максимальной концентрации в плазме крови
В ТЕЧЕНИЕ ТРЁХ ЧАСОВ

Столкновение с вирусом требует быстрого решения сразу 2 задач: активировать внутренние резервы, чтобы не допустить осложнений, и справиться с симптомами интоксикации – ознобом, упадком сил, ломотой.

Полиоксидоний – лекарственный препарат, сочетающий свойства иммуномодулятора и детоксиканта. Он помогает активировать иммунитет и вывести токсины. Облегчение симптомов и улучшение самочувствия уже с первых дней лечения!*

Телефон
горячей линии:
8 (495) 410 6634
polyoxidonium.ru



Рег.уд. Р N 002935/03

Лусс Л.В. «Современные взгляды на иммуномодулирующую терапию при респираторных инфекциях у взрослых и детей: преимущества Полиоксидония». Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология, №2–3, 2015.

Имеется противопоказание. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

носа по методике, описанной Л.А. Матвеевой. В группе детей, принимавших Полиоксидоний® (основная группа), была отмечена более выраженная положительная динамика регресса клинических симптомов заболевания по сравнению с пациентами контрольной группы. Значительное улучшение дыхания через нос у детей основной группы происходило в среднем на 4–5-е сутки ($4,25 \pm 0,45$ дня), в контрольной группе нормализации носового дыхания не произошло. Купирование катаральных явлений в полости носа и в глотке на фоне приема Полиоксидония происходило на $5,2 \pm 0,75$ сутки. У пациентов контрольной группы гиперемия слизистой оболочки полости носа и задней стенки глотки сохранялась в течение $10,43 \pm 1,1$ суток. Цитологическое исследование мазков со слизистой оболочки полости носа проводилось для оценки местных факторов защиты, по результатам которого часть плоского эпителия с осевшей на него микрофлорой составляла $11,5 \pm 2,3\%$ от общего количества эпителиальных клеток полости носа в мазке (у эпизодически болеющих детей данный показатель составил $4,95 \pm 1,2\%$; $p < 0,01$), что является бесспорным подтверждением выраженной микробной обсемененности верхних отделов дыхательных путей. На фоне эндоназального применения Полиоксидония адсорбция плоского эпителия (АПЭ) микробной флоры достоверно не отличалась от нормальных значений, что говорило об уменьшении бактериальной обсемененности слизистой оболочки верхних отделов дыхательных путей. Динамика местного иммунитета слизистой оболочки начальных отделов респираторного тракта на фоне проводимого лечения оценивалась на основании лабораторных показателей уровня лизоцима, IgA, IgG и sIgA. У детей, получавших Полиоксидоний®, происходило увеличение количества лизоцима в носовом отделяемом с $56,9 \pm 0,88\%$ до $69,8 \pm 0,45\%$ ($p < 0,001$) и sIgA с $0,18 \pm 0,005$ г/л до $0,20 \pm 0,003$ г/л ($p < 0,001$). При этом в течение 3,5 мес. динамического наблюдения концентрация лизоцима не отличалась от показателей эпизо-

дически болеющих детей. Достоверное снижение концентрации IgG происходило в среднем через 10 дней от начала лечения. Нормализация процессов спонтанного фагоцитоза гранулоцитов ($0,09 \pm 0,02$) четко указывает на то, что Полиоксидоний® активизирует неспецифические защитные механизмы дыхательной системы. Нормальные показатели функциональной активности нейтрофилов (ФАН) сохранялись в течение 2 месяцев наблюдения. Количество нейтрофилов имело положительное значение в течение 3 мес. При исследовании микрофлоры полости носа и глотки у детей с хроническими аденоидитами преобладал *Staphylococcus aureus*. Данный микроорганизм является факультативным анаэробом и традиционно в больших количествах обнаруживается на слизистой оболочке верхних отделов дыхательных путей не только у ЧБД, но и эпизодически болеющих детей. После курса лечения Полиоксидонием уменьшилось число «носителей» данного микроорганизма сразу после лечения, а через месяц роста патогенной флоры практически не обнаруживалось, что являлось косвенным подтверждением купирования воспалительного процесса в глоточной миндалине [5, 6, 9].

Таким образом, отечественный препарат Полиоксидоний®, давно и с успехом применяемый при лечении самой разнообразной инфекционной патологии, можно рассматривать как очень эффективный иммуномодулятор в оториноларингологической и общей практике врача. Полиоксидоний® является активатором неспецифических факторов защиты слизистой оболочки верхних отделов дыхательных путей и ведет к улучшению состояния местного и гуморального иммунитета. Применение Полиоксидония благоприятно влияет на течение хронических заболеваний, снижает частоту и тяжесть течения ОРВИ, гриппа, уменьшая интоксикацию. Препарат хорошо переносится пациентами, в т. ч. с неблагоприятным преморбидным фоном, и лишен как общих, так и местных побочных явлений.



ЛИТЕРАТУРА

1. Вельтищев Ю.Я. Становление и развитие иммунной системы у детей. М., 1998.
2. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Иванова А.С. и др. Производное поли-1,4-этиленпиперазина, обладающее иммуномодулирующей, противовирусной и антибактериальной активностью. Пат. РФ № 2073031, 1997.
3. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Иммуномодулятор Полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения. *Цитокины и воспаление*, 2004, 3, 3: 41-47.
4. Альбицкий В.Ю., Камаев И.А., Огнева М.Л. Часто болеющие дети. Н. Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2003. 180 с.
5. Вавилова В.П., Перевощикова Н.К., Ризо А.А., Павленко С.А., Филиппова Т.В., Милькова Т.Ю., Августан Л.А. Применение отечественного иммуномодулятора полиоксидония в практике лечения детей с патологией лимфоглоточного кольца. *Иммунология*, 2003, 24, 1: 43-46.
6. Кочетова С.В., Фисенко А.П., Богдашин И.В., Константинова Н.П. Изучение активности естественных киллеров у больных хроническим тонзиллитом и хронической пневмонией. *Вестник оториноларингологии*, 1987, 2: 33-36.
7. Леонова М.В., Ефременкова О.В. Местная иммуномодуляция при заболеваниях верхних дыхательных путей. *Качественная клиническая практика*, 2002, 1: 1-12.
8. Мавзютова Г.А., Мухамадиева Л.Р., Фазлыева Р.М., Мирсаева Г.Х., Тюрина Е.Б. Рациональная иммунокоррекция в комплексной терапии внебольничной пневмонии. *Медицинский совет*, 2015, 16: 66-71.
9. Мухомедзянова Л.В., Андриянова И.В., Вахрушев С.Г., Е.А. Динамика функциональных показателей небных миндалин у больных хроническим тонзиллитом на фоне консервативного лечения. *Российская оториноларингология*, 2004, 4: 135-138.
10. Рязанцев С.В., Кочеровец В.И. Этиопатогенетическая терапия заболеваний верхних дыхательных путей и уха. Методические рекомендации. СПб., 2008. 100 с.
11. Учайкин В.Ф. Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных заболеваний у детей. М., 2004. 16 с.
12. Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение. *Иммунология*, 2003, 4: 196-202.
13. Хайне Х. Взгляд на иммунитет с позиций медицинской биологии. *Биологическая медицина*. 2001, 2: 4-14.
14. Инструкция по применению препарата «Полиоксидоний».
15. Михайленко А.А., Макаренко О.С., Самошин О.А., Сизякова Р.И. Профилактика гриппа и ОРЗ с помощью сублингвального применения Полиоксидония. *Иммунология*. 2005, 4: 214-217.
16. Скачков М.В. Безопасность и эффективность Полиоксидония для профилактики ОРЗ у длительно и часто болеющих пациентов. *Мед. вестн.*, 2006, 3: 13-16.



XXII Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: диагностика, лечение, профилактика»

**4–7 апреля
2016 года**

Москва



м. Киевская, площадь Европы, д. 2,
гостиница «Рэдиссон
САС Славянская»

Организаторы:

- Министерство Здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Российское общество по контрацепции
- Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

При участии:

Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (ESC)

Европейской ассоциации по цервикальному раку (ECCA)

Тел./факс: +7 (495) 721-88-66,
E-mail: expo@mediexpo.ru

Председатели:

Сухих Г.Т.

Директор ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ.

Прилепская В.Н.

Заместитель директора по научной работе ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующий научно-поликлиническим отделением ФГБУ «НЦАГиП им.В.И. Кулакова» Минздрава России, председатель Российского «Общества по контрацепции» и «Ассоциации по патологии шейки матки и кольпоскопии», д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ.

В работе Конгресса примут участие практикующие врачи и учёные различных регионов России, организаторы здравоохранения, зарубежные эксперты, заведующие кафедрами и ведущие научные сотрудники вузов, руководители и члены медицинских сообществ: акушеры-гинекологи, эндокринологи, урологи, онкологи, врачи лабораторной диагностики и функциональной диагностики, организаторы здравоохранения.

Научная программа Конгресса включает пленарные заседания, симпозиумы, актовые лекции, круглые столы, мастер-классы, дискуссионные клубы, клинические лекции, видеодемонстрации и др. Основной акцент будет сделан на проведении тренингов, школ, семинаров, дискуссионных клубов, круглых столов по различным проблемам акушерства, гинекологии с выдачей сертификатов.



МЕДИ Экспо



И.М. МЕЛЬНИКОВА ¹, д.м.н., Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ ², д.м.н., профессор

¹ Ярославский государственный медицинский университет

² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

ПРОФИЛАКТИКА БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Аналитический обзор посвящен современным методам иммунокоррекции при респираторных инфекциях в детском возрасте. Приводятся данные литературы и собственные результаты оценки клинической эффективности препарата микробного происхождения Бронхо-Ваксом в профилактике и лечении острых респираторных заболеваний у детей.

Ключевые слова:

дети

острые респираторные инфекции

иммунокоррекция

Бронхо-Ваксом®

Поиск эффективных методов профилактики повторных эпизодов острых респираторных инфекций (ОРИ) продолжает оставаться одной из актуальных задач педиатрии, что обусловлено высокой распространенностью респираторной патологии, особенно среди детей раннего и дошкольного возраста; риском развития неотложных состояний, осложнений, обострений хронических заболеваний; значительными экономическими затратами здравоохранения и общества [1–3]. Совершенно очевидно, что решение проблемы профилактики ОРИ требует системного подхода, что, прежде всего, определяется нозологической неоднородностью, многообразием этиологических факторов и патогенетических механизмов, трудностями выбора методов реабилитации, арсенал которых увеличивается с каждым годом.

Особого внимания требуют дети, повторно болеющие ОРИ нижних дыхательных путей, т. к. именно здесь имеются большие резервы для своевременной диагностики, в частности хронических и врожденных заболеваний легких. Большинство исследователей разделяет точку зрения о том, что под клиникой «частых повторных острых респираторных инфекций» длительное время могут скрываться аллергические заболевания респираторного тракта, в т. ч. аллергический ринит, бронхиальная астма; хроническая инфекционная патология носоглотки; наследственные заболевания, врожденные пороки развития органов дыхания; иммунная недостаточность; нарушения или незрелость механизмов адаптации; тубинфицированность (вираж туберкулиновых проб) и др. [4]. Это чаще всего объясняется объективными трудностями диагностики на старте первых клинических проявле-

ний хронических, врожденных, наследственных заболеваний, особенно у детей раннего и дошкольного возраста в поликлинических условиях.

В качестве этиологических факторов частых, повторных респираторных заболеваний выступает огромное множество различных микроорганизмов. Вирусная этиология обуславливает более 95% всех заболеваний верхних дыхательных путей. Это вирусы гриппа и парагриппа, аденовирусы, риновирусы, реовирусы, коронавирусы, респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус и др. [5, 6]. Нередки и смешанные вирусные инфекции, проявляющиеся суммацией патологических проявлений и, соответственно, видоизмененной клинической картиной. Бактериальные инфекции обычно являются осложнением вирусных. При гриппе это более чем в половине случаев выявляемый пневмококк, при парагриппе – одинаково часты пневмококк и гемолитический стрептококк, при аденовирусной инфекции – патогенный стафилококк и т. д. [7]. Отметим, что среди бактериальных возбудителей инфекций дыхательных путей в настоящее время лидируют пневмококк и гемофильная палочка, хотя имеются известные возрастные особенности. В качестве бактериальных возбудителей респираторных заболеваний могут выступать также: *Acinetobacter* spp., *Enterobacteriaceae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Nocardia asteroides*, *Pasteurella multocida*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus pyogenes* и др. [8, 9]. Нередко встречаются респираторные заболевания, вызванные атипичными возбудителями (микоплазмой и хламидиями).

Результаты многих исследований свидетельствуют, что частые респираторные заболевания нередко обусловлены недостаточностью отдельных звеньев иммунитета. Однако в большинстве случаев эти нарушения являются функциональными. Для детей, часто болеющих респираторными заболеваниями, характерны затяжное течение ОРИ, наличие очагов хронической инфекции в ЛОР-органах, а также склонность к развитию бактериальных инфекций, свидетельствующих о наличии признаков иммунной недостаточности [2, 10–12]. Так, в результате

ранее проведенного нами обследования 250 детей с частыми ОРИ в возрасте от 2 до 7 лет было показано, что большинство пациентов впервые начали болеть респираторными заболеваниями на первом году жизни [13]. Следует отметить, что у многих детей, как с инфекционной основой респираторных заболеваний, так и с аллергической патологией респираторного тракта, в анамнезе нередко прослеживались пиодермии, гнойные отиты, аденоидиты, синуситы, ангины, пневмонии, а также другие бактериальные инфекции (табл.). Почти половина наблюдаемых нами пациентов с аллергическими заболеваниями респираторного тракта болели 6 и более раз в календарном году, т. е. дети этой группы были наиболее «часто болеющими». Наряду с этим, при иммунологическом обследовании у часто болеющих детей выявлена высокая частота недостаточности гуморального звена иммунитета, проявляющейся транзиторной гипогаммаглобулинемией; недостаточности местного иммунитета; снижения функциональной активности нейтрофилов; аллергической сенсибилизации [1, 13]. Поэтому при частых повторных эпизодах ОРИ у пациентов детского возраста имеются достаточные основания для проведения им иммунологического обследования и, возможно, тех или иных иммунокорректирующих мероприятий.

В настоящее время иммунокоррекция представляет одно из актуальных направлений в профилактике респираторных инфекций, однако до сих пор сохраняются дискуссионные вопросы, т. к. неоднозначны данные о клинической эффективности препаратов этой группы, не сформулированы четкие дифференцированные показания к назначению иммунокорректоров [2, 10–12, 14–16 и др.].

Это поставило перед нами задачу сформулировать принципы иммунокоррекции, основываясь на современных

данных литературы и опыте собственных исследований. Основу профилактики ОРИ традиционно составляют немедикаментозные методы: лечебно-охранительный режим; рациональная диета; лечебная физкультура; массаж; физиотерапия. Согласно Глобальному плану действий по профилактике и контролю пневмоний – GAPP (ВОЗ/ЮНИСЕФ, 2009), к важным профилактическим мероприятиям отнесены обеспечение здоровой окружающей среды для детей (уменьшение загрязнения воздуха внутри помещений, в т. ч. пассивного табакокурения; мытье рук и т. д.) [17].

Медикаментозное лечение в комплексе оздоровительных мероприятий проводится по показаниям, требует дифференцированного подхода в зависимости от вида патологии и должно ограничиваться необходимым минимумом: витамины, базисная противоаллергическая терапия и т. д. Важным принципом иммунокорректирующей терапии является то, что она дополняет традиционное лечение [12].

Данные литературы свидетельствуют об эффективности применения различных групп иммунокорректирующих препаратов: микробного происхождения (Бронхо-Ваксом®, ИРС-19, имудон, рибомунил, нуклеинат натрия и др.); интерферогенов (амиксин, кагоцел и др.); активаторов тех или иных звеньев иммунитета (арбидол, галавит, инозин пранобекс, иммунорикс, оциллококцинум и пр.). Однако совершенно очевидно, что каждый из иммунокорректирующих препаратов не может быть одинаково эффективным во всех случаях и имеет свою «функциональную нишу».

Известно, что противoinфекционный иммунитет формируется в результате естественных процессов (инфекционного заболевания) либо медицинского вмешательства (вакцинации, введение иммуноглобулинов). Отметим, что

вакцинация инициирует реакцию, подобную естественному контакту с антигеном, т. е. активирует иммунокомпетентные клетки, продукцию цитокинов и специфических антител, обеспечивая надежную защиту [18].

В этой связи актуально использование бактериальных лизатов, стандартизованных лекарственных средств, содержащих антигены бактерий, наиболее часто вызывающих инфекции дыхательных путей. Бактериальные лизаты получают путем химического или механического лизиса микроорганизмов и их лиофильной сушки. Применение бактериальных лизатов в качестве иммуномодуляторов продолжает широко обсуждаться в научной литературе. Научные исследования в данном направлении активно инициируются в последние 5 лет [19–23].

К препаратам микробного происхождения относят: 1) очищенные бактериальные лизаты; 2) иммуностиму-

Таблица. Структура заболеваний, перенесенных часто болеющими детьми [1, 13]

Перенесенные заболевания	Обследованные дети		
	дети с частыми инфекциями верхних дыхательных путей (n = 71)	дети с частыми инфекциями нижних дыхательных путей (n = 91)	дети с аллергическими заболеваниями респираторного тракта (n = 88)
ОРИ 6 и более раз в календарном году	14 (0,2)*, **	31 (0,34)*	36 (0,41)**
Бронхит (1–2)	28 (0,4)**	91 (1,0)**	88 (1,0)**
Пневмония (1)	6 (0,08)	9 (0,1)	11 (0,13)
Отиты (2 и более)	18 (0,25)	24 (0,26)	26 (0,3)
Синуситы (1 и более)	7 (0,1)	14 (0,15)	17 (0,19)
Ангина	5 (0,07)*	6 (0,07)	9 (0,1)*
Лимфаденит	3 (0,04)	3 (0,03)	6 (0,07)
Другие бактериальные инфекции (омфалит, фурункулез, пиодермия, халазион и др.)	11 (0,16)	19 (0,21)	13 (0,15)

Достоверность различия показателей по критерию χ^2 при сравнении с группой А: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

лирующие мембранные фракции; 3) бактериальные рибосомы, стимулированные мембранными фракциями (протеогликанами); 4) минимальные биологически активные фрагменты (ликопид, промун). По механизмам воздействия среди бактериальных лизатов выделяют препараты 2 групп: системного действия (Бронхо-Ваксом®, рибомунил, исмиген, биостим, ВП-4, рузам и др.) и преимущественно топического действия (ИРС-19, имудон).

Следует отметить, что при лечении иммунокорректорами микробного происхождения возможно развитие побочных (вакциноподобных) реакций, о чем в литературе имеются противоречивые сведения. По данным одних исследователей, побочные эффекты не выявлялись. По сведениям других исследователей, вакциноподобные реакции (в виде гиперсаливации, ринореи, субфебрилитета, обострения очагов хронической инфекции, аллергической сыпи, учащения стула, головной боли) отмечались с частотой от единичных случаев до 60%. В то же время в большинстве сообщений говорится о кратковременности побочных реакций, которые чаще купировались самостоятельно, реже – путем назначения антибактериальных средств [1, 24].

Доказано, что бактериальные иммуномодуляторы, содержащие убитые бактерии, лизаты, отдельные компоненты бактерий, повышают эффективность реакции иммунной системы как через специфическое, так и неспецифическое воздействие на клеточные и гуморальные механизмы. Таким образом, двойственность их иммуномодулирующей активности имитирует или в определенной степени повторяет иммунный ответ, вызываемый вторжением инфекционного патогена в организм [18]. В то же время точные механизмы действия бактериальных лизатов и их отдельных компонентов до сих пор четко не определены.

Иммуномодуляторы микробного происхождения в первую очередь влияют на мононуклеарные фагоциты, естественные киллеры, В-лимфоциты, полиморфноядерные лейкоциты, эпителиальные и дендритные клетки. Имеется серьезное обоснование того, что это комплексные РАРР-содержащие («патоген-ассоциированные молекулярные образы») препараты, стимулируют врожденный и приобретенный иммунитет преимущественно через сигнальные РРР («образ-распознающие рецепторы») [11, 15].

Одним из широко известных иммуномодуляторов микробного происхождения является Бронхо-Ваксом®. В его составе антигены 21 штамма 8 наиболее распространенных возбудителей инфекций дыхательных путей: *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella ozaenae*, *Streptococcus viridans*. Препарат применяется на протяжении более 30 лет более чем в 60 странах мира. Согласно данным поисковой системы PubMed (октябрь, 2015 г.), 201 публикация содержит клинические и экспериментальные данные о Бронхо-Ваксоне. Его профиль безопасности сопоставим с таковым у плацебо.

В целом в ряде исследований по оценке клинической эффективности Бронхо-Ваксома у детей различного возраста доказано статистически значимое снижение частоты

назначения антибиотиков, уменьшение тяжести течения и длительности ОРВИ [9]. У детей, посещающих детские учреждения, отмечено снижение частоты ОРВИ, обострений рецидивирующего бронхита [15]. Терапия с включением данного препарата значительно уменьшала частоту (на 38%) и продолжительность бронхообструктивного синдрома на фоне ОРВИ у детей дошкольного возраста [25]; частоту развития отитов (на 79%) по сравнению с плацебо [26]. Доказано, что профилактика респираторных заболеваний у детей путем применения Бронхо-Ваксома имеет существенный фармакоэкономический эффект [27]. Бронхо-Ваксом® рекомендован в качестве дополнения к стандартной терапии хронического риносинусита без полипов (уровень доказательности А 1b, EPOS, 2012).

Наш опыт также свидетельствует, что у детей дошкольного возраста с частыми ОРВИ нижних дыхательных путей после курса препаратом Бронхо-Ваксом® детский (применялся в капсулах по 3,5 мг 1 раз в сутки утром натощак на протяжении 10 дней каждого месяца в течение 3 мес. подряд) в первые 6 мес. в 3,6 раза уменьшилось число заболеваний нижних дыхательных путей ($p < 0,05$); в течение 12 мес. – в 2 раза снизилось общее число и средняя длительность респираторных заболеваний ($p < 0,05$) [1, 13, 28, 29]. Наряду с этим, у детей с частыми ОРВИ нижних дыхательных путей и аллергическими заболеваниями органов дыхания после курса реабилитации с включением Бронхо-Ваксома нами были выявлены значимые положительные акустические изменения (по данным бронхофонографии) в виде снижения повышенного уровня коэффициента акустической работы дыхания в высокочастотном диапазоне (от 5,0 до 12,5 кГц), что свидетельствовало о нормализации функционального состояния нижних дыхательных путей и снижении активности воспалительного процесса.

В качестве клинического примера приводим наблюдение за течением реабилитации у девочки М. (3 года 4 мес.). Девочка родилась от второй нормально протекавшей беременности, вторых родов. Роды запоздалые, продолжительностью 7 ч. Оценка по шкале Апгар 9/9 баллов. Масса при рождении 3 750 г. В периоде новорожденности находилась в отделении патологии новорожденных с диагнозом «ОРВИ, фарингит. Конъюнктивит. Кандидозный дерматит». В физическом и нервно-психическом развитии от сверстников не отставала. Начала посещать детское дошкольное учреждение с двух лет. Профилактические прививки проведены по графику, реакций не отмечалось. До 1 года однократно перенесла ОРВИ. С возраста одного года частые ОРВИ, 4 раза перенесла бронхит, находилась под наблюдением оториноларинголога с диагнозом «хронический аденоидит». Наследственность неотягощена. Социальный анамнез: низкая материальная обеспеченность, отец курит.

В течение одного года до реабилитации девочка перенесла 5 эпизодов ОРВИ, из них два эпизода, осложненных бронхитом, по поводу которых обследовалась и лечилась в условиях поликлиники. ОРВИ сопровождались повышением температуры тела до 38,5 °С, длительностью от 6 до 14 дней. Беспокоили постоянные гнойно-слизи-

стые выделения из носовых ходов, затрудненное носовое дыхание. При осмотре: девочка правильного телосложения, неактивная, подкожно-жировой слой равномерно снижен, распределен равномерно. Кожные покровы бледные, чистые, суховатые. «Аденоидный» тип лица. Костно-мышечная система без патологии. Пальпируются множественные шейные, подчелюстные лимфоузлы до 1 см в диаметре, эластичные, безболезненные. Миндалины II ст., рыхлые. Дыхание через нос резко затруднено, умеренное количество слизисто-гнойного отделяемого из носовых ходов. ЧД – 24 в минуту. Перкуторно над легкими ясный, легочный звук с обеих сторон. Дыхание в легких пузрильное, проводится во все отделы. По остальным органам без особенностей.

С учетом клинико-анамнестических данных: частые ОРИ, бронхиты, хронический аденоидит; иммунологическое обследование, выявившее снижение уровня IgA в крови до 0,34 г/л. В комплекс восстановительного лечения (лечебно-охранительный режим, диета по возрасту, санация носоглотки, поливитамины, УФО общее, лечебная физкультура, массаж грудной клетки) с профилактической целью был включен Бронхо-Ваксом® детский по 1 капсуле (3,5 мг) 1 раз в день в течение 10 дней с перерывом 20 дней, 3 курса.

В результате восстановительного лечения значительно улучшилось самочувствие ребенка, восстановилось носовое дыхание, исчезли выделения из носа, симптомы

интоксикации. В течение 12 мес. наблюдалась стойкая положительная динамика: девочка ни разу не болела. Данные повторного иммунологического исследования свидетельствовали о тенденции к нормализации гуморального звена иммунитета в виде увеличения уровня IgA в крови до 0,5 г/л.

Отметим, что для осуществления эффективных мероприятий, направленных на профилактику частых респираторных инфекций, особое внимание следует уделить образовательным программам, ориентирующим пациентов и членов их семей на здоровый образ жизни (школы респираторного здоровья, астма-школы, аллергошколы).

Иммунокоррекция не является панацеей в качестве монопрофилактики повторных, в т. ч. респираторных, инфекций бактериальной этиологии. Применение иммунокорректоров требует строгого учета клинико-иммунологических показаний, контроля эффективности, рациональных курсов (не более 1–2 раза в год, с исключением полипрагмазии). Разнородность группы пациентов, часто болеющих респираторными заболеваниями, требует дифференцированных подходов к профилактике с учетом конкретного диагноза, факторов, влияющих на частоту ОРИ, ведущих патогенетических нарушений (иммунных, метаболических, функциональных и др.). В случаях неэффективности проведенных оздоровительных мероприятий в течение 3–4 мес. необходимо углубленное обследование в специализированной клинике.



ЛИТЕРАТУРА

- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Дифференцированная иммунокоррекция у детей с частыми респираторными инфекциями. М.: Оверлей, 2009. 144 с. <http://www.pedklin.ru>.
- Ревакина В.А. Консенсус (ПРИМА). Педиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике. *Леч. врач.* 2015. 4: 24–29.
- Del-Rio-Navarro BE, Espinosa-Rosales FJ, Flenady V, Sienra-Monge JJ. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children (Review). *The Cochrane Library*, 2011. 89 p.
- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Частые острые респираторные заболевания у детей: современные представления. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.* 2009. 3: 7–13.
- Савенкова М.С. Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции у детей. Аспекты противовирусной терапии. Клиническая и неотложная педиатрия: новости, мнения, обучение. 2015. 1. http://pediatr-npo.geotar.ru/ru/articles_ped/8.html?SSr=0901337a1e01ffffff27c_07df080e010912-40fa.
- Овсянникова Е.М., Коровина Н.А., Моргунова С.Л., Стойко Т.Ю., Бодаревская О.П. Рациональная терапия острых респираторных инфекций и гриппа. *Медицинский совет.* 2015. 1: 66–70.
- Фомин В.В., Царькова С.А., Савинова Т.Л. и др. Острые респираторные вирусные инфекции у детей. Екатеринбург, 2004. 170 с.
- Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В. Современные подходы к антибактериальной терапии инфекций нижних дыхательных путей у детей. *Трудный пациент.* 2009. 7(12): 6–10.
- De Benedetto F, Sevieri G. Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art. *Multidiscip Respir Med.* 2013 May 22. 8(1): 33.
- Иммунология и иммунопатология детского возраста. Под ред. Д.В. Стефани, Ю.Е. Вельтищева. М.: Медицина, 1996. 384 с.
- Козлов И.Г., Тимаков М.А. Иммуноотерапия: вчера, сегодня, завтра. *Педиатрия.* 2009. 87, 4: 140–149.
- 1000 формул клинической иммунологии. Под ред. А.М. Земскова, В.М. Земскова, Ю.В. Сергеева, А.В. Караулова. М.: Медицина для всех, 2002. 336 с.
- Мельникова И.М. Система дифференцированного комплексного восстановительного лечения детей с частыми заболеваниями органов дыхания на основе направленной коррекции иммунного и метаболического статуса: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Воронеж, 2007. 48 с.
- Зайцева С.В., Зайцева О.В. Острые респираторные инфекции у детей: этиопатогенетические возможности современной терапии. *Медицинский совет.* 2014. 5: 22–30.
- Schaad UB. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J Pediatr.* 2010. 6: 5–12.
- Мизерницкий Ю.Л. Иммунологические аспекты бронхолегочной патологии у детей (взгляд клинициста). Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М., 2003. 3: 100–104.
- Global action plan for prevention and control of pneumonia. (World Health Organization/The United Nations Children's Fund (UNICEF). 2009.
- Rozy A, Chorostowska-Wynimko J. Bacterial immunostimulants – mechanism of action and clinical application in respiratory diseases. *Pneumonol Alergol Pol.* 2008. 76(5): 353–9.
- Lu Y, Li Y, Xu L, Xia M, Cao L. Bacterial lysate increases the percentage of natural killer T cells in peripheral blood and alleviates asthma in children. *Pharmacology.* 2015. 95(3–4): 139–44.
- Kearney SC, Dziekiewicz M, Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015 May. 114(5): 364–9.
- Bitar MA, Saade R The role of OM-85 BV (Broncho-Vaxom) in preventing recurrent acute tonsillitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013 May. 77(5): 670–3.
- Coviello S, Wimmener V, Polack FP, Irusta PM. Bacterial lysates improve the protective antibody response against respiratory viruses through Toll-like receptor 4. *Hum Vaccin Immunother.* 2014. 10(10): 2896–902.
- Weinberger M. Commentary on: Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Evid Based Child Health.* 2012. 7: 718–720.
- Binz H, Perruchet AM. Иммуностимуляторы микробного происхождения. Сборник научных трудов «Опыт применения рибомунилы в российской педиатрической практике». Под ред. А.А. Баранова. М., 2002: 17–21.
- Razi CH, Harmanci K, Abaci A, Özdemir O, Hizli S, Renda R, Keskin F. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children. *J Allergy Clin Immunol.* 2010. Oct. 126(4): 763–9.
- Gutierrez-Tarango MD, Berber A. Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months. *Chest.* 2001. 119(6): 1742–8.
- Pessey J, Megas F, Arnould B, Baron-Papillon F. Prevention of recurrent rhinopharyngitis in at-risk children in France: a cost-effectiveness model for a nonspecific immunostimulating bacterial extract (OM-85 BV). *Pharmacoeconomics.* 2003. 21(14): 1053–8.
- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Марушков В.И. Значение бактериальных лизатов в алгоритмах комплексного восстановительного лечения детей с частыми респираторными инфекциями. *Вопр. практ. педиатрии.* 2013. 8. 1: 58–62.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Бронхо-Ваксом® детский <http://www.takeda.com.ru/~media/Countries/ru/Files/Products/OTC/Bronxo-Vaksom/Leaflet%20BV%20children.pdf>.

И.Н. ЗАХАРОВА, д.м.н., профессор, И.В. БЕРЕЖНАЯ, к.м.н., Э.Б. МУМЛАДЗЕ, к.м.н.
Российская медицинская академия последиplomного образования Минздрава России, Москва

АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННЫЕ ДИАРЕИ У ДЕТЕЙ:

КАК ВЫЯВИТЬ, ЧТО ДЕЛАТЬ И КАК ЛЕЧИТЬ?

Рациональная антибиотикотерапия является одной из важнейших составляющих в лечении детей с различными инфекционно-воспалительными заболеваниями. Однако широкое и не всегда обоснованное применение АБ в педиатрической практике нередко приводит к развитию разнообразных осложнений. У детей, особенно первых 5 лет жизни, на фоне приема АБ очень высок риск развития антибиотик-ассоциированных диарей (ААД), что проявляется как три и более эпизода неоформленного стула в течение двух или более последовательных дней или в течение 8 нед. после их отмены. Наиболее значимым возбудителем ААД является *C. difficile*, с которой, по различным данным, ассоциировано от 10 до 25% всех ААД и от 90 до 100% случаев псевдомембранозного колита (ПМК). Учитывая высокую вероятность развития таких опасных осложнений в виде ППК, особое внимание стоит обращать на такой фактор профилактики *C. difficile*-инфекции, как уменьшение частоты бесконтрольного и необоснованного использования АБ. Можно рекомендовать новое поколение экоантибиотиков, позволяющих сохранить разнообразие микробиоты кишечника и с большей вероятностью избежать осложнений.

Ключевые слова:

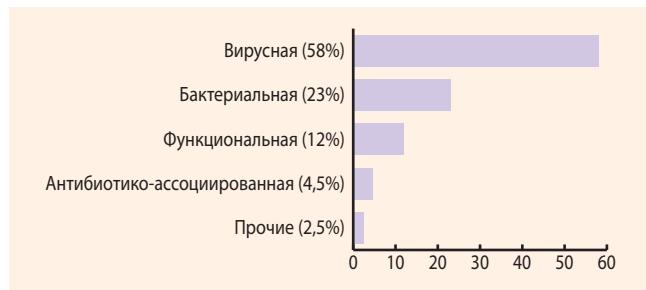
желудочно-кишечный тракт
антибиотики
антибиотик-ассоциированная диарея
псевдомембранозный колит
дети
экоантибиотики, экоклав, микробиота
C. difficile-инфекция
токсины А и В
C. difficile
профилактика
пробиотики, лечение

Эра антибиотиков (АБ), наступившая после открытия в 1929 г. А. Флемингом пенициллина, изменила существовавшие ранее взгляды на терапию многих инфекционных заболеваний. Рациональная антибиотикотерапия является одной из важнейших составляющих в лечении детей с различными инфекционно-воспалительными заболеваниями. Однако широкое и не всегда обоснованное применение АБ в педиатрической практике нередко приводит к развитию разнообразных осложнений (аллергические и токсические реакции, дисбиозы, антибиотик-ассоциированные диареи (ААД) и др.) [1]. По данным Goossens H. (2008), частота назначения АБ в педиатрической практике превышает таковую у взрослых в 3 раза, при этом в 80% случаев их назначения обосновываются инфекциями со стороны дыхательных путей [2]. Во Франции и США при неосложненных острых респираторных инфекциях у детей до 2 лет частота

использования антибактериальных препаратов составляет около 25%, в Канаде – до 38%, в Дании – около 60%, а в Китае – 97% [3]. По данным анализа, проведенного за 10 лет в 71 стране мира, частота использования АБ увеличилась на 36%, при этом частота применения карбопенемов выросла до 45%, полимиксинов – до 13%. Согласно представленным данным, 76% роста частоты использования антибиотиков пришлось на Бразилию, Индию, Китай, ЮАР и Россию [4]. Неоправданное применение АБ при неосложненных инфекционных заболеваниях у детей чревато не только формированием антибиотик-устойчивых штаммов микроорганизмов, но и развитием тяжелых осложнений [5].

Нередко у детей, особенно первых 5 лет жизни, на фоне приема АБ развивается диарея. Согласно современной классификации, ААД – это три и более эпизодов неоформленного стула в течение двух или более последовательных дней, которые появляются на фоне применения антибактериальных средств или в течение 8 нед. после их отмены при отсутствии других причин [6]. Для ААД характерно учащение стула более 3 раз в сутки, сопровождающееся увеличением его объема, изменением консистенции, появлением патологических примесей в виде слизи, зелени и крови. По данным ВОЗ (2008), в мире ежегодно регистрируется до 2 млрд диарейных заболеваний, из которых до 5 млн заканчиваются летально [7]. У детей младше 3 лет в Европе ежегодно регистрируется от 0,5 до 1,9 эпизода инфекционных диарей, из которых более 58% приходится на вирусы, с большей долей – на ротавирусы [8] и только четверть – на бактерии, еще меньше – на другие агенты [9]. На долю ААД приходится около 4,5–7% случаев диареи (рис. 1) [10].

Рисунок 1. Этиологическая структура диарей в % (данные ВОЗ)



Диарея при назначении антибактериальной терапии может быть инфекционной и неинфекционной этиологии (рис. 2). Антибиотики могут оказывать как непосредственное токсическое воздействие на структуру кишечного эпителия (неомицин, канамицин), микроциркуляцию в сосудах кишки (пенициллин, сульфаниламиды), так и стимулировать мотилиновые рецепторы, способствуя ускорению моторики кишечника [11, 12]. Прокинетическое (мотилиноподобное) действие могут оказывать 14-членные макролиды (в большей степени эритромицин), «защищенные» пенициллины за счет клавулановой кислоты, пероральные цефалоспорины 3-го поколения (цефтриаксон) [11, 13].

Каковы механизмы развития диареи на фоне применения АБ:

- собственные побочные эффекты АБ (усиление перистальтики кишечника при приеме «защищенных» пенициллинов, содержащих клавулановую кислоту, мотилиноподобное действие макролидов на рецепторы кишечника) [11, 12];
- осмотическая диарея в результате нарушения метаболизма желчных кислот и углеводов в кишечнике (фосфомицина трометамол) [13];
- избыточный рост бактерий в результате подавления облигатной интестинальной микрофлоры кишечника [11].

Практически все АБ, особенно активные в отношении анаэробов, способны вызывать ААД. Риск диареи возрастает при применении клиндамицина, линкомицина, аминопенициллинов, цефалоспоринов II и III поколения. По данным L. McFarland (1993), ААД встречается в 5–10% случаев при применении ампициллина, в 10–25% – цефалоспоринов II поколения и лишь в 2–5% случаев – при использовании других АБ, сульфаниламидов и химиопрепаратов, таких как тетрациклин, макролиды (эритромицин), фторхинолоны, аминогликозиды (канамицин, гентамицин), ко-тримоксазол, нитрофурантоин [14]. Терапия цефалоспорином III поколения способствует более частому развитию ААД, нежели пенициллинами узкого спектра действия [15]. По литературным данным, применение амоксициллина у грудных детей приводит к появлению диареи в 30% случаев, а у 27% из них обнаруживаются в фекалиях токсины А и В *C. difficile*. Однако последние могут обнаруживаться у 7% детей с нормальным стулом, после окончания антибактериальной терапии [16, 17]. Следует помнить, что

доза препарата, способ и кратность введения мало влияют на возможность развития ААД, которая может возникнуть даже при однократном приеме АБ [18].

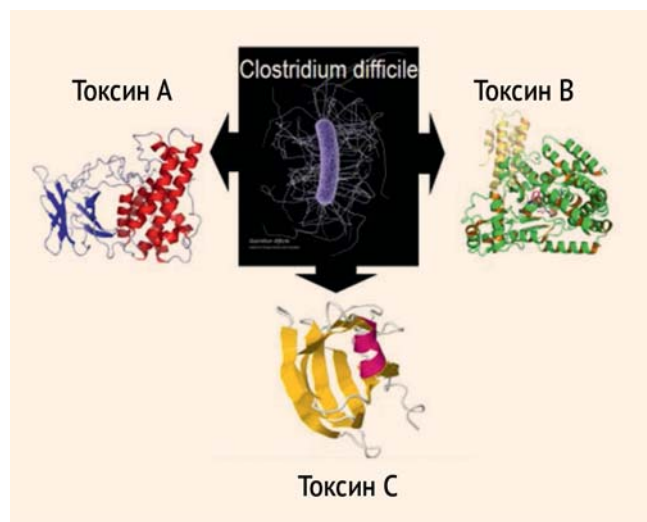
Наиболее значимым возбудителем ААД является *C. difficile*, с которой, по различным данным, ассоциировано от 10 до 25% всех ААД и от 90 до 100% случаев псевдомембранозного колита (ПМК) [19, 20]. *C. difficile* представляет собой грамположительные спорообразующие анаэробы, устойчивые к воздействию алкогольсодержащих антисептиков, нагреванию, воздействию желудочного сока, некоторых чистящих средств. Они могут оставаться жизнеспособными в течение многих лет в окружающей среде [21]. Особенностью жизненного цикла *C. difficile* является развитие 2 форм: вегетативной клетки и спор. Вегетативные формы *C. difficile* обладают способностью продуцировать экзотоксины, повреждающие кишечную стенку, среди которых идентифицированы энтеротоксин (токсин А) и цитотоксин (токсин В) [10, 22, 23]. Существует еще токсин С-белок, угнетающий перистальтику кишечника (рис. 3).

В настоящее время доказано, что токсин А повышает секрецию жидкости в просвет кишечника, стимулируя гуанилатциклазу, что способствует развитию диареи. Токсин В ингибирует процессы синтеза белка в энтероцитах и колоноцитах, оказывает выраженное цитотоксическое действие, нарушая функции клеточных мембран, что приводит к потере калия с развитием выраженных электролитных нарушений. Токсин В действует только в присутствии токсина А, повреждая мембраны в 1 000 раз сильнее. Выраженное цитотоксическое действие позволяет называть его «летальным» токсином. Энтеротоксичность *C. difficile* реализуется двумя путями: **прямой эффект** заключается в непосредственном действии токсинов на энтероциты и нервный аппарат кишечной стенки. **Непрямой эффект** обеспечивается за счет активации макрофагов, тучных клеток и увеличения продукции провоспалительных цитокинов [24, 25, 26].

Рисунок 2. Этиологические факторы ААД



Рисунок 3. Строение токсинов А, В, С



Споры *C. difficile* проявляют высокую устойчивость к факторам внешней среды и стандартным дезинфицирующим средствам, благодаря чему возбудитель способен в течение длительного времени выживать во внешней среде. *C. difficile* часто обнаруживаются в морской и речной воде, выделяются из почвы, в 20–40% случаев персистируют у домашних животных [27]. Однако, несмотря на широкое распространение в окружающей среде, инфекция *C. difficile* официально считается нозокомиальной, т. к. подавляющее большинство ее случаев связано с инфицированием пациентов токсин-продуцирующими штаммами во время пребывания в стационаре [18, 28]. Наибольшая угроза развития антибиотик-ассоциированной диареи, псевдомембранозного колита у пациентов, нуждающихся в длительном уходе, после проведения хирургических вмешательств [29]. Эпидемические вспышки *C. difficile*-инфекции наиболее характерны для отделений интенсивной терапии, онкогематологии, трансплантологии, где могут быть инфицированы до 30% больных [30]. Частота антибиотико-ассоциированного колита у пациентов, госпитализированных по поводу острых заболеваний, составляет не более 0,1–1%.

Основные эпидемиологические вспышки *C. difficile*-инфекции вызывают наиболее широко распространенные штаммы данного возбудителя, продуцирующие оба токсина (токсины А и В) [18, 31]. В последние годы в Европе на фоне общего роста клостридиозной инфекции участились случаи фульминантной и упорно рецидивирующей формы заболевания [17]. Данная тенденция отмечена в Финляндии, Испании [37], Дании и Германии [32], США [33, 34], Канаде [35, 36]. Штаммы, выделенные из окружающей среды, отличаются от «госпитальных» вариабельным токсинообразованием [31, 38]. Наиболее значимы в развитии тяжелых форм *C. difficile*-инфекции штаммы NAP1 (11%) и NAP4 (24%). Последний является наиболее частой причиной рецидивов клостридиоза [39].

Развитие ААД может быть этиологически связано и с другими микроорганизмами, такими как *Staphylococcus*

aureus, *Salmonella spp.*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella oxytoca*, грибами рода *Candida* и др. [40]. По данным Шевякова М.А. (2004), антибиотик-ассоциированное поражение кишечника с избыточным ростом *Candida spp.* часто встречается при проведении антибиотикотерапии. Автор отмечает достоверное увеличение частоты выявления *Candida spp.* в стуле больных с ААД по сравнению со здоровыми людьми [41]. Применение АБ широкого спектра действия с анаэробной активностью способствует колонизации кишечника *Candida spp.* Использование цефалоспоринов III поколения, антибиотиков, интенсивно концентрирующихся в собственной пластинке кишечника, усугубляет ситуацию при дефиците и снижении разнообразия нормальной флоры кишечника [43]. По способности воздействовать на кишечную стенку все перечисленные микроорганизмы значительно уступают *C. difficile*, которые могут приводить к развитию псевдомембранозного колита, характеризующегося тяжелым, длительным течением, вплоть до летального исхода.

Наиболее высокий процент носительства *C. difficile* выявляется у новорожденных (до 50–70%). При этом выделенные штаммы в 90% случаев продуцируют токсины. Однако именно в этом возрасте наблюдается самая низкая частота клостридиозной инфекции, что связано с отсутствием у большинства новорожденных рецепторов к токсинам *C. difficile*, расположенных на энтеро- и колоноцитах. Секреторный иммуноглобулин А, содержащийся в грудном молоке, способен связывать токсин А, вырабатываемый *C. difficile*, и, взаимодействуя со специфическими рецепторами кишечного эпителия, предотвращать развитие поражения кишки [13, 43, 44]. По мере формирования кишечной микробиоты у младенцев к возрасту от 6 до 12 мес. число носителей *C. difficile* уменьшается и составляет лишь около 9% к концу года, но количество токсин-продуцирующих штаммов сохраняется на уровне 50% [34]. Известно, что, наряду с другими микроорганизмами, *C. difficile*-инфекция может служить причиной развития некротического энтероколита новорожденных, который возникает в результате абсорбции токсинов в кишечнике и сопровождается развитием инфекционно-токсического шока с высокой летальностью. У взрослых носительство *C. difficile* составляет около 2–3%, частота его значительно возрастает при проведении антибактериальной терапии [43, 45] (табл. 1).

Нередко у детей, особенно первых 5 лет жизни, на фоне приема АБ развивается диарея. Согласно современной классификации, ААД – это три и более эпизода неоформленного стула в течение двух или более последовательных дней, которые появляются на фоне применения антибактериальных средств или в течение 8 нед. после их отмены при отсутствии других причин

Основной механизм передачи *C. difficile*-инфекции – фекально-оральный. Источником инфекции является человек (чаще – пациенты, получающие АБ широкого

Таблица 1. Частота обнаружения *C. difficile* и их токсинов в фекалиях различных популяций (%) [46]

Категории	Выделение культуры	Обнаружение токсина
Здоровые новорожденные	30–70	5–60
Здоровые взрослые	2–3	0–0,5
Пациенты с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, не получающие АБ	2–3	0–1
Пациенты, получающие антибиотики (без диареи)	10–20	2–8
Пациенты с ААД баз колита	15–30	15–25
Пациенты с ПМК	90–100	90–100

спектра действия, и дети) [30]. Доказано, что трансмиссия вегетативных форм *C. difficile* от инфицированных лиц (дети, медицинский персонал, лица, осуществляющие уход за больными, и сами пациенты) к здоровым людям осуществляется через предметы ухода и руки [17]. N. Friedman и соавт. (2013) проанализировали уровень контаминации *C. difficile* у 214 докторов и медсестер в Австралии в госпитале Geelong [47]. При этом 15% из них сообщили о диарее в период предшествующих 6 нед., у остальных стул был нормальным. Более половины участников исследования имели контакт с пациентами с установленной *C. difficile*-инфекцией, у 0,8% пациентов был обнаружен положительный токсин А и В в кале, при этом результаты культурального исследования были отрицательные. У остальных пациентов ни токсины, ни возбудитель *C. difficile* в стуле обнаружены не были.

Мытье рук с мылом и использование сменных пар перчаток являются максимально эффективными мероприятиями по профилактике контаминации рук спорами и дальнейшего распространения инфекции *C. difficile*.

Возможность широкого присутствия *C. difficile*-инфекции на различных внутригоспитальных объектах (постельные принадлежности, мебель, душевые, туалеты и др.), а также бытовая передача данного возбудителя создают серьезный риск развития внутрибольничной инфекции, особенно у иммунокомпрометированных пациентов и детей, получающих массивную антибактериальную терапию [34, 48, 49].

Для развития клинически манифестных форм клостридиозной инфекции требуется не только коло-

низация кишечника токсигенными штаммами возбудителя, но и сочетание определенных факторов риска (рис. 4).

Клинически *C. difficile*-инфекция протекает в виде осмотической диареи, колита, реже развивается псевдомембранозный колит. Согласно критериям, использующихся при постановке диагноза ААД у взрослых пациентов, оценку тяжести заболевания проводят по частоте эпизодов диареи [35]. Подобный подход к оценке тяжести процесса применим только для детей старшего возраста:

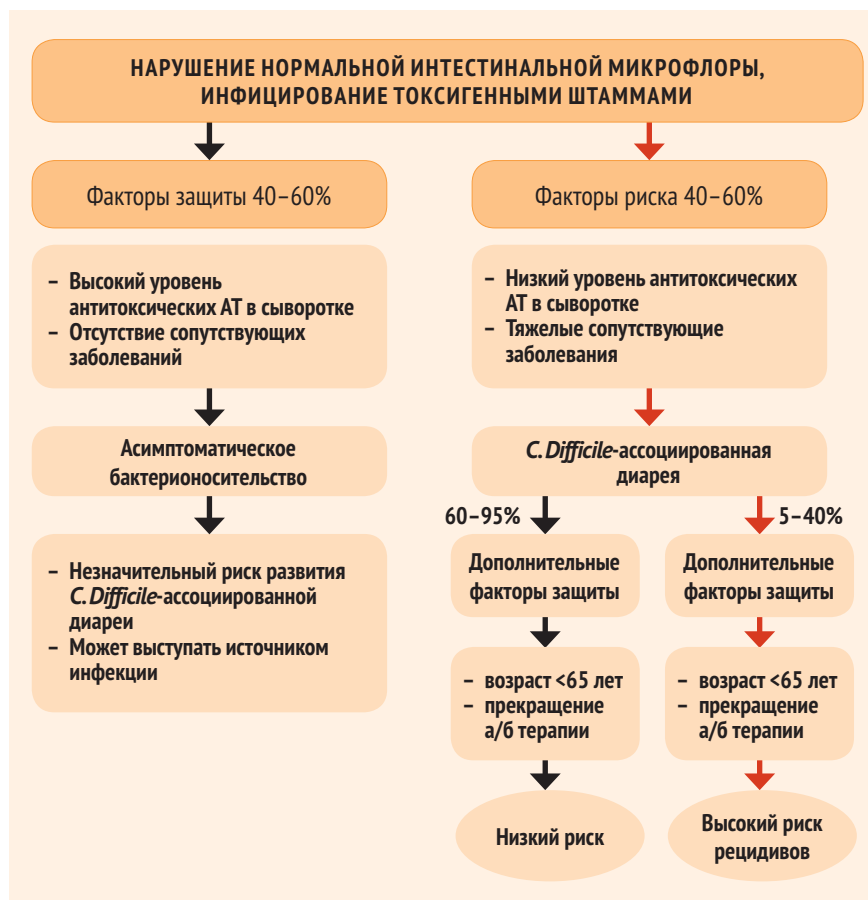
I степень диареи – это 2–3 эпизода стула в сутки,

II степень – 4–6 эпизодов или стул несколько раз ночью,

III степень – более 10 эпизодов диареи в сутки.

Учитывая особенности детей раннего возраста (наличие материнских антител в крови, секреторного иммуноглобулина А в материнском молоке, отсутствие рецепторов у части детей к токсинам на энтероцитах), *C. difficile*-ассоциированная диарея у данной категории больных может протекать с симптомами нетяжелого колита (энтероколита) и обычно без лихорадки и интоксикации [51]. Выраженные боли в животе встречаются редко, чаще болезненность выявляется лишь при пальпации живота. Можно отметить легкое или умеренное учащение дефекации, как правило не приводящее к выраженным водно-электролитным нарушениям [30, 52].

Рисунок 4. Факторы, определяющие патогенез [50]



Клинически манифестные формы заболевания у пациентов более старшего возраста развиваются либо непосредственно на фоне проводимой антибактериальной терапии, либо в среднем в течение 10 дней после ее прекращения. Однако имеются наблюдения, когда ААД развивалась даже по прошествии двух и более месяцев после прекращения приема антибактериальных препаратов [53]. Чаще регистрируется умеренная диарея с частотой стула от 3 до 10 раз в сутки, однако у 10–15% пациентов может регистрироваться диарея с примесью крови, а в отдельных случаях – обильная водянистая диарея, как при холере [51]. Типичным признаком *C. difficile*-инфекции является длительность диарейного синдрома (вплоть до 8–10 нед.) и резистентность к терапии, что зависит от характера и глубины патоморфологических изменений в слизистой кишечника. В ряде случаев расстройство стула может иметь перемежающийся характер, когда эпизоды диареи сменяются периодами оформленного стула [54].

Псевдомембранозный колит (ПМК) у детей любого возраста обычно развивается остро и проявляется отказом от еды, лихорадкой, интоксикацией, диареей, срыгиванием, тошнотой, рвотой, вздутием и болями в животе спастического характера (абдоминальные колики), болез-

ненностью при пальпации живота по ходу толстой кишки. Стул частый, в каловых массах наблюдается примесь слизи, реже – крови. Иногда большая часть испражнений представлена густой белесоватой слизью и обрывками фибриновых наложений. При резко выраженном учащении стула развивается экзикоз, значительно реже наблюдается коллапс без предшествующей диареи [55].

Энтеротоксичность *C. difficile* реализуется двумя путями: прямой эффект заключается в непосредственном действии токсинов на энтероциты и нервный аппарат кишечной стенки. Непрямой эффект обеспечивается за счет активации макрофагов, тучных клеток и увеличения продукции провоспалительных цитокинов

Наибольшую сложность для диагностики представляют случаи фульминантного течения псевдомембранозного колита с нетипичной клинической картиной. Диарейный синдром при молниеносном течении ПМК может отсутствовать, но отмечается лихорадка выше 38,5 °С, запор, признаки кишечной непроходимости и симптомы «остро-

го живота». Особенностью ведения таких больных является то, что базисная медикаментозная терапия оказывается малоэффективной и в ряде случаев требуется радикальное хирургическое вмешательство (в объеме субтотальной колэктомии) [35]. Течение ПМК может осложниться формированием токсического мегаколона, перфорацией толстой кишки с развитием перитонита, кишечным кровотечением, инфекционно-токсическим шоком. Крайне тяжелые и летальные исходы *C. difficile*-инфекции в большинстве случаев отмечаются у детей и иммунокомпроментированных пациентов [56]. Возможность развития клостридиозной инфекции у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в последнее время обсуждается в научной литературе, что связано с несвоевременной постановкой диагноза клостридиоза при наличии у пациента с ВЗК ввиду сходной клинической картины (табл. 2, 3). Исследования образцов кала на токсины *C. difficile* обычно проводятся только тогда, когда не отмечается улучшения состояния больного, несмотря на адекватно проводимую терапию. На базе отделений гастроэнтерологии и лабораторной диагностики университетских клиник

Таблица 2. Диагностические критерии *C. difficile*-инфекции

Анамнез	Диарейный синдром у пациентов – после антибактериальной терапии в течение последних 8 нед. – в случае возникновения диареи через 72 ч после госпитализации – проведение лучевой терапии у иммунокомпроментированных пациентов без курса АБ
Клинический анализ крови	– бактерионосительство – без изменений – при манифестных формах изменения неспецифичны: нейтрофильный лейкоцитоз ($15 \times 10^9/\text{л}$ и выше), сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ. Редко – лейкомоидная реакция, при которой количество лейкоцитов может достигать $40 \times 10^9/\text{л}$
Биохимический анализ крови	– повышение острофазных белков воспаления – снижение общего белка и альбумина
Микроскопия кала	– повышенное количество нейтрофильных лейкоцитов
Исследование кала	– наличие <i>C. difficile</i> и их токсинов
УЗИ	– утолщение кишечной стенки до 7–9 мм, снижение эхогенности (отек), слоистость стенки кишки, сужение просвета и сглаженность гаустр (чувствительность ультразвукового метода 95%, специфичность 47%, точность 84%)
Эндоскопическое исследование	– эндоскопическая картина при ПМК представлена в виде небольших (от 2 до 10 мм в диаметре) бело-желтых мембран, возвышающихся над «ломкой», легко травмируемой, гиперемизированной слизистой толстой кишки (имеют тенденцию к сливанию при прогрессировании процесса) – специфичность эндоскопического метода – 100%, довольно высокий риск осложнений (перфорация кишечника) – патогномоничный для <i>C. difficile</i>-инфекции признак – наличие псевдомембран выявляется далеко не у всех пациентов с клостридиозной инфекцией, что определяет невысокую чувствительность данного метода исследования (50%)
Компьютерная томография	– уплотнение стенки толстой кишки – симптом «аккордеона» – симптом «мишени» – наличие асцита как следствие гипоальбуминемии

Бельгии под руководством Peter Bossuyt и соавт. (2009) было проведено исследование, в ходе которого было выявлено практически 4-кратное увеличение частоты клостридиозной инфекции за последние 8 лет, причем достоверных различий между группой больных, страдающих ВЗК, и пациентами без этой патологии отмечено не было. Анализ факторов риска развития *C. difficile*-инфекции показал, что пациенты с ВЗК были менее предрасположены к данному заболеванию. Было установлено, что у больных с ВЗК отсутствует классическая эндоскопическая картина псевдомембранозного колита. В исследовании было показано, что увеличение частоты использования иммуносупрессантов не влияет на риск летального исхода заболевания и продолжительность госпитализации [57]. Серьезной проблемой *C. difficile*-инфекции является возможное развитие рецидивов, частота которых даже при адекватной этиотропной терапии составляет в среднем 20–25% [44, 58].

Своевременная диагностика имеет решающее значение в назначении соответствующей терапии и определяет прогноз заболевания. Отрицательные результаты специфических исследований при наличии характерных клинических и анамнестических данных не исключают диагноза клостридиозной инфекции и не могут препятствовать назначению адекватной терапии [44]. К сожалению, на данный момент нет достоверных лабораторных маркеров, определение которых с высокой вероятностью может прогнозировать неблагоприятный исход *C. difficile*-инфекции [61].

Терапию клостридиозной инфекции можно разделить на несколько этапов, в зависимости от формы заболевания. Асимптоматическое бактерионосительство *C. difficile* у здоровых пациентов не требует проведения терапевтических мероприятий. При развитии манифестных форм

Таблица 4. Основные принципы лечения *C. difficile*-инфекции у детей [44, 62]

1. При бессимптомном носительстве <i>C. difficile</i> лечение не проводится
2. При манифестной форме инфекции показана срочная отмена используемых АБ
3. Показания для назначения этиотропной терапии: • тяжелые формы заболевания • диарея, продолжающаяся после отмены АБ • рецидив диареи при повторном применении АБ
4. Препараты выбора для этиотропной терапии <i>C. difficile</i> -инфекции: • метронидазол • ванкомицин
5. Энтеросорбенты могут быть использованы только в легких случаях инфекции, когда не применяются этиотропные средства, а также когда применяется парентеральное введение метронидазола
6. При <i>C. difficile</i> -ассоциированной диарее и псевдомембранозном колите противопоказаны лечебные средства, уменьшающие кишечную моторику

инфекции, независимо от степени выраженности клинических проявлений, принципиальным положением является незамедлительная отмена используемых антибиотиков (табл. 4).

Раннее прекращение антибактериальной терапии позволяет купировать симптомы заболевания у 20–25% пациентов в течение 48–72 ч. В настоящее время в связи с возросшей частотой фульминантных форм клостридиозной инфекции все чаще становится необходимым назначение специфической этиотропной терапии. В случае невозможности прекращения использования антибиотиков целесообразно продолжить лечение препаратами другой группы, при применении которых риск развития *C. difficile*-ассоциированной диареи меньше (напри-

Таблица 3. Специфические методы диагностики *C. difficile*-инфекции

Метод исследования	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Время для исследования	Цель применения
Копрокультура <i>C. difficile</i>	89–100	84–99	24–72 ч	Высокочувствительный метод, необходимо дополнительное определение токсигенности
Чувствительность метода 89–100%, специфичность 85–100% [59]				
Цитотоксический эффект на культуре клеток	67–100	85–100	28–48 ч	Дополнение к клиническим данным, диагностика ААД
Чувствительность метода 67–100%, специфичность 85–100%, рекомендуется использование вместе с культуральным методом [31]				
Иммуноферментный анализ (определение токсинов)	63–99	75–100	2–4 ч	Дополнение к клиническим данным, диагностика ААД
Чувствительность метода 63–99%, специфичность 75–100% [60]				
Латекс-агглютинация (определение антигенов <i>C. difficile</i>)	58–92	80–96	30 мин	Метод обладает низкой чувствительностью и специфичностью. Быстрота получения результата исследования
Чувствительность метода 58–92%, специфичность 80–96%, используется только для экспресс-диагностики				
ПЦР-диагностика (определение генов)	97	100	2–4 ч	
Чувствительность метода > 90%, специфичность > 96% [35]				

мер, макролиды, аминогликозиды, эоантибиотики, внутривенно – ванкомицин).

Наиболее изученными препаратами, используемыми в терапии клостридиозной инфекции, являются метронидазол и ванкомицин. Стартовую этиотропную терапию клостридиоза в большинстве случаев начинают с метронидазола, который считается препаратом выбора (табл.5).

По показаниям проводится посиндромная терапия, направленная на коррекцию нарушений гомеостаза и восстановление водно-электролитного баланса, ликвидацию токсикоза, гемодинамических нарушений, геморрагического синдрома и др. В 2008 г. рабочая группа ESPGHAN и ESPID опубликовала научно обоснованные рекомендации по применению противодиарейных препаратов, которые оправданно использовать в качестве дополнительной терапии диарейного синдрома у детей. Среди энтеросорбентов рекомендован диоктаэдрический смектит (Смекта), имеющий высокий уровень доказательства (II, B), в комплексе с оральной регидратацией [7]. Особо следует отметить, что при тяжелых формах *C. difficile*-ассоциированной диареи и псевдомембранозном колите нельзя использовать препараты, уменьшающие моторику кишечника (лоперамид и его аналоги) [35]. После отмены антимикробных препаратов детям, перенесшим *C. difficile*-инфекцию, целесообразно провести курсовое лечение пробиотиками [11].

К сожалению, практически ни одна из применяемых схем терапии клостридиоза не гарантирует санацию кишечника от образования спор клостридий, в связи с чем заболевание может принять рецидивирующий характер [44]. Повторные эпизоды заболевания обычно возникают в течение 7–14 дней после завершения терапии, что указывает именно на рецидивы *C. difficile*-инфекции, а не на реинфекцию [63]. Рецидивы отмечаются в 15–35% случаев после первого эпизода заболевания и в 33–65% при наличии у пациента в анамнезе 2 и более предшествующих эпизодов клостридиозной инфекции [64].

Клинически *C. difficile*-инфекция протекает в виде осмотической диареи, колита, реже развивается псевдомембранозный колит. Согласно критериям, использующихся при постановке диагноза ААД у взрослых пациентов, оценку тяжести заболевания проводят по частоте эпизодов диареи

Фидаксомин – новый представитель узкоспектральных макролидов, у которого отсутствуют системные эффекты. У препарата минимальная абсорбция в кровоток, он обладает бактерицидным действием и выраженной антагонистической активностью к *C. difficile*, практически не влияет на нормальную микрофлору. Выпускается препарат в таблетках по 200 мг, назначается 2 раза в сутки с интервалом 12 ч на 10 дней, однако на данный момент препарат отличается высокой стоимостью и не зарегистрирован в РФ. За рубежом необходимость его

Таблица 5. Этиотропная терапия *C. difficile*-инфекции у детей

Режим дозирования	Стартовая этиотропная терапия	
	Препарат выбора Метронидазол	Альтернативный препарат Ванкомицин
Суточная доза	30 мг/кг	40 мг/кг (не более 2 г)
Кратность приема	3–4 раза в сутки	3–4 раза в сутки
Способ введения	Перорально/ внутривенно	Перорально
Длительность терапии	7–10 дней	7–10 дней

применения до сих пор является предметом дискуссии, отсутствуют исследования по изучению его безопасности у пациентов с ВЗК.

Разработка новых вариантов антибактериальных препаратов является перспективным направлением в борьбе по уменьшению частоты побочных явлений, развития аллергических реакций и ААД. ЭКОантибиотики: Экобол, Экоклав, Экомед, Экозитрин, Эколевид – новые антибактериальные препараты, сочетающие в себе антибиотик и пребиотик лактулозу. Данное сочетание позволяет достичь большей безопасности, нежели при использовании хорошо зарекомендовавших себя антибиотиков. Лактулоза, входящая в состав препарата, находится в особой инновационной форме – ангидро, что позволяет снизить риск ААД и поддерживать собственный микробиом кишечника пациента, что подтверждено клиническими исследованиями.

Собственная микрофлора желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) человека представляет сбалансированный по составу микробиом, который защищает макроорганизм от колонизации кишечника патогенными микроорганизмами. Согласно современным представлениям, микробиота ЖКТ человека представлена 17 семействами, 45 родами, примерно 1 000–1 100 видами микроорганизмов. Исследование состава и функции микробного сообщества кишечника представляет собой сложную экспериментальную задачу. Разработка и внедрение в широкую практику молекулярных методов изучения бактерий, опирающихся на их генетическую информацию, дает возможность расширить понимание филогенетического состава микробиоты. На данный момент известно, что существуют 3 устойчивых энтеротипа микробных сообществ, которые характерны для отдельных индивидуумов [65]. Каждый энтеротип характеризуется преобладанием определенных бактериальных родов: в I энтеротипе – *Bacteroides*, во II – *Prevotella*, в III – *Firmicutes*, включая род *Ruminococcus* и *Faecalibacterium*. При этом разделение на энтеротипы никак не коррелирует с национальной принадлежностью, возрастом и полом. Таксономический состав микробиоты кишечника человека фактически образует отдельный орган, выполняющий жизненно важные функции, что подчеркивает необходимость сохранения микробиоты с

ее огромным разнообразием, даже при необходимости назначения антибактериальной терапии.

Особое внимание стоит обращать на такой фактор профилактики *C. difficile*-инфекции, как уменьшение частоты бесконтрольного и необоснованного использования АБ. Можно рекомендовать новое поколение экоантибиотиков, позволяющих сохранить разнообразие микробиоты кишечника

Препараты класса экоантибиотиков биоэквивалентны оригинальным препаратам антибиотиков, а по профилю безопасности значительно превосходят их за счет включения в них самого эффективного пребиотика – лактулозы. Механизм действия экоантибиотиков является комплексным: после приема внутрь абсорбируемая часть антибиотика воздействует на очаг инфекции, оказывая губительное действие на патогенную микрофлору, повреждая при этом и нормальную микрофлору кишечника. Введенная в состав препарата лактулоза – в особой инновационной форме *ангидро* – стимулирует рост нормальной кишечной микрофлоры и компенсирует негативное влияние антибиотика. Лактулоза представляет собой дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы, и имеет высокий уровень доказательности пребиотического эффекта в дозе не более 6 г/сут [67]. Микрофлора кишечника способна эффективно метаболизировать лактулозу до образования короткоцепочечных жирных кислот, которые, в свою очередь, утилизируются колонocyтами, нормализуя трофику эпителия толстой кишки и моторику. Известно, что одномоментный прием пребиотической дозы лактулозы не приводит к изменению частоты стула и может снизить популяцию *Clostridium spp.* [68]. Лактулоза ангидро, входящая в состав каждого экоантибиотика, имеет самый высокий индекс активности среди известных пребиотиков и принципиально отличается от обычной лактулозы высочайшей степенью очистки. Сироп лактулозы обычной 65%-ный выпускается в качестве сиропа и содержит до 35% различных примесей, а лактулоза ангидро содержит 97–99% чистой лактулозы, и количество примесей в ней суммарно не превышает 3% [69].

Экоантибиотики имеют ряд преимуществ:

- 1) обладают лучшей переносимостью, чем обычные антибактериальные препараты;
- 2) поддерживают нормальную микробиоту кишечника и сохраняют разнообразие кишечной микрофлоры;
- 3) препятствуют развитию *C. difficile*-ассоциированной диареи и ААД;
- 4) не провоцируют развитие кандидоза.

В клиническом исследовании на базе ФГБУН НИИ ФХМ ФМБА России проведено сравнение влияния двух разных форм «защищенных пенициллинов» на биологическое разнообразие микробиоты кишечника – стандартный амоксиклав и Экоклав. До начала лечения

ЭКОКЛАВ®

АМОКСИЦИЛИН / КЛАВУЛАНОВАЯ КИСЛОТА
+ ЛАКТУЛОЗА*

АНТИБИОТИК + ПРЕБИОТИК = ТАК ЖЕ ЭФФЕКТИВНО, НО БОЛЕЕ БЕЗОПАСНО

- Эквивалентен оригинальному препарату про противомикробной активности
- Сохраняет баланс и разнообразие микробиоты кишечника



АНТИБИОТИК
в стандартной дозировке

ЛАКТУЛОЗА АНГИДРО
эффективный пребиотик
в инновационной форме

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой:	Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь:
250 мг + 125 мг	125 мг + 31,25 мг/5 мл
500 мг + 125 мг	250 мг + 31,25 мг/5 мл
875 мг + 125 мг	-

* лактулоза как вспомогательный компонент согласно инструкции по применению лекарственного препарата Экоклав

Реклама



МИКРОЭКОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА – НАША ПРОФЕССИЯ

АО «АВВА РУС»
фармацевтическая
компания

121614, Россия, Москва, ул. Крылатские Холмы, д. 30, стр. 9
Тел.: +7 (495) 956-75-54; факс: +7 (495) 956-75-59
avva.com.ru

Таблица 6. Изменение в составе микробиоты под воздействием АБ [68]

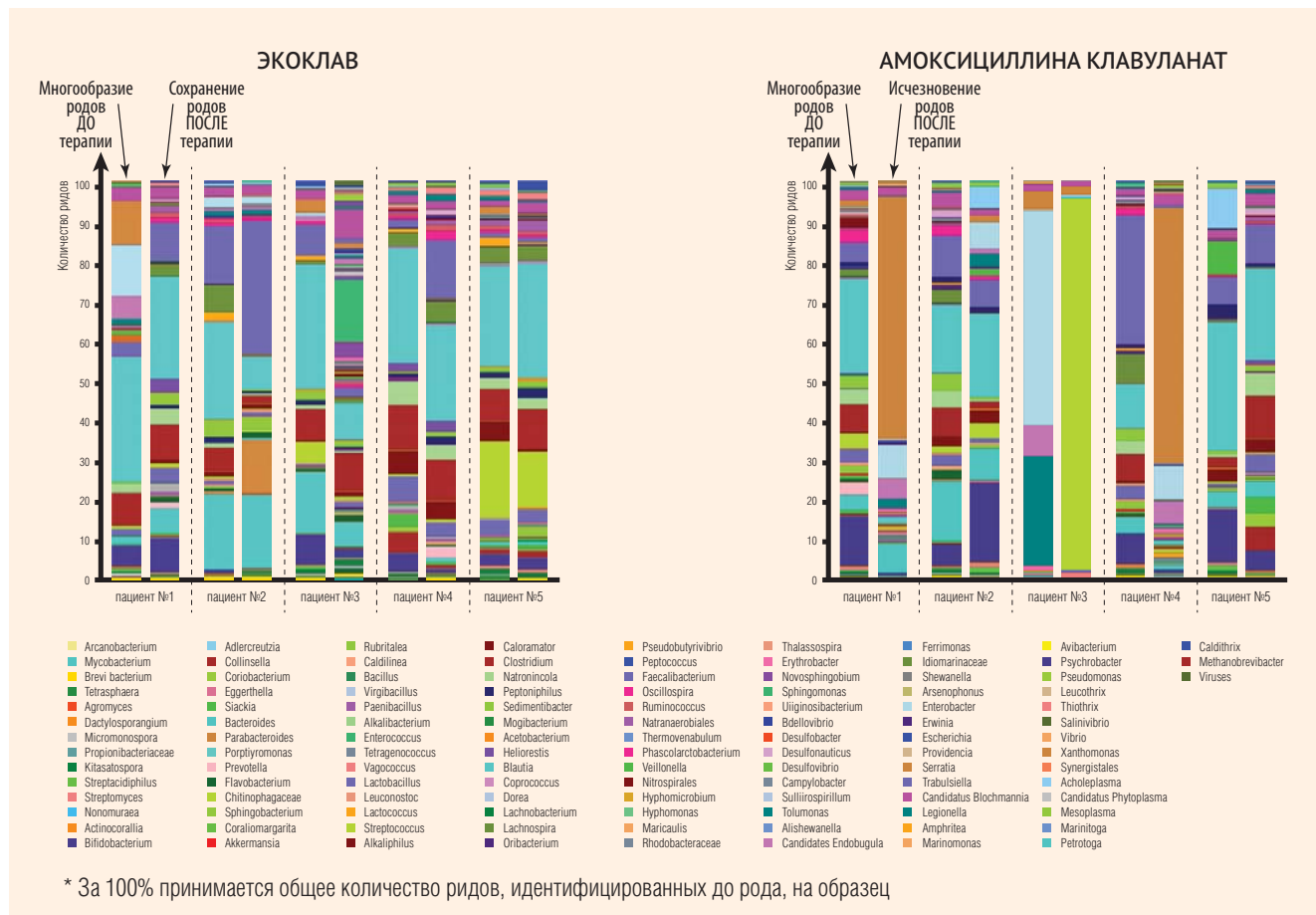
Исчезновение родов и видов микроорганизмов, отмеченное на фоне приема АМОКСИКЛАВА	Исчезновение родов и видов микроорганизмов, отмеченное на фоне приема ЭКОКЛАВА
Brevibacterium, Tetrasphaera, Actinocorallia, Collinsella, Coriobacterium, Slackia, Flavobacterium, Coraliomargarita, Akkermansia, Rubritalea, Caldilinea, Clostridium, Natronincola, Peptoniphilus, Sedimentibacter, Heliorestis, Coprococcus, Lachnobacterium, Lachnospira, Oribacterium, Pseudobutyrvibrio, Faecalibacterium, Oscillospira, Ruminococcus, Natranaerobiales, Thermovenabulum, Nitrospirales, Rhodobacteraceae, Uliginosibacterium, Desulfonauticus, Shewanella, Legionella, Salinivibrio, Candidatus Phytoplasma, Mesoplasma, Marinitoga, Petrotoga, Caldithrix	Eggerthella, Alkalibacterium и Tolumonas

практически у всех пациентов наблюдалась нормальная микробиота кишечника, характерная для здоровых людей. Авторы определили количественный состав микробиоты у исследуемых пациентов, характеризующийся наличием более 100 родов и от 80 до 170 видов микроорганизмов. Авторы показали, что на фоне приема Амоксиклава существенно уменьшилось родовое многообразие микроорганизмов, чего не было отмечено в группе пациентов, получавших Экоклав [68] (табл. 6).

Профилактика *C. difficile*-инфекции заключается в строгом соблюдении правил личной гигиены и неукоснительном выполнении всех требований по соблюдению санитарно-противоэпидемического режима лечебных учреждений. Особое внимание стоит обращать на такой фактор профилактики *C. difficile*-инфекции, как уменьшение частоты бесконтрольного и необоснованного использования АБ. Можно рекомендовать новое поколение эокантибиотиков, позволяющих сохранить разнообразие микробиоты кишечника (рис. 5).



Рисунок 5. Распределение таксономических групп м.о. пациентов до и после АБ терапии



ЛИТЕРАТУРА

1. Kazanowski M, Smolarek S, Kinnarney F, Grzebieniak Z. Clostridium difficile: epidemiology, diagnostic and therapeutic possibilities – a systematic review. *Tech Coloproctol*. 2014. 18: 223-232.
2. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 2005. 365: 579-87.
3. Таточенко В.К., Антибиотико- и химиотерапия инфекций у детей. Москва, 2008.
4. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis*. 2014. 14: 742-50.
5. Ткаченко Е.И., Рязанцев С.В., Орешко Л.С., Карпов А.А. Антибактериальная терапия инфекций верхних дыхательных путей: защита индигенной микрофлоры. *Российская оториноларингология*. 2012. 6(61): 190-195.
6. ВОЗ: Лечение диареи, 2006.
7. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S et al. European society for paediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition/european society for paediatric infectious diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in europe: executive summary. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2008. Vol. 46. 5: 619-621. View at Scopus.
8. Ежедневный эпидемиологический бюллетень. 1 февраля 2013 г., 88-й год №5. 2013, 88.
9. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Антибиотикоассоциированные диареи: лечение и профилактика. *Consilium medicum. Педиатрия*. 2009. 2: 7-10.
10. Bartlett JG. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin producing clostridia. *N. Engl J Med*. 1978. 298: 531.
11. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JNV, Shanman R, Johnsen B, Shekelle PG. Probiotics for the Prevention and Treatment of Antibiotic-Associated Diarrhea. *JAMA*. 2012. 307(18): 1959-1969.
12. Hogenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, Reisinger EC. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1998. 27: 702-710.
13. Захарова И.Н., Мазанкова Л.Н. и соавт. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: проблема и решение. М., 2011. 48 с.
14. McFarland LV. Diarrhea acquired in the hospital. *Gastroenterol Clin North Am*. 1993. 22: 563-77.
15. Заплатников А.Л., Захарова И.Н., Коровина Н.А. Clostridium difficile-инфекция у детей. *РМЖ*. 2004. 5: 373-377.
16. Mitchell DK, Van R, Mason EH et al. Prospective study of toxigenic Clostridium difficile children given amoxicillin/clavulanate for otitis media. *Pediatr. Inf. Dis. J*. 1996. 15: 514-519.
17. Lupse M, Flonta M, Cioara A, Filipescu I, Todor N. Predictors of First Recurrence in Clostridium difficile-Associated Disease. A Study of 306 Patients Hospitalized in a Romanian Tertiary Referral Center. *J Gastrointest Liver Dis*, December 2013. 22. 4: 397-403.
18. Zilberberg et al. Risk factors for recurrent Clostridium difficile infection (CDI) hospitalization among hospitalized patients with an initial CDI episode: a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2014. 14: 306. <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/306>.
19. Alam S, Muchatad M. Antibiotic associated diarrhea in children. *Indian Pediatr*. 2009 Jun. 46(6): 491-6.
20. Малов В.А. Инфекция Clostridium Difficile: современное состояние проблемы. *Фарматека*. 2010. 4.
21. Hedge Dennis D, Strain Joe D, Heins Jodi R, Farver Debra K. New advances in the treatment of Clostridium difficile infection (CDI). *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2008. 4(5).
22. Lowy I, Molrine DC, Leav BA, Blair BM, Baxter R, Gerding DN, Nichol G, Thomas WD, Leney M, Sloan S, Hay CA, Ambrosino DM. Treatment with Monoclonal Antibodies against Clostridium difficile Toxins. *N Engl J Med*. 2010. 362: 197-205. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society.
23. Massey V et al. Clinical usefulness of components of the Triage immunoassay, enzyme immunoassay for toxins A and B, and cytotoxin B tissue culture assay for the diagnosis of Clostridium difficile diarrhea. *Am J Clin Pathol*. 2003. 119: 45-9.
24. Nyc O, Pituch H, Matejkova J, Obuch-Woszczatynski P, Kuijper EJ. Clostridium difficile PCR ribotype 176 in the Czech Republic and Poland. *Lancet*. 2011. Apr 23. 377(9775): 1407.
25. Warren CA, Guerrant RL. Pathogenic C. difficile is here (and everywhere) to stay. *Lancet*. 2011. Jan 1. 377(9759): 8-9.
26. Nylund CM, Goudie A, Garza JM, Fairbrother G, Cohen MB. Clostridium difficile infection in hospitalized children in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011. 165: 451-457. (PMID: 21199971 DOI: 10.1001/archpediatrics.2010.282).
27. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным заболеваниям у детей. М.: Гэотар Медицина, 1998. 492-494.
28. Maha Barakat, yZeinab El-Kady, zMohamed Mostafa, yNaglaa Ibrahim, and yHamdy Ghazaly. Antibiotic-associated Bloody Diarrhea in Infants: Clinical, Endoscopic, and Histopathologic Profiles. *JPGN*. January 2011. 52. 1.
29. Joanne Donovan, MD, PhD. 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Abstract O464. Presented April 22, 2008.
30. Киргизов К.И., Шульга С.Ю., Пристанкова Е.А., Константинова В.В., Герасимова Ю.В., Сидорова Н.В., Благодравова О.Л., Федорова Н.И., Скоробогатова Е.В. Энтероколит, связанный с Clostridium difficile, в детской гематологии-онкологии – решенная проблема? Обзор литературы и собственный опыт. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2014. 1: 25-31.
31. Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об инфекции Clostridium difficile. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2002. 4. 3: 200-232.
32. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, Monnet DL, van Dissel JT, Kuijper EJ. ECDIS Study Group (2011) Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet*. 2011. 377: 63-73.
33. Wilcox MH. Updated guidance on the management and treatment of Clostridium difficile infection. Crown Copyright 2013 Published May 2013.
34. Bryan F Curtin, Yousef Zarbalian, Mark H Flasar, Erik von Rosenvinge. Clostridium difficile – associated disease: Adherence with current guidelines at a tertiary medical center. *World J Gastroenterol*. 2013. December. 14. 19(46): 8647-8651. ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online).
35. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH; Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America (2010) Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Contr Hosp Epidemiol*. 2010. 5:431-455.
36. Elliott B, Reed R, Chang BJ, Riley TV. Bacteremia with a large clostridial toxin-negative, binary toxin-positive strain of Clostridium difficile. *J. Anaerobe*. 2009. 15: 249-251.
37. Minino A, Xu J and Kochanek K. (2010) Deaths: preliminary data for 2008. National Vital Statistics Report 59. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. Available at: http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr59/nvsr59_02.pdf.
38. Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB, Eriksson S, Granstrom G, Lagergren L, Englund G, Nord CE, Svenungsson B. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2001. 47: 43-50.
39. Vaishnavi C, Bhassin D, Kochhar R, Singh K. Clostridium difficile toxin and faecal lactoferrin assays in adult patients. *Microbes Infect*. 2000. 2: 1827-1830.
40. Hogenauer C, Langner C, Krause R, Gerstgrasser N, Krejs GJ, Hinterleitner TA. Antibiotic-associated segmental hemorrhagic colitis: clinical features, and influence of Klebsiella oxytoca in its pathogenesis. Abstracts of 12 UEGW, Gut. 2004. 53 (Suppl VI), A135.
41. Шевяков М.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики. *Антибиотики и химиотерапия*. 2004. 49. 10: 26-29.
42. Krause R, Krejs G, Wenisch C, Reisinger E. Elevated fecal Candida counts in patients with antibiotic-associated diarrhea. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003. 10(1): 167-8.
43. Larson HE, Prise AB, Honour P et al. Pseudomembranous colitis: present of clostridial toxin. *Lancet*. 1977: 1312-1314.
44. Schwartz et al. Severe clinical outcome is uncommon in Clostridium difficile infection in children: a retrospective cohort study. *BMC Pediatrics*, 2014. 14: 28.
45. Johnson S et al. Interruption of recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. *Clin Infect Dis*. 2007. Mar 15. 44(6): 846-8. Epub 2007 Feb 2.
46. Малов В.А. Антибиотик-ассоциированные поражения кишечника. *Врач*. 2000. 10: 16-19.
47. Friedman ND, Pollard J, Stupard D, Knight DR, Khajehnoori M, Davey EK, Parry L, Riley TV. Prevalence of Clostridium difficile colonization among healthcare workers. *BMC Infectious Diseases*. 2013. 13: 459. Page 2 of 5 <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/459>.
48. Ковалева Е.П., Семина Н.А., Семененко Т.А., Галкин В.В. Справочник госпитального эпидемиолога. М.: Хризостом, 1999. 136-139.
49. Edward O'Rourke. Harvard University - Harvard Medical School. *Hospital epidemiology*. 2014.
50. Poutanen SM, Simor AE. Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. *CMAJ*. 2004. 171: 51-8.
51. Barakat M, El-Kady Z, Mostafa M, Ibrahim N, Ghazaly H. Antibiotic-associated Bloody Diarrhea in Infants: Clinical, Endoscopic, and Histopathologic Profiles. *JPGN*. 52, 1, January 2011.
52. Ковалева Е.П., Семина Н.А., Семененко Т.А., Галкин В.В. Справочник госпитального эпидемиолога. М.: Хризостом, 1999. 136-139.
53. Hsu J, Abad C, Dinh M, Safdar Nasia. Prevention of Endemic Healthcare-Associated Clostridium difficile Infection: Reviewing the Evidence. *Am J Gastroenterol*. 2010. 105: 2327-2339. doi: 10.1038/ajg.2010.254; published online 6 July 2010.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

КЛИНИЧЕСКИЙ ТЕСТ

- 1 Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) это:
 - а) диарея, возникшая на фоне приема пероральных АД
 - б) диарея, возникшая на фоне применения АД в любых формах (парентеральной, пероральной)
 - в) диарея, возникшая на фоне парентерального введения АД
- 2 Об ААД говорят, если диарея возникла:
 - а) через 2–3 дня от начала приема АД
 - б) через 3–6 мес. после отмены АД
 - в) на фоне приема антибиотиков либо в течение до 8 нед. после их отмены
 - г) через несколько дней после отмены АД-курса
- 3 В структуре инфекционных диарей у детей первых лет жизни какие чаще встречаются?
 - а) вирусные
 - б) бактериальные
 - в) антибиотик-ассоциированные
- 4 Наиболее частые инфекционные причины развития ААД:
 - а) токсическое действие АД на клетки кишечника
 - б) мотилиноподобное действие АД на кишечник
 - в) нарушение метаболизма желчных кислот и углеводов в кишечнике приводит к развитию осмотической диареи
 - г) избыточный рост бактерий в результате подавления облигатной интестинальной микрофлоры кишечника
- 5 АД какой группы наиболее редко являются причиной развития ААД:
 - а) цефалоспорины 1–2-го поколения
 - б) природные пенициллины
 - в) цефалоспорины 3-го поколения
 - г) аминогликозиды
 - д) ванкомицин
- 6 Справедливо ли утверждение, что чем выше доза АД, тем больше риск развития ААД:
 - а) да
 - б) нет
- 7 Наиболее частой причиной развития ААД являются токсины:
 - а) *Clostridium perfringens*
 - б) *Staphylococcus aureus*
 - в) *Salmonella spp*
 - г) *Clostridium difficile*
 - д) *Klebsiella oxytoca*
 - е) *Candida spp*
- 8 Основным механизмом развития ААД при развитии *Clostridium difficile*-инфекции является:
 - а) непосредственное инвазивное действие на стенку кишки *Clostridium difficile*
 - б) продукция *Clostridium difficile* токсина А
 - в) продукция *Clostridium difficile* токсина В
 - г) продукция *Clostridium difficile* токсинов А и В и их взаимодействие
- 9 Наибольший риск развития *Clostridium difficile*-инфекции у:
 - а) детей первых месяцев жизни
 - б) пациентов моложе 65 лет
 - в) пациентов с ВЗК
 - г) пациентов, имеющих хронические заболевания, с частым пребыванием в стационаре
- 10 Основные меры профилактики распространения *Clostridium difficile*-инфекции в стационаре:
 - а) отмена АД-терапии
 - б) применение пробиотиков направленного действия вместе с АД
 - в) применение энтеросорбентов вместе с АД
 - г) соблюдение санэпидрежима (использование перчаток и одноразовых инструментов, белья)
 - д) все вышеперечисленное
- 11 Наибольшей специфичностью и чувствительностью для диагностики *Clostridium difficile*-инфекции обладают методы:
 - а) ПЦР-диагностика (определение генов)
 - б) иммуноферментный анализ (определение токсинов А и В)
 - в) латекс-агглютинация (определение антигенов *C.difficile*)
 - г) цитотоксический эффект на культуре клеток
 - д) копрокультура *C.difficile*
- 12 При ААД с водянистым стулом показано назначение:
 - а) энтеросорбентов (смектит) и штаммоспецифичных пробиотиков
 - б) энтеросорбентов, пробиотиков и АД
 - в) только АД
 - г) лечение не проводится
- 13 Этиотропными препаратами выбора для лечения *C.difficile*-инфекции средней тяжести (антибиотик-ассоциированный колит) являются:
 - а) метронидазол + сорбент
 - б) метронидазол + пробиотик
 - в) метронидазол + пробиотик (смектит)
 - г) метронидазол или ванкомицин
 - д) метронидазол, или ванкомицин, или фидаксомицин



ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2016 год

«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ» —

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей.

Периодичность выхода — **18 номеров в год.**

Стоимость годовой подписки на 2016 год — **6 534 руб.**

Стоимость подписки на I полугодие 2016 года — **3 630 руб.**

Вы можете оформить подписку на журнал
в любом почтовом отделении России по каталогам:

«Газеты, Журналы» Агентства «Роспечать»

«Пресса России»

«Каталог российской прессы Почта России»

индексы 48562, 70223

индекс 27871

индекс 35610

ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официальных дилеров:

Ремедиум Северо-Запад
тел. в г. Санкт-Петербурге:
(812) 971-72-13,

RMBC-Поволжье
тел. в г. Н. Новгороде:
(8312) 30-22-63

у наших партнеров — альтернативных подписных агентств:

ООО «Информнаука»,
тел. (495) 787-38-73, 152-54-81,
www.informnauka.com

ООО «Деловые издания»,
тел. (495) 685-59-78

ООО «Деловая пресса», г. Киров,
тел. (8332) 37-72-03

ЗАО «МК-Периодика»,
тел. (495) 672-70-89

ООО «Урал-пресс»,
(филиалы в 52 регионах России),
тел. (495) 789-86-36,
www.ural-press.ru

ЗАО «Руспресса»,
тел. (495) 729-47-00
тел. (495) 651-82-19

ЗАО «Прессинформ»,
тел. (812) 786-58-29

По всем интересующим вопросам обращайтесь в отдел подписки

- по телефону (495) 780-34-25;
- по факсу: (495) 780-34-26;
- по email: podpiska@remedium.ru

Льготная подписка со скидкой

через Интернет: www.remedium.ru, www.med-sovet.pro,

на выставках и семинарах

e-mail: podpiska@remedium.ru

СЧЕТ № МС/900-16

СЧЕТ № МС/900-16				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1–18 (январь – декабрь) 2016 год	комплект	1	6 534,00
	Итого			6 534,00
	Без налога (НДС)			–
	Сумма к оплате			6 534,00
К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.				
Руководитель предприятия  (Косарева Т.В.)				



ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ

Получатель: ИНН7718825272\771801001 000 «Ремедиум»	р/счет	40702810938290019569
Банк получателя: ПАО «Сбербанк России» г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	30101810400000000225

Архив журнала доступен на сайте www.med-sovet.pro

И.Н. ЗАХАРОВА, д.м.н., профессор, Ю.А. ДМИТРИЕВА, к.м.н., Е.А. ГОРДЕЕВА, к.м.н.
Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДЕТСКИХ МОЛОЧНЫХ СМЕСЕЙ – НА ПУТИ ПРИБЛИЖЕНИЯ К ЖЕНСКОМУ МОЛОКУ

Грудное молоко является золотым стандартом вскармливания ребенка первого года жизни, оптимально обеспечивает его физическое и нервно-психическое развитие. Состав женского молока непрерывно меняется как в процессе одного кормления, так и на протяжении всего периода лактации. Ингредиенты грудного молока способствуют нормальному росту младенца, оказывают влияние на постнатальную дифференцировку тканей, формирование центральной нервной системы (ЦНС), слухового и зрительного анализатора, становление кишечной микробиоты младенца. При кормлении грудью возникает тесная психоэмоциональная связь между матерью и ребенком, что обеспечивает лучшие условия для дальнейшего формирования психики, интеллекта и особенностей поведения.

Ключевые слова:

грудное вскармливание
искусственное вскармливание
молочные смеси

Продолжительное грудное вскармливание оказывает долгосрочное защитное воздействие, снижая риск развития ишемической болезни сердца, гипертонии, ожирения, метаболического синдрома, аутоиммунных заболеваний, патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и др. Британские ученые доказали, что продолжительное грудное вскармливание в первые месяцы жизни ребенка снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в последующем [1]. Установлено, что влияние грудного вскармливания на уровень артериального давления и холестерина у взрослых людей более значимо, чем все профилактические меры, предпринимаемые впоследствии для контроля факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Перевод ребенка на искусственное вскармливание, особенно в первые месяцы жизни, небезразличен и является метаболическим стрессом. В 2009 г. А.П. Дурмашкиной показана взаимосвязь между питанием неадаптированными молочными продуктами в грудном возрасте и более высокими массо-ростовыми показателями у младенцев начиная с 6-месячного возраста, подверженностью к частым острым респираторным заболеваниям и формированию инсулинорезистентности к возрасту 4–9 лет [2]. В других исследованиях показано, что при раннем введении неадаптированных продуктов повышается риск почечной патологии, микродиapedезных кровотечений из ЖКТ, способствующих развитию железодефицитной анемии [3, 4, 5].

Перевод ребенка на полное искусственное вскармливание должен быть строго обоснованным и может осу-

ществляться только в том случае, когда исчерпан весь арсенал средств, направленных на профилактику гипогалактии и стимуляцию лактации. В таких случаях в питании детей важно использовать адаптированные молочные смеси, созданные с учетом современных требований к их составу. Основной принцип создания адаптированных смесей – максимальное приближение коровьего молока к составу и свойствам женского молока и их соответствие особенностям пищеварения и метаболизма ребенка первого года жизни. К основным требованиям при разработке рецептуры молочных смесей, предъявляемым ВОЗ – FAO/WHO (Codex Alimentarius Commission), Европейским научным обществом педиатров-гастроэнтерологов и нутрициологов (ESPGHAN), FDA (Food and Drug Administration), для вскармливания здорового ребенка относятся следующие (табл.).

Помимо адаптации смесей по основным макронутриентам, необходимо обогащать их функциональными ингредиентами, способными благоприятно влиять на развитие младенца и состояние его здоровья на протяжении последующих лет жизни. Наибольшее количество исследований в отношении нутриентов, способных оказывать долгосрочное влияние на состояние здоровья ребенка, посвящено в настоящее время **нуклеотидам, олигосахаридам и длинноцепочечным полиненасыщенным жирным кислотам (ДЦ ПНЖК), а также мембранам жировых глобул молока.**

Оптимальный уровень белка смеси позволяет обеспечить оптимальные темпы роста и развития младенца, препятствует ускоренным темпам биологического созревания, накоплению избыточной массы тела и чрезмерной нагрузке на незрелый ЖКТ и мочевыделительную систему ребенка. Повышенное потребление белка приводит к изменениям показателей осморегуляции, ацидозу, повышенной экскреции натрия, калия фосфора, хлора, а также метаболитов белкового обмена, что оказывает дополнительную нагрузку на почки ребенка [6].

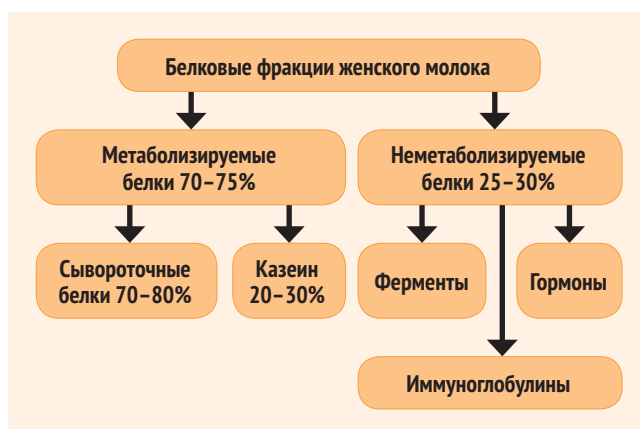
Белок грудного молока состоит из сывороточных протеинов, содержащих незаменимые аминокислоты в оптимальном для ребенка соотношении, и казеина. В раннем лактационном периоде соотношение между сывороточными белками и казеином в женском молоке достигает 80:20, что имеет очень важное биологическое значение для новорожденного. Во-первых, сывороточные белки являются основным источником незаменимых аминокислот, необходимых для роста и развития ребенка. Во-вторых, в структуре белков сыворотки преобладают мелкодисперсные фракции, которые легче ферментируются и быстрее усваиваются, что немаловажно в условиях транзиторной ферментативной незрелости ЖКТ. В отличие от женского, коровье молоко характеризуется преобладанием казеиновой фракции (80%), а основным белком сыворотки является β -лактоглобулин, отсутствующий в молоке женщины.

Сывороточные белки женского молока в основном представлены **альфа-лактоальбумином**, который является важным источником аминокислот, способен активно связывать кальций и цинк в кишечнике младенца и ускорять их всасывание. При переваривании лактоальбумина образуются пептиды, обладающие антибактериальными и иммуностимулирующими свойствами, которые влияют на процессы апоптоза и ускоряют пролиферацию клеток слизистой оболочки кишечника [7]. Казеиновая фракция белка женского молока также имеет свои особенности: в ней содержится 62,5% β -казеина. Не так давно стало

известно о существовании целого класса опиоидных пептидов, отличительной особенностью которых является способность образовываться в результате расщепления белков пищевого происхождения. В составе грудного молока имеется фермент, способный расщеплять β -казеин с образованием различных фрагментов белка, в т. ч. β -казоморфина, который регулирует физиологические процессы в организме ребенка через эндогенную опиоидную систему, тем самым обеспечивая адаптацию ребенка к родовому стрессу, регуляцию эмоциональной сферы, антиноцицептивную активность, оказывает влияние на становление и развитие центральной нервной системы ребенка [8].

Помимо белков, обладающих высокой пищевой ценностью, женское молоко содержит неметаболизированные протеины, характеризующиеся устойчивостью к ферментации в ЖКТ и выполняющие преимущественно защитные функции в организме младенца (рис. 1).

Рисунок 1. Белковые фракции женского молока



Важным функциональным компонентом, присутствующим в женском молоке, являются **нуклеотиды**, на долю которых приходится около 20% всего небелкового азота. Роль нуклеотидов для организма определяется в первую очередь тем, что они являются структурными компонентами ДНК- и РНК-клеток. Эндогенные источники нуклеотидов включают в себя их образование в ходе распада в организме нуклеиновых кислот или синтез *de novo* из аминокислот. Особую роль нуклеотиды приобретают при различных заболеваниях и состояниях, сопровождающихся энергетическим дефицитом, – тяжелые инфекции, иммунодефицитные состояния, гипотрофия, а также в период активного роста ребенка [9].

Углеводы женского молока представлены в основном дисахаридом β -лактозой (80–90%) и олигосахаридами (15%). Общее содержание углеводов в грудном молоке составляет, по данным разных авторов, от 7 до 8 г на 100 мл (в среднем 7,5 г). Бета-лактоза является важным источником галактозы, которая необходима для формирования галактоцереброзидов головного мозга и мукополисахаридов роговицы глаза. В отличие от α -лактозы коровьего

Таблица. Основные требования к рецептуре детских смесей для вскармливания здорового ребенка

Адаптация компонента смеси	Изменения рецептуры смесей
Белковый компонент смеси	• снижение общего содержания белка • обогащение смеси сывороточными белками • введение в смесь серосодержащей аминокислоты цистина и свободной аминокислоты таурина
Жировой компонент смеси	• частичная или полная замена молочного жира на растительные масла (кукурузное, пальмовое, рапсовое, подсолнечное), содержащие незаменимые для организма ребенка полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) • обеспечение оптимального соотношения между жирными кислотами класса омега-6 (линолевой) и омега-3 (α-линоленовой) 10:1–8:1.
Углеводный компонент смеси	• восполнение недостающего количества лактозы • добавление пребиотиков (галакто- и фрукто-олигосахаридов, полидекстрозы и т. д.)
Витаминно-макро- и микроэлементный компонент	• снижение содержания кальция, калия и натрия • оптимизация соотношения Са и Р – 1,8–2:1 • коррекция микроэлементного состава с добавлением эссенциальных микроэлементов (I, Zn, Fe, Cu, Se) • обогащение витаминами

молока, β -лактоза женского молока медленно расщепляется в тонкой кишке ребенка, частично доходит до толстой кишки, где метаболизируется представителями кишечной микрофлоры, способствуя росту бифидо- и лактобактерий. Образующаяся в ходе ферментации лактозы молочная кислота обеспечивает низкий уровень pH фекалий детей, получающих грудное молоко, что в свою очередь препятствует росту патогенной микрофлоры. Пребиотические свойства грудного молока реализуются также благодаря наличию в составе углеводов олигосахаридов (т. н. бифидус-фактор), которые также способны стимулировать рост нормальной микрофлоры кишечника.

Олигосахариды грудного молока были впервые описаны в 1933 г. Polonovsky и Lespagnol [10]. Олигосахариды представляют собой углеводы, включающие от 3 до 10 остатков моносахаридов. После лактозы они представляют самую крупную углеводную фракцию женского молока. Их содержание достигает 1 г/100 мл. В составе женского молока присутствуют преимущественно короткоцепочечные нейтральные олигосахариды с линейной или разветвленной структурой в сочетании с незначительным количеством кислых олигосахаридов и длинноцепочечных олигосахаридов со степенью полимеризации, достигающей 50 [10, 11]. Олигосахариды не подвергаются расщеплению ферментами пищеварительного тракта, не всасываются в тонкой кишке и в неизменном виде достигают просвета толстой кишки, где ферментируются представителями интестинальной микрофлоры. К настоящему времени четко установлено, что олигосахариды играют роль пребиотиков, избирательно стимулируя рост определенных штаммов кишечной микрофлоры [12], способны оказывать иммуномодулирующее действие на организм младенца [13].

Перевод ребенка на полное искусственное вскармливание должен быть строго обоснованным и может осуществляться только в том случае, когда исчерпан весь арсенал средств, направленных на профилактику гипогалактии и стимуляцию лактации. В таких случаях в питании детей важно использовать адаптированные молочные смеси, созданные с учетом современных требований к их составу

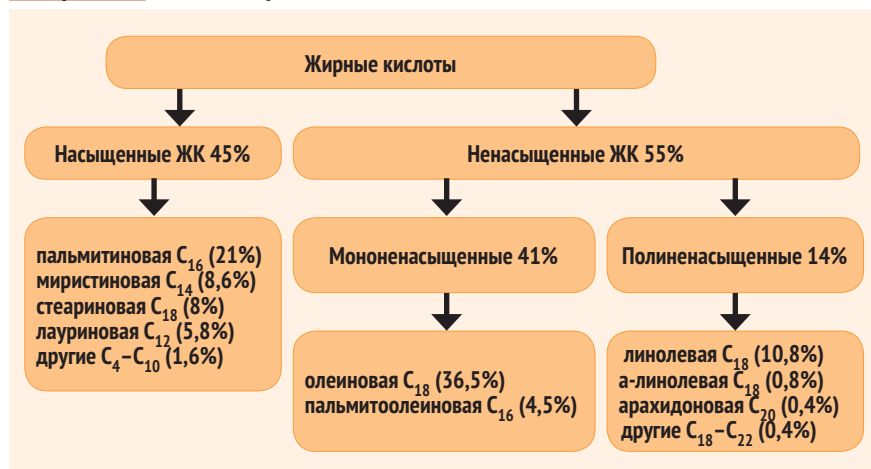
Следует отметить, что искусственно синтезированные олигосахариды не идентичны таковым грудного молока ни в качественном аспекте, ни в плане функциональности, поскольку они не будут иметь сходства с рецепторами клеточной стенки организма человека [14].

Хорошо известно, что микрофлора детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании, характеризуется четким преобладанием бифидобактерий. Однако бифидогенные свойства грудного молока не могут быть объяснены только лишь наличием в нем олигосахаридов. Грудное молоко, следует рассматривать, по-видимому, как синбиотик, поскольку оно обладает характеристиками как пробиотика, так и пребиотика. Установлено, что груд-

ное молоко, по крайней мере в ранние сроки лактации, является источником бифидобактерий для ребенка, причем это не флора кожи грудной железы, а бактерии, содержащиеся в самом грудном молоке [15]. В 2007 г. в Финляндии было проведено крупное рандомизированное исследование, в ходе которого было показано, что содержание бифидобактерий в женском молоке в среднем составляет $1,4 \times 10^3$ бактерий на миллилитр, при этом имеется достоверная корреляция между количественным содержанием бифидобактерий в молоке матери и кале младенцев. Основными выделенными штаммами бифидобактерий явились *B. longum* (77%), *B. animalis* (58%), *B. bifidum* (26%), *B. catenulatum* (15%), *B. adolescentis* (7%), *B. breve* (7%) [16, 17, 18].

Вопрос о том, каким образом бифидобактерии способны попадать в грудное молоко, остается открытым. Имеются данные, что дендритные клетки слизистой кишечника способны проникать через кишечный эпителий и «захватывать» представителей нормальной микрофлоры непосредственно с люминальной поверхности энтероцитов [16].

Современной тенденцией производства молочных смесей для вскармливания младенцев первого года жизни является обогащение их комплексом олигосахаридов. В ряде исследований, проведенных за последние 10 лет, было показано, что обогащение молочных смесей галактоолигосахаридами (ГОС) и фруктоолигосахаридами (ФОС) положительно влияет на состояние здоровья младенцев и обеспечивает им комфортное пищеварение. Так, галакто- и фруктоолигосахариды участвуют в продукции лактата и короткоцепочечных жирных кислот, обеспечивая сохранение низкого уровня pH кала, а также удерживают жидкость в просвете кишечника, делая стул младенца более мягким и частым. Существуют исследования, указывающие на то, что обогащение смесей комплексом пребиотиков уменьшает частоту колик у младенцев [19]. В ряде исследований был подтвержден пребиотический эффект комбинации искусственно синтезированных ГОС и ФОС, выделенных из овощных культур. Структура синтезированных олигосахаридов основана на молекулах лактозы и имеет определенные сходства со структурой ГОС, выделенных из женского молока. ФОС же не входят в состав женского молока. Между тем ученые продемонстрировали, что комбинация ГОС/ФОС (9/1) обеспечивает становление микрофлоры у искусственно вскармливаемых младенцев, сходной по составу с таковой при грудном вскармливании. Показателями эффективности добавления олигосахаридов в состав смесей для вскармливания детей явились общее содержание бифидобактерий в кале [20], видовой состав *Bifidobacterium*, уменьшение количества патогенных представителей микрофлоры [21], спектр продуцируемых жирных кислот и pH кишечного содержимого [22], а также такие характеристики стула младенцев, как частота и консистенция [23]. Некоторые работы убедительно показали, что использование молочной смеси с добавлением олигосахаридов эффективно в отношении увеличения количества бифидобактерий и – в меньшей степени –

Рисунок 2. Состав жирных кислот женского молока


лактобактерий, при этом бифидогенный эффект данных нутриентов является дозозависимым [20, 24]. Ряд данных демонстрирует способность ГОС/ФОС влиять на функциональное состояние иммунной системы кишечника и обеспечивать защиту младенца от инфекционных и аллергических заболеваний [25].

Как было сказано выше, в настоящее время убедительно показано, что грудное молоко обладает свойством синбиотика, и бифидогенное действие женского молока обусловлено присутствием не только пребиотических компонентов, основными из которых являются β-лактоза и олигосахариды, но и живых бифидобактерий. Среди пробиотических микроорганизмов одним из наиболее изученных является штамм *Bifidobacterium lactis*. Управлением по контролю за лекарственными препаратами и продуктами питания США данный штамм был официально разрешен для использования при производстве продуктов детского питания. В настоящее время большинство смесей для вскармливания младенцев первого года жизни имеют в своем составе пре- и/или пробиотики.

Анализ крупных рандомизированных исследований, посвященных эффективности использования пре- и/или пробиотиков в составе детских молочных смесей, показал, что, несмотря на то что данные компоненты продемонстрировали безопасность при их применении у детей первых месяцев жизни, на настоящий момент существует недостаточно данных, которые бы позволили рекомендовать их рутинное использование в питании младенцев. В соответствии с рекомендациями Комитета нутрициологии ESPGHAN, необходимы дальнейшие, хорошо спланированные рандомизированные контролируемые исследования с четко установленными критериями включения/исключения и достаточным количеством участников [26].

Содержание жира в зрелом женском молоке – величина наиболее непостоянная и составляет (в граммах на 100 мл), по данным отечественных авторов, от 3,0 до 6,2 (в среднем 4,7), по данным ВОЗ, от 1,3 до 8,2 (в среднем 4,5). Основными компонентами жира женского молока являются триглицериды, фосфолипиды, стеролы и жир-

ные кислоты. Состав жирных кислот женского молока представлен на рисунке 2 [9].

Жирынокислотный состав грудного молока характеризуется относительно высоким содержанием **полиненасыщенных жирных кислот** (ПНЖК), концентрация которых в зрелом женском молоке в 12–15 раз больше, чем в коровьем (0,4–0,5 г/100 мл против 0,009 г/100 мл). В организме младенца ПНЖК либо синтезируются ограниченно (мононенасыщенные), либо не синтезируются вообще (полиненасыщенные), при этом данные соединения выполняют важнейшие пластические и метаболические функции. Наибольшее значение для детей раннего возраста имеют пред-

ставители семейств ω-3 и ω-6 жирных кислот, из которых наиболее значимыми являются α-линоленовая и линолевая кислоты. В грудном молоке соотношение ПНЖК ω-6 и ω-3 классов является оптимальным и составляет от 10:1 до 7:1. Под влиянием фермента дельта-6-десатуразы данные соединения превращаются в **длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты** (ДЦПНЖК), играющие ведущую роль в процессах развития центральной нервной системы младенцев, зрительного анализатора и системы иммунитета, регуляции метаболических процессов и воспалительных реакций (рис. 3).

Докозагексаеновая кислота (ДГК) составляет 25–30% фосфолипидов серого вещества головного мозга, а арахидоновая кислота (АА) – 15–18%. Данные соединения стимулируют нейрогенез, синаптогенез, миграцию нейронов, оказывая важное влияние на развитие головного мозга и зрительного анализатора. Как полагают исследователи, они защищают нервные клетки от повреждений, влияют на физические и электрофизиологические свойства самих мембран и функцию мембранных белков [27, 28, 29]. В фосфолипидах мембран сетчатки глаза около 60% ПНЖК представлены ДГК, которая влияет на фото-

Рисунок 3. Метаболизм и физиологическая роль ПНЖК


рецепторную функцию сетчатки через активацию зрительного пигмента родопсина [29]. Следует отметить, что женское молоко содержит не только полиненасыщенные жирные кислоты класса ω -6 и ω -3, но и готовую ДГК и АА. Наличие свободных ДЦПНЖК имеет важное биологическое значение для младенца первого полугодия жизни, поскольку способность к преобразованию α -линоленовой и линолевой кислот в этом возрасте ограничена и составляет не более 50%.

Адаптация жирового компонента молочной смеси направлена в первую очередь на приближение их жирнокислотного состава к таковому женского молока путем обогащения незаменимыми ПНЖК. Исключительно важным при этом является обеспечение оптимального соотношения между ω -6 и ω -3 жирными кислотами, которое в женском молоке составляет 10:1 – 7:1. Поддержание подобного соотношения в смесях необходимо, поскольку его нарушение сопровождается изменением состава эйкозаноидов в организме ребенка, что может приводить к неадекватной регуляции многих физиологических и метаболических реакций. В конце 90-х гг. рядом иностранных авторов были проведены крупные исследования в данном направлении [30, 31, 32]. Группы детей подбирались таким образом, чтобы одни дети находились исключительно на грудном вскармливании, другие получали «классическую» искусственную смесь, а третьи – смесь, обогащенную ДЦ ПНЖК. При этом проводилось сравнение параметров физического развития, метаболических и функциональных возможностей детей. Все проводимые исследования являлись рандомизированными и контролируруемыми. Оценка психомоторного развития осуществлялась с помощью шкалы Bayley (когнитивные функции, психомоторное развитие, моторные навыки, эмоции, разговорная речь, поведение и т. д.), зритель-

ные функции – методом регистрации зрительных вызванных потенциалов. Также измерялись концентрации ДЦ ПНЖК в плазме и фосфолипидах эритроцитов, определялся уровень физического развития. Во всех перечисленных работах авторы получили более высокие показатели остроты зрения у детей, получавших смесь, обогащенную ДЦ ПНЖК (сопоставимые с таковыми у детей на грудном вскармливании), по сравнению с детьми, находившимися на вскармливании необогащенной смесью. Также статистически достоверно прослеживалось улучшение когнитивных функций у детей, получавших обогащенные ДЦ ПНЖК смеси [33].

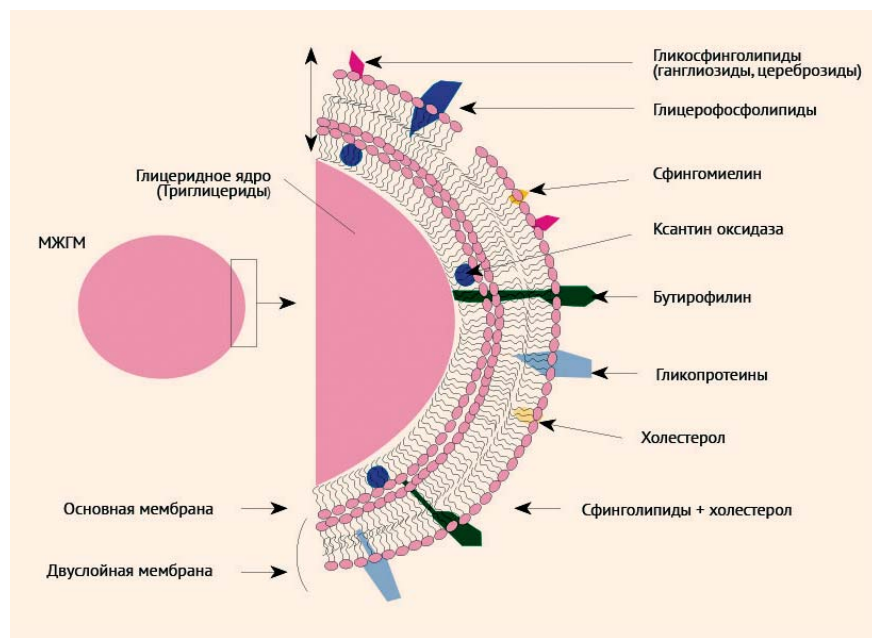
Белок грудного молока состоит из сывороточных протеинов, содержащих незаменимые аминокислоты в оптимальном для ребенка соотношении, и казеина. В раннем лактационном периоде соотношение между сывороточными белками и казеином в женском молоке достигает 80:20, что имеет очень важное биологическое значение для новорожденного

Willatts et al. (1998) также изучали влияние ДЦ ПНЖК на когнитивные функции детей и зрительную память. У детей, получавших смесь, обогащенную АК и ДГК, отмечалось улучшение показателей зрительной памяти (укорочение времени фиксации взгляда) [34].

Использование в рационе детей первого года жизни смесей, обогащенных ДГК, показало достоверное снижение заболеваемости острыми респираторными инфекциями по сравнению с детьми, получавшими стандартные смеси [35]. Механизм действия ω -3 ПНЖК связывают с включением их в цитоплазматические мембраны.

Изменение состава мембран клеток (соотношение ω -3 и ω -6 ПНЖК, зависящее от их содержания в пище) влияет на чувствительность клеток к действию гормонов, иммуноглобулина класса Е, цитокинов, модулирует текучесть липидов в мембране, оказывает воздействие на активность ферментов, транспортных молекул, погруженных в мембраны. Также противовоспалительная активность ω -3 ПНЖК связана с тем, что они, являясь предшественниками эйкозаноидов, в т. ч. лейкотриенов (ЛТ) и простагландинов, во многом определяют развитие аллергического воспаления, снижая синтез медиаторов воспаления, таких как интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, лейкотриены В4, С4, Е4, и способны блокировать синтез фактора активации тромбоцитов, являющегося универсальным промотором как аллергического, так и бактериального воспаления [36, 37].

Рисунок 4. Мембрана жировых глобул молока



Интересен тот факт, что иммуномодулирующее действие ДЦ ПНЖК сохраняется не только в период вскармливания ребенка обогащенной смесью, но и в отдаленном периоде. Так, E. Birch и соавт. (2008) в своем исследовании продемонстрировали, что в группе детей, получавших в первые месяцы жизни смесь, обогащенную данными нутриентами, частота респираторных и аллергических заболеваний была достоверно ниже, чем в группе сравнения, в течение последующих 3 лет катамнестического наблюдения [38]. В дополнение к описанным биологическим эффектам ДЦ ПНЖК в настоящее время накоплен ряд данных, свидетельствующих о положительном влиянии данных нутриентов на состояние желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы организма.

Особое внимание ученых обращено в настоящее время на т. н. минорные составляющие жирового компонента грудного молока. Известно, что молочный жир грудного молока структурирован и присутствует в нем в виде жировых глобул. Центральная часть жировых глобул – гидрофобные триглицериды, составляющие 95–98% глобулы. Остальные 2–5% глобулы представлены липидно-белковой мембраной, включающей также небольшие количества витаминов, ферментов. Данная мембрана получила название мембраны жировых глобул молока (MFGM) (рис. 4). Состав MFGM уникален, ее компоненты незаменимы для полноценного развития ребенка. Соотношение белков и липидов в мембране составляет примерно 1:1 [39]. Липидная фракция MFGM включает фосфолипиды, ганглиозиды и холестерин – составляющие жирового компонента молока, которые, к сожалению, практически утрачиваются в процессе производства молочных смесей вследствие замещения животного жира растительным [40, 41].

В ходе многолетних исследований компании торговой марки Semper создан инновационный продукт для детей от 0 до 6 мес. *Semper Baby Nutraderense 1*, содержащий, помимо ингредиентов, присущих смесям премиум, молочный жир и компоненты мембран жировых глобул молока (MFGM) – холестерин, фосфолипиды, ганглиозиды. Клиническая эффективность молочной смеси с компонентами MFGM была продемонстрирована в исследовании, включившем 240 детей, рандомизированных в зависимости от характера вскармливания на 3 группы (по 80 человек в каждой): основная группа получала новый обогащенный продукт, группы сравнения были представлены младенцами, вскармливаемыми стандартной смесью и грудным молоком. В ходе исследования было продемонстрировано, что показатели физического развития детей, получавших молочную смесь с компонентами MFGM, соответствовали таковым у детей групп сравнения. Коэффициенты когнитивного развития младенцев при вскармливании обогащенным продуктом приближались к уровню младенцев на грудном вскармливании и превышали показатели детей, получавших стандартную молочную смесь без компонентов MFGM. Дополнительно было показано, что дети основной группы реже госпитализировались в стационар по поводу острого среднего отита, по сравнению с детьми, получавшими стандартную

Абсолютная инновация для Semper!

Еще ближе к грудному молоку!

- Semper Baby Nutraderense 1 – новая молочная смесь с инновационной для Semper комбинацией компонентов MFGM & Milk Fat (мембрана жировых глобул молока и молочный жир).
- Компоненты MFGM & Milk Fat натуральным образом присутствуют в грудном молоке и крайне необходимы для здорового развития ребенка.
- Клинически доказано: использование молочной смеси с компонентами MFGM & Milk Fat снижает частоту инфекций* и достоверно увеличивает показатели когнитивного развития детей по сравнению с детьми, которые получали молочную смесь без MFGM.**



Реклама. Товар сертифицирован.
Semper Baby Nutraderense 1 – Адаптированная молочная смесь для детей с рождения и до 6 месяцев.

* Острый средний отит

** Timby N., Domellöf E., Hernell, M. Neurodevelopment, nutrition and growth until 12 mo of age in infants fed a low-energy, low-protein formula supplemented with bovine milk fat globule membranes: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99(4):860-8

**ВАЖНО: ГРУДНОЕ МОЛОКО – ИДЕАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ ДЛЯ РЕБЕНКА.
ВОЗ РЕКОМЕНДУЕТ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ ДО 6 МЕСЯЦЕВ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ СМЕСИ ТРЕБУЕТСЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА.
ИНФОРМАЦИЯ ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ.**

молочную смесь. Частота госпитализаций детей из основной группы была сравнима с таковой у младенцев на грудном вскармливании.

К настоящему времени четко установлено, что олигосахариды играют роль пребиотиков, избирательно стимулируя рост определенных штаммов кишечной микрофлоры, способны оказывать иммуномодулирующее действие на организм младенца

Минеральный состав женского молока значительно отличается от коровьего, в котором содержится в 3 раза больше солей, в основном за счет макроэлементов. Относительно низкое содержание минеральных веществ в женском молоке обеспечивает его низкую осмолярность и уменьшает нагрузку на незрелую выделительную систему. К макроэлементам относятся кальций, фосфор, калий, натрий, хлор и магний. Остальные относятся к микроэлементам и присутствуют в тканях организма человека в малых количествах. Десять из них к настоящему моменту отнесены к классу эссенциальных – железо, цинк, йод, фтор, медь, селен, хром, молибден, кобальт и марганец. Следует отметить, что многие макро- и микроэлементы из женского молока усваиваются значительно лучше, чем из коровьего. Так, биодоступность кальция составляет более 70%, а железа – около 50%. Это объясняется прежде всего их оптимальным соотношением с другими микроэлементами (в частности, кальция с фосфором, железа с медью), а также наличием в женском молоке особых транспортных белков (лактоферрин, церулоплазмин, паратиреоид-подобный пептид), способствующих хорошему всасыванию минеральных веществ.

В женском молоке содержатся практически все водорастворимые витамины. Концентрация их во многом определяется питанием кормящей женщины и приемом поливитаминных препаратов. Единственным витамином, который целесообразно вводить дополнительно ребенку, находящемуся на естественном вскармливании, является витамин D, поскольку содержание его в молоке практически в 10 раз ниже физиологической потребности младенца. Все современные адаптированные смеси содержат необходимый набор витаминов и минеральных веществ в соответствии с физиологическими потребностями детей первых месяцев жизни, обеспечивающих оптимальное формирование и функционирование различных органов и систем ребенка. Это в первую очередь железо, медь, цинк, йод, селен.

Соотношение кальция и фосфора в смесях находится в диапазоне 1,5:1 – 2,0:1, что обеспечивает правильное развитие костной ткани и предупреждает появление рахита. Оптимальным является соотношение 2:1. Предусматривается также оптимальное соотношение калия и натрия, равное 3:1.

Начальные смеси обычно содержат от 3–5 до 8 мг железа в 1 литре. Столь невысокое его содержание в продуктах, предназначенных для вскармливания детей пер-

вого полугодия жизни, объясняется тем, что в этом возрасте гемопоэз осуществляется в основном за счет эндогенных запасов железа, полученных внутриутробно. При этом, поскольку абсорбция микроэлемента из смеси составляет около 10%, неусвоенное железо может стимулировать размножение представителей сидерофильной грамотрицательной флоры. Содержание железа в последующих смесях составляет 10–14 мг/л, что удовлетворяет ежедневную потребность в нем младенцев старше 6 мес. Для улучшения усвоения железа и его использования в процессах кроветворения очень важно наличие в продукте достаточного количества аскорбиновой кислоты (5–10 мг в 100 мл), а также оптимальное соотношение железа и цинка – 2:1 и железа и меди – 20:1, поскольку при таком балансе не происходит нарушение всасывания этих микроэлементов.

Уровень витаминов в адаптированных молочных смесях превышает таковой в женском молоке в среднем на 15–20%, т. е. их усвояемость из смесей на основе коровьего молока более низкая, чем из женского молока. Во все смеси добавлены витамины группы B, витамин E, обладающий антиоксидантной активностью, витамин A, принимающий участие в иммунных реакциях организма, а в некоторые смеси введен б-каротин. Заменители женского молока обогащены витамином D, содержание которого составляет 40–50 МЕ в 100 мл готовой смеси, в связи с чем дети, находящиеся на искусственном вскармливании, не нуждаются в его дополнительном профилактическом назначении.

Наибольшее значение для детей раннего возраста имеют представители семейств ω -3 и ω -6 жирных кислот, из которых наиболее значимыми являются а-линоленовая и линолевая кислоты. В грудном молоке соотношение ПНЖК ω -6 и ω -3 классов является оптимальным и составляет от 10:1 до 7:1

Процесс производства детских молочных смесей в настоящее время действительно достиг больших успехов. По мере введения новых компонентов в состав формул появляются новые исследования, часто имеющие противоречивые результаты. Не вызывает сомнения, что ни одна современная смесь, несмотря на максимальную адаптацию, никогда не сможет полностью соответствовать грудному молоку в функциональном плане, учитывая наличие в нем значительного количества важнейших биологически активных компонентов, воссоздать которые невозможно даже в условиях современных технологий производства продуктов детского питания. Следует отметить, что преимущества естественного вскармливания обусловлены не только сбалансированным составом основных нутриентов, но и содержанием большого количества биологически активных соединений и защитных факторов, включая гормоны, гормоноподобные вещества, простагландины, интерлейкины, факторы роста и дифференцировки тканей, имму-

ноглобулины и факторы неспецифического иммунитета (лизоцим, компоненты комплемента). Благодаря воздействию этих биологически активных веществ происходит обеспечение защиты ребенка от инфекций, аллергии; осуществляется регуляция процессов роста и дифференцировки тканей, формирование эндокринно-метаболических стереотипов. Безусловно, необходимы дальнейшие исследования по изучению эффективности и безопасности введения различных ингредиентов в состав молочных смесей, а также поиск новых возможностей адаптации формул. Однако с уверенностью в настоящий момент можно сказать, что наибольшее приближение к грудному молоку в функциональном отно-

шении имеют продукты детского питания, содержащие в оптимальном соотношении основные макро- и микронутриенты, а также имеющие в своем составе все важнейшие функциональные компоненты (нуклеотиды, ДЦПНЖК, олигосахариды, пробиотики), учитывая их наличие в составе женского молока и доказанное положительное действие на организм младенцев при включении в состав молочных смесей. Новым направлением в создании молочных смесей можно считать обогащение их состава компонентами мембран жировых глобул молока (MFGM), что максимально приближает состав смеси к грудному молоку. Это направление, безусловно, нуждается в дальнейшем изучении.



ЛИТЕРАТУРА

- Lucas A. Nutritional programming: concept, benefits and challenges. Nutritional programming: implications for infant feeding (Paediatric Nutrition Update), 2005.
- Дурмашкина А.П. Отдаленные последствия вскармливания детей неадаптированными молочными продуктами в грудном возрасте: автореф. дис. ... канд. мед. наук, 2009.
- Зиглер Экхард Э. Можно ли считать немодифицированное коровье молоко подходящей пищей для шести-, двенадцатимесячных младенцев. Материалы I Международного симпозиума по проблемам правильного питания матери и ребенка. М., 1991. 9-22.
- Конь И.Я., Сафронова А.И., Воробьева Л.Ш. и др. Оценка влияния кефира и «последующей» молочной смеси на развитие диapedезных кровотечений у детей второго полугодия жизни. *Педиатрия*, 2002, 3: 55-59.
- Малова Н.Е. Клинико-патогенетические основы дифференцированной терапии и профилактики железодефицитной анемии у детей раннего возраста. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2003, 123 с.
- Коровина Н.А., Захарова И.Н., Нетребенко О.К., Еремеева А.В. Обоснование потребления белка у детей раннего возраста, больных пиелонефритом. *Российский педиатрический журнал*, 2005, 6: 27-30.
- Нетребенко О.К. Питание и защита: новые открытия и достижения детской нутрициологии. *Nestle nutrition*, 2004, Бюллетень 17.
- Михеева И.Г. и соавт. Опиоидные пептиды экзогенного происхождения В-казоморфины и питание детей раннего возраста. *Педиатрия*, 2003, 5: 1-4.
- Питание детей первого года жизни. Часть 1. Естественное вскармливание. Под ред. В.А. Филина, Т.Г. Верещагиной. М., 2003. 80 с.
- Polonovsky M, Lespagnol A. Nouvelles acquisitions sur les composés glucidiques du lait de femme. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1933, 15: 320-349.
- Stillwell W, Wassail SR. Docosahexaenoic acid: membrane properties of a unique fatty acid. *Chem Phys Lipids*, 2003, 126(1): 1-27.
- Newburg DS, Ruiz-Palacios GM, Morrow AL. Human milk glycans protect infants against enteric pathogens. *Annu Rev Nutr.*, 2005, 25: 37-58.
- Morrow AL, Ruiz-Palacios GM et al. Human-milk glycans that inhibit pathogen binding protect breast-feeding infants against infectious diarrhea. *J Nutr.*, 2005 May, 135(5): 1304-7.
- Mountzouris KC, McCartney AL, Gibson GR. Intestinal microflora of human infants and current trends for its nutritional modulation. *Br. J. Nutr.*, 2002, 87: 405-20.
- Украинцев С.Е., Нетребенко О.К. Роль пищевых волокон и пробиотиков в обеспечении комфортного пищеварения. *Nestle News*, 2007, Бюллетень 23.
- Grönlund MM, Gueimonde M, Laitinen K et al. Maternal breast-milk and intestinal bifidobacteria guide the compositional development of the Bifidobacterium microbiota in infants at risk of allergic disease. *Clin Exp Allergy*, 2007 Dec, 37(12): 1764-72.
- Martin R, Langa S, Reviriego C et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J. Pediatr.*, 2003, 143: 754-8.
- Martin R, Olivares M et al. Probiotic potential of 3 lactobacilli strains isolated from breast milk. *J. Hum. Lact.*, 2005, 21: 8-17.
- Savino F, Palumeri E, Castagno E et al. Reduction of crying episodes owing to infantile colic: a randomized control study on the efficacy of a new infant formula. *Eur J Clin Nutr*, 2006, 60: 1304-1310.
- Boehm G, Lidestri M., Casetta P. et al. Supplementation of an oligosaccharides mixture to a bovine milk formula increases counts of fecal bifidobacteria in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2002, 86: F178-81.
- Knol J, Boehm G, Lidestri L, Negretti F, Jelinek J, Agosti M, Stahl B, Marini A, Mosca F. Increase of fecal bifidobacteria due to dietary oligosaccharides induces a reduction of clinically relevant pathogen germs in the faeces of formula-fed preterm infants. *Acta Paediatr.*, 2005, 94: suppl 449: 31-3.
- Knol J, Scholtens P, Kafka C. et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 2005, 40: 36-42.
- Mihatsch WA, Hoegel J, Pohlandt F. Prebiotic oligosaccharides reduce stool viscosity and accelerate gastrointestinal transport in preterm infants. *Acta Paediatr*, 2006, 95: 843-8.
- Moro G, Minoli I, Fanaro S et al. Dosage-related bifidogenic effect of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 2002, 34: 291-5.
- Boehm G, Jelinek J, Knol J, M'Rabet L, Stahl B, Vos P, Garssen J. Prebiotics and immune responses. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 2004, 39: suppl 3: 772-3.
- 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: 238-50.
- Bruno MJ, Koeppe RE 2nd, Andersen OS. Docosahexaenoic acid alters bilayerelastic properties. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(23): 963-43.
- Stillwell W, Wassail SR. Docosahexaenoic acid: membrane properties of a unique fatty acid. *Chem Phys Lipids*, 2003, 126(1): 1-27.
- Valentine RC, Valentine DL. Omega-3 fatty acids in cellular membranes: a unified concept. *Prog Lipid Res*, 2004, 43(5): 383-402.
- Birch EE, Garfield S, Hoffman DR et al. A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Dev. Med. Child. Neurol.*, 2000, 42: 174-181.
- Birch EE, Hoffman DR, Uauy R et al. Visual acuity and the essentiality of docosahexaenoic acid and arachidonic acid in the diet of term infants. *Pediatr. Res.*, 1998, 44: 201-209.
- Hoffman DR, Birch EE, Birch DG et al. Impact of early dietary intake and blood lipid composition of long-chain polyunsaturated fatty acids on later visual development.
- Fukushima Y, Kawata Y, Hara H, et al. Effect of a probiotic formula on intestinal immunoglobulin A production in healthy children. *Int J Food Microbiol*, 1998, 42: 39-44.
- Willatts P, Forsyth JS, Dimodugno MK et al. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acids infant formula on problem solving at 10 months of age. *Lancet*, 1998, 352: 688-691.
- Rayon J, Carver J, Wyble L et al. The fatty acids composition of maternal diet affects lung prostaglandin E2 level and survival from group B Streptococcal sepsis in neonatal rat pups. *The Journal of Nutrition*, 1997, 127, 10: 1989-92.
- Пампура А.Н., Чебуркин А.А., Погосий Н.Н. Опыт применения ПНЖК ω -3 у детей с atopическим дерматитом. *Лечащий врач*, 2000, 7: 44-45.
- Soyland E, Funk J, Rajka G, Sandberg M, Thune P, Ruistad L et al. Effect of dietary supplementation with very-long chain n-3 fatty acids in patients with psoriasis. *N Engl J Med.*, 1993, 328(25): 1812-1816.
- Birch EE, Khoury JC, Mitteresser SH et al. Impact of early nutrition on resistance to common respiratory infections and allergic illnesses in the first 3 years of life. Presented at World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Aug 20, 2008.
- Mather IH, Keenan TW. Origin and secretion of milk lipids. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 1998, 3, 3: 259-273.
- Pan XL, Izumi T. Variation of the ganglioside compositions of human milk, cow's milk and infant formulas. *Early Human Development*, 2000, 57, 1: 25-31.
- Zeisel SH, Char D, Sheard NF. Choline, phosphatidylcholine and sphingomyelin in human and bovine milk and infant formulas. *J Nutr*, 1986, 116, 1: 50-58.

Т.А. РУЖЕНЦОВА, к.м.н., А.А. ПЛОСКИРЕВА, к.м.н., Л.Н. МИЛЮТИНА, д.м.н., А.В. ГОРЕЛОВ, д.м.н., профессор
Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

У ДЕТЕЙ ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

В статье рассмотрены показания к антибактериальной терапии и особенности выбора препаратов у детей, больных острыми кишечными инфекциями. Представлены данные проведенного нами исследования об эффективности и безопасности перорального применения цефалоспоринов III поколения – цефиксима. Показана схема назначения препарата Панцеф (цефиксим) в виде суспензии для детей.

Ключевые слова:

диарея
острая кишечная инфекция
сальмонеллез
цефалоспорины
цефиксим

Острые кишечные инфекции (ОКИ) у детей стабильно остаются одной из частых проблем в практике педиатра, занимая второе место по распространенности после респираторных заболеваний. В структуре детской смертности инфекционные диареи также составляют значительную долю: около 10% от всех регистрируемых причин [1]. При несвоевременно начатом или неадекватном лечении возрастает вероятность осложнений, значительно нарушающих общее состояние ребенка, увеличивающих общую продолжительность ОКИ и повышающих риск неблагоприятных исходов. В ряде проведенных исследований была установлена возможность формирования хронической патологии у некоторых пациентов [2, 3].

В настоящее время ведущими исследователями признана необходимость использования комплексного подхода к терапии ОКИ у детей [4, 5]. Основными направлениями лечения считаются: рациональная диета, пероральная или инфузионная регидратация, этиотропная и симптоматическая терапия. В качестве этиотропной терапии применяют препараты, как непосредственно влияющие на возбудителя: антибактериальные, противовирусные, противопаразитарные средства и бактериофаги, так и косвенно воздействующие на этиологический фактор. К ним относят энтеросорбенты, формирующие барьер на пути проникновения инфекционного агента в организм, и пробиотики, обладающие антагонизмом к патогенной флоре.

Всем детям, больным ОКИ, назначается диета в соответствии с возрастом, тяжестью и проявлениями инфекции, регидратационная терапия по рекомендуемым схемам и энтеросорбент [6, 7]. Однако во многих случаях этого ком-

плекса оказывается недостаточно. В настоящее время в многочисленных исследованиях подтверждено, что антибактериальная терапия при ОКИ у детей показана при

- дизентерии, холере, иерсиниозе, брюшном тифе;
- тяжелых и среднетяжелых формах инвазивных ОКИ независимо от возраста;
- детям в возрасте до 1 года при инвазивных ОКИ независимо от степени тяжести;
- гемоколитах;
- генерализованных формах ОКИ;
- иммунодефицитных состояниях (заболеваниях крови, ВИЧ-инфекции, ОКИ на фоне лучевой, цитостатической или кортикостероидной терапии);
- органической патологии ЦНС, острых нарушениях мозгового кровообращения;
- развитии вторичных бактериальных осложнений;
- ОКИ сочетанной вирусно-бактериальной этиологии (при наличии лейкоцитоза в крови, ускоренной СОЭ, повышении уровня С-реактивного белка, повышении уровня лейкоцитов в копрофильtrate более 10 в поле зрения) [7–9].

В настоящее время ведущими исследователями признана необходимость использования комплексного подхода к терапии ОКИ у детей. Основными направлениями лечения считаются: рациональная диета, пероральная или инфузионная регидратация, этиотропная и симптоматическая терапия

Антибактериальная терапия показана также при отсутствии положительной динамики симптомов ОКИ через 2–3 дня лечения энтеросорбентами и препаратами для регидратации [10, 11].

Инвазивный тип диареи определяют по наличию примеси слизи, зелени или крови в стуле, что свидетельствует о бактериальной этиологии. Для этого типа характерно развитие местных иммунологических, аллергических реакций, дисбактериоза кишечника, с воспалитель-

ным процессом, сопровождающимся деструкцией слизистой оболочки, часто с образованием эрозий и язв, что обуславливает указанные симптомы и требует соответствующего подхода к лечению. Отличительные признаки ОКИ бактериальной этиологии, требующей в большинстве случаев антибактериальной терапии, от вирусной, представлены в *таблице 1*. Признаки секреторной диареи обуславливают необходимость решения вопроса о добавлении к базисной схеме противовирусного препарата.

Не вызывает споров, что препараты, применяющиеся в детской практике, должны быть эффективны, безопасны, легко дозировать в зависимости от веса ребенка и не вызывать дискомфорта. В абсолютном большинстве случаев начальная терапия ОКИ назначается эмпирически, поскольку нет возможности ожидать результатов лабораторного обследования, подтверждающего ту или иную этиологию. Помимо этого, даже при проведении полного подробного анализа у примерно 22% пациентов этиология остается невыясненной [12]. Поэтому назначаемый препарат должен обладать универсальностью с ожидаемым эффектом вне зависимости от результатов, согласно которым схема лечения может быть скорректирована позднее. Выбор антибиотика осуществляется с учетом чувствительности предполагаемых возбудителей на основании данных исследований по антибиотикорезистентности циркулирующих в данном регионе вариантов. При наличии показаний антибиотикотерапия должна быть начата в возможно более ранние сроки.

При выборе антибиотика учитывают его всасываемость из желудочно-кишечного тракта. Применяемые сегодня современные нитрофураны (нифуроксазид, нифурател) и аминогликозиды при пероральном приеме не абсорбируются и оказывают действие только в кишечнике. При генерализованной инфекции, развитии ослож-

нений или высоким их риске предпочтение следует отдавать препаратам, имеющим системное действие, – цефалоспорином. Альтернативные препараты – фторхинолоны – противопоказаны детям до 18 лет в связи с токсичностью.

В абсолютном большинстве случаев начальная терапия ОКИ назначается эмпирически, поскольку нет возможности ожидать результатов лабораторного обследования, подтверждающего ту или иную этиологию

Нежелательные побочные действия терапии ОКИ во многих случаях влекут за собой отмену лекарственного средства, что нередко приводит к пролонгированию сроков заболевания, утяжелению течения и развитию осложнений. Наиболее часто регистрируются аллергические реакции, раздражающее действие на слизистую оболочку желудка и нарушения микроценоза кишечника. В связи с этими негативными эффектами не рекомендуются при ОКИ препараты пенициллинового ряда.

Антибактериальная терапия должна назначаться с учетом аллергологического анамнеза пациента. Однако при лечении детей раннего возраста зачастую этот анамнез отсутствует. В таких ситуациях отдается предпочтение средствам, которые показали меньшую аллергенность по результатам проведенных исследований.

При выборе препарата необходимо учитывать возможность точной дозировки в соответствии с весом ребенка. Это требование выполнимо при применении суспензий, сиропов, капель и растворов.

В педиатрической практике всегда важно минимизировать психотравмирующий фактор. Поэтому по мере возможности назначаться должен препарат с наименьшей кратностью введения предпочтительно пероральным путем. По результатам проведенных исследований было показано, что парентеральное применение антибиотиков в большинстве случаев ОКИ не имеет преимуществ перед пероральным [13]. Внутривенное или внутримышечное введение оправданно при лечении тяжелых форм генерализованной инфекции.

Антибактериальная этиотропная терапия ОКИ проводится, как правило, 5–7-дневным курсом. При отсутствии эффекта от проводимой этиотропной терапии через 2–3 сут. от начала лечения проводится замена препарата.

Кратность назначения препарата необходимо снижать при нарушениях функции печени и/или почек. У новорожденных частоту введений уменьшают из-за физиологической незрелости этих органов.

Среди антибактериальных препаратов, применяющихся для лечения ОКИ у детей, всем рассмотренным требованиям удовлетворяет цефиксим – цефалоспорин III поколения с широким спектром действия против различных возбудителей. В проведенных исследованиях была показана его эффективность и безопасность применения при ОКИ у детей старше 6 месяцев. Опыт применения различных цефалоспоринов у пациентов млад-

Таблица 1. Дифференциальная диагностика ОКИ бактериальной и вирусной этиологии

	Бактериальная этиология	Вирусная этиология
Стул	Стул чаще с примесями слизи, зелени, крови	Стул обильный, водянистый
Дефекация	Болезненная, тенезмы, ложные позывы	Чаще безболезненная
Боли в животе	Часто сильные, схваткообразные	Умеренные или отсутствуют
Клинический анализ крови	Лейкоцитоз, нейтрофилез, сдвиг лейкоцитарной формулы влево	Лимфоцитоз
Бактериологический анализ кала	Обнаружение возбудителя	Отрицательный
Метод полимеразной цепной реакции	Обнаружение сальмонелл, шигелл, эшерихий, кампилобактера	Обнаружение ротавирусов, норовирусов, аденовирусов, астровирусов, энтеровирусов

шего возраста, в т. ч. новорожденных и недоношенных, по жизненным показателям указывает на высокую степень их безопасности и в этой возрастной группе. Оказывая системное действие при различных осложнениях, при сочетании с острой респираторной инфекцией препарат большинством пациентов хорошо переносится, редко вызывает аллергические реакции, антибиотико-ассоциированную диарею.

Оценка эффективности и безопасности применения цефиксима у детей, больных ОКИ, нами была проведена в ходе сравнительного рандомизированного проспективного открытого исследования, в которое было включено 129 пациентов в возрасте от 6 мес. до 14 лет, больных ОКИ в среднетяжелой и тяжелой формах. Во всех случаях антибактериальная терапия была назначена в соответствии с показаниями. Дети были рандомизированы на три группы. Первую группу составили пациенты, в комплексной терапии которых использовался антибактериальный препарат цефиксим в суспензии по 8 мг/кг однократно или в 2 приема. Во вторую группу вошли дети, получавшие амикацин 20–30 мг/кг/сут в 3 приема внутрь, в третью – получавшие налидиксовую кислоту 60 мг/кг/сут в 4 приема. Ни в одном случае не было отмечено никаких аллергических реакций, индивидуальной непереносимости, требовавших прекращения терапии.

Исследование проводилось на базе ГУЗ «Детская инфекционная больница №5 г. Москвы» (главный врач Власов Е.В.) с сентября 2010 г. по июль 2011 г.

Сравниваемые группы были сопоставимы по основным характеристикам: полу, возрасту, тяжести заболевания, отягощенности преморбидного фона, проводимой базисной терапии. Возрастная структура в группах представлена в таблице 2. Тяжелые формы ОКИ в первой группе составили 45%, во второй группе – 38,5%, в третьей – 40%.

Таблица 2. Возрастная структура пациентов в сравниваемых группах

Возраст пациентов	Дети, получавшие цефиксим (Группа 1)		Дети, получавшие амикацин (Группа 2)		Дети, получавшие налидиксовую кислоту (Группа 3)	
	Авс.	%	Авс.	%	Авс.	%
До 1 года	34	52,3	19	48,7	12	48,0
От 1 года до 3 лет	18	27,7	15	38,5	7	28,0
Старше 3 лет	13	20,0	5	12,8	6	24,0

Все дети находились под наблюдением в условиях стационара, получали общепринятую терапию: питание в соответствии с возрастом и симптомами заболевания, регидратационную терапию, энтеросорбенты и симптоматические средства.

Всем больным проводили ежедневное клиническое наблюдение, клинические и биохимические анализы

крови и мочи при поступлении и в динамике, определение показателей кислотно-щелочного состояния (КЩС), а также этиологическую диагностику с помощью иммуноферментных и молекулярно-генетических методов.

Среди расшифрованных ОКИ наиболее часто выявляли сальмонеллез *S. enteritidis*.

Среди антибактериальных препаратов, применяющихся для лечения ОКИ у детей, всем рассмотренным требованиям удовлетворяет цефиксим – цефалоспорины III поколения с широким спектром действия против различных возбудителей

Статистическая обработка данных проводилась с использованием технических средств на основе лицензионных программ Microsoft Excel. Определяли Z-критерий и критерий χ^2 . Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Анализ основных клинических проявлений ОКИ в сравниваемых группах не выявил достоверных отличий по длительности основного клинического симптома – диареи, продолжительность которой у всех пациентов составила от 2 до 4 сут. от момента начала антибактериальной терапии. Не было получено различий и по длительности сохранения лихорадочного синдрома, изменений (сухости) кожных покровов и слизистых оболочек, а также тургора тканей.

Препарат Панцеф (цефиксим) – антибиотик, относящийся к цефалоспорины III поколения, выпускается в виде таблеток по 400 мг для взрослых и детей старше 12 лет с массой тела более 50 кг или гранул для приготовления суспензии 100 мг/5 мл для детей в возрасте от 6 мес. до 12 лет с массой тела менее 50 кг. Механизм действия обусловлен угнетением синтеза клеточной мембраны возбудителя. Как в лабораторных исследованиях, так и в условиях клинической практики цефиксим активен в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий: *Salmonella spp.*, *Shigellae spp.*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter spp.*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и др.

Всасывание препарата после приема внутрь происходит вне зависимости от употребления пищи. Максимальные концентрации в плазме крови достигаются через 2–6 ч. Высокие концентрации цефиксима длительно сохраняются в крови, желчи, моче. Продолжительный период полувыведения дает возможность применять этот антибиотик 1 или 2 раза в сутки. Препарат выводится преимущественно почками в неизменном виде.

Гранулы разводят кипяченой или питьевой водой непосредственно перед первым применением. Готовая суспензия имеет приятный вкус и консистенцию за счет добавленных сахарозы и ксантановой камеди, а также апельсиновый запах, что значительно облегчает прием назначенного препарата детьми. Для удобства дозирова-

ния используют мерный колпачок, который следует хорошо ополаскивать водой после каждого употребления. Панцеф назначают по 8 мг/кг/сут в 1 или 2 приема. Максимальная доза для детей до 12 лет составляет 400 мг/сут. Рекомендуемые дозы в зависимости от веса ребенка представлены в *таблице 3*.

Таблица 3. Рекомендуемые дозы Панцефа в зависимости от веса ребенка

Вес ребенка, кг	Доза в сутки, мл	Доза в сутки, мг
До 6,0	2,5	50
6,0–12,5	5,0	100
12,5–25,0	10,0	200
25,0–37,5	15,0	300
37,5–50,0	15,0–20,0	300–400

Таким образом, при ОКИ у детей нередко имеются показания для назначения антибиотиков. Пероральные формы цефалоспоринов III поколения можно считать удобной, эффективной и безопасной альтернативой другим антибактериальным препаратам.



ЛИТЕРАТУРА

1. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения. 2012. 90: 635.
2. Горелов А.В., Григорович М.А. Острые кишечные инфекции у детей: отдаленные исходы, факторы их определяющие. Оптимизация путей реабилитации. Киров: Веси, 2012. 206 с.
3. Руженцова Т.А., Милутина Л.Н. Сердечно-сосудистые нарушения у детей при сальмонеллезах. *Инфекционные болезни*. 2014 12(3): 35–39.
4. Горелов А.В., Феклисова Л.В., Плоскирева А.А. и др. Новые возможности в терапии острых кишечных инфекций у детей. *Инфекционные болезни*. 2012. 10(1): 42–49.
5. ESPGHAN Report. *J. Pediatric Gastroenter. Nutr.* 2008. 46 (S.2): 81–122.
6. Захарова И.Н., Есипов А.В., Дорошина Е.А., Ловердо Р.Г., Дмитриева Ю.А. Тактика педиатра при лечении острых гастроэнтеритов у детей: что нового? *Вопросы современной педиатрии*. 2013. 12(4): 120–125.
7. Горелов А.В., Плоскирева А.А., Руженцова Т.А. Острые кишечные инфекции в таблицах и схемах: сборник. М.: Архив внутренней медицины, 2014. 37 с.
8. Бехтерева М.К., Волохова О.А., Вахнина А.В. Антибактериальная терапия инфекционных диарей у детей. *Лечащий врач*. 2013. 8: 31.
9. Каджаева Э.Н., Усенко Д.В., Горелов А.В., Ардатская М.Д. Современные нитрофураны в лечении кишечных инфекций у детей. *Фарматека*. 2007. 13: 79–82.
10. Новокшенов А.А., Соколова Н.В., Тихонова О.Н., Ларина Т.С. Рациональная этиотропная терапия ОКИ бактериальной и вирусной этиологии у детей на современном этапе. *Доктор РУ*. 2007. 2: 5–12.
11. Новокшенов А.А., Тихонова О.Н., Соколова Н.В. Сравнительная эффективность этиотропной терапии острых кишечных инфекций у детей 5-нитрофуранами. *Детские инфекции*. 2005. 4(1): 49–53.
12. Дорошина Е.А. Клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии норовирусной инфекции у детей: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2010. 23 с.
13. Горелов А.В., Милутина Л.Н., Усенко Д.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей. Пособие для врачей. М., 2005. 106 с.

ПАНЦЕФ®

цефиксим



для детей и взрослых

- Цефалоспорин третьего поколения
- Применяется у детей с 6 месяцев
- Возможность применения при беременности
- Пероральный прием 1 раз в сутки



реклама

РУ № ЛСР – 009444/09
РУ № ЛСР – 001308/09

**Высокая
антибактериальная
активность**

АЛКАЛОИД
Республика Македония

ООО «АЛКАЛОИД-РУС»
119048 Россия г. Москва,
ул. Усачева, д. 33, стр. 2,
тел.: +7 (495) 502-92-97

Е.В. КАННЕР¹, к.м.н., М.Л. МАКСИМОВ², д.м.н., Е.А. ГОРЕЛОВА¹, В.А. ПЕТРОВ³, д.м.н., профессор

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

² Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

³ Клиническая больница №8 Федерального медико-биологического агентства России, Обнинск

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ

ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

В статье представлены особенности применения антимикробных препаратов в клинической практике врача-педиатра, изложены наиболее частые последствия использования антибиотиков. Включение в схемы антибиотикорезистентных метаболитов позволяет улучшить качество лечения больных, уменьшить нежелательные лекарственные реакции, снизить общие расходы при рациональном использовании ресурсов, необходимых для адекватного оказания медицинской помощи детям. Клиническая и микробиологическая эффективность данной группы препаратов, а также благоприятный профиль безопасности доказаны в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях.

Ключевые слова:

дети

острые респираторные инфекции

антибактериальная терапия

короткоцепочечные жирные кислоты

метаболический пробиотик

эффективность

безопасность.

В летописи истории мировой медицины особая страница отведена одному из величайших открытий XX в., обеспечившему сохранение жизни миллионам больных, – получению антибактериальных препаратов. Современная медицина немыслима без антибактериальной терапии. Значение эры антибиотиков можно показать на конкретном примере, особенно понятном врачам-педиатрам: летальность от пневмонии детей до 3 лет до применения антибиотиков составляла 30%, детей старше 3 лет – 15%, летальность от крупозной пневмонии – 84,5%. Антибиотики остаются одним из самых применяемых в педиатрии классов лекарственных средств, имеющих огромный терапевтический потенциал [1].

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются основной причиной применения фармакологических препаратов у детей. Последние годы характеризуются расширением номенклатуры фармацевтической продукции и обилием рекламы лекарственных средств. Но несмотря на появление современных справочных руководств, наличие современных рекомендаций, проводимые исследования свидетельствуют о том, что тактика лечения ОРИ не всегда оптимальна [2, 3]. Наиболее важной частью фармакотерапии данной патологии явля-

ется решение вопроса о применении антибактериальных препаратов [4]. Учитывая, что преобладающее большинство острых респираторных инфекций (ОРИ) (85–90%) имеют вирусную этиологию, то назначение антибактериальных препаратов оправданно лишь в редких случаях: если имеются неопровержимые данные, подтверждающие наличие бактериального воспаления, либо вероятность последнего высока по данным клинического осмотра и лабораторного исследования [5, 6]. Назначение антибактериальных препаратов при вирусных ОРИ (ОРВИ) – явление распространенное, в частности, в Москве антибиотики назначают в 25% случаев ОРВИ, в ряде городов России эта цифра достигает 50–70% [7, 8]. По опубликованным данным мировой литературы, подобная тенденция характерна и для других стран. Так, в Канаде антибактериальные препараты назначали 49% детей дошкольного возраста с инфекциями верхних дыхательных путей, в 32% – при острых серозных отитах, 44% при ларингите и трахеите и в 24% при гриппе. Исследование, проведенное в Новой Зеландии, выявило, что 78% больных ОРИ получали антибактериальные препараты. В Испании было оценено 6 249 случаев обращения пациентов по поводу ОРИ, возникших амбулаторно, в 11 испанских больницах. Антибиотики назначались у 58,7% пациентов с острыми респираторными инфекциями. Процент нецелесообразного назначения антибиотиков (бронхиолит – 11,5%, бронхит – 31,5%, фаринготонзиллит – 54,8%, неустановленные ОРИ – 34,7%, пневмония – 13,9%, отит – 25,6%, синусит – 22,2%) свидетельствует о чрезмерном назначении антибиотиков при ОРИ, которые в большинстве случаев имеют вирусную этиологию [6]. В развивающихся странах антибактериальные препараты при заболеваниях ОРИ применяются также широко, хотя этот процесс сдерживается более низкой их доступностью.

Перед педиатрами стоит задача сделать антибактериальное лечение детей целенаправленным, менее травмирующим и более безопасным в отношении нежелательных эффектов [9].

В настоящее время большинство авторов полагают, что можно говорить не только о нежелательных реакциях и побочных эффектах, но и о глобальных тенденциях антибиотикотерапии. Так, наряду с очевидными успехами антибиотикотерапии, появились многочисленные сообщения о развитии антибиотикорезистентности, лекарственной аллергии, токсических осложнениях, суперинфекции, нарушениях микробиологии человеческого организма [10]. В связи с этим в научной литературе последних лет появилась концепция способности антибиотика оказывать сопутствующий ущерб (*collateral damage*). Согласно современным представлениям, *collateral damage* – термин, используемый для описания экологически нежелательных эффектов антимикробной терапии. Например: селекция лекарственно-устойчивых микроорганизмов, колонизация условно-патогенной микробной флоры и развитие инфекции, вызванной множественно-устойчивыми бактериями. Бурное развитие исследований по изучению антибиотикорезистентности бактерий дает основание утверждать, что в ближайшие 20 лет клиницисты лишатся последних эффективных антибактериальных препаратов. По данным Европейского центра по профилактике и контролю заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control), ежегодно в Евросоюзе по вине устойчивых к антибиотикам бактерий гибнет около 25 тыс. человек [11, 12]. М. Valvano и соавт. из Западного университета (Western University), Канада, установили, что, как только количество антибиотикорезистентных бактерий в микробной популяции возрастает, они начинают синтезировать и выпускать в окружающую среду небольшие молекулы, которые поглощаются теми бактериями, которые еще не успели выработать устойчивость к препарату. Такое химическое явление было обнаружено среди *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cepacia* (возбудителя тяжелых инфекционных заболеваний у больных муковисцидозом). Кроме того, было доказано, что быстрее других выработавшие резистентность бактерии начинают синтезировать белок, который связывается с антибиотиком и блокирует его действие. В результате концентрация антибиотика в органе-мишени быстро снижается [11, 12].

Что касается другой составной части *collateral damage*, то анализ современных научных исследований убедительно показывает высокую степень изменений состава слизи и кишечной микрофлоры в результате приема антибиотиков. Установлено, что в кишечнике на фоне антибиотикотерапии вырабатывается меньше слизи, наблюдается деструктуризация муцинов, меняется состав микробиоты, повышается проницаемость кишечной стенки и возникает патологическая транслокация токсинов и кишечных микроорганизмов в открытый кровоток и лимфу. Знание этого фактора риска очень важно для врача первичного звена, постоянно работающего с пациентом, потому что его роль в профилактике таких нарушений микрофлоры переоценить невозможно.

В ряде работ указывается, что, помимо антибиотикотерапии, существенные изменения биоценоза происходят в результате воспалительных заболеваний тонкой и толстой кишки как инфекционной, так и неинфекционной природы [12–15]. Большинство антибиотиков могут стать причиной кишечного дисбактериоза, хотя их действия различаются. В частности, цефалоспорины угнетают рост *Escherichia coli*, лакто- и бифидобактерий, способствуют росту численности энтерококков, клебсиелл, протеев, синегнойной палочки, стафилококков, *C. difficile* и энтеротоксин-продуцирующих *C. perfringens*. Аmpiциллин в значительной степени подавляет рост как аэробной, так и анаэробной микрофлоры, тогда как амоксициллин, лишь минимально подавляя активность большинства нормальных кишечных микроорганизмов, способствует некоторому увеличению популяции представителей рода *Enterobacteriaceae*. Аналогично на микробиоценоз кишечника влияет комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты. Макролиды умеренно угнетают рост симбионтной микрофлоры и способствуют росту клебсиелл, протеев, псевдомонад и *C. difficile*. Фторхинолоны в значительной степени угнетают рост микроорганизмов ряда *Enterobacteriaceae*, в меньшей степени энтерококков и анаэробных микроорганизмов, не способствуя при этом росту грибов и *C. difficile* [16]. *C. difficile*, будучи анаэробом и обладая природной устойчивостью к большинству антимикробных препаратов, при нарушении баланса микрофлоры желудочно-кишечного тракта из-за приема антибиотиков вызывает различную по степени тяжести диарею, от легкой до жизнеугрожающей. К сожалению, национальные данные, касающиеся эпидемиологии данного возбудителя, отсутствуют, хотя зарубежные источники относят антибиотико-ассоциированную диарею к группе наиболее частых осложнений антибактериальной терапии у госпитализированных больных [17].

Бурное развитие исследований по изучению антибиотикорезистентности бактерий дает основание утверждать, что в ближайшие 20 лет клиницисты лишатся последних эффективных антибактериальных препаратов

В соответствии с принятыми международными рекомендациями, всем больным, получающим антибиотики, должны назначаться антибиотикорезистентные пробиотики, т. к. любой из пациентов (независимо от возраста, пола, наличия или отсутствия других факторов риска) подвергается *collateral damage*.

Пробиотики – живые микроорганизмы (молочнокислые бактерии, чаще бифидо- или лактобактерии, иногда дрожжи), относятся к нормальным обитателям кишечника здорового человека. Препараты-пробиотики, изготовленные на основе этих микроорганизмов, широко используются в качестве биологически активных добавок к пище в йогуртах и других молочных продуктах. Микроорганизмы, входящие в состав пробиотиков, не патогенны, не токсичны, содержатся в достаточном

количестве, сохраняют жизнеспособность при прохождении через ЖКТ и при хранении [18, 19]. Пробиотики не являются лекарственными препаратами и рассматриваются как средства, полезно влияющие на состояние здоровья людей. Однако наиболее перспективными на сегодняшний день являются метаболитные пробиотики или метабиотики – биологически активные бактериальные метаболиты. Метаболиты, продуцируемые разными видами микроорганизмов, оказывают стимулирующее действие на бактерии нормофлоры, проявляют противомикробное, иммуномодулирующее и ряд других действий (табл. 1).

Последние исследования на животных подтверждают, что пробиотические эффекты могут вызывать не только живые бактерии, но и инактивированные, а также изолированная бактериальная ДНК соответствующих штаммов [20–22]. Данный факт позволяет рассматривать метабиотики как отдельный класс пробиотиков с эффективностью, сопоставимой с действием пробиотических лекарственных средств на основе живых микроорганизмов [23].

Одним из ярких представителей этой группы препаратов является Хилак® форте – известный представитель пробиотиков метаболитного типа, содержащий оптимизированный набор продуктов метаболической активности штаммов лактобацилл (*Lactobacillus acidophilus* DSM 4149, *Lactobacillus helveticus* DSM 4183) и нормальных микроорганизмов кишечника (*Escherichia coli* DSM 4087, *Streptococcus faecalis* DSM 4086). Дополнительно в состав препарата входят биосинтетическая молочная, фосфорная и лимонная кислоты, сорбат калия, сбалансированный комплекс буферных солей (кислый фосфорнокислый натрий и калий), лактоза и ряд аминокислот. Хилак форте – это капли для приема внутрь по 30 или 100 мл во флаконах. Одна капля препарата по активности действия соответствует биосинтетическим веществам 10^{10} бактерий. Поддержанию низких значений pH способствует не только биосинтетическая молочная кислота, но и буферные соли, восстанавливающие pH среды до необходимых значений [24]. Отличительными особенностями данной категории препаратов являются отсутствие в их составе

Таблица 1. Эффекты, оказываемые метаболитными пробиотиками (метабиотиками)

Исследуемый объект	Эффект
Супернатант <i>Staphylococcus warneri</i> IEGM KL91	Бактерицидная активность в отношении <i>Staphylococcus epidermidis</i> Потенцирование действия антибиотиков на клетки <i>Staphylococcus epidermidis</i>
Супернатант <i>Bacillus subtilis</i>	Иммуномодулирующая активность Антагонистическая активность в отношении ряда патогенных и условно-патогенных микроорганизмов Ингибирующие воздействия на лакто- и бифидобактерии Подавление развития <i>Candida albicans</i> и стафилококков Стабилизирующие влияния на микрофлору ЖКТ у животных
Супернатант <i>Enterococcus faecium</i> L3	Антагонистическая активность в отношении <i>Streptococcus agalactiae</i> . При сравнении антибактериальной активности супернатанта и пептидного экстракта установлено, что последний в меньшей степени ингибировал индикаторные культуры, что объясняется присутствием в надосадочной жидкости дополнительных антимикробных факторов (молочной кислоты), а также частичной деградацией бактериоцинов в процессе экстракции и очистки
Гидролизаты <i>Lactobacillus acidophilus</i>	Иммуномодулирующая активность. Основное действие препарата на основе гидролизатов лактобактерий оказывает глюкозаминилмурамилдипептид – структурный фрагмент пептидогликанов бактериальной стенки, являющийся агонистом образующих рецепторов патогенных бактерий. Его применение приводит к активации врожденной и адаптивной иммунной системы
Низкомолекулярная фракция экзометаболитов культуральной жидкости <i>Escherichia coli</i> M-17	Пробиотическая активность. При добавлении к чистым культурам (<i>Escherichia coli</i> M-17, <i>Escherichia coli</i> K-12, <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>Serratia marcescens</i> и <i>Bifidobacterium adolescentis</i> MC-42) наиболее выражено стимулирует рост <i>Escherichia coli</i> M-17, а для <i>Bifidobacterium adolescentis</i> действует в большем диапазоне концентраций. При внесении фракции экзометаболитов <i>Escherichia coli</i> M-17 в смешанные культуры приводит к увеличению процентного содержания клеток <i>Escherichia coli</i> M-17 и подавлению роста микроорганизмов-конкурентов. Антагонистическая активность в отношении <i>Salmonella enteritidis</i>
Аутоstimулятор роста <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgaricus</i> , полученный ультрафильтрацией	Влияние на рост и антагонистическую активность <i>Lactobacillus acidophilus</i> и <i>Lactobacillus delbrueckii</i> . Показано, что аутоstimулятор роста в большей степени оказывает стимулирующую активность, чем препарат фруктоолигосахаридов (исключение составляет <i>Lactobacillus delbrueckii</i> , который не является симбиотным для человека). Установлено, что «Актофлор» уменьшает, а фруктоолигосахариды увеличивают размеры клеток. Авторы предполагают, что экзометаболиты стимулируют процесс деления клеток лактобактерий. Преимуществом более мелких клеток является их более высокая метаболическая активность за счет интенсификации транспортных процессов, устойчивости к стрессовым воздействиям
Ультрафильтрат культуральной жидкости лактобактерий штамма <i>Lactobacillus plantarum</i> 8P-A3	Пробиотическая активность в отношении <i>Lactobacillus plantarum</i> 8P-A3 и <i>Lactobacillus acidophilus</i> K3Ш24. Антибактериальная активность в отношении коллекционных штаммов микроорганизмов (<i>Lactobacillus acidophilus</i> K3Ш24, <i>Escherichia coli</i> M-17, <i>Candida albicans</i> ATCC 885-653, <i>Bacillus cereus</i> 8035, <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 65-38-P, <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027) и культур, выделенных из клинического материала (биотоп – гинекологический тракт): <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Klebsiella</i> . Повышение чувствительности условно-патогенных микроорганизмов к антибиотикам (ампициллин, гентамицин). Иммуномодулирующее действие при пероральном применении

живых культур микроорганизмов и присутствие продуктов обмена веществ представителей нормальной микрофлоры человека с разными типами метаболизма – сахаролитическим (*Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*) и протеолитическим (*Escherichia*, *Bacteroides*, *Proteus*, *Clostridium*). В связи с этим применение препарата Хилак форте показано для профилактики нарушений микрофлоры под воздействием антибиотиков.

В норме под влиянием анаэробной индигенной микрофлоры кишечника в процессе ферментации углеводов и различных нутриентов образуется целый ряд низкомолекулярных метаболитов – короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), выполняющих в организме ряд важных функций, включая стимуляцию жизнедеятельности нормальной симбиотной микрофлоры. К КЖК (фракции C_2 – C_6) с изомерами относят уксусную (C_2), пропионовую (C_3), изомасляную (изо C_4), масляную (C_4), изовалериановую (изо C_5), валериановую (C_5), изокапроновую (изо C_6) и капроновую (C_6) кислоты. КЖК, образующиеся ежедневно в ободочной кишке (в количестве 300 мМ), преимущественно всасываются, их выделение с фекалиями невелико. КЖК быстро всасываются, обеспечивая до 5% общих энергетических потребностей и увеличивая всасывание соли и воды. КЖК являются главным источником энергии для слизистой толстой кишки, стимулирующим пролиферацию клеток слизистой, образование слизи и кровотока в слизистой. Будучи главным источником дыхательного субстрата для клеток слизистой кишечника, они также являются главным источником ацетил-коэнзима А, необходимого для синтеза липидов и сборки клеточных мембран, т. е. для поддержания целостности слизистых клеток (табл. 2).

При развитии патологических состояний, ассоциированных с дефицитом основных представителей нормофлоры (*Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia*, *Enterococcus*), происходит либо полная элиминация этих соединений, либо снижается их функциональный уровень. Более того, нарастание при дисбактериозах кишечника количества условно-патогенных микроорганизмов обычно сопровождается возрастанием уровня токсических биологически активных веществ, нарушающих метаболические, иммунные и другие адаптационные возможности организма с вероятными негативными последствиями.

В нескольких исследованиях было показано, что бутират стимулирует пролиферацию крипт в образцах слизистой слепой кишки здоровых людей. Механизм, с помощью которого КЖК влияют на клеточную пролиферацию, не известен. Одним из возможных факторов может быть их влияние на кровоток в слизистой.

Ацетат проходит через печень и может снова возвращаться в периферическую кровь. Было показано, что в сегментах толстой кишки аутоперфузированных собак ацетат повышает кровообращение в кишке и поглощение кислорода.

КЖК способствуют росту и дифференцированию кишечных клеток, что может способствовать защите слизистой кишечника от развития проницаемости и поддержанию функции абсорбции. КЖК способны защищать целостность кишечника посредством стимулирова-

Таблица 2. Роль короткоцепочечных жирных кислот (КЖК)

Короткоцепочечные жирные кислоты
• Главный источник энергии для слизистой кишечника • Стимуляция всасывания хлорида натрия и воды • Стимуляция пролиферации и дифференциации клеток слизистой • Стимуляция кровотока в слизистой • Стимуляция образования слизи • Снижение pH в толстой кишке • Поддержание целостности слизистой

ния обновления клеток слизистой кишечника и кровотока в слизистой кишечника [25]. Метаболиты кишечной микрофлоры, в частности короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), являются биохимическими маркерами нарушений микроэкологии кишечника. Их определение позволяет проводить скрининговую оценку состояния и деятельности микрофлоры в случае назначения антибактериальных препаратов, а также лечебную коррекцию на фоне применения пробиотиков и других биологических препаратов [26].

Основные механизмы лечебного действия Хилак форте опосредуются широким спектром разнообразных взаимосвязанных эффектов, включающих нормализацию процессов электролитного обмена и окислительного фосфорилирования, синтеза витаминов группы В и К, восстановление нарушенных иммунологических реакций.

Существует ряд отечественных и зарубежных работ, посвященных практическому использованию препарата Хилак форте.

В исследовании А.А. Авакова и соавт. (2004) было показано протективное действие данного препарата на микрофлору кишечника при его применении совместно с антибиотиками (с первого дня лечения) и его способность защищать слизистую оболочку толстой кишки от токсического действия антибиотиков [26, 27]. Хилак форте оказывает одновременно saniрующее действие и стимулирует регенерацию физиологической флоры. Молочная кислота создает неблагоприятные для патогенных микроорганизмов условия. Продукты метаболизма нормальной микрофлоры, входящие в состав препарата Хилак форте, являются субстратом для роста и размножения полезных микроорганизмов и стимулируют регенерацию всего спектра физиологической флоры.

Применение Хилак форте в сочетании с антибиотиками приводило к более быстрому исчезновению симптомов интоксикации, кишечной диспепсии, нормализации стула, чем у пациентов, принимавших бифидумбактерин и лактобактерин. Существенные изменения на фоне применения данного метаболитного пробиотика определялись и при морфологическом исследовании у этих пациентов: уменьшение выраженности процессов воспаления, увеличение толщины слизистой оболочки толстой кишки, высоты эпителия и глубины крипт. Было выявлено значительное возрастание частоты митозов в эпителии крипт, что свидетельствовало о том, что Хилак форте активизирует процесс репарации слизистой. Препарат назначают по 15–30 капель 3 р/сут внутрь до или во время еды до

улучшения состояния (2–4 нед.), затем первоначальную дозу уменьшают наполовину. Хилак форте можно применять и при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке как на фоне антибактериальной терапии, так и после нее.

В последние годы получены объективные данные об эффективности использования данной группы препаратов в профилактике и лечении ОРИ. Так, в исследовании de Vrese M. при использовании комплекса пробиотических бактерий (*Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B. bifidum* MF 20/5) наблюдали существенное снижение выраженности основных симптомов ОРЗ, средней продолжительности заболевания, а также длительность лихорадочной реакции [28]. Ведущим механизмом полученных эффектов явилась биоценоз-опосредованная активация клеточного иммунитета – повышение уровня цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) и Т-хелперов (CD4+). В ходе другого исследования прием мультипробиотического комплекса (*Lactobacillus GG*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium*) сопровождался снижением числа потенциально патогенных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* и бета-гемолитический стрептококк группы А) на слизистых оболочках верхних дыхательных путей [29, 30]. Учитывая тот факт, что в этих

исследованиях пробиотические микроорганизмы не обнаруживали в микрофлоре полости носа после их приема, полагают, что этот феномен обусловлен не конкурентным или бактерицидным действием пробиотиков, а повышением иммунного ответа организма.

Становится очевидным, что терапевтическая эффективность метабиотиков не ограничивается только коррекцией микробиологических нарушений в отдельно взятом биотопе, а посредством активации системы иммунологического гомеостаза способна повысить эффективность лечения различных заболеваний, в том числе ОРИ. Включение метабиотика Хилак форте в комплексную терапию осложненных форм острых респираторных инфекций у детей приводит к сокращению длительности основных клинических симптомов, осложнений, уменьшает выраженность дисбиотических нарушений, повышая уровень облигатной микрофлоры кишечника, обеспечивает профилактику антибиотико-ассоциированных диарей.

Учитывая успешную фармакологическую роль Хилак форте в комплексном лечении острых и хронических заболеваний у детей с использованием антибактериальных препаратов, данный метабиотик может быть рекомендован как препарат выбора для применения в широкой медицинской практике.



ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдова В.М. Основные принципы и показания к антибиотикотерапии при лечении болезней органов дыхания у детей. *Практическая медицина*. 40, 2010: 40–48.
2. Педиатрия: Национальное руководство: в 2 т. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 2. 1024 с. (Серия «Национальные руководства»).
3. Практическая пульмонология детского возраста. Справочник под редакцией В.К. Таточенко, М., 2008.
4. Карпов В.В., Сафроненко Л.А. Динамика характера антибактериальной терапии при респираторной патологии у детей за 10 лет. Сборник материалов Научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии». Москва, 17–18 октября 2007. С. 71–72.
5. Карпов В.В., Лукашевич М.Г., Сафроненко Л.А., Суразакова Т.Н. Протоколы диагностики и лечения острых заболеваний органов дыхания у детей. Сборник материалов Научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии». Москва, 17–18 октября 2007. С. 70–71.
6. Пикуза О.И., Марсумова Д.Р., Зиганшина Л.Е. Современные проблемы фармакотерапии острых инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2002. 6: 6–9.
7. Лихорадочные синдромы у детей. Рекомендации по лечению. Под ред. А.А. Баранова, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе. 2011. 212 с.
8. Chalumeau M., Salannave B., Assathiany R. et al. Connaissance et application par des pediatres de ville de la conference de consensus sur les rhinopharyngites aiguës de l'enfant. *Arch. Pediatr.* 2000. 7(5): 481–488.
9. Харламова Ф.С. Обоснование коротких курсов антибактериальной терапии. *Consilium medicum, Педиатрия*. 2010. 1: 123–28.
10. McFarland LV. Diarrhea acquired in the hospital. *Gastroenterol Clin North Am.* 1993. 22: 563–77.
11. Valvano M et al. Chemical communication of antibiotic resistance by a highly resistant subpopulation of bacterial cells. *PLoS ONE*, 03.07.2013, doi: 10.1371/journal.pone.0068874.
12. Урсова Н.И. Актуальные и нерешенные проблемы пробиотикотерапии. *Лечащий врач*. 2013. 8: 60–65.
13. Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy*. 2007. 62: 1223–1236.
14. Shreiner A, Huffnagle GB, Noverr MC. The Microflora Hypothesis of allergic disease. *Adv Exp Med Biol*. 2008. 635: 113–134.
15. Timmerman HM, Koning CIM, Mulder L, Rombouts FM, Beynen AC. Monostrain, multistain and multispecies probiotics. A comparison of functionality and efficacy. *Int J Food Microbiol*. 2004. 96: 219–233.
16. Бельмер С.В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника. *РМЖ*. 2004. 12. 3.
17. Johnson S, Gerding DN. C. difficile-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1998. 26: 1027–36.
18. Каширская Н.Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции кишечной микрофлоры. *РМЖ*. 2000. 8(13–14): 572–5.
19. Коршунов В.М., Володин В.В., Ефимов Б.А. Дисбактериозы кишечника. *Детская больница*. 2000. 1: 66–74.
20. Bernardeau M, Vernoux JP, Gueguen M. Safety and efficacy of probiotic lactobacilli in promoting growth in post-weaning Swiss mice. *Int J Food Microbiol*. 2002. 77: 19–27.
21. Rachmilewitz D, Karmeli F, Takabayashi K et al. Immunostimulatory DNA ameliorates experimental and spontaneous murine colitis. *Gastroenterology*. 2002. 122: 1428–1441.
22. Jijon H, Backer J, Diaz H et al. DNA from probiotic bacteria modulates murine and human epithelial and immune function. *Gastroenterology*. 2004. 126: 1358–1373.
23. Горелов А.В., Плоскирева А.А. Место метаболитных пробиотиков в практике клинициста. *РМЖ: Педиатрия*, 2014, 3: 232–237.
24. Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериозы кишечника у взрослых. М., 2003. 206 с.
25. LeLeiko NS, Walsh MJ. The role of glutamine, short-chain fatty acids, and nucleotides in intestinal adaptation to gastrointestinal disease. *Pediatr Clin North Am*. 1996. 43: 451–69.
26. Топчий Н.В. Хилак форте – надежный помощник общепрактикующего врача. *РМЖ: Гастроэнтерология*, 2013, 20: 1023–1030.
27. Аваков А.А., Гаврилов А.Ф., Щербаков И.Т., Соловьева А.И. Протективное действие препарата Хилак форте на микрофлору кишечника при его применении совместно с антибиотиками. *Новые лекарственные препараты*. 2004. 1: 3–10.
28. de Vrese M, Winkler P, Rautenberg P et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B. bifidum* MF 20/5 on common cold episodes: a double blind, randomized, controlled trial. *Clin Nutr*. 2005. 24(4): 479–80.
29. Gluck U, Gebbers JO. Ingested probiotics reduce nasal colonization with pathogenic bacteria (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, and *P-hemolytic streptococci*). *Am J Clin Nutr*. 2003. 77: 517–20.
30. Плоскирева А.А., Усенко Д.В., Горелов А.В. Адаптационные свойства метаболитного пребиотика Хилак-форте. *Инфекционные болезни*, 2010, 8, 1: 21–26.

КЛУБ ЭКСПЕРТОВ ESPGHAN

Мы начинаем постоянную рубрику нашего журнала «Клуб экспертов ESPGHAN». Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) представляет собой некоммерческую организацию, основными задачами которой являются:

- **повышение и распространение знаний в области детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии,**
- **активация исследовательской деятельности в данных областях медицины.**

Общество было основано в 1968 г. небольшой группой педиатров, объединенных общим интересом к исследованию проблемы целиакии. Изначально общество называлось ESPGHAN (Европейское общество детских гастроэнтерологов и нутрициологов), а в 1995 г. после присоединения группы гепатологов получила свое настоящее название ESPGHAN.

В составе общества выделены комитеты – гастроэнтерологии, нутрициологии, гепатологии, смежных специальностей. Основой деятельности комитетов, а также рабочих групп, сформированных с участием ведущих экспертов, является разработка нормативных документов и руководств с целью стандартизации тактики ведения детей в Европе и обеспечения врачей современными рекомендациями по терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта. Возглавляет общество с 2013 г. профессор Bertold Koletzko (Германия).

В соответствии с уставом, общество ESPGHAN включает 5 видов членства:

■ Полные члены ESPGHAN

Практикующие врачи или исследователи, имеющие полное право голоса при вынесении основных решений общества.

■ Почетные члены ESPGHAN

Полные члены ESPGHAN в прошлом, вышедшие на пенсию.

■ Trainee members (стажеры)

Практикующие молодые врачи или исследователи, принятые в общество на правах стажеров сроком до 5 лет без права голоса на ежегодных конференциях с возможностью последующего получения полного членства.

■ Специалисты смежных специальностей

Специалисты смежных с гастроэнтерологией, гепатологией и нутрициологией специальностей.

■ Члены-корреспонденты

Члены FISPGHAN (Федерации международных обществ детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов).

Для вступления в общество кандидат должен являться практикующим врачом, имеющим активный интерес в области детской гастроэнтерологии, гепатологии и клинического питания. Перечень документов, необходимых к предоставлению в секретариат общества не позднее 1 февраля до ежегодного конгресса, включает гарантийное письмо, написанное в поддержку кандидата действующим членом ESPGHAN, резюме и список публикаций.

Кандидаты, претендующие на статус полного члена, должны представить презентацию результатов собственного исследования (в форме постерного или устного доклада) на ежегодной конференции ESPGHAN перед подачей документов в секретариат.

Стажеры (Trainee members) могут быть приняты в общество без презентации собственных исследований на ежегодной конференции. Членство в статусе стажера длится до 5 лет; в течение этого времени стажеры должны собрать документы для соответствия полным членам ESPGHAN.

Образовательная деятельность общества включает проведение ежегодных конгрессов, проходящих в странах Европы, а также организацию летних школ для молодых специалистов, форумов молодых ученых и других образовательных мероприятий. В поддержку молодых специалистов предоставляются гранты на исследования и премии за значимые достижения в области детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии.

Более подробная информация об обществе, ежегодных конгрессах, образовательных мероприятиях и последних публикациях представлена на официальном сайте ESPGHAN www.espghan.org.

ОБСУЖДЕНИЕ ВОПРОСОВ ФОРМИРОВАНИЯ ВКУСОВЫХ ПРЕДПОЧТЕНИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА



Ирина Николаевна Захарова – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, член исполкома Союза педиатров России, председатель диссертационного совета по педиатрии и детской хирургии 208.071.01, главный педиатр Центрального федерального округа РФ, почетный профессор ГУ НЦЗД МЗ РФ, председатель сертификационной комиссии по педиатрии МИДа, консультант по педиатрии поликлиник Управления делами Президента РФ, пол-

ный член Европейского общества педиатров, гастроэнтерологов и детских гепатологов (ESPGHAN), член Европейского общества иммунологов и аллергологов (EAACI), главный редактор журнала «Медицинский совет (Педиатрия)», главный редактор журнала «Консилиум медикум (Педиатрия)», член редколлегии журналов «Педиатрическая фармакология», «Вопросы практической педиатрии», «Вопросы детской диетологии», «Фарматека», «Трудный пациент». Индекс Хирша 15.



Юлия Андреевна Дмитриева – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, врач-педиатр, детский гастроэнтеролог консультативно-диагностического отделения ФНКЦ им. Д. Рогачева (Москва). Основные научные интересы связаны с проблемами питания здорового и больного ребенка, вопросами пищевой аллергии, недостаточности питания, гастроэнтерологии (функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, синдром мальабсорбции, целиакия), инфекционными заболеваниями детей раннего возраста. Входит в состав рабочей группы мультицентровых европейских клинических исследований ProCeDE (Проспективная оценка эффективности диагностики целиакии согласно утвержденным критериям ESPGHAN), MIntS (Malnutrition Intervention Study). С 2012 г. член ESPGHAN, регулярно участвует в работе российских и международных школ по детской гастроэнтерологии и нутрициологии. Индекс Хирша 7.



Нарине Григорьевна Сугян – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, полный член ESPGHAN, заведующая консультативно-диагностическим отделением ГБУЗ ДГП № 133 ДЗМ. Основные научные интересы связаны с проблемами питания здорового и больного ребенка, функциональными нарушениями ЖКТ. Регулярно участвует в работе российских и международных школ по детской гастроэнтерологии. Индекс Хирша 3.

Тема для обсуждения сегодняшнего круглого стола «Формирование вкуса у младенца». В последние годы родители обращаются к практикующим педиатрам, диетологам, гастроэнтерологам по поводу избирательного вкуса у детей раннего возраста. Редакция журнала «Медицинский совет» обратилась к сотрудникам кафедры педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, которые являются полными членами весьма престижного научного общества ESPGHAN с вопросами по поводу избирательного вкуса у детей раннего возраста. Начиная беседу, мы обратились к доктору медицинских наук, профессору, заведующей кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ Ирине Николаевне Захаровой.

– Уважаемая Ирина Николаевна, как часто Вы встречаетесь с проблемой нарушения формирования вкуса у младенцев?

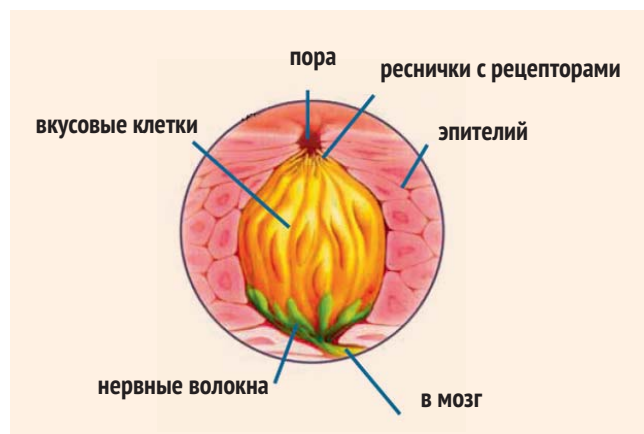
– Нарушения вкусового восприятия у детей раннего возраста не только встречаются, но и являются одним из важных факторов, оказывающих неблагоприятное влияние на формирование здоровья ребенка. Первые работы по изучению физиологии вкуса появились более ста лет тому назад. Наиболее существенные открытия в этой области были сделаны в течение последних десятилетий, чему способствовало развитие молекулярной биологии, генно-инженерных методов исследования. Стало известно, что вкус формируется благодаря взаимодействию нескольких анатомически автономных сенсорных областей или систем. Вкусовые сигналы, поступающие от химических, тепло-

вых, механических рецепторов, находящихся в ротовой полости, соединяются с обонятельными сигналами и посредством веточек трех краниальных нервов [VII (n. facialis), IX (n. glossopharyngeal) и X (n. vagus)] поступают в центр вкусовых ощущений, находящийся в постцентральной извилине, островке коры больших полушарий головного мозга, парагиппокампальной извилине и гиппокампе.

– Какие вкусы может различать человек?

– Физиолог Адольф Фик из Германии, живший в XIX в., первым описал четыре вкуса – сладкий, горький, соленый, кислый. Вкус – «умами», официально признанный в 80-х гг. прошлого столетия, является пятым вкусом и означает вкусный, приятный. Этот вкус характерен для белковых продуктов (мяса, рыбы и бульонов на их основе), и его основным химическим «носителем» является глутаминовая кислота. Восприятие вкуса сложное, важная роль принадлежит языку, обонянию и центральной нервной системе. Язык покрыт 5 тыс. сосочков, имеющих различную форму, каждый из которых содержит вкусовые почки, состоящие из 50–100 вкусовых рецепторных клеток, обновляющихся каждые 10 дней (рис. 1).

Рисунок 1. Структура вкусовой почки



Далее мы обратились к члену ESPGHAN, кандидату медицинских наук, доценту кафедры педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ Дмитриевой Юлии Андреевне.

– Юлия Андреевна, поскольку вкусовые клетки имеют специфический набор вкусовых рецепторов, благодаря которым человек способен распознавать вкус, что нового опубликовано в настоящее время о рецепторах, распознающих горькое, сладкое и «умами»?

– Все эти рецепторы относятся к семейству GPCR (G protein-coupled receptor). Рецептор для сладких веществ представлен димером из двух рецепторных белков T1R2 и T1R3, рецептор «умами» – димером T1R1–T1R3, рецепторы горького вкуса включают более 30 рецепторов группы T2R. Такое большое количество рецепторов горького вкуса, по всей видимости, обусловлено защитными механизмами организма человека, поскольку горький вкус воспринимается организмом как «сигнал опасности». Значительный

интерес представляют данные по изучению функции этих рецепторов. Julie A. Mennella (2004) считает, что восприятие вкуса зависит от последовательности аминокислот в рецепторных белках T1R2 и T1R3, а также генов, кодирующих данные рецепторы. Этими же авторами исследована аминокислотная последовательность гена TAS2R38 и установлено, что чувствительность человека к горькому вкусу обусловлена различием аминокислот в позиции 49. При исследовании вкусовых предпочтений обследованных пациентов было установлено, что люди, чувствительные к горькому вкусу, чаще предпочитают более сладкие напитки.

– Ирина Николаевна, а в каком возрасте ребенок дифференцирует разнообразие вкусов?

– Вопрос о том, в какие сроки формируются вкусовые ощущения, до настоящего времени остается открытым. Известно, что вкусовые луковицы появляются у плода на 7–8-й неделе гестации и к 15-й неделе внутриутробного развития достигают относительной морфологической зрелости. Плод уже внутриутробно различает некоторые вкусы. Показано, что частота его глотательных движений изменяется в зависимости от характера вводимых в состав амниотической жидкости растворов и плод явно демонстрирует наличие предпочтения к сладкому вкусу и отторжение горького. И это уже внутриутробно! В дальнейшем ряд исследований продемонстрировал, что даже недоношенные младенцы уже в первые часы жизни способны по-разному реагировать на различные вкусы. В работах Tatzer (1985) и Maone (1990) показано, что младенцы, рожденные после 30-й недели беременности, начинают совершать более активные сосательные движения при попадании в ротовую полость небольшого количества подслащенного раствора, чем при введении им простой воды.

– Ирина Николаевна, как младенцы могут показывать, что им не нравится вкус? Плачем?

– Установлено, что новорожденные еще до начала кормления грудным молоком или смесью стереотипными лицевыми рефлексами выражают свое отношение к различным вкусам: расслаблением лицевой мускулатуры, сосательными движениями в ответ на сладкое, гримасой неприятия в ответ на кислый вкус, например лимонной кислоты. В отличие от попадания в ротовую полость сладких и кислых растворов, реакция на горький и соленый вкусы более вариabельна. Несмотря на явное негативное отношение к концентрированным горьким растворам хинина или мочевины, новорожденные не отторгают эти же растворы в слабой концентрации. Негативная реакция на слабоконцентрированные горькие растворы отмечается у младенцев только к двухнедельному возрасту, что указывает на формирование восприятия оттенков горького вкуса уже после рождения по мере созревания их рецепторной системы.

– Юлия Андреевна, какие факторы определяют вкусовые предпочтения ребенка?

– На формирование вкуса влияют как генетические факторы, так и особенности вкусовых предпочтений матери во время беременности и в период кормления

грудью. Gary K. (2011) показал влияние рациона питания матери во время беременности на формирование вкусовых предпочтений у ребенка в будущем. Было показано, что ребенок раннего возраста отдает предпочтение тем продуктам прикорма, которые употребляла мама во время беременности. Таким образом, авторы пришли к выводу, что характер питания беременной женщины влияет на вкус амниотической жидкости, т. е. ребенок в период внутриутробного развития знакомится с вкусами продуктов, которые употребляет будущая мама.

– Ирина Николаевна, почему некоторые дети отдают предпочтение соленому вкусу?

– Предпочтение соленого вкуса в возрасте 4 месяца было выше у детей, матери которых во время беременности страдали тяжелым токсикозом, особенно утренней рвотой. Более длительное наблюдение за детьми показало избыточное потребление соли в подростковом возрасте детьми, которые в раннем возрасте страдали синдромом срыгивания или длительным диарейным синдромом.

– А как меняется вкусовое восприятие у ребенка с возрастом?

– Существует т. н. критический период, когда влияние внешних факторов максимально. В своих работах J. Mennella с соавт. (2002, 2004) использовали гидролизную смесь, имеющую отчетливый кисловатый или горький вкус, для оценки ее восприятия ребенком в различные возрастные периоды. В декретированные сроки младенцам в течение 2 дней были последовательно предложены две различные смеси: в первый день – стандартная, во второй – смесь на основе гидролиза казеинового белка. Фиксировались съеденный объем продукта и реакция на него ребенка. Результаты исследования продемонстрировали, что в возрасте 2 месяцев дети спокойно воспринимали вкус гидролизованной смеси, хотя в ходе видеорегистрации было установлено, что младенцы отличали горьковатый вкус продукта, демонстрируя умеренное выражение недовольства. В возрасте 7 месяцев те же младенцы категорически отвергали гидролизованную смесь, при этом восприимчивость к горькому вкусу существенным образом возрастала в период с 4 до 7 месяцев. Интересным оказался тот факт, что, если младенцы получали гидролизованную смесь в течение первых 4 месяцев, к 7-месячному возрасту они также не отказывались от продукта, хотя воспринимали его с меньшим желанием, чем когда вскармливались смесью на протяжении всех 7 месяцев. При динамическом наблюдении за детьми авторами было установлено, что те участники исследования, которые получали гидролизованную смесь на протяжении первых месяцев жизни, с большим желанием в последующем воспринимали кислые напитки в возрасте 4–5 лет.

– Ирина Николаевна, почему у детей раннего возраста часто негативное отношение к новому продукту?

– Негативное отношение ребенка к новой незнакомой пище характеризуется термином «неофобия». Существует мнение, что неофобия является своеобразным защитным механизмом. Cashdan E. (1994) показал,

что наиболее часто негативное отношение к новой пище отмечается в раннем возрасте, особенно в период введения прикорма, когда ребенок знакомится с продуктами, существенно отличающимися по составу от грудного молока. В дальнейшем неофобия становится существенной проблемой, как для родителей, так и для педиатров, поскольку это может приводить к невозможности ввести в рацион питания необходимые продукты, являющиеся важными источниками эссенциальных нутриентов. В частности, в одном исследовании, включившем почти 600 детей в возрасте 2–6 лет, было продемонстрировано, что достоверно чаще дети отказываются от новых овощей, фруктов и мяса, являющихся важной составляющей рациона питания, в то время как молочные продукты и кондитерские изделия пробуют с удовольствием.

В 90-х гг. прошлого века американскими учеными было проведено исследование, посвященное изучению неофобии и возможностям ее преодоления. Результаты работы оказались обнадеживающими, продемонстрировав, что большинство продуктов, от которых дети вначале отказываются, воспринимаются ими в дальнейшем абсолютно нормально. В ходе исследования новые продукты предлагались младенцам повторно в небольшом количестве. Учеными было отмечено, что изменения восприятия новых продуктов происходило не только при повторной их апробации, но и когда дети просто смотрели на пищу или ощущали ее запах.

– Юлия Андреевна, как можно преодолеть негативное отношение ребенка к новым продуктам, какие рекомендации родителям?

– Необходимо строить его рацион питания не только с позиции сбалансированности по основным нутриентам, но и с учетом индивидуальных вкусовых предпочтений. Существуют исследования, указывающие на то, что разнообразие питания ребенка в период введения прикорма может оказать существенное влияние на риск развития неофобии в более старшем возрасте. Так, Pelchat M. и Pliner P. (1986), анализируя данные анкетирования родителей, продемонстрировали, что желание детей в возрасте 2–6 лет пробовать новые продукты во многом зависит от разнообразия рациона питания на первом году жизни. J.D. Skinner et al. (2002) показали, что разнообразие рациона питания ребенка в возрасте от 2 до 24 месяцев явилось значимым фактором, определявшим желание ежедневно употреблять фрукты к 6–8 годам жизни.

– Ирина Николаевна, какие еще факторы оказывают влияние на формирование вкусовых предпочтений ребенка?

– Имеют значение социальные аспекты. С раннего возраста дети начинают усваивать определенные правила приема пищи, последовательность продуктов, предлагаемых за завтраком, обедом и ужином. Установлено, что дети с большим желанием воспринимают те продукты, которые подаются на каких-либо мероприятиях (дни рождения, праздники и т. д.). С другой стороны, частые запреты родителей на употребление вкусных продуктов только усиливают желание ребенка попробовать их. Наоборот, наставле-

КАЖДОМУ ВОЗРАСТУ СВОЯ КАША!

Heinz

РЕКЛАМА



НАЧИНАЕМ ПРИКОРМ



Низкоаллергенные каши Безмолочные каши

оптимальны для начала прикорма:

- гомогенная и воздушная консистенция
- 12 ключевых витаминов и 4 минерала
- клинически и иммунологически доказанная гипоаллергенность¹
- содержат пребиотик для комфортного пищеварения¹



РАСШИРЯЕМ РАЦИОН



Молочные каши «Лакомые» каши

идеальны для расширения рациона:

- высокая питательная ценность
- натуральные фруктовые пюре и соки
- 12 ключевых витаминов и 4 минерала
- содержат пребиотик для комфортного пищеварения¹



ГОТОВИМСЯ К «ВЗРОСЛОМУ СТОЛУ»



«Любопышки» каши для плавного перехода к «взрослому столу»:

- насыщенный многокомпонентный состав
- кусочки фруктов и зерновые хлопья
- 12 ключевых витаминов и 4 минерала
- содержат пребиотик для комфортного пищеварения¹



¹ Клиническое исследование, проведенное в Научном Центре Здоровья Детей РАМН в 2014 г., доказало клиническую и иммунологическую гипоаллергенность продуктов прикорма Heinz: каши «Низкоаллергенная Гречневая кашка», «Гречневая кашка с Омега 3», «Низкоаллергенная Кукурузная кашка», «Низкоаллергенная Рисовая кашка»; фруктовые пюре «Сочное яблочко», «Спелая грушка», «Чернослив»; овощные пюре «Кабачки», «Брокколи», «Цветная капуста»; мясные пюре «Нежная индеечка», «Нежная крольчатинка».

1. Т.Э. Боровик, Н.Г. Звонкова, О.Л. Лукоянова и др. Современные продукты прикорма в профилактике аллергических заболеваний: результаты проспективного исследования. Вопросы современной педиатрии, 2014 / том 13 / № 6.
2. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации.

Своевременное и грамотное введение прикорма - залог здоровья малыша, его дальнейшего физического и психического развития. Перед введением прикорма проконсультируйтесь со специалистом. Грудное молоко является идеальной пищей для ребенка раннего возраста. Соответствие товара подтверждено согласно требованиям законодательства. Возраст введения продуктов указан на упаковке.

ния съесть «полезные» продукты, чтобы получить поощрение в последующем (просмотр любимой передачи, игры), часто вызывают отторжение у ребенка. Интересно, что подобная тактика родителей (разрешение вкусных продуктов на праздниках и ограничение их в дальнейшем, а также требования съесть «полезные» продукты ради поощрения) часто приводит к нежелательным эффектам, закрепляя у ребенка предпочтение к сладкой калорийной пище.

Определенное влияние оказывают и национальные традиции в питании. Например, традиционным для Скандинавских стран является употребление на завтрак рыбы, для Германии – сыра и мясных консервов, а для Японии – риса и морепродуктов. Не исключено, что дети из других стран могут с удовольствием есть эти же продукты на обед или ужин, в то время как в завтрак отношение к ним будет негативным. Национальная культура определяет также определенный набор продуктов, которые входят в повседневный рацион питания большинства жителей. Эти продукты являются привычными, хорошо усваиваются и не вызывают аллергических реакций или диспепсических расстройств. Именно поэтому рацион питания ребенка раннего возраста должен формироваться из тех продуктов, которые являются характерными для среды его обитания. Для ребенка старше года особое значение приобретает внешний вид пищи – блюда должны быть красиво сервированы и обладать приятным ароматом.

– Ирина Николаевна, каким образом формируется отношение к продукту в зависимости от его калорийности?

– Прием калорийных продуктов вызывает приятное чувство насыщения. В исследовании L. Birch с соавт. (1992) детям повторно предлагались одни и те же продукты (йогурты, пудинги или напитки), различные по калорийности. На протяжении эксперимента дети несколько раз в неделю в течение дня съедали по одному высоко- и низкокалорийному продукту, при этом в зависимости от калорийности продукты отличались по вкусу (например, высококалорийный йогурт со вкусом миндаля и низкокалорийный йогурт со вкусом тыквы). Через несколько недель дети начали отдавать предпочтение вкусам, которым обладали высококалорийные продукты. Особенно явным данное предпочтение оказывалось, если ребенок был голоден, что еще раз подтверждает гипотезу о том, что формирование вкусовых привычек происходит в т. ч. под влиянием ощущений, возникающих после приема пищи.

– Юлия Андреевна, каковы оптимальные сроки введения продуктов прикорма?

– К концу первого полугодия жизни содержание питательных веществ в женском молоке становится недостаточным для нормального роста и развития младенца. С этим связана необходимость расширения его рациона питания за счет введения продуктов прикорма как дополнительного источника белка, жиров, пищевых волокон, минеральных веществ (железа, кальция, цинка и др.) и витаминов. Вопросы, связанные со сроками введения прикорма, активно обсуждаются в последние годы как отечественными, так и

зарубежными специалистами. В соответствии с существующими рекомендациями ВОЗ введение продуктов прикорма ребенку, вскармливаемому грудным молоком, следует начинать не ранее 6 месяцев на фоне продолжения естественного вскармливания. По мнению отечественных ученых, введение прикорма после 6 месяцев возможно только в отношении здоровых детей, родившихся с нормальной массой тела, при полноценном питании матери с использованием специализированных обогащенных продуктов или комплексных витаминно-минеральных препаратов. В соответствии с руководством ESPGHAN (2008), продукты прикорма должны вводиться ребенку не ранее 17-й недели и не позднее 26-й недели жизни. Аналогичные рекомендации приняты отечественными педиатрами в рамках Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (2009), определившей возраст с 4 до 6 месяцев жизни в качестве оптимального срока введения прикорма.

Далее мы обратились к еще одному эксперту – члену ESPGHAN, кандидату медицинских наук, доценту кафедры педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ Сугян Нарине Григорьевне.

– Нарине Григорьевна, какие Вы рекомендуете использовать продукты прикорма: промышленного производства или домашнего приготовления?

– Большинство отечественных нутрициологов сходятся во мнении, что в питании ребенка первого года жизни целесообразно использовать продукты прикорма промышленного производства, соответствующие строгим гигиеническим требованиям, обладающие гарантированным химическим составом. Современные продукты прикорма промышленного производства разработаны в соответствии с возрастными особенностями желудочно-кишечного тракта ребенка, обладают необходимой консистенцией и часто обогащены различными функциональными компонентами (пробиотическими микроорганизмами, пребиотическими волокнами), положительно влияющими на состояние здоровья ребенка. Кроме того, большинство производителей детского питания в настоящее время имеет широкий ассортимент продуктов, позволяющих составить разнообразный рацион питания ребенка с учетом индивидуальных особенностей для адекватного формирования вкусовых предпочтений.

– Ирина Николаевна, а ваша кафедра проводит научные исследования, направленные на изучение переносимости детских продуктов питания?

– Да, нами проводились исследования по апробации детских смесей в сравнении их с грудным молоком, а также продуктов прикорма. Все эти исследования опубликованы. Недавно нами проводились клинические исследования, направленные на изучение особенностей вкусового восприятия продуктов прикорма компании Heinz: овощного пюре (кабачок, брокколи), безмолочной гречневой каши, обогащенной длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами омега-3, а

Таблица. Оценка восприятия продуктов прикорма в группах исследуемых детей

Продукт прикорма	Прибавка в массе (г)	Эмоциональный статус (в баллах)			Восприятие продукта (день)
		1-й день	5-й день	10-й день	
Овощное пюре (кабачок, брокколи) Heinz	556	3 ± 0,54	4 ± 0,31	4 ± 0,77	4,1 ± 0,94
Гречневая каша с омега-3 Heinz	670	3,72 ± 0,54	4,18 ± 0,46	4,0 ± 0,52	3 ± 0,97
Мясное пюре «Индейка», «Нежная телятинка» Heinz	556	3,65 ± 0,46	4,0 ± 0,42	4,75 ± 0,16	2,71 ± 1,1

также мясного пюре («Индейка», «Нежная телятинка»). Об этом исследовании расскажет Сугян Нарине Григорьевна.

– Нарине Григорьевна, расскажите, пожалуйста, где проводились исследования, какие дети были в него включены, какие продукты тестировались?

– Нами на клинической базе кафедры в Амбулаторно-поликлиническом центре №133 СЗАО г. Москвы проведено исследование, целью которого служила оценка вкусового восприятия продуктов прикорма Heinz у детей раннего возраста. В исследование были включены 30 доношенных детей старше 4-месячного возраста, которых мы разделили на три группы в зависимости от вводимого продукта прикорма. В первую группу вошли 12 детей (средний возраст $4,94 \pm 0,19$ месяца), которым вводилось овощное пюре (кабачок, брокколи). Двенадцать детей второй группы получали безмолочную гречневую кашу, обогащенную длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами (омега-3). Средний возраст детей второй группы составил $5,04 \pm 0,2$ месяца. В третью группу вошли 10 детей (средний возраст $7,06 \pm 0,30$ месяца), которые получали мясное пюре (индейка, телятина). Период наблюдения составил 30 дней, за этот период запрещалось введение любых других новых продуктов прикорма. Вводить новый продукт рекомендовали обычным образом, начиная с 1 чайной ложки до 200 граммов. Оценка восприятия новых продуктов прикорма проводилась на основании:

- Оценки эмоционального статуса ребенка по пятибалльной шкале (0–5 баллов) сразу после кормления. Фиксировалась реакция ребенка на предметы, связанные с ритуалом кормления (внешний вид стульчика, стола для кормления, тарелки, ложка, внешнего вида и запаха продукта) в виде выражения радости или неприязни на лице ребенка (мать оценивала ежедневно в индивидуальной карте).

- Сроков восприятия нового продукта (в днях).

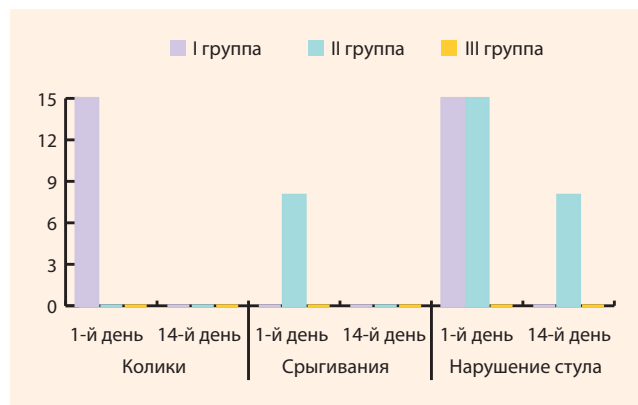
- Переносимости продукта: аллергические реакции и возникновение функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (срыгивания, кишечные колики, нарушение стула).

На основании оценки результатов исследования нами установлено, что за период наблюдения во всех группах детей, тестируемых новые продукты, они ими воспринимались начиная с 5-го дня приема.

В первой группе детей, участвующих в эксперименте, адекватное отношение к приему овощного прикорма началось после $4,1 \pm 0,94$ дня от начала введения продукта.

Кишечные колики и нарушения характера стула отмечены только у 2 детей (16,6%) первой группы в первые дни от начала введения, но при повторном осмотре младенцев на 14-й день они не были зарегистрированы. Во второй группе детей положительное восприятие безмолочной гречневой каши, обогащенной омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами, наблюдалось начиная с $3 \pm 0,97$ дня от начала ее введения. Во второй группе у одного ребенка отмечено появление срыгиваний и у 2 детей – изменение характера стула (16,6%). Через 2 недели нарушения характера стула сохранялись только у одного ребенка. В третьей группе дети начиная со 2-го дня приема мясного пюре («Индейка», «Нежная телятинка») ели этот продукт с удовольствием, нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта не было зарегистрировано (табл.). Необходимо отметить, что ни у одного ребенка не были отмечены аллергические реакции на фоне приема продуктов прикорма (рис. 2). В ходе исследования нежелательных явлений не было зарегистрировано на фоне ведения прикорма.

Рисунок 2. Функциональные реакции организма детей на фоне приема продуктов прикорма



– Нарине Григорьевна, какие можно сделать выводы по результатам проведенного исследования?

– Нам понравились тестируемые продукты компании Heinz (овощное пюре, кабачок), безмолочная гречневая каша, обогащенная длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами омега-3, а также мясное пюре («Индейка», «Нежная телятинка»). По нашим данным, начиная с 5-го дня приема новых незнакомых продуктов младенцы с удовольствием ели продукты прикорма Heinz, на фоне которых функциональные нарушения ЖКТ не наблюдались. Продукты хорошо переносились детьми и не вызывали аллергических реакций. Таким образом, в качестве продуктов прикорма промышленного производства, разработанных в соответствии с современными технологиями, могут быть рекомендованы прикормы компании Heinz.



Н.Л. КУНЬЕЛЬСКАЯ, д.м.н., профессор, А.Ю. ИВОЙЛОВ, д.м.н., М.И. КУЛАГИНА, к.м.н., В.Р. ПАКИНА, к.м.н., В.В. ЯНОВСКИЙ, к.м.н., А.И. МАЧУЛИН, к.м.н.
Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского Департамента здравоохранения г. Москвы

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

ОРВИ (острые респираторные вирусные инфекции, также часто называемые ОРИ, – острые респираторные инфекции) – целая группа заболеваний, которые похожи по своим признакам и в основном характеризуются поражением органов дыхания. Если не проводят выявление возбудителя, обычно ставят диагноз ОРИ, поскольку возбудителем могут быть не только вирусы. В развитых странах 18% детей в возрасте 1–4 года болеют ОРВИ [1]. Чаще всего ОРВИ болеют дети в возрасте от 3 до 14 лет. А вот дети первого года жизни практически не подвержены острым респираторным вирусным инфекциям. Эта особенность связана с пассивным иммунитетом, который передается им при рождении и поддерживается в первые месяцы жизни благодаря грудному вскармливанию. Грипп и ОРВИ составляют 90% в структуре всей инфекционной патологии и занимают второе место среди причин смертности от инфекционных заболеваний [2]. Отсроченная смертность от гриппа в период эпидемий может достигать 100 случаев на 100 тыс. человек [3]. Эпидемии гриппа наносят огромный экономический ущерб, в России он составляет более 20 млрд руб. ежегодно [4].

Ключевые слова:

инфекция, ОРИ
профилактика, иммунная система
Рибомунил

Хотя этиологические агенты, которые вызывают ОРИ, не всегда хорошо идентифицируются, вирусы являются их основной причиной. ОРИ вызываются целой группой респираторных вирусов, таких как респираторный синцитиальный вирус, аденовирус, коронавирус, риновирус, вирусы парагриппа и гриппа. Среди бактерий ОРИ преимущественно вызывают *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae* и *S. pyogenes* [5–7]. Общим для них является поражение верхних дыхательных путей человека, сопровождающееся насморком, болями в горле, явлениями интоксикации, но есть и особенности клинической картины. ОРИ протекают легче гриппа, с менее выраженной интоксикацией организма, реже развиваются тяжелые осложнения.

Восприимчивость к ОРВИ очень высокая. В течение жизни один и тот же вирус может многократно вызывать заболевание, что объясняется множеством его вариантов (серотипов, сероваров), а также выраженной изменчивостью вируса. Наиболее частое осложнение острых респираторных вирусных инфекций – присоединение бактериальной инфекции. Вследствие этого могут развиваться воспалительные процессы: бронхиты, пневмонии, отиты, гаймориты. К ОРВИ может присоединиться инфекция мочевыводящих путей, панкреатит, холангит. Этиология основных клинических синдромов поражения верхних дыхательных путей у детей представлена в *таблице*.

При выраженных явлениях интоксикации могут развиваться общемозговые осложнения в форме судорожного

или менингеального синдромов. Одно из последствий интоксикации – развитие миокардита. ОРВИ могут осложняться неврологическими проявлениями: менингитами, менингоэнцефалитами, невритами. Нередкое осложнение ОРВИ у детей – острый стеноз гортани (ложный круп).

Дети из группы часто болеющих (ЧБД) наиболее подвержены ОРВИ и связанным с ними осложнениям. Необходимо особо подчеркнуть, что часто болеющие дети – это не нозологическая форма и не диагноз, а группа диспансерного наблюдения. При этом в группу ЧБД относят только тех детей, у которых рекуррентные респираторные заболевания возникают в силу эпидемиологических причин (высокая частота контактов с источниками инфекции), или связаны с ранним началом посещения организованных коллективов, и/или развиваются из-за транзиторных, корригируемых отклонений в защитных системах организма. В тех же случаях, когда повышенная заболеваемость респираторными инфекциями связана с различной врожденной, наследственной или приобретенной патологией (первичный иммунодефицит, пороки развития ЛОР-органов или бронхолегочной системы, муковисцидоз и др.), ребенок должен наблюдаться по профилю основного заболевания в специализированной диспансерной группе. Поэтому в каждом случае для уточнения причин высокой восприимчивости к респираторным инфекциям необходимо проводить тщательный анализ семейного анамнеза, особенностей пре- и постнатального развития ребенка, а также клинических особенностей переносимых заболеваний [8]. Персистенция респираторных вирусов сопровождается напряженностью процессов иммунного реагирования и недостаточностью резервных возможностей, в результате чего такие дети переносят ОРВИ практически ежемесячно [9–11]. Неспецифическая профилактика респираторных заболеваний детей этой группы особенно актуальна и приобретает первостепенное значение.

Инфекции уха, горла и носа (ЛОР-инфекции), варьирующие от ринофарингита до острого среднего отита, являются самой частой патологией у детей от 6 мес. до 6 лет [12, 13]. Это обусловлено тем, что слизистая оболочка верхних дыхательных путей является первым барьером на пути проникающей в организм ребенка инфекции. Таким образом, ЛОР-органы являются мишенью для вирусов и бактерий, что в ряде случаев приводит к развитию рецидивирующих воспалительных заболеваний в них. Хорошо изучена и очень давно известна проблема рецидивирующего тонзиллита, как и возможные печальные его последствия, способные привести к инвалидизации ребенка. Однако она не теряет своей актуальности и по настоящий день. Кроме того, с каждым годом не только не уменьшается, но и, наоборот, растет число детей, страдающих рецидивирующими катаральными и гнойными отитами и синуситами. Частое рецидивирование воспалительных процессов в ЛОР-органах приводит к росту эпизодов заболевания ребенка, истощению защитных сил организма, в ряде случаев может приводить к хронизации процесса, существенному нарушению функции органов и, как следствие, снижению качества жизни ребенка. Это накладывает особую ответственность на врачей-оториноларингологов амбулаторного звена. Их первостепенной задачей становится своевременное выявление и, самое главное, профилактика рецидивов воспалительных заболеваний ЛОР-органов.

Экономический ущерб от респираторно-вирусных инфекций огромен, а число часто болеющих детей неуклонно растет с каждым годом, поэтому на сегодняшний день проблема проведения профилактических мероприятий заболеваний по-прежнему актуальна. Еще 2400 лет назад знаменитый греческий врач Гиппократ учил, что предупредить появление болезни легче, чем лечить.

В настоящее время одним из эффективных способов профилактики ОРИ и их осложнений со стороны ЛОР-органов является вакцинация.

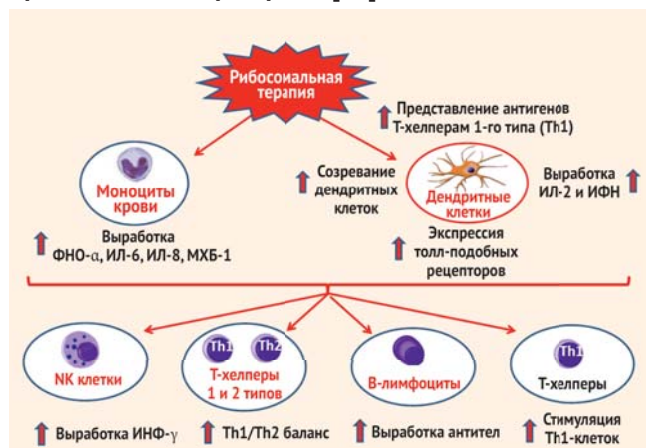
Иммунизация против гриппа проводится перед началом эпидемического сезона, оптимальные сроки – сентябрь–ноябрь (для нашего региона вакцинация возможна и в декабре, т. к. массовое распространение вируса гриппа и эпидподъем заболеваемости приходится на конец января – начало февраля следующего года). Это делается для того, чтобы к началу эпидемического распространения инфекции у человека сформировался иммунный ответ на введенный препарат. После вакцинации антитела в организме привитого человека появляются через 12–15 дней, иммунитет сохраняется в течение года. Вакцины против гриппа производятся на каждый сезон, в их состав входят актуальные штаммы вирусов гриппа (не менее 3).

Прививки против гриппа приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации с 2011 г. включены в Национальный календарь прививок, согласно которому вакцинации против гриппа подлежат: дети с 6 мес.; учащиеся 1–11 классов; студенты высших профессиональных и средних профессиональных учебных заведений; взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям (работники медицинских и образовательных учреждений, транспорта, коммунальной сферы и др.); взрослые старше 60 лет. Эти категории лиц прививаются бесплатно вакцинами, поставляемыми в субъекты Российской Федерации за счет средств федерального бюджета. Вакцинация граждан, не вошедших в Национальный календарь прививок, осуществляется вакцинами, приобретаемыми за счет средств субъектов Российской Федерации, муниципальных образований, организаций и предприятий или личных средств. Статистическими наблюдениями установлено, что иммунизация более 20% граждан, проживающих на территории административной единицы (субъект, район, город), создает коллективный иммунитет к гриппу и оказывает существенное влияние на снижение заболеваемости в данной популяции людей.

Таблица. Этиология основных клинических синдромов поражения верхних дыхательных путей у детей

Возбудитель	Основные синдромы поражения верхних дыхательных путей	Другие синдромы
Грипп	Ринофарингит, круп с лихорадкой	Бронхит, пневмония, синдром Рея
Парагрипп	Ринофарингит, круп	Фебрильное заболевание
RS-вирус	Ринофарингит с лихорадкой, у старших детей – афебрильный	Бронхит, пневмония, у старших детей – обострения бронхиальной астмы
Аденовирусы	Ринофарингит, ринофарингит с лихорадкой, у старших детей – афебрильный, фарингит с налетами, фарингоконъюнктивит, лихорадка	Бронхит, пневмония, бронхолит
Вирусы ЕСНО	Ринофарингит у грудных детей	ЕСНО-экзантемы
Риновирусы	Ринофарингит, круп с лихорадкой или без нее	Бронхолит у грудных детей
Вирусы Коксаки	Фарингит без налетов, герпангина	Экзантемы, поражения ЦНС, миокардит, гепатит, лимфаденит, эпидемическая миалгия
Коронавирусы	Ринофарингит – чаще у детей старше года	Малоизучены
Микоплазма	Ринофарингит, ринит, тонзиллит без налетов	Бронхолит, пневмония

Рисунок 1. Спектр биологической активности рибосомальных препаратов [14]



Неспецифическая профилактика включает методы профилактики, направленные на повышение защитных (реактивных) сил организма для противодействия проникающим в организм человека респираторным вирусам. Неспецифическая профилактика проводится как в пред-эпидемический период, так и непосредственно в период эпидемического подъема заболеваемости и предусматривает применение как общих, так и специальных средств и методов. Неспецифическую профилактику можно разделить на три составляющие:

1. Неспецифические меры, направленные на повышение сопротивляемости организма к внешним неблагоприятным воздействиям, в т. ч. и к гриппу (закаливание, правильное питание и т. д.).
2. Гигиенические мероприятия, которые позволят меньше контактировать с вирусом и тем самым помогут избежать заражения.
3. Прием специальных лекарственных препаратов, действие которых не направлено на конкретный вирус, но которые, тем не менее, могут помочь избежать появления болезни.

В настоящее время фармацевтический рынок предлагает широкий перечень препаратов для профилактики гриппа и ОРВИ отечественного и зарубежного производства.

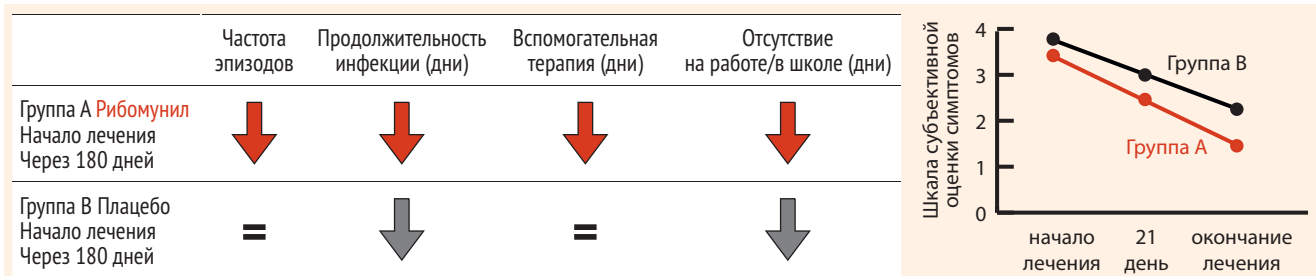
Основные группы средств, используемых для профилактики ОРВИ, включают препараты, содержащие интер-

ферон, противовирусные препараты, витаминные комплексы, бактериальные лизаты.

Особенный интерес при проведении профилактики воспалительных заболеваний вызывает препарат Рибомунил. Являясь рибосомально-протеогликановым комплексом из наиболее распространенных возбудителей инфекции ЛОР-органов и дыхательных путей, Рибомунил относится к стимуляторам факторов специфического и неспецифического иммунитета. Входящие в его состав рибосомы содержат антигены, идентичные поверхностным антигенам бактерий, – *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*; при их введении в организм они вызывают образование антител к этим возбудителям. Мембранные протеогликаны, входящие в состав Рибомунилы, стимулируют неспецифический иммунитет, что проявляется в усилении фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов, повышении активности факторов неспецифической резистентности (рис. 1). Препарат стимулирует функцию Т- и В-лимфоцитов, продукцию сывороточных и секреторных иммуноглобулинов (Ig) типа А, интерлейкина-1, α-интерферона [15].

Рибомунил, благодаря протеогликанам клеточной мембраны *Klebsiella pneumoniae*, эффективно стимулирует функциональную активность фагоцитирующих клеток (нейтрофилы, моноциты, макрофаги) и натуральных киллеров, тем самым существенно повышая уровень неспецифического иммунитета, обеспечивающего первую линию иммунной защиты организма от инфекционных агентов [16, 17]. Многочисленные клинические испытания, в т. ч. рандомизированные и плацебо-контролируемые, препарата Рибомунил подтвердили его несомненную эффективность и безопасность. В 2006 г. в Кохрановском обзоре были обнародованы результаты изучения эффективности Рибомунилы при ОРВИ у детей и взрослых. Всего было проведено 11 исследований: 852 участника (437 человек в экспериментальных группах и 415 – в контрольных). В клинических исследованиях Рибомунил уменьшал частоту воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей (число эпизодов сократилось в среднем на 43,7% [14]), что являлось первичным критерием оценки. Дополнительные исследования, проведенные R. Mora, показали эффективность Рибомунилы в предотвращении развития среднего отита у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями верхних дыхательных путей (рис. 2), а также в лечении

Рисунок 2. Рибосомальная терапия как средство профилактики среднего отита у детей с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей (Mora R. 2002) [18]



острого аденоидита у детей и предупреждении рекуррентного фаринготонзиллита [18].

Другими положительными результатами, связанными с параметрами эффективности, которые служили вторичными критериями оценки в этих исследованиях, были: уменьшение частоты курсов антибактериального лечения, уменьшение длительности эпизодов рецидивов, уменьшение потребности в других препаратах (таких как отхаркивающие), меньшее количество пропущенных детьми дней в школе или больничных родителей на работе, уменьшение лихорадок и уменьшение потери слуха. Исследования, которые были сфокусированы на особых состояниях, таких как отит среднего уха, или включали специфические группы пациентов, например очень маленьких детей, сообщали об идентичных результатах. Побочные эффекты случались очень редко и были легкими. Их частота была такая же, как и в плацебо-группах, и заключалась в основном в лихорадке, отоларингологических симптомах и кожных проявлениях.

Таким образом, Рибомунил является эффективным методом профилактики респираторных инфекций у детей. Его применение обеспечивает иммунную защиту, благодаря которой уменьшается количество, длительность и тяжесть инфекционных эпизодов и, как следствие, снижается необходимость использования антибиотиков и, соответственно, риск развития резистентности. Применение Рибомунила также уменьшало количество пропусков на работе и в школе, что является важным экономическим фактором. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Шаханина И. Л. Социально-экономические аспекты медицинской патологии. М., 1974.
2. Подушкина А. В. Эпидемиологические особенности гриппа и ОРВИ в современных условиях и оценка эффективности специфической профилактики и изоляционно-ограничительных мероприятий. Автореферат на соискание уч. степени канд. мед. наук. Пермь, 2012. 27 с.
3. Поздеев О. К., Покровский В. И. Медицинская микробиология, 2001. 765 с.
4. Онищенко Г. Г. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. 2011.
5. Bellanti J. A. Recurrent respiratory tract infections in pediatric patients. *Drugs*, 1997. 54, Suppl. 1: 1-4.
6. Brook I, Shak K. Bacteriology of adenoids and tonsils in children with recurrent adenotonsillitis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol*, 2001. 110: 844-848.
7. Gehanno P, Barry B, Bingen B et al. Microbiology of otitis media in the Paris, France, area from 1987 to 1997. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2001. 20: 570-573.
8. Коровина Н. А., Заплатников А. Л., Чебуркин А. В., Захарова И. Н. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации. М.: Контимед, 2001. 68.
9. Замахина Е. В., Фомина В. Л., Кладова О. В. и др. Клинико-патогенетическое значение персистенции респираторных вирусов у часто болеющих детей. *Педиатрия*, 2009. 87, 3: 42-46.
10. Мокія-Сербіна С. О. Клініко-імунологічна ефективність бактеріальних імунокоректорів при персистенції бактеріальних збудників у дітей, хворих на бронхіальну астму. Мокія С. О., Литвинова Т. В. *Вестн. фізіотерапії та курортол.* 2006. 2. 61-67.
11. Bacterial lysates and ribosomes as inducers of specific immune responses: a comparative study. Bene M. C. Kahl 4, Perruchet A. V et al. *Scand. J. Immunol.* 1993. 38. 496-498.
12. Brook I, Grober A. E. Dynamics of nasopharyngitis in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000. 122. 696-700.
13. Graham M. H. The epidemiology of acute respiratory infections in children and adults: a global perspective. *Epidemiol. Rev.* 1990. 120. 149-178.
14. Джованни А. Росси. Методы диагностики и терапевтические возможности лечения рекуррентных респираторных инфекций у детей. *РМЖ*, 2014. 26: 1945-1950.
15. Опыт применения рибомунила в российской педиатрической практике: Пособие для педиатров. Союз педиатров России. М., 2002. С. 167.
16. Dussourd D, Hinterland Z, Pinel AM. Immunological study. *Arznei-mittelforschung*, 1980. 30: 132-141.
17. Mallia P, Johnston SI. Respiratory Viruses: do they protect from or induce asthma. *Allergy*, 2002. 57: 1118-112.
18. Mora R. *Int. J. Pediatr. Otolaryngol*, 2002. 63: 111-118.

РИБОМУНИЛ



Рег. уд. №011369/02 от 10.06.2005

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

пероральная вакцина
+
корректор
неспецифического
иммунитета

- УМЕНЬШЕНИЕ ЧИСЛА РЕЦИДИВОВ БОЛЕЗНИ
- СОКРАЩЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
- УМЕНЬШЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ



Pierre Fabre

119435 г. Москва, Саввинская набережная, д. 11

Тел. (495) 789 9533

www.pierre-fabre-russia.ru

Е.Г. БОКУЧАВА¹, Л.С. НАМАЗОВА-БАРАНОВА^{1,2,3}, д.м.н., профессор, Н.Е. ТКАЧЕНКО^{1,2}, к.м.н., М.И. БРОЕВА^{1,2}, Д.А. НОВИКОВА¹, к.м.н., А.Г. ГАЙВОРОНСКАЯ¹, к.м.н., М.В. ФЕДОСЕЕНКО^{1,2}, к.м.н., Ф.Ч. ШАХТАХТИНСКАЯ¹, к.м.н., Т.А. КАЛЮЖНАЯ¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА

У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ

Несмотря на то что по рекомендации Всемирной организации здравоохранения все пациенты с аллергической патологией должны ежегодно быть вакцинированы против гриппа, независимо от формы и тяжести течения заболевания, проводимой лекарственной терапии, на практике это пока не применяется. Данное обстоятельство влечет за собой по меньшей мере два негативных последствия: риск возникновения инфекционных заболеваний и их осложнений, а также увеличение вероятности обострения аллергической патологии на фоне интеркуррентной инфекции.

Целью данного исследования явилось изучение эффективности и переносимости противогриппозных вакцин отечественного и зарубежного производства у детей с аллергическими болезнями. В результате проведенного исследования установлена хорошая переносимость исследуемых вакцин, отсутствие выраженных местных и/или общих реакций, отсутствие обострений аллергических болезней. Было выявлено, что вакцинация полностью защищает детей от гриппа и значительно снижает заболеваемость ОРВИ, также приводит к увеличению периода ремиссии и уменьшению частоты обострений основного заболевания.

Ключевые слова:

противогриппозные вакцины
аллергические болезни
вакцинопрофилактика гриппа
острые респираторные инфекции
грипп

АКТУАЛЬНОСТЬ

Известно, что многие инфекционные заболевания (грипп, РСВ, коклюш, корь и др.) являются триггерами обострений бронхиальной астмы, атопического дерматита, аллергического ринита. Аллергические болезни относятся к числу наиболее распространенных заболеваний детского возраста [1]. По данным эпидемиологических исследований, выполненных в различных регионах Российской Федерации, аллергией страдает до 15% детей населения [2]. Были проведены работы, продемонстрировавшие безопасность иммунизации таких детей вакцинами календаря прививок. Была предложена тактика иммунизации пациентов с аллергическими заболеваниями, предусматривающая одновременную активную терапию [3, 4]. Несмотря на это, до настоящего времени большое число таких детей не получают своевременной иммунизации из-за неправомерных медицинских отводов или отказов родителей. Особенно проблематичной является вакцина-

ция против гриппа в связи с двумя аспектами: наличием остаточного количества белка куриного яйца в составе вакцин, на который возможна аллергия, и высказываемыми мнениями в неэффективности этих вакцин, под которой неправомерно понимают заболевания вирусными инфекциями в поствакцинальном периоде [5, 6]. Все выше сказанное определяет актуальность исследования, направленного на получение современных доказательств безопасности, специфической эффективности вакцин против гриппа для детей с аллергическими заболеваниями, а также эффективности и безопасности одновременного применения иммуностропных препаратов, позволяющих предупреждать респираторные вирусные инфекции в поствакцинальном периоде и оказывающих в ряде случаев адъювантный эффект при вакцинации [7, 8].

Цель исследования: сравнить эффективность и переносимость субъединичных противогриппозных вакцин у детей с аллергическими болезнями.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование проводилось на базе двух отделений (отделение вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья и отделение восстановительного лечения детей с аллергией и болезнями органов дыхания) ФГБУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России. В клиническое исследование было

отобрано 160 детей в возрасте от 3 до 17 лет. Исследование охватило три эпидемических сезона: 2011/2012, 2012/2013 и 2013/2014.

Все дети были рандомизированы на две группы: дети группы А были вакцинированы полимер-субъединичной вакциной отечественного производства, в состав которой входит иммуномодулятор (Полиоксидоний), дети группы В – полимер-субъединичной вакциной зарубежного производства, не имеющей в своем составе иммуномодулятора. В каждую группу были включены дети, страдающие бронхиальной астмой (I подгруппа), дети с atopическим дерматитом (II подгруппа) и практически здоровые дети (III – подгруппа сравнения). При формировании групп привитых использовался метод блоковой рандомизации с применением таблиц случайных чисел.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика препаратов, используемых в исследовании:

■ Отечественная гриппозная трехвалентная инактивированная полимер-субъединичная вакцина отечественного производства (Гриппол® Плюс, ООО «НПО Петровакс Фарм»). Одна иммунизирующая доза (0,5 мл) содержит по 5 мкг гемагглютинаина и нейраминидазы каждого из трех актуальных штаммов вируса гриппа А и В, выращенных на куриных эмбрионах, и 500 мкг водорастворимого высокомолекулярного иммуноадьюванта Полиоксидоний (Азоксимера бромид). Вакцина не содержит консервантов и антибиотиков.

■ Субъединичная вакцина зарубежного производства (Инфлювак®, Abbott Biologicals B.V., Нидерланды) представляет собой тривалентную инактивированную гриппозную вакцину, содержащую по 15 мкг гемагглютинаина и нейраминидазы каждого из трех штаммов вирусов гриппа А и В, выращенных на куриных эмбрионах. Вакцина не содержит консервантов.

Антигенный состав обеих вакцин идентичен между собой, но изменяется каждый год в соответствии с эпидемической ситуацией и рекомендациями ВОЗ [9, 10].

Основное отличие отечественной вакцины Гриппол® плюс от других инактивированных противогриппозных вакцин – наличие оригинального безопасного иммуноадьюванта, что позволяет снизить антигенную нагрузку с 15 мкг гемагглютинаина до 5 мкг. Иммуноадьювант Полиоксидоний (Азоксимера бромид), с одной стороны, обеспечивает презентацию вирусных антигенов клеткам иммунной системы в форме, близкой к нативной форме вируса, с другой – стимулирует выработку эффективного специфического ответа.

Полиоксидоний (Азоксимера бромид) – высокомолекулярный препарат, который представляет собой N-оксидированное производное полиэтиленпиперазы с молекулярной массой около 100 кД. В основе механизма иммуномодулирующего действия лежит прямая активация фагоцитирующих клеток и естественных киллеров, а также стимуляция антителобразования. Усиливает взаимодействие между Т- и В-лимфоцитами. Активирует лимфоидные

клетки кишечника, усиливая продукцию секреторного IgA. Улучшает структуру иммунного ответа у пожилых лиц и детей, людей с хроническими соматическими заболеваниями, иммунодефицитами различной этиологии [11, 12]. Многолетняя практика использования Полиоксидония в различных областях клинической практики с учетом проводимых исследований доказывает, что Полиоксидоний является истинным иммуномодулятором, регулируя повышенные и пониженные иммунные показатели в сторону нормализации. В независимых исследованиях продемонстрирована хорошая переносимость, безопасность и эффективность Полиоксидония у пациентов с острыми и хроническими инфекциями, с соматическими заболеваниями.

Всем пациентам, обратившимся по поводу вакцинации, был проведен общий осмотр, подробный сбор анамнеза, при необходимости – аллергологическое обследование.

Оцениваемые местные реакции: боль в месте инъекции, гиперемия, уплотнение. Считается, что на боль в месте инъекции могут жаловаться дети после 6 лет. Дети младше этого возраста могут испытывать беспокойство при движении, пальпации, что также нами расценивалось как болевое ощущение. Разделение местных реакций по степени выраженности представлено в *таблице 1*.

Таблица 1. Классификация степени выраженности местных реакций

Признаки Степень	Объективные признаки (гиперемия, отек)	Субъективные ощущения (боль, жжение, дискомфорт)	Длительность местной реакции
Слабая	до 2 см в диаметре	Незначительные	до 2 суток
Умеренная	от 2 до 8 см в диаметре	Умеренные	2–3 суток
Сильная	более 8 см в диаметре	Значительные	более 3 суток

Наиболее часто регистрируемые общие реакции включают повышение температуры тела, головную боль, слабость и общее неудовлетворительное самочувствие. Общие реакции на иммунизацию бывают 3 степеней выраженности. При отсутствии жалоб со стороны пациентов и (или) их родителей и нормальной температуре тела считается, что реакции не было (не фиксируются реакции). Оценка степени выраженности общих реакций на вакцинацию представлена в *таблице 2*.

Для оценки иммуногенности вакцин у привитых проводился забор крови до вакцинации, через 1 мес. и через 6 мес. после иммунизации. Уровень антигемагглютинирующих антител в сыворотках крови определяли в РТГА по общепринятой методике в лаборатории биотехнологии диагностических препаратов ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Иммуногенность оценивали в соответствии с требованиями Европейского комитета к противогриппозным вакцинам (CPMP/BWP/214/96). Антигенную активность вакци-

Таблица 2. Классификация степени выраженности общих реакций

Признаки Степень	Температура тела	Головная боль	Слабость, недомогание	Длительность общей реакции
Легкая	37,2–38,0 °С	незначительная	незначительные	в день вакцинации
Умеренная	38,1–39,0 °С	умеренная	умеренные	до 2 суток
Значительная	39,1 °С и выше	сильная	выраженные	более 2 суток

ны в нашей работе характеризовали по показателям уровня сероконверсий в сравнении с фоновой сывороткой (число лиц с 4-кратным приростом титров антител).

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ

Результаты исследования проанализированы с помощью статистического пакета программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc., USA), версия 14.0. Анализ данных включал стандартные методы описательной и аналитической статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в исследование включено 160 пациентов: 78 (49%) девочек и 82 (51%) мальчика в возрасте от 3 до 18 лет, средний возраст $9,9 \pm 3,9$ года. Из них практических здоровых 53 (33%) ребенок, с бронхиальной астмой (БА) – 54 (34%) и с atopическим дерматитом (АтД) – 53 (33%) больных (табл. 3).

Таблица 3. Структура групп

Общее число детей	Группа А (n = 86)	Группа В (n = 74)
Здоровые	28	25
Бронхиальная астма	30	24
Атопический дерматит	28	25

Средняя длительность основного заболевания в группе детей с бронхиальной астмой составила $3,5 \pm 1,27$ года, в группе детей с atopическим дерматитом – $3,7 \pm 0,84$ года. Частота обострений основного заболевания в группах детей с бронхиальной астмой составляла в среднем от 3 до 6 раз за год, а у детей с atopическим дерматитом – 3–4 раза в год. Стоит отметить, что обострения аллергического заболевания, а особенно бронхиальной астмы, были спровоцированы ОРИ/гриппом. У всех наблюдавшихся детей с проявлениями аллергии течение заболевания было полностью контролируемым в течение 1 месяца и более.

Все пациенты, принявшие участие в исследовании, по степени тяжести основного заболевания были распределены равномерно, получали соответствующую базисную

терапию, проводился контроль течения заболевания. Рецидивы болезни отмечались 4–6 раз в год, их продолжительность составляла 2–3 недели. Важно подчеркнуть, что в среднем заболеваемость ОРИ среди всех исследуемых пациентов отмечалась от 4 до 6 раз, при этом длительность болезни составляла от 7 до 13 дней.

На основании полученных результатов наблюдения за общими и местными реакциями у привитых была дана оценка переносимости используемых вакцин.

Суммарное количество пациентов со слабыми реакциями представлено в таблице 4.

Таблица 4. Местные реакции в исследуемых группах

Общее число детей	Группа А (n = 86)		Группа В (n = 74)	
	Общее число детей	Местные реакции	Общее число детей	Местные реакции
Здоровые	28	3 (10,7%)	25	4 (16%)
Бронхиальная астма	30	5 (16,7%)	24	6 (25%)
Атопический дерматит	28	4 (14%)	25	4 (16%)
Всего реакций		12 (14%)		14 (18,9%)

Достоверность различий между показателями местных реакций: $p > 0,05$.

Как видно из таблицы 4, достоверных различий по группам отмечено не было. Следует отметить, что все наблюдаемые реакции в месте инъекции относились к реакциям слабой степени выраженности, не вызывали дискомфорта у детей и исчезали самостоятельно в течение первых двух суток.

Суммарное количество детей со слабыми общими реакциями среди привитых представлено в таблице 5.

Таблица 5. Общие реакции в исследуемых группах

Общее число детей	Группа А (n = 86)		Группа В (n = 74)	
	Общее число детей	Общие реакции	Общее число детей	Общие реакции
Здоровые	28	4 (14,3%)	25	3 (12%)
Бронхиальная астма	30	4 (13,3%)	23	5 (21,7%)
Атопический дерматит	28	5 (17,9%)	24	8 (33,3%)
Всего		13 (15,1%)		16 (21,6%)

Достоверность различий между показателями общих реакций: $p > 0,05$.

Из полученных данных видно, что во всех группах детей – и здоровых, и с аллергическими болезнями, меньшее количество и общих реакций отмечено в группе А, получивших отечественную гриппозную вакцину. Достоверных различий по группам детей с бронхиальной астмой, atopическим дерматитом (в сравнении со здоровыми) не получено.

Во всех экспериментальных группах после проведенной вакцинации было зарегистрировано статистически

достоверное нарастание титров антител. Наиболее иммуногенными оказались компоненты вакцин H1N1 и H3N2. Однако статистически достоверной разницы в иммунном ответе на разные вакцины в вышеуказанных группах не отмечено. Изучение иммуногенных свойств противогриппозных вакцин показало, что четырехкратный прирост титров антител в группе привитых отечественной вакциной ко всем трем серотипам находился в диапазоне 77–90%, в группе привитых зарубежной вакциной сероконверсия отмечалась у 73–93%. Доля лиц с защитным уровнем титров антител во всех группах была высокой и составляла 77–90% в группе А, 74–93% – в группе В. Кратность прироста титров антител после вакцинации по сравнению с исходным уровнем во всех группах была выше 2,5.

При проведении исследования сывороток крови участников детей, которые сдали кровь повторно, через 6 месяцев с момента вакцинации показано, что при иммунизации отечественной и зарубежной вакциной высокие уровни антител в сыворотке крови сохранялись в течение 6 месяцев.

Показатели иммуногенности достоверно не отличались между группами детей с аллергией (бронхиальной астмой, atopическим дерматитом) по сравнению со здоровыми. Также отсутствовала достоверная разница в иммуногенности при сравнении детей, вакцинированных противогриппозной вакциной отечественного и зарубежного производства. Статистически значимых отличий по показателям иммуногенности между группами пациентов зарегистрировано не было ни к одному из серотипов ($p < 0,05$).

Таким образом, иммуногенность всех препаратов (и отечественного, и зарубежного производства) не имеет достоверных отличий. Иммунизация обоими вакцинными препаратами больных как бронхиальной астмой, так и atopическим дерматитом обеспечивала высокий уровень поствакцинального иммунитета. Очевидно, что вакцина Гриппол плюс с меньшим количеством антигенов, но включающая иммуноадаъювант обеспечивает такой же выраженный иммунный ответ, что и вакцина сравнения Инфлювак, содержащая втрое больше антигенов.

При первом обследовании (до вакцинации) у детей с аллергической патологией выявляли достоверно более высокие уровни IgE в сыворотках крови, тогда как уровень других иммуноглобулинов оставался в пределах обычных возрастных значений. Определение Ig A, M, G, E в динамике показало, что вакцины не оказывают существенного влияния на колебания концентрации иммуноглобулинов, в т. ч. и IgE (табл. 6).

На фоне проведенной вакцинации количество заболевших ОРИ/гриппом за весь период наблюдения резко снизилось и распределилось следующим образом. Из 160 вакцинированных пациентов за период наблюдения 9 (5,6%) детей не заболело вообще (из них в группе А – 4 ребенка, в группе В – 5), 39 (24,3%) заболели 1 раз (из них в группе А – 20 детей, в группе В – 19); остальные 112 (70,1%) детей перенесли ОРИ/грипп от 2 до 4 раз за год (из них в группе А – 62 детей, в группе В – 50) (рис. 1).

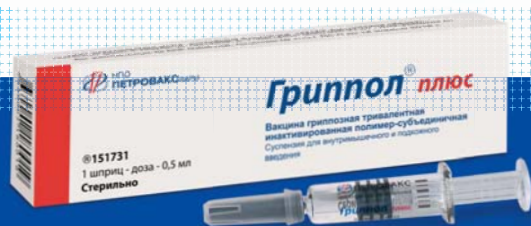
Гриппол® плюс

Вакцина для профилактики гриппа у детей в возрасте от 6-ти месяцев и старше

ГРИПП. ВАКЦИНАЦИЯ С ПЛЮСОМ!

Гриппол® плюс – современная противогриппозная тривалентная инактивированная полимер-субъединичная вакцина

- Содержит высокоочищенные антигены актуальных штаммов вируса гриппа
- Иммуноадаъювант Полиоксидоний® позволяет снизить в три раза количество антигенов в составе вакцины
- Соответствует международным требованиям по эффективности, безопасности и качеству
- Не содержит консервантов и антибиотиков
- Выпускается в индивидуальной шприц-дозе с атравматичной иглой
- Производится по мировым стандартам GMP



Позаботьтесь о своих маленьких пациентах!
Расскажите о **БЕСПЛАТНОЙ** вакцинации против гриппа
В рамках Национального календаря Профилактических прививок

НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ
Препараты будущего – сегодня

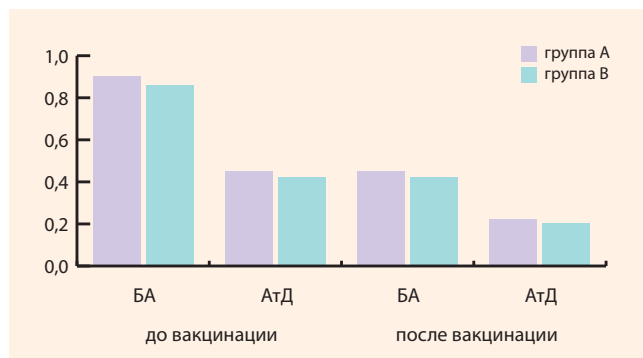
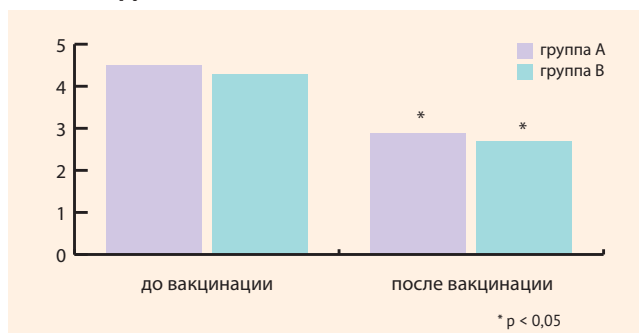
Телефон горячей линии:
+7 (495) 768 81 50

За дополнительной информацией
обращайтесь в ООО «НПО Петровакс Фарм»
по тел.: +7 (495) 730 75 45, Москва, ул. Красная Пресня, д. 22
e-mail: info@petrovax.ru, www.netgrippa.ru, www.petrovax.ru

Таблица 6. Динамика изменений уровней общих Ig в сыворотке крови детей

	IgA	IgM	IgG	IgE
Здоровые				
До вакцинации	1,28 ± 0,56	1,17 ± 0,56	9,47 ± 1,88	71,46 ± 18,5
После вакцинации	1,37 ± 0,56	1,12 ± 0,46	9,57 ± 1,68	60,31 ± 12,24
Дети с аллергическими заболеваниями				
До вакцинации	1,15 ± 0,44	1,02 ± 0,34	9,08 ± 1,96	326,07 ± 80,16
После вакцинации	1,23 ± 0,49	1,05 ± 0,36	9,39 ± 2,4	326,05 ± 76,55

Стоит отметить, что лабораторно подтвержденных случаев гриппа после вакцинации в течение трех эпидемических сезонов 2011–2014 гг. зарегистрировано не было. После проведенного обследования и иммунизации дети всех исследуемых групп для контроля за течением основного заболевания регулярно в течение последующих 12 месяцев находились под амбулаторным наблюдением. По истечении данного срока установлено, что у всех пациентов исследуемых групп отмечено увеличение периода ремиссии бронхиальной астмы и атопического дерматита и уменьшение частоты обострений более чем в 2 раза, а также амбулаторных обращений к специалистам по поводу ОРИ в 1,5 раза (рис. 2).

Рисунок 2. Число случаев обострений бронхиальной астмы и атопического дерматита за прошедший год**Рисунок 1. Частота ОРИ до и после вакцинации в А- и В-группах**

Важно отметить, что в ходе проведенной работы нежелательных побочных явлений и аллергических реакций отмечено не было. Оценка безопасности вакцин показала, что они хорошо переносились больными и вакцинация не приводила к обострению основного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании выявлено, что вакцинация против гриппа с применением субъединичных вакцин полностью защищает детей от гриппа, значительно снижает заболеваемость ОРИ в 1,5 раза, в 2 раза увеличивает период ремиссии бронхиальной астмы и атопического дерматита.

Отечественная полимер-субъединичная вакцина Гриппол® плюс, содержащая втрое меньше вирусных антигенов, обладает иммуногенными и протективными свойствами в отношении гриппа и ОРИ в той же мере, что и вакцина сравнения, но меньшей реактогенностью и более высоким профилем безопасности при вакцинации детей с аллергическими заболеваниями, что связано с меньшей антигенной нагрузкой на организм детей.

Результаты проведенного исследования подтвердили необходимость проведения иммунизации детей с аллергическими болезнями. Полученные данные свидетельствуют о том, что для детей с аллергической патологией предпочтительным для специфической профилактики гриппа и ОРИ является использование отечественной полимер-субъединичной вакцины.

ЛИТЕРАТУРА

- ВОЗ. Рекомендации по использованию инактивированных противогриппозных вакцин и других профилактических мер. *Weekly Epidemiological Record*. 2012/75: 281-288.
- Намазова-Баранова Л.С. Аллергология у детей: от теории – к практике. Современная педиатрия: от теории – к практике. М.: Союз педиатров России, 2010–2011: 166-175.
- Письмо от 24.06.2013 №01/7080-13-32 «Об итогах распространения гриппа и ОРВИ в мире и Российской Федерации в эпидсезон 2012–2013 гг. и прогнозе на эпидсезон 2013–2014 гг.».
- Костинов М.П., Черданцев А.П. Поствакцинальный иммунитет к вирусу гриппа. *Инфекция и иммунитет*. 2012. 2. 1: 398.
- Костинов М.П., Гурвич Э.Б. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний. М., 2002: 9–20, 26–27, 38–44.
- Заплатников А.Л., Гирина А.А., Харит С.М. и др. Комбинированная иммунопрофилактика гриппа и других острых респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой: клиничко-иммунологическая эффективность. *Педиатрия журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2013. 3.
- Онищенко Г.Г. Состояние вакцинопрофилактики в России и перспективы ее развития. *Российские медицинские вестни МЗ РФ*, 2008: 4.
- Margolis K, Nichol K, Ploand G et al. Frequency of adverse reactions to influenza vaccination in the elderly. A randomized control trial. *JAMA*, 2004, 264: 1139–1141. European Scientific Working group on Influenzae.
- URL: <http://www.eswi.org/influenzae-facts/introduction>.
- Караулова А.В. Полиоксидоний в клинической практике. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 136.
- Баранов А.А., Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров. М., 2011. 33.
- Зверев В.В., Хаитов Р.М. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. М., 2014. 110.
- WER. Avian influenza – current evaluation if risks to human from H5N1 following recent reports. *WER*. 2004; 79: 245–269.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on immunization Practices. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2013. 49: 1-38.

ХЕЛАТОРНАЯ ТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ

Перегрузка железом (ПЖ) – состояние, обусловленное чрезмерным поступлением железа в организм, и при отсутствии специальных механизмов его экскреции – избыточным накоплением в тканях с последующим их повреждением, приводящим к функциональной недостаточности органов [1]. Наиболее часто данное состояние возникает вследствие проведения регулярной заместительной терапии эритроцитарной массой при анемиях различного генеза. По данным статистики, ежегодно в России примерно у 500 больных детей и 2 000 взрослых развивается посттрансфузионная ПЖ [2]. Она формируется при наследственных анемиях (большая и промежуточная формы бета-талассемии, другие гемоглобинопатии, тяжелые формы мембрано- и ферментопатий, врожденные сидеробластные и дизэритропоэтические анемии, конституционные гипо- и апластические анемии) и приобретенных заболеваниях (приобретенная апластическая анемия, миелодиспластический синдром (МДС), миелофиброз и др.) [3–5].

Ключевые слова:

анемия

посттрансфузионная перегрузка железом

дети

хелаторы

Потребность в трансфузиях и, соответственно, скорость формирования ПЖ зависит от основного заболевания [6]. У пациентов с большой формой бета-талассемии ежегодный объем эритроцитарной массы, получаемой с трансфузиями, составляет 100–200 мл/кг, что эквивалентно дополнительному поступлению железа – 160–330 мг/кг/год, или 0,32–0,64 мг/кг/день, хотя эти показатели могут варьировать у различных пациентов [7–9]. Больным с МДС нередко в течение двух лет вводится около 100 доз эритроцитарной массы, при этом с одной дозой эритроцитарной массы пациент получает 200–250 мг железа [6, 10]. Таким образом, при хронических трансфузиях ежемесячный избыток железа у детей с МДС составляет 0,5–1 г [10].

Для выведения избыточного железа применяют хелаторы, лекарственные препараты, способные связывать и удалять железо из организма. До появления хелаторов основной причиной гибели пациентов, получающих множественные трансфузии, были нарушения функции печени и сердца. У детей с большой формой бета-талассемии, получающих гемотрансфузии с раннего возраста, без адекватной хелации смерть наступает в школьном или подростковом возрасте от сердечной недостаточности или нарушений ритма [5]. Назначение хелаторов не только позволяет увеличить продолжительность жизни, но и значительно повысить ее качество. Большинство масштабных исследований по изучению эффективности и безопасности хелаторной терапии проведены с участием пациентов с большой формой бета-талассемии [5]. Влияние хелаторной терапии на прогноз других состояний, ассоциированных с ПЖ, менее изучен [11].

Согласно современной концепции все пациенты, получающие регулярную заместительную терапию эритроцитарной массой, нуждаются в проведении адекватной хелаторной терапии [5]. Основная цель лечения – сохранение безопасного уровня железа в организме. Перед началом хелаторной терапии проводится обследование с целью оценки функции органов (сердца, печени, эндокринных желез, почек), а также железного статуса пациента. В дальнейшем проводится мониторинг состояния пациента и изменения у него запасов железа (табл. 1). К основным показателям, позволяющим оценить степень ПЖ, относятся: сывороточный ферритин (СФ), концентрация железа в печени (LIC, *liver iron concentration*) и магнитно-резонансная томография (МРТ) печени и сердца в режиме T2*. Определение СФ остается наиболее доступным и достаточно точным методом исследования и применяется повсеместно для мониторинга ПЖ. LIC считается эталоном, позволяющим наиболее точно оценить запасы железа в организме, которые рассчитываются по формуле: общие запасы железа в организме (мг/кг) = 10,6 × LIC (мг железа/г сухого вещества печени). Основным недостатком метода – его инвазивность, хотя при проведении биопсии опытными хирургами риск развития осложнений минимальный [12, 13].

Для выведения избыточного железа применяют хелаторы, лекарственные препараты, способные связывать и удалять железо из организма. До появления хелаторов основной причиной гибели пациентов, получающих множественные трансфузии, были нарушения функции печени и сердца

Современным неинвазивным методом оценки содержания железа в сердце и печени является МРТ в режиме T2*. Получены данные о том, что концентрация железа в печени по результатам МРТ совпадает с данными LIC, оценка содержания железа в миокарде методом МРТ

(T2* миокарда) требует дальнейшего исследования и стандартизации [5, 14–16].

Обычно проведение хелаторной терапии начинают после первых 10–20 трансфузий или при уровне СФ ≥ 1000 мкг/л, а у трансфузионно-независимых пациентов с промежуточной формой бета-талассемии – при СФ > 600 мкг/л и LIC < 5 мг железа/г сухого вещества [5].

В настоящее время в клинической практике используют три хелатора железа: дефероксамин, деферипрон (L1), деферазирокс. Существуют различные схемы хелаторной терапии, которые применяются в зависимости от состояния пациента и степени ПЖ.

Обычно проведение хелаторной терапии начинают после первых 10–20 трансфузий или при уровне СФ ≥ 1000 мкг/л, а у трансфузионно-независимых пациентов с промежуточной формой бета-талассемии – при СФ > 600 мкг/л и LIC < 5 мг железа/г сухого вещества

Дефероксамин (ДФО) – наиболее широко распространенный и изученный хелатор железа. ДФО плохо всасывается в кишечнике, поэтому используется для подкожного и внутривенного введения. При стандартном клиническом применении лишь небольшая часть (около 10%) препарата связывает железо, это обусловлено его короткой полужизнью в плазме (начальная величина ее равна 0,3 ч) с быстрой элиминацией в мочу и желчь. Вскоре после прекращения инфузии ДФО останавливается и процесс хелации железа. На величину экскретируемого железа влияют: введенная доза (экскреция железа возрастает по мере увеличения дозы, однако это отношение не является линейным); путь и длительность введения (чем медленнее вводится препарат, тем больше его эффективность); запасы железа в организме (чем больше ЗЖ, тем выше его экскреция после введения ДФО); статус пациента по содержанию витамина С (при ПЖ витамин С быстро окисляется, что ведет к его дефициту и уменьшению экскреции железа после введения ДФО).

Доза ДФО должна быть установлена в зависимости от нагрузки организма железа и возраста пациента (табл. 2). Стандартные дозы для детей – 20–40 мг/кг, для взрослых – до 50 мг/кг. Препарат вводится в течение 8–12 ч, путем медленной подкожной инфузии по 5–7 ночей в

неделю. Подбор дозы осуществляется с учетом СФ с использованием терапевтического индекса [17].

Интенсивная хелаторная терапия. В случаях тяжелой ПЖ суточная инфузия ДФО позволяет быстро снизить токсичность свободного железа [18]. К **абсолютным показаниям** в ее назначение относятся: тяжелая ПЖ (СФ > 2500 мкг/л; LIC > 15 мг /г сухого вещества [19]); значительное поражение сердца (выраженные сердечные аритмии, сердечная недостаточность [20]). К **дополнительным:** сложности с проведением регулярных подкожных инфузий ДФО или устойчиво плохой комплаенс; пациентки, планирующие беременность; пациенты, планирующие ТГСК; пациенты с активным гепатитом С [8]. Рекомендованная доза для суточной инфузии составляет не менее 60 и не более 100 мг/кг/сут [20]. Продолжительность терапии зависит от состояния пациента. При длительной терапии возможны осложнения в виде инфекции и тромбозов, поэтому в некоторых центрах обычно используются антикоагулянты [8]. Этот метод хелаторной терапии значительно снижал запасы железа, способствовал обратному развитию аритмий сердца и улучшал показатель фракции изгнания левого желудочка.

Таблица 1. Мониторинг состояния пациентов, получающих хелаторную терапию [4; модифицированная]

Эффект	Мониторинг	Частота
Перегрузка железом	СФ	Каждые 3 мес. с расчетом терапевтического индекса
	LIC	В начале терапии, затем ежегодно [5]
	MPT сердца и печени в режиме T2*	Ежегодно
Сердечно-сосудистые осложнения	ЭКГ	Ежегодно
	ЭхоКГ	Ежегодно или по клиническим показаниям
Задержка роста	Измерение роста стоя и сидя	Каждые 3 мес.
Нарушение полового развития	ФСГ, ЛГ	Каждые 6 мес.
Диабет	Глюкоза в моче	Каждый визит
Поражения печени	Печеночные функциональные пробы	Каждые 3 мес.
	Серологические пробы на вирусный гепатит	Ежегодно
Гипотиреоз	T ₄ , ТТГ	Каждые 6 мес.
Гипопаратиреоз	Кальций, фосфор в крови	Каждые 3 мес.
Поражения костей	Костный возраст (рентгенография кистей рук)	В начале лечения и каждые 2 года при отсутствии нарушений роста
Ототоксичность	Аудиометрия	Ежегодно при отсутствии симптоматики
Поражения сетчатки	Электроретинография	Ежегодно при отсутствии симптоматики
Иерсиниозная инфекция	Серологическое исследование	По клиническим показаниям

ЛГ – лютеинизирующий гормон; T₄ – тироксин; ТТГ – тиреотропный гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.

Несмотря на то что ДФО хорошо выводит железо, использование препарата может быть ограничено за счет его парентерального введения. Кроме этого, лечение ДФО часто сопровождается развитием осложнений. Кроме развития местных кожных реакций, существует риск развития инфекции, вызываемой *Yersinia enterocolitica*. При длительном лечении ДФО могут обостряться и другие инфекции, такие как *Klebsiella*. Разумно приостановить лечение ДФО до установления причины у любого пациента с необъяснимыми подъемами температуры тела. Тяжелая аллергическая реакция на ДФО встречается редко. При использовании ДФО у детей необходимо помнить о дозозависимых осложнениях. *Проблемы со слухом* у младших детей с относительно низкой нагрузкой железа [19] и при низком терапевтическом индексе ($< 0,025$) [17] в случаях назначения высоких доз ДФО могут возникать чувствительные нервные нарушения по отношению высокочастотных звуков, шум в ушах и глухота. *Токсические влияния на глаза* были впервые отмечены при введении очень высоких доз (> 100 мг/кг/сут) [21]. Симптоматика может состоять из ночной слепоты, нарушений цветового видения, визуальных полей и снижения остроты зрения. В тяжелых случаях при фундоскопии (исследовании глазного дна) могут выявляться признаки пигментного ретинита, но в легких случаях они определяются лишь при электроретинографии. *Замедление роста* может возникать при введении слишком больших доз (> 40 мг/кг). Среди факторов риска важны начало терапии в молодом возрасте (< 3 лет) и большие дозы ДФО [22]. Скорость роста быстро восстанавливается при снижении дозы до стандартной возрастной – менее 40 мг/кг/сут. Для детей любого возраста важен мониторинг роста. *Изменения скелета* более часты при избыточных дозах ДФО у больных с низкой степенью ПЖ [23]. Можно наблюдать рахитоподобные костные поражения и *гепи valgum*, наряду с изменениями метафизов (особенно в позвонках), что приводит к укорочению туловища.

Радиографические черты включают деминерализацию позвонков и уплощение их тел. Поскольку подобные изменения необратимы, то больных надо регулярно проверять на их возможное развитие.

Деферазирокс – пероральный хелатор, обладающий очень высоким сродством и специфичностью к железу. Препарат лицензирован в качестве монотерапии первой линии для лечения ПЖ в более 70 странах мира, включая США и ЕС. В 2007 г. препарат был зарегистрирован на территории РФ для применения при хронической посттрансфузионной ПЖ у взрослых и детей от 2 лет [2].

В случаях тяжелой ПЖ суточная инфузия ДФО позволяет быстро снизить токсичность свободного железа. К абсолютным показаниям в ее назначении относятся: тяжелая ПЖ (СФ > 2500 мкг/л; LIC > 15 мг /г сухого вещества); значительное поражение сердца (выраженные сердечные аритмии, сердечная недостаточность)

Препарат хорошо абсорбируется при приеме внутрь. Таблетка растворяется в воде (или яблочном соке) и принимается в виде напитка 1 раз в день. Препарат позволяет выводить избыток железа не только из плазмы, но и из паренхимы органов, в т. ч. из сердца. Эффективность хелации составляет 28% при широком диапазоне доз и уровней нагрузки железа. Метаболизм деферазирокса происходит в печени, а его метаболиты выводятся преимущественно с калом (84% дозы).

Начальная доза препарата составляет 20 мг/кг/сут. У пациентов, получающих трансфузии эритроцитарной массы более 14 мл/кг/мес, с целью более быстрого снижения количества железа в организме может быть рассмотрено применение начальной суточной дозы 30 мг/кг. Для пациентов, принимавших ранее ДФО с хорошим клиническим эффектом, начальная доза деферазирокса

должна составлять половину дозы ДФО. Стандартные терапевтические дозы – 20–30 мг/кг/сут. При назначении препарата необходимо учитывать скорость поступления железа в организм. Прием DFX в дозе 10 мг/кг/сут позволяет поддерживать железо в организме на постоянном уровне у больных, которым редко проводят переливание крови (< 2 ед. донорских эритроцитов в месяц). Прием в дозе 20 мг/кг/сут поддерживает баланс или уменьшает ПЖ у пациентов с низкой или средней трансфузионной потребностью (2–4 ед. донорских эритроцитов в месяц). Применение препарата в дозе 30 мг/кг/сут вызывает снижение содержания железа у большинства пациентов, независимо от их потребности в трансфузиях. При неэффективности

Таблица 2. Схема назначения дефероксамина [4]

Состояние	Действия
СФ 1000 мкг/л, или LIC $> 3,2$ мг/г сухого вещества, или возраст 3 лет (регулярные трансфузии с 6–12 мес.)	Начать введение ДФО в дозе 25–30 мг/кг 5 раз в неделю
СФ снижается до < 1000 мкг/л, или LIC 3,2–7 мг/г сухого вещества	Продолжить контролировать уровень терапевтического индекса
LIC снижается до $< 3,2$ мг/г сухого вещества	Прервать хелаторную терапию на 6 мес.
Повышение СФ > 2000 мкг/л, или LIC 7–15 мг/г сухого вещества	Повышение дозы и/или частоты введения ДФО: • сохранять терапевтический индекс $< 0,025$ • для детей до 5 лет доза ДФО ≤ 35 мг/кг • до окончания роста доза ДФО ≤ 40 мг/кг • для взрослых доза ДФО ≤ 50 мг/кг
СФ > 2500 мкг/л, или LIC > 15 мг/г сухого вещества, или при сердечно-сосудистых осложнениях	24-часовая в/в инфузия ДФО
Цель терапии – постоянное поддержание индекса $< 0,025$ Терапевтический индекс: средняя дневная доза (мг/кг) / СФ (мкг/л) $\leq 0,025$	

препарата в дозе 30 мг/кг (концентрация СФ сохраняется на уровне 2 500 мкг/л и более) ее увеличивают до 40 мг/кг. Дальнейшее увеличение дозы не показано. У пациентов в возрасте младше 6 лет отмечалось более быстрое поступление железа с трансфузиями, а также наименьшее снижение при терапии деферазироксом по сравнению с детьми более старшего возраста и взрослыми. Коррекция дозы осуществляется каждые 3–6 мес. (под контролем уровня СФ) ступенчато, по 5–10 мг/кг. Пациентам при достижении целевой концентрации СФ (обычно 500–1 000 мкг/л) необходимо предусмотреть постепенное снижение дозы препарата, чтобы обеспечить поддержание концентрации СФ в этом целевом диапазоне. Если концентрации СФ остается существенно ниже 500 мкг/л, рекомендуется прекратить лечение препаратом.

Деферазирокс обладает хорошей переносимостью. Нежелательные явления, возникающие во время проведения лечения, как правило, легкой и средней тяжести. Деферазирокс *противопоказан* больным с почечной недостаточностью или серьезными почечными нарушениями. Клинический опыт в применении препарата у больных с серьезными сердечными нарушениями ограничен, потому его прием не рекомендован.

Мониторинг лечения: рекомендуется оценивать уровень креатинина сыворотки дважды до начала терапии, а в дальнейшем контролировать его ежемесячно. У детей дозу препарата можно уменьшить на 10 мг/кг, если на протяжении двух визитов подряд креатинин плазмы превышает верхнюю границу возрастной нормы. Прием препарата прекращается при прогрессирующем увеличении креатинина выше верхней границы нормы. Возобновление приема определяется индивидуально для каждого пациента. Ежемесячно рекомендуется контролировать активность печеночных аминотрансфераз. При прогрессирующем повышении активности аминотрансфераз, не связанном с какими-либо другими причинами, лечение следует прервать. После установления причины изменений или после нормализации показателей можно рассмотреть вопрос о возобновлении терапии. До начала и во время лечения препаратом рекомендуется регулярно определять остроту слуха и проводить офтальмологическое исследование (включая глазное дно). В случае развития нарушений слуха или зрения рекомендуется рассмотреть вопрос об уменьшении дозы или прекращении лечения. Ежемесячно следует определять уровень СФ, а у детей – контролировать рост и массу тела.

Деферипрон (ДФП) – пероральный хелатор железа, клинические исследования которого были начаты в 1980-е годы. Будучи первоначально лицензированным в Индии, в 1990 г. он был зарегистрирован в ЕС и других странах, а с 2011 г. и в США как препарат монотерапии второго ряда для больных, не способных принимать ДФО. В РФ данный препарат не зарегистрирован, но он активно применяется в некоторых странах ближнего зарубежья (Азербайджан, Молдова и др.). Данный препарат успешно применяется в комбинированной терапии ПЖ.

Стандартной терапевтической дозой ДФП считается 75 мг/кг/сут, разделенная на три равных части. При введении этой дозы мочевая экскреция железа коррелирует с СФ и в целом достигается отрицательный баланс железа [24]. Влияние на долговременную выживаемость и поражение сердца неизвестно. Относительно детей в возрасте до 10 лет имеющийся опыт также ограничен.

Наиболее серьезным побочным эффектом считается развитие агранулоцитоза (наблюдался менее чем у 1 % больных в многоцентровом исследовании) [25]. Более легкие формы нейтропении (абсолютное число нейтрофилов $0,5\text{--}1,5 \times 10^9/\text{л}$) возникали приблизительно у 5% больных. Рекомендуется проводить мониторинг абсолютного числа нейтрофилов еженедельно или чаще при наличии признаков инфекции. Пока не появятся новые данные об эффективности и безопасности длительного приема ДФП, необходимо проводить биопсию печени перед началом и в ходе лечения ДФП.

Комбинированная терапия. В отсутствие эффекта от приема ДФО, деферазирокса или ДФП в качестве препаратов монотерапии, а также при серьезной ПЖ применяют различные схемы комбинированной терапии. В соответствии с этими схемами хелаторы могут назначаться одновременно или последовательно (в разные дни или в разное время в течение дня). Большинство режимов направлено на назначение ДФП для приема в стандартных дозах в течение дня, комбинируя его с различными схемами (частота введения и дозировка) применения ДФО.

В отсутствие эффекта от приема ДФО, деферазирокса или ДФП в качестве препаратов монотерапии, а также при серьезной ПЖ применяют различные схемы комбинированной терапии. В соответствии с этими схемами хелаторы могут назначаться одновременно или последовательно (в разные дни или в разное время в течение дня)

Комбинированная терапия ДФО с ДФП. В процессе 4 рандомизированных исследований было проведено сравнение результатов различных схем комбинированной и монотерапии ДФО. В целом эти исследования показывают, что СФ можно контролировать относительно небольшими дозами ДФО, применяемого 2 раза в неделю, при его комбинации с ДФП в стандартных дозировках (75 мг/кг/сут). Последнее исследование свидетельствует, что СФ быстрее снижается при сочетании введения ДФО в дозе 40 мг/кг/сут подкожно в течение 5 дней в неделю с приемом ДФП в стандартной дозе в течение 7 дней по сравнению с лечением ДФО в дозе 40 мг/кг/сут в течение 5 дней.

По результатам проводимых исследований было доказано, что при сравнении монотерапии ДФО с комбинированной терапией наилучший положительный результат при МРТ печени в режиме T2* был в группе с комбинированным режимом терапии [26]. Результаты 2

наблюдательных исследований также показали улучшение функции сердца при применении комбинированной терапии. У 79 пациентов, получавших различные режимы терапии ДФО в сочетании с ежедневным приемом ДФП 75 мг/кг/сут, отмечалось улучшение ФВЛЖ. В рандомизированном контролируемом исследовании с участием 65 больных с умеренным содержанием железа в сердце ($T2^*$ 8–20 мс) сравнивались результаты монотерапии ДФО (стандартный режим введения в течение 5 дней) и комбинированной терапии (ДФП 75 мг/кг/сут + ДФО стандартная доза 5 раз в неделю). Отмечалось улучшение показателя $T2^*$ в обеих группах, однако оно было более выражено в группе с комбинированным режимом терапии [26].

Комбинированная терапия ДФО с деферазироксом рекомендована при тяжелой ПЖ. Цель данной терапии – максимально быстрое выведение железа из организма. Существует несколько терапевтических схем, в одной из которых суточные инфузии ДФО сочетаются с одновременным приемом деферазирокса. Несмотря на хорошие результаты, применение данной схемы ограничено отсутствием достаточно большого количества данных о безопасности ее применения. В другой комбинации детям старше 10 лет с тяжелой ПЖ назначался ДФО в дозе 50 мг/кг/сут в виде длительной подкожной инъекции в сочетании с деферазироксом в

дозе 30 мг/кг/сут. Продолжительность лечения составляла 1 месяц, далее все пациенты переходили на стандартную терапию деферазироксом в дозе 30 мг/кг/сут. Через месяц от начала комбинированной терапии у всех пациентов отмечалось значительное (в 1,5–2 раза) снижение СФ [27].

Проведение хелаторной терапии должно начинаться сразу же после выявления значительной ПЖ и проводиться регулярно под контролем лечащего врача. Возможно использование различных схем терапии, которые должны быть подобраны с учетом состояния пациента и степени его перегруженности железом

Заключение. Таким образом, проведение хелаторной терапии должно начинаться сразу же после выявления значительной ПЖ и проводиться регулярно под контролем лечащего врача. Возможно использование различных схем терапии, которые должны быть подобраны с учетом состояния пациента и степени его перегруженности железом. Адекватное проведение хелаторной терапии позволяет избежать серьезных осложнений, приводящих к гибели пациентов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Гемоглобинопатии и талассемические синдромы. / Под ред. Румянцев А.Г., Токарева Ю.Н., Сметаниной Н.С. *Практическая медицина*, 2015 г., 448 С.
2. Денисеня Г. Хелаторная терапия: новые возможности лечения редких заболеваний. *Медицинский вестник*, 2011. 27.
3. Сметанина Н.С., Токарев Ю.Н. Хелаторная терапия при вторичной (посттрансфузионной) перегрузке железом. *Гематология и трансфузиология*, 1999. 5: 44–46.
4. Анемии у детей. Под ред. Румянцев А.Г., Токарева Ю.Н., М.: Макс-Пресс, 2000, 216 с.
5. Сметанина Н.С. Современные возможности хелаторной терапии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*, 2014, 1: 51–59.
6. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol*. 2001. 115: 239–252.
7. Modell B. Total management of thalassemia major. *Archives of Diseases in Childhood*. 1977. 52: 485–500.
8. Thalassemia International Federation (TIF) Guidelines 2000.
9. Porter JB. Concepts and goals in the management of transfusional iron overload. *Am J Hematol*. 2007. 82(S12): 1136–9.
10. Гаттерманн Н. Железо: какое количество считать избыточным у больных МДС? Борьба с перегрузкой железом при МДС. *IRON JOURNAL CLUB*. 2008, 2, 1: 2.
11. Cohen A, Maser G, Zombos N et al. Effect of iron intake on control of body iron in patients with thalassemia major treated with deferasirox (Exjade®, ICL670). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2005. 106: Abstract 822.
12. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med*. 2000. 343(5): 327–31.
13. Angelucci E, Baronciani D, Lucarelli G et al. Needle liver biopsy in thalassaemia: analyses of diagnostic accuracy and safety in 1184 consecutive biopsies. *Br J Haematol*. 1995. 89(4): 757–61.
14. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood*. 2005. 106(4): 1460–5.
15. Hankins JS, McCarville MB, Loeffler RB et al. R2* magnetic resonance imaging of the liver in patients with iron overload. *Blood*. 2009. 113: 4853–5.
16. Kirk P, He T, Anderson LJ et al. International reproducibility of single breathhold T2* MR for cardiac and liver iron assessment among five thalassemia centers. *J Magn Reson Imaging*. 2010. 32(2): 315–9.
17. Porter JB, Heuhns E. The toxic effects of desferrioxamine. *Bailliere's Clin. Haematol*. 1989. 2: 459–474.
18. Porter JB, Abeysinghe RD, Marshall L, Hider RC, Singh S. Kinetics of removal and reappearance of non-transferrin-bound plasma iron with desferrioxamine therapy. *Blood*. 1996. 88: 705–714.
19. Olivieri NF, Nathan DG, Macmillan JH et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N. Engl. J. Med*. 1994. 331: 574–578.
20. Davis BA, Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. *Blood*. 2000. 95: 1229–1236.
21. Davis BA, O'Sullivan C, Jarritt PH, Porter JB. Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassemia major. *Blood*. 2004. 104: 263–269.
22. Piga A, Luzzatto L, Capalbo P et al. High dose desferrioxamine as a cause of growth failure in thalassemic patients. *Eur. J. Haematol*. 1988. 40: 380–381.
23. Olivieri NF, Koren G, Harris J et al. Growth failure and bony changes induced by deferoxamine. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol*. 1992. 14: 48–56.
24. Olivieri NF, Koren G, Hermann C et al. Comparison of oral iron chelator L1 and desferrioxamine in iron-loaded patients. *Lancet*. 1990. 336: 1275–1279.
25. Cohen AR, Galanello R, Piga A et al. Safety profile of the oral iron chelator deferiprone: a multicentre study. *Br. J. Haematol*. 2000. 108: 305–312.
26. Tanner MA, Galanello R, Dessi C et al. A randomised, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2007. 115. 14: 1876–1884.
27. Красильникова М.Б., Лохматова М.Е., Сметанина Н.С. Комбинированная хелаторная терапия трансфузионно-зависимой бета-талассемии у детей и подростков. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии*. 2014. 13, 2: 42–45.

И.Н. ЗАХАРОВА¹, д.м.н., профессор, А.Н. ГОРЯЙНОВА¹, к.м.н., И.Д. МАЙКОВА², к.м.н., Н.В. КОРОИД², Л.П. КАТАСОНОВА², к.м.н., О.И. ЕЛФИМОВА², Н.Е. КУЗИНА², Е.А. ДИКОВА²

¹ Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

² Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы

ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У ДЕТЕЙ

СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Одной из причин гепатомегалии у детей являются редкие (орфанные) заболевания, связанные с врожденными нарушениями метаболизма. С 2008 г. последний день февраля объявлен Днем редких заболеваний. Как правило, мысль о наличии у ребенка врожденного нарушения метаболизма не внушает врачу-педиатру оптимизма из-за неблагоприятного прогноза и отсутствия эффективной терапии. Однако в настоящее время появляются препараты, способные улучшить качество жизни пациентов с орфанными заболеваниями. Основной задачей врача-педиатра является своевременная диагностика, позволяющая вовремя назначить заместительную энзимную (ферментную) терапию.

Ключевые слова:

орфанные заболевания
лизосомные болезни накопления липидов
заместительная энзимная терапия

Наиболее изученными лизосомными болезнями накопления у детей с возможностью проведения заместительной энзимной терапии являются болезни накопления липидов, из которых наиболее известны и сходны по клинической картине, морфологическим изменениям болезнь Гоше, болезнь Ниманна – Пика и дефицит лизосомной кислой липазы. Все перечисленные заболевания имеют два варианта дебюта (на первом году жизни и в более старшем возрасте), общность клинической картины (системность поражения, наличие гепатомегалии или гепатоспленомегалии, задержка роста, анемия, цитопения, развитие печеночной недостаточности в финале болезни), а также вероятность относительно благоприятного и неблагоприятного (с ранним фатальным исходом) течения. Для понимания лизосомных болезней накопления необходимо идентифицировать специфические первичные клеточные типы, вовлекающиеся в процесс болезни. В патогенезе лизосомных болезней накопления в роли главных аффицированных клеток выступают макрофаги и моноциты, накапливающие первичный субстрат в лизосомах и присутствующие практически во всех органах и тканях.

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) связан с мутацией гена LIPA в хромосомном локусе 10q23.31, который кодирует гидролазы, участвующие в деградации лизосомных эфиров холестерина и триглицеридов. Клинически ДЛКЛ проявляется двумя принципиально различными фенотипами: с ранней манифестацией, известный как болезнь Вольмана (описана 1956 г.), и поздней, называемый

мой болезнью накопления эфиров холестерина (впервые описана в 1963 г.). Ранняя манифестация дефицита кислой липазы встречается с частотой 1/140 000–1/350 000.

Болезнь Вольмана манифестирует в неонатальном периоде, отличается fulminantным течением. При этом или полностью отсутствует активность лизосомной кислой липазы, или ее активность составляет менее 1%. Результатом является массивное накопление эфиров холестерина и триглицеридов (цериодного материала) в печени, селезенке, надпочечниках, костном мозге, лимфатических узлах и макрофагах во всех органах и тканях, в ворсинках кишечника (рис. 1, 2) [16]. В возрасте 2–4 мес. жизни у детей отмечаются рвота, диарея и выраженная гепатоспленомегалия. Около 50% пациентов имеют кальцификацию надпочечников. Трудности вскармливания и мальабсорбция ведут к мальнутриции, задержке роста, кахексии, что в сочетании с тяжелым заболеванием печени приводит к раннему летальному исходу в возрасте до года [17].

Клинически ДЛКЛ проявляется двумя принципиально различными фенотипами: с ранней манифестацией, известный как болезнь Вольмана (описана 1956 г.), и поздней, называемый болезнью накопления эфиров холестерина (впервые описана в 1963 г.)

В отличие от болезни Вольмана, второй фенотипический вариант дефицита кислой липазы, **болезнь накопления эфиров холестерина (БНЭХ)**, часто остается нераспознанной, может проявиться себя в любом возрасте (от младенческого периода до взрослого), характеризуется снижением активности лизосомной кислой липазы до 1–12% от нормы. От уровня активности фермента зависят сроки манифестации и выраженность клинических проявлений. Прогрессирующее лизосомное накопление эфи-

ров холестерина и триглицеридов приводит к характерным изменениям в печени, повышению уровня трансаминаз, сывороточного холестерина низкой плотности и триглицеридов, при этом отмечается нормальный или низкий уровень холестерина высокой плотности (тип IIb гиперлипопротеинемии). Точная распространенность болезни накопления эфиров холестерина до настоящего времени не установлена.

Дефицит лизосомной кислой липазы можно отнести к заболеваниям с мультиорганным уровнем поражения вследствие особенностей патогенеза: до 87% детей в период манифестации болезни имеют кардио-васкулярные нарушения, 86% – изменения со стороны печени, 36% – селезенки, 22% – желудочно-кишечного тракта

Дефект лизосомной кислой липазы проявляется в редукации гидролиза эфиров холестерина и триглицеридов и их массивной секвестрации в лизосомах Купферовских клеток и гепатоцитов в клетках макрофагально-моноцитарной системы. Отсутствие свободного холестерина, вызванного лизосомальной ловушкой эфиров холестерина, приводит к редуцированию обратной ингибиции 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А (HMG-CoA) редуктазы, повышенному синтезу аполипопротеина В и рецепторов к липидам низкой плотности на клеточных мембранах. Параллельно снижается уровень холестерина высокой плотности. В итоге повышается сывороточный уровень холестерина низкой плотности и триглицеридов, снижается уровень холестерина высокой плотности, развивается тип IIb гиперлипопротеинемии. Нарастание уровня холестерина низкой плотности способствует быстрому развитию атеросклероза, ишемии, инсульта, необходимости коронарного шунтирования. Дефицит лизосомной кислой липазы можно отнести к заболеваниям с мультиорганным уровнем поражения вследствие особенностей патогенеза: до 87% детей в период манифестации болезни имеют кардиоваскулярные нарушения, 86% – изменения со стороны печени, 36% – селезенки, 22% – желудочно-кишечного тракта [17].

В период младенчества БНЭХ имеет клиническую картину, сходную с болезнью Вольмана: задержку роста, рвоту, увеличение в объеме живота, кальцификацию надпочечников. Продолжительность жизни при данной патологии намного больше: до взрослого периода. К

ранним признакам повреждения печени относятся повышение сывороточных аминотрансфераз и гепатомегалия. При биопсии ткань печени ярко-желто-оранжевого цвета, гистологически выявляются большие, заполненные липидами гепатоциты и Купферовские клетки с характерным микровезикулярным стеатозом. Патогномоничным признаком считается наличие кристаллов эфиров холестерина или их осколков в клетках печени. Результаты биопсии могут ошибочно толковаться: неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), криптогенная болезнь печени [17]. Увеличение липидных депозитов ведет к фиброзу, микронодулярному циррозу и печеночной недостаточности, которая является главной причиной фатального исхода. В 8% случаев причиной летального исхода может быть кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода. Вследствие того, что БНЭХ относится к редким заболеваниям, многие случаи остаются нераспознанными. Гепатомегалия на ранних стадиях болезни выявляется у 99,3% пациентов, гепатоспленомегалия – у 74%. Отметим, что 85% пациентов с фиброзом и циррозом моложе 18 лет [18].

Болезнь Гоше. В 1882 г. Philippe Gaucher впервые описал неизвестное ранее заболевание у 32-летней женщины с выраженной спленомегалией и необычными большими клетками селезенки, которые он назвал первичной эпителиомой селезенки [1]. В XX в. было доказано, что заболевание, описанное Ф. Гоше, является системным, относится к группе врожденных и имеет несколько клинических вариантов, отличающихся степенью вовлечения центральной нервной системы (ЦНС). Описания энзимных, генетических и молекулярных нарушений стали основой для фенотипической характеристики и последующей разработки заместительной терапии не только болезни Гоше, но и других заболеваний, сходных по клинической картине. Болезнь Гоше послужила прототипом для клинического описания и фенотипической вариативности более чем 50 лизосомных болезней накопления, причиной которых является нарушение функций более чем 300 лизосомальных энзимов или лизосомальных мембранных протеинов [2]. Эти заболевания манифестируют в виде широкого спектра

Рисунок 1. Дуоденальная биопсия у ребенка с дефицитом кислой липазы. Гистиоциты с цероидным материалом в Lamina propria ворсинок [16]

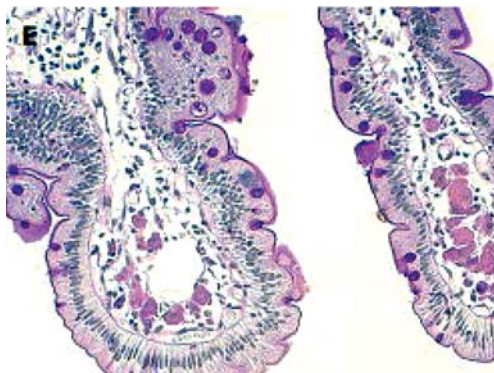
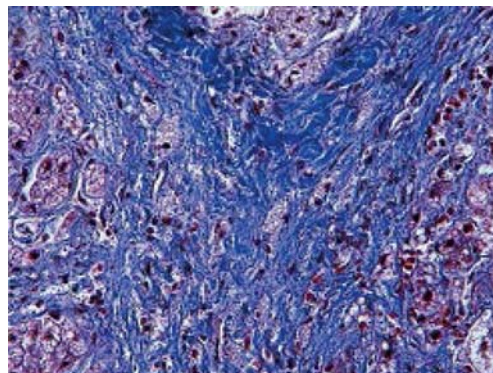


Рисунок 2. Биопсия печени у ребенка с дефицитом кислой липазы. Портальные триады, раздвинутые фиброзной тканью, и пенные клетки [16]



висцеральных и неврологических нарушений и встречаются с частотой 1/7 000–1/3 000 живорожденных, но каждое по отдельности не превышает 1/100 000. Болезнь Гоше одинаково часто встречается у мужчин и женщин (в среднем 1/75 000), отмечается во всех этнических группах и в любом возрасте. В зависимости от места проживания и национальности распространенность болезни Гоше колеблется от 1/20 000 до 1/200 000, среди евреев ашкенази составляет 1/800–1/1 000 человек.

Дефект лизосомной кислой липазы проявляется в редукции гидролиза эфиров холестерина и триглицеридов и их массивной секвестрации в лизосомах Купферовских клеток и гепатоцитов в клетках макрофагально-моноцитарной системы

При болезни Гоше к главным мишеням поражения относятся селезенка, печень, легкие, а также костная ткань и костный мозг. Принципиально пораженными клетками считаются производные макрофагально-моноцитарного звена, клетки миелоидного и лимфоидного ряда. В основе патогенеза болезни Гоше лежит первичный дефицит лизосомного фермента кислой β -глюкозидазы, который ведет к накоплению неразрушенного субстрата глюкозилцерамида в органах, содержащих большое количество клеток, относящихся к макрофагам. Дефицит кислой β -глюкозидазы не является абсолютным, у каждого пациента с болезнью Гоше, независимо от тяжести течения, имеется свой уровень дефицита и остаточная активность фермента во всех ядерных клетках. Если же фермент отсутствует вообще, отмечается неблагоприятный исход во время беременности или в периоде новорожденности. Нарушения функции β -глюкозидазы обусловлено более чем 300 мутациями в гене GBA1, приводящими к продукции кислой β -глюкозидазы с изменением функциональных, кинетических, транспортных свойств и нарастанию аккумуляции глюкозилцерамида. Первичным источником для глюкозилцерамида в органах являются стареющие форменные элементы крови (лейкоциты, эритроциты и тромбоциты), мембраны которых содержат гликофинголипиды [1]. Аккумулятивный глюкозилцерамид стимулирует классическую и альтернативную активацию макрофагов, точный механизм которой и последующей за ней продукции цитокинов непонятен до настоящего времени. Про- и противовоспалительные эффекты цитокинов способствуют необратимым повреждениям тканей и прогрессирующему течению болезни.

Имеются некоторые общие генные мутации, ассоциированные с

болезнью Гоше, в странах Запада. Мутация, обозначенная как N370S, свойственна для евреев ашкенази. Для жителей Европы, Северной Америки, Израиля наиболее частой аллелью является N370S. Считается, что эта аллель обеспечивает защиту против ранней манифестации болезни. Самой общей мутацией аллели GBA1 является L444P, которая является результатом возвратной генной конверсии с псевдогеном. Пациентов гомозиготов с L444P находят исключительно при первичной нейронапатической форме болезни [2].

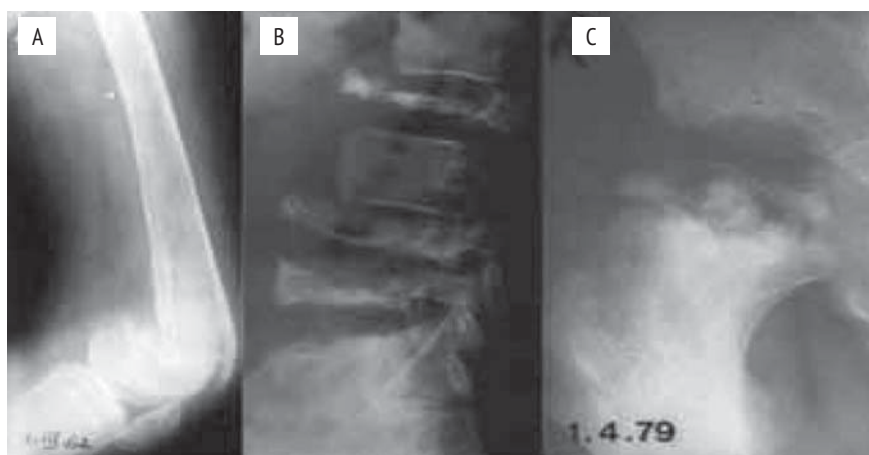
Выделяют три типа болезни в зависимости от степени вовлечения ЦНС: ненейропатическая (висцеральная) форма, острая нейронапатическая и подострая нейронапатическая. Манифестация болезни чрезвычайно разнообразна и зависит от степени вовлечения различных органов, но не связана непосредственно с самой мутацией. При всех типах болезни Гоше обязательным компонентом считаются висцеральные поражения, откуда самыми частыми симптомами являются гепатомегалия, спленомегалия, анемия, тромбоцитопения, остеопатии. Дополнительно вовлекаются в процесс развития болезни легкие, но без яркой манифестации. После того, как легкие инфильтрируются пораженными (содержащими аккумулятивный глюкоцереброзид) клетками макрофагально-моноцитарного ряда, развиваются легочная гипертензия или артериовенозное шунтирование, которые относятся к жизнеугрожающим состояниям.

Болезнь Гоше, тип 1, – ненейропатическая форма, является наиболее благоприятным вариантом течения болезни, встречается в 95% случаев болезни Гоше. Заболевание может манифестировать в любом возрасте, но быстро прогрессирует, если дебют приходится на период детства. Подавляющее большинство детей (до 94%) не имеет признаков поражения ЦНС, заместительная терапия позволяет больным доживать до 80 лет. Продолжительность жизни зависит от развития портальной

гипертензии, цирроза и печеночной недостаточности. Наиболее часто встречаются гепатоспленомегалия и поражение костной ткани и костного мозга с развитием цитопении в результате инфильтрации клетками Гоше [1–5]. Несмотря на то что вовлечение в патологический процесс скелета не влияет на продолжительность жизни, именно изменения со стороны костной ткани приносят детям наибольшие страдания, связанные с выраженной болью и ограничивающие двигательную активность ребенка. Манифестация остеопатий проявляется инфильтрацией костного мозга, тяжелыми острыми костными кризами, хроническими интермиттирующими оссалгиями, инфарктом кости, остеоллизом, деформацией дистальных отделов бедренной кости

Рисунок 3. Деформация дистальных отделов бедренных костей у пациентов с болезнью Гоше в виде колбы Эрленмейера [2]



Рисунок 4. Костные изменения у пациентов с болезнью Гоше

А – патологический перелом дистального отдела бедренной кости, В – деформация позвонков, С – деструкция головки бедренной кости [5].

по типу колбы Эрленмейера, остеопорозом, остеонекрозом, субхондральными изменениями суставов, патологическими переломами трубчатых костей и позвонков, задержкой роста [2, 3]. Рентгенологические признаки выявляются у 93% детей, болевой синдром у 50%, локальное или генерализованное снижение минеральной плотности костной ткани – у 49 и 36% соответственно. Инфильтрация костного мозга клетками Гоше (аффертированными макрофагами или клетками накопления) прямо или опосредованно ведет к истончению надкостницы, остеонекрозу и остеолизису. В первую очередь перечисленные изменения затрагивают поясничный отдел позвоночника, метафизы, диафизы и затем эпифизы бедренных костей (рис. 3).

У детей с болезнью Гоше изменения бедренных костей могут ошибочно трактоваться как болезнь Легг – Кальве – Пертеса, а острые костные кризы – как сепсис, остеомиелит (рис. 4) [6].

Тип 2 – острая нейронопатическая форма, манифестирует в виде разнообразной неврологической симптоматики. Признаки болезни могут появиться уже в перинатальном периоде, максимум в первые два года жизни. Продолжительность жизни этих детей не превышает 2–4 лет. Симптомы болезни включают гепатоспленомегалию, регресс психомоторного развития, спастический синдром, эпистотонус, парез глазодвигательных нервов, ларингоспазм, дисфагию, бульбарный паралич, клонико-тонические судороги.

Тип 3 – хроническая (или подострая) нейронопатическая форма, характеризуется ранним появлением гепатоспленомегалии, начиная с периода новорожденности. Неврологические симптомы появляются после 6–15 лет в виде миоклонии, тонико-клонических судорог, пареза взора, снижения интеллекта, вплоть до развития деменции. Характерны мозжечковые нарушения. Продолжительность жизни составляет не более 30–40 лет.

В противоположность висцеральным поражениям, присутствующим при всех трех вариантах болезни Гоше, второй и третий варианты (нейронопатические) форми-

руются благодаря не только фагоцитозу, осуществляемому форменными элементами крови, но и неспособности разрушать и удалять глюкозилцерамид и образующийся нейротоксин глюкозилсфингозин, который образуется эндогенно в клетках ЦНС. Последующая нейрональная дисфункция передает клеткам апоптоза или другим запрограммированным клеткам смерти, реагирующим на команду «съешь меня», сигналы для активации астроглиальных или микроглиальных клеток. Отсюда следует, что поражение ЦНС при нейронопатических типах болезни Гоше является результатом первичной потери нейронов с последующими нейровоспалительными эффектами, в

то время как висцеральные поражения являются результатом первичного воспаления, инициированного и опосредованного макрофагами/воспалительными клетками. Это объясняет отсутствие эффективности заместительной ферментной терапии при втором и третьем типах болезни Гоше [1].

Патологическое накопление сфингомиелина в клетках моноцитарно-макрофагального ряда ретикулоэндотелиальной системы проявляется гепатоспленомегалией, интерстициальной болезнью легких, инфильтрацией костного мозга

Болезнь Ниманна – Пика описана в конце 1920 г. благодаря работам Albert Niemann and Ludwig Pick. Это гетерогенная группа аутосомно-рецессивных нарушений, проявляющихся накоплением липидов, общими клиническими признаками которых являются гепатоспленомегалия и отложение сфингомиелина в ретикулоэндотелиальных и паренхиматозных тканях, с вовлечением или без вовлечения ЦНС. В основе болезни лежит дефицит кислой сфингомиелиназы, ведущий к патологическому накоплению сфингомиелина в печени, селезенке, легких. Причиной дефицита кислой сфингомиелиназы являются мутации гена SMPD1. Патологическое накопление сфингомиелина в клетках моноцитарно-макрофагального ряда ретикулоэндотелиальной системы проявляется гепатоспленомегалией, интерстициальной болезнью легких, инфильтрацией костного мозга. Накопление сфингомиелина происходит еще внутриутробно, обнаруживается на 12-й нед. гестации. Биопсия печени у пациентов с болезнью Ниманна – Пика выявляет перипортальный и перичеллюлярный фиброз, окружающий аффертированные Купферовские клетки, отложения сфингомиелина и инфильтрацию макрофагами. При средней степени изменений биоптата сфингомиелин аккумулируется только в Купферовских клетках, при тяжелых – в Купферовских клетках и гепатоцитах (рис. 5, 6, 7) [7].

Рисунок 5. Формирование микронодулярного цирроза у пациента с болезнью Ниманна – Пика

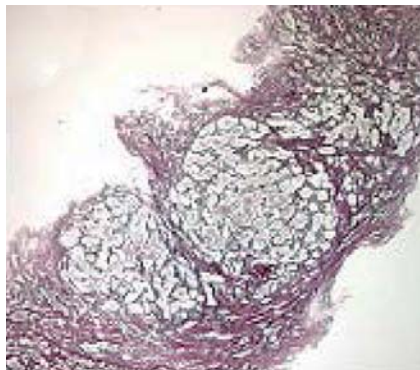


Рисунок 6. Перипортальный фиброз и скопления Купферовских клеток с аккумуляцией сфингомиелина у пациента с болезнью Ниманна – Пика [7]

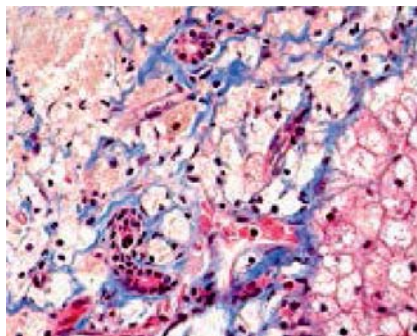
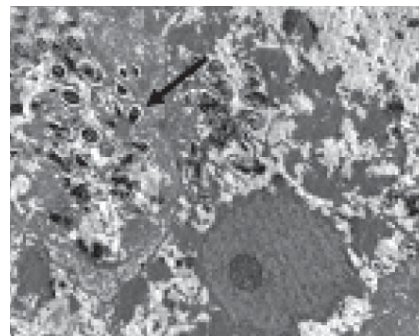


Рисунок 7. Электронная микроскопия. Аккумуляция сфингомиелина гепатоцитами (стрелка) у пациента с болезнью Ниманна – Пика [7]



В биоптате кожи накопление сфингомиелина отмечается в дермальных фибробластах, макрофагах, клетках сосудов (эндотелиальных, гладкомышечных и клетках Шванна).

В 1958 г. Crocker предложил классификацию болезни Ниманна – Пика. Тип А характеризуется тяжелым ранним поражением ЦНС и массивными висцеральными и церебральными отложениями сфингомиелина. Тип В имеет хроническое течение с поражением висцеральных органов, но без явного вовлечения ЦНС; тип С отличается подострым вовлечением ЦНС с медленным или средним прогрессированием, умеренными висцеральными отложениями. Наиболее изучены два варианта течения: тип А и В [8].

Тип А (инфантильная форма) имеет признаки быстро прогрессирующего нейродегенеративного заболевания и проявляется выраженной гепатоспленомегалией, прогрессирующими психомоторными нарушениями и фатальным исходом в первые годы жизни. Активность сфингомиелиназы при типе А составляет от 1 до 10% по сравнению с нормой [9]. **Тип В** характеризуется преимущественно висцеральными нарушениями с развитием гепатоспленомегалии, поражением легких. Пациенты могут доживать до подросткового и взрослого периода.

Промежуточный фенотип, названный тип А/В, может включать неврологические нарушения, умеренную задержку интеллектуального развития, изменения на глазном дне по типу «вишневой косточки» и висцеральные нарушения, характерные для типа В [8].

Клинический пример. Выписка из истории болезни ребенка Я. (больница им. З.А. Башляевой, 2014 г.). Девочка родилась 10.02.2013 от первой беременности, протекавшей на фоне нефропатии, маловодия. В третьем триместре беременности у матери отмечалась значительная прибавка массы (за всю беременность 24 кг). Роды срочные, масса ребенка при рождении 3 400,0 г, длина 50 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. С первых недель жизни у ребенка частый (до 15 раз в сутки) стул. Педиатром выявлена гепатомегалия, по поводу которой была обследована в больнице им. З.А. Башляевой, затем в ДГКБ №2 Святого Владимира. Диагноз не был установлен, высказано предположение о нали-

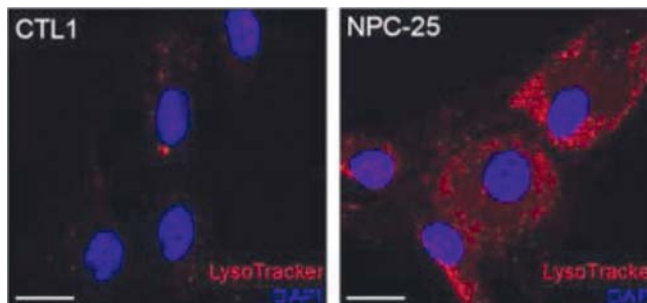
чии у ребенка врожденного неуточненного нарушения обмена. В возрасте 3,5 мес. была осмотрена д.м.н. С.И. Поляковой, назначена терапия Урсофальком и рекомендовано медико-генетическое обследование для исключения лизосомной болезни накопления. В возрасте 10 мес. впервые проведено обследование в НЦЗД (лаборатория молекулярно-генетической диагностики). Выявлено резкое снижение активности сфингомиелиназы в лейкоцитах (до 0,15 нМ/мг/ч при норме 0,56–3,24 нМ/мг/ч), и в экзоне 1 обнаружена вставка нуклеотидов с.143_144insGCTGGCGCTGGC и мутация с.739G>A в гетерозиготном состоянии, которые могут приводить к развитию болезни Ниманна – Пика, тип А. После обследования наблюдалась по месту жительства. В возрасте года поступила в 3-е инфекционное отделение больницы им. З.А. Башляевой с клиникой ОРИ, осложнившейся острой внебольничной очаговой пневмонией. При обследовании в отделении нижний край печени выступал за пределы реберной дуги на 8 см, селезенки – на 9 см. Девочка самостоятельно не сидит (только с поддержкой), не стоит, не ходит, контакт формальный, зрительное и слуховое сосредоточение непродолжительное, мелкая моторика развита достаточно. Произносит отдельные слоги, целенаправленное внимание привлекается на короткое время. Тазовые функции не сформированы.

До начала 90-х гг. XX в. болезнь Ниманна – Пика, тип С, диагностировалась очень редко.

Как правило, летальный исход при данном типе наступает в возрасте 10–25 лет, но продолжительность жизни колеблется от нескольких дней жизни до 60 лет и больше

В биохимическом анализе крови уровень АлАт составлял 148–409,2 ед/л, АсАт – 287–847 ед/л (норма не более 40 ед/л), щелочной фосфатазы – 847 ед/л (норма до 450 ед/л). УЗИ печени от 12.02.2014: печень резко увеличена, паренхима повышенной эхогенности, мелкоочаговая диффузная неоднородность.

Рисунок 8. Накопление фибробластами незэтерифицированного холестерина при болезни Ниманна – Пика, тип С1 (справа). Слева фибробласты кожи здорового человека [10]



В отделении проведено успешное лечение пневмонии, девочка выписана домой с диагнозом «ОРВИ, период реконвалесценции. Острая двусторонняя внебольничная очаговая пневмония средней тяжести. Болезнь Ниманна – Пика, тип А. Фиброз печени». В амбулаторных условиях рекомендован постоянный прием Урсофалька в дозе 75 мг х 2 раза в сутки. Наш клинический пример демонстрирует тяжелое течение болезни Ниманна – Пика, тип А. Данный вариант болезни имеет неблагоприятный прогноз. Обращаем внимание, что диагноз был подтвержден только после медико-генетического обследования и определения активности фермента сфингомиелиназы.

Тип С (третий тип болезни Ниманна – Пика) является совершенно другим заболеванием, в основе которого лежат мутации в генах NPC1 и NPC2 и нарушение транспорта холестерина. Ген NPC1 (Gene ID 4864) имеет очень широкий спектр мутаций, откуда нет возможности выявить четкую связь между уровнем мутации, клинической картиной, сроками манифестации болезни и тяжестью течения.

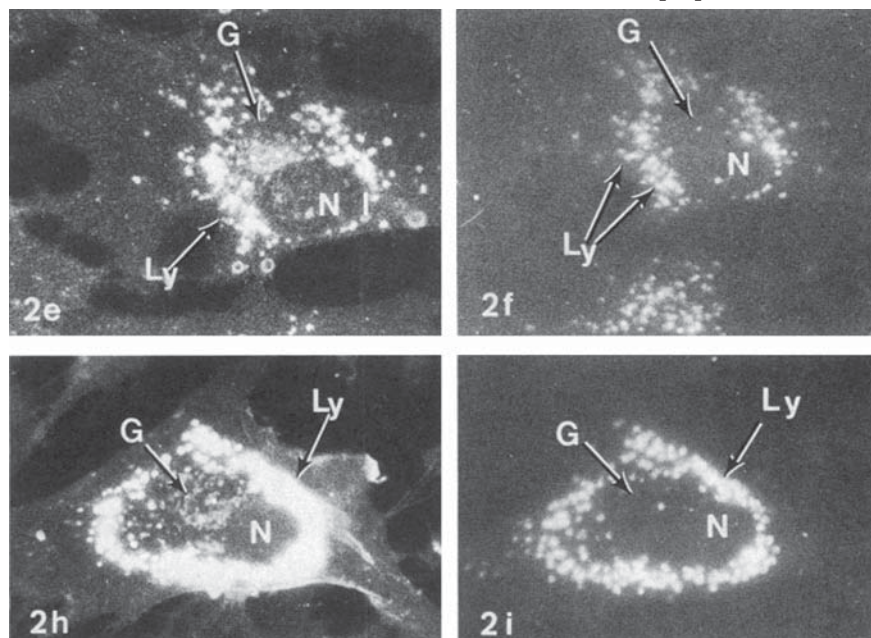
Болезнь может манифестировать с неонатального периода до 39 лет [10]. NPC1-ген кодирует трансмембранный протеин, участвующий в интрацеллюлярном транспорте холестерина. Мутации гена приводят к интрацеллюлярному накоплению незэтерифицированного холестерина в поздних эндосомальных/лизосомальных структурах (рис. 8, 9), накоплению гликофинголипидов в тканях, в первую очередь нейрональной. Итогом таких нарушений является гепатоспленомегалия и неврологическая деградация, ведущие к раннему неблагоприятному исходу. Диагностика третьего типа представляет большие трудности в клиническом плане. Это связано с большим разбросом времени манифестации болезни: от раннего периода младенчества до взрослого; разнообразием клинической картины. N. Bergamin et al. предлагают строить классификацию болез-

ни Ниманна – Пика, тип С, на сроках манифестации неврологических симптомов: тяжелая инфантильная форма – в первые 2 года жизни, поздняя инфантильная форма – 3–5 лет жизни, ювенильная форма – от 5 до 16 лет, взрослая форма – старше 16 лет [11].

Болезнь Ниманна – Пика, тип С, ранее называлась ювенильной болезнью Ниманна – Пика, ювенильным дистоническим липидозом, атипичным церебральным липидозом, нейровисцеральной болезнью накопления с вертикальной супрануклеарной офтальмоплегией, de Neville, DAF-синдромом (включающий паралич зрения, атаксию и наличие аффектированных – «пенистых» – клеток в различных органах тканей), дистоническим липидозом взрослых, нейровисцеральным липидозом взрослых, гигантоклеточным гепатитом, лактозилцерамидозом.

До начала 90-х гг. XX в. болезнь Ниманна – Пика, тип С, диагностировалась очень редко. Как правило, летальный исход при данном типе наступает в возрасте 10–25 лет, но продолжительность жизни колеблется от нескольких дней жизни до 60 лет и больше [13]. Манифестации неврологических нарушений предшествуют признаки поражения печени, селезенки и – в меньшей степени – легких [14]. Частота болезни Ниманна – Пика, тип С, составляет 1/120 000 [15]. У 15% больных признаки системного заболевания могут отсутствовать или быть минимальными, что затрудняет постановку диагноза. В типичных случаях в список основных неврологических нарушений входят атаксия, дизартрия, дисфагия и прогрессирующая деменция, при этом практически всегда присутствует вертикальный паралич зрения. К другим достаточно общим симптомам относятся катаплексия (аффективная адинамия), судороги, дистония. У пациентов с поздней манифестацией болезни нередко возникают психические нарушения. Один из самых частых ранних признаков типа С – верти-

Рисунок 9. Накопление холестерина в аппарате Гольджи (G) и лизосомах (L) при болезни Ниманна – Пика, тип С. N – ядро фибробласта [12]



кальный паралич зрения – на ранних стадиях болезни нередко не выявляется. За исключением перинатального периода системные проявления болезни выражены незначительно, с возрастом имеется тенденция к уменьшению спленомегалии. Поражения легких встречаются лишь у небольшой части больных.

Золотым стандартом, позволяющим доказать наличие у пациента болезни накопления, является определение активности фермента, например, активности лизосомной кислой липазы в сухих пятнах высушенной крови на специальных диагностических фильтрах или активность кислой β-глюкоцереброзидазы в лейкоцитах периферической крови и культуре фибробластов

В перинатальном периоде возможно развитие водянки плода, пролонгированная неонатальная желтуха, обусловленная холестазом и появляющаяся в первые дни и недели жизни, прогрессирующая гепатоспленомегалия [13]. В подавляющем большинстве случаев желтуха спонтанно уходит к 2–4 мес. жизни, остается гепатоспленомегалия в течение весьма вариабельного периода до появления неврологической симптоматики. Примерно у 10% пациентов развивается печеночная недостаточность в первые 6 мес. жизни. У некоторых других пациентов, чаще имеющих мутацию в гене NPC2, могут быть тяжелые респираторные нарушения, сочетающиеся с гепатоспленомегалией и более тяжелым заболеванием печени, лежащие в основе фатального исхода. Гистологически у таких пациентов выявляется альвеолярный липопроteinоз. В раннем инфантильном периоде (2 мес. – 2 года) основным системным признаком болезни является изолированная гепатоспленомегалия. Первым признаком неврологических нарушений является задержка моторного развития, которая появляется с 8–9 мес. жизни и становится явной в возрасте 1–2 лет. У пациентов отмечается прогрессирующая утрата моторных навыков, прогрессирующее снижение умственного развития. Многие из этих детей никогда не начинают ходить. Нередким признаком является интенсивный тремор, супрануклеарный паралич зрения (который, как правило, не распознается), редко отмечаются судороги. Магнитно-резонансная томография выявляет признаки лейкодистрофии и церебральной атрофии. Продолжительность жизни редко превышает 5 лет.

В позднем инфантильном периоде (2 года – 6 лет) у многих пациентов первыми признаками болезни являются гепатоспленомегалия или изолированная спленомегалия. Признаками неврологических нарушений являются задержка развития речи, нарушение походки, дети часто падают, неуклюжи, что связано с развитием атаксии. Паралич зрения есть, но не распознается на ранней стадии. Возможно снижение слуха. Достаточно частым симптомом и первым признаком манифестации болезни может быть катаплексия. Ухудшается моторика, становится явной задержка умственного развития. У большой

части пациентов развиваются судороги, которые могут быть парциальными, генерализованными или смешанными. В большинстве случаев дети отвечают на стандартное лечение противосудорожными средствами, но могут быть и случаи рефрактерности. Параллельно с прогрессированием атаксии развиваются дисфагия, дизартрия и деменция. На поздних стадиях у пациентов развиваются спастичность, прогрессирующее нарушение речи. Большинству требуется гастростомия. При этой форме заболевания фатальный исход наступает на 7–12-й год жизни.

В возрасте 6–15 лет развивается классическая форма болезни Ниманна – Пика, тип C, с неврологическим дебютом, которая является самой частой. Умеренная спленомегалия или гепатоспленомегалия выявляется намного раньше неврологических симптомов, практически может отмечаться начиная с неонатального периода. Школьные проблемы выступают на первый план и характеризуются нарушением письма и внимания. Часто первым признаком заболевания может быть вертикальный паралич зрения, который появляется в разные сроки. Ребенок становится неуклюжим, демонстрирует нарастающую неспособность к обучению. Другой типичный общий симптом – катаплексия, которая индуцируется смехом, может быть с нарколепсией или без нее. Появляется явная атаксия с частыми падениями, трудностями при беге, развиваются дизартрия и дисфагия. Около половины детей реализуют судороги различной степени выраженности и тяжести. На более поздних стадиях болезни пациенты перестают говорить, появляются пирамидальные признаки и спастичность, проблемы с глотанием, которые требуют гастростомии. Пациенты живут до 30 лет, иногда больше [13].

На сегодняшний день имеется обширная доказательная база, позволяющая рекомендовать рекомбинантную лизосомную липазу, получившую название Себелипаза альфа в качестве патогенетической заместительной ферментной терапии при дефиците лизосомной кислой липазы

Диагностика и лечение. Хотя термин *золотой стандарт* используется очень часто при оценке диагностических методов исследования, именно для диагностики лизосомных болезней накопления его использование весьма оправданно. Золотым стандартом, позволяющим доказать наличие у пациента болезни накопления, является определение активности фермента, например, активности лизосомной кислой липазы в сухих пятнах высушенной крови на специальных диагностических фильтрах или активность кислой β-глюкоцереброзидазы в лейкоцитах периферической крови и культуре фибробластов. В частности, у пациентов с болезнью Гоше активность кислой β-глюкоцереброзидазы не превышает 5–25% от нормального уровня [2, 5]. На втором месте по доказательности стоит генетическое исследование, на

третьем – характерная клиническая картина и выявление аффицированных клеток при проведении гистологических исследований, пункции [4].

Заместительная энзимная (ферментная) терапия лизосомных болезней накопления липидов стала использоваться относительно недавно. Прототипом для энзимной терапии лизосомных болезней накопления является болезнь Гоше. Используя маннозо-рецепторы макрофагов для проникновения энзимов в лизосомы, созданы 3 рекомбинантных фермента для терапии болезни Гоше. Два из них – имиглюцераза (Genzyme/Sanofi) и велаглюцераза альфа (Shire HGT) давно используются для терапии болезни Гоше 1-го типа. Третий фермент – талиглюцераза альфа (Protalix/Pfizer) используется у пациентов старше 18 лет в США с 3 мая 2012 г. С 2002 г. начато использование синтетического аналога β -глюкоцереброзидазы миглуста-та или Zavesca (Actelion Corp), с января 2015 г. – синтетического аналога Eliglustat (Genzyme/Sanofi).

Заместительная терапия дефицита лизосомной кислой липазы до последнего времени была невозможной. В 2013 г. впервые опубликованы сведения об эффективности использования рекомбинантной человеческой лизосомной кислой липазы у детей с ДЛКЛ [19]. На сегодняшний день имеется обширная доказательная база, позволяющая рекомендовать рекомбинантную лизосомную липазу, получившую название Себелипаза альфа в качестве патогенетической заместительной ферментной

терапии при дефиците лизосомной кислой липазы [20, 21]. В течение 52 нед. на фоне внутривенного введения Капута происходило снижение АлАт и АсАт на 58 и 40% соответственно, липопротеинов низкой плотности, общего холестерина, триглицеридов – на 60, 39 и 36% соответственно. Уровень липопротеинов высокой плотности повышался на 29%, объем печени и объем жировой ткани печени уменьшались на 12 и 55% [21]. На 20-й нед. использования Капута отмечалась нормализация АлАт у 31% больных, АсАт – у 42% [20].

Анализ клинической картины наиболее изученных лизосомных болезней накопления липидов у детей показывает, что использование достоверных методов диагностики (определение активности ферментов и генетическое исследование) в совокупности с оценкой симптомов болезни и учетом возраста их появления позволяет установить диагноз на ранних этапах манифестации болезни и назначить заместительную энзимную терапию, улучшающую качество жизни ребенка и позволяющую отдалить неблагоприятный исход болезни. Для широкого внедрения в клиническую практику современной заместительной энзимной терапии необходимо решить много вопросов: определить источники финансирования лечения детей с орфанными заболеваниями, определить четкие показания и противопоказания для заместительной терапии, разработать ранние прогностические критерии развития и течения болезни.



ЛИТЕРАТУРА

- Grabowski GA. Gaucher disease and other storage disorders. *Hematology*, 2012, December 8, 2012, 2012, 1: 13-18.
- Linari S, Castaman G. Clinical manifestations and management of Gaucher disease. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 2015, 12(2): 157-164.
- Huang WJ, Xhang X, Chen WW. Gaucher disease: a lysosomal neurodegenerative disorder. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19: 1219-1226.
- Dandana A, Khelifa SB, Chahed H, Miled A, Salima Ferchichi S. Gaucher Disease: Clinical, Biological and Therapeutic Aspects. *Pathobiology*, 2016, 83: 13-23.
- Baris HN, Cohen JJ, MB and Mistry PK. Gaucher Disease: The Metabolic Defect, Pathophysiology, Phenotypes and Natural History. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2014 September, 12(01): 72-81.
- Simpson WL, Hermann G, Balwani M. Imaging of Gaucher disease. *World J Radiol*, 2014 September 28, 6(9): 657-668.
- Thurberg BL, Wasserstein MP, Schiano T, O'Brien F et al. Liver and Skin Histopathology in Adults with Acid Sphingomyelinase Deficiency (Niemann-Pick Disease Type B). *Am J Surg Pathol*, 2012 August, 36(8): 1234-1246.
- Desnick JP, Kim J, He X et al. Identification and Characterization of Eight Novel SMPD1 Mutations Causing Types A and B Niemann-Pick Disease. *Mol Med*, 2010 July-August, 16(7-8): 316-321.
- Mukherjee SM, Pandey M, Kapoor S and Priva TP. Infant with Type A Niemann Pick Disease and Undetectable Niemann Pick Cells in Bone Marrow. *Indian Pediatrics*, 2012 June 16, 49: 490-492.
- Rodriguez-Gil JL, Larson DM, Wassif CA et al. A somatic cell defect is associated with the onset of neurological symptoms in a lysosomal storage disease. *Mol Genet Metab*, 2013, 110(0): 188-190.
- Bergamin N, Dardis A, Beltrami A et al. A human neuronal model of Niemann Pick C disease developed from stem cells isolated from patient's skin. *Orphanet J Rare Dis*, 2013 Feb 21, 8: 34.
- Blanchette-Mackie J, Dwyer NK, Amende LM et al. Type-C Niemann-Pick disease: Low density lipoprotein uptake is associated with premature cholesterol accumulation in the Golgi complex and excessive cholesterol storage in lysosomes. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1988 November, 85: 8022-8026.
- Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis*, 2010, Jun 3, 5: 16. doi: 10.1186/1750-1172-5-16. Review.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна – Пика тип C (ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России (П.В. Новиков, А.Н. Семячкина, В.Ю. Воинова) и Медико-генетического научного центра РАМН (Е.Ю. Захарова). М., 2013. 35 с.
- Abela L, Plecko B, Palla A, Burda P et al. Early co-occurrence of a neurologic-psychiatric disease pattern in Niemann-Pick type C disease: a retrospective Swiss cohort study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2014, 9: 176.
- Santillán-Hernández Y, Almanza-Miranda E, Xin W et al. Novel LIPA mutations in Mexican siblings with lysosomal acid lipase deficiency. *World J Gastroenterol*, 2015, January 21, 21(3): 1001-1008.
- Bernstein DL, Hülkova H, Bialer MG, Robert J, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: Review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *Journal of Hepatology*, 2013, 58: 1230-1243.
- Burton BK, Deegan PB, Enns GM, Guardamagna O et al. Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 2015 Dec, 61(6): 619-25.
- Balwani M, Breen C, Enns GM et al. Clinical Effect and Safety Profile of Recombinant Human Lysosomal Acid Lipase in Patients with Cholesteryl Ester Storage Disease. *Hepatology*, 2013 September, 58(3): 950-957.
- Burton BK, Balwani M, Feillet F et al. A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *N Engl J Med*, 2015 Sep 10, 373(11): 1010-20.
- Valayannopoulos V, Malinova V, Honzik T et al. Sebelipase alfa over 52 weeks reduces serum transaminases, liver volume and improves serum lipids in patients with lysosomal acid lipase deficiency. *J Hepatol*, 2014 November, 61(5): 1135-1142.

БОЛЕЗНЬ ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА

ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ

Ежегодно в мире совершается не менее 60 тыс. трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Исход ТГСК во многом определяется вероятностью развития и степенью тяжести реакции (болезни) трансплантат против хозяина (РТПХ). Лечение включает в себя кортикостероиды. При стероид-рефрактерной РТПХ используются антиимоцитарный глобулин, экстракорпоральный фотолиз, моноклональные антитела к интерлейкинам или их рецепторам, метотрексат, циклоспорин, такролимус, сиролимус, антиимоцитарный глобулин и др. Привлекает внимание назначение микофенолата мофетила, эфира микофенольной кислоты, блокирующего пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Существует мнение, что у пациентов, рефрактерных к кортикостероидам, оправданно применение микофенолата мофетила изолированно или в сочетании с циклоспорином, такролимусом.

Ключевые слова:

трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

реакция трансплантат против хозяина
патогенез, клиника, лечение

В настоящее время трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является актуальным способом лечения многих заболеваний, ранее приводивших к летальным исходам [1]. Ежегодно в мире совершается 60 тыс. таких операций, из них до 17% – у детей [2, 3]. Исход ТГСК во многом определяется развитием возможных осложнений: токсическое действие препаратов, инфекция и одно из наиболее тяжелых – реакция (болезнь) трансплантат против хозяина (РТПХ), впервые описанная в эксперименте в 1962 г. [4, 5]. Позднее были сформулированы условия развития РТПХ: трансплантат должен содержать иммунокомпетентные клетки + реципиент является иммуночужеродным, что распознается трансплантатом + реципиент не способен развернуть полноценную иммунную реакцию отторжения трансплантата [6]. Соответственно этому определению иммунная реакция и ее проявления и есть РТПХ, которая подразделяется:

- на острую (о-РТПХ), манифестировавшую преимущественно в виде дерматита, хейлита, мукозита, гепатита, энтерита в первые 100 суток (чаще на 30–40-е дни) после ТГСК;
- хроническую (х-РТПХ), развившуюся через 100 дней после ТГСК и манифестирующую как мультиорганный иммунная реакция.

Временные рамки деления РТПХ на острую и хроническую в чем-то условные. Национальный институт здо-

ровья США (NIH) предложил субкатегоризацию о-РТПХ на классическую острую и позднюю острую и х-РТПХ на классическую позднюю и РТПХ с overlap-синдромом. В любом случае клиническая характеристика РТПХ более приемлема, чем временные градации [4].

Патогенез. РТПХ развивается в случаях:

- трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток (прогениторов клеток периферической крови);
- переливания необлученной крови (трансфузионно-ассоциированная РТПХ), особенно у иммунокомпрометированных пациентов;
- пересадки солидных органов, содержащих лимфоидную ткань.

В редких случаях описана РТПХ у новорожденных с иммунодефицитом за счет пассивной передачи иммунокомпетентных клеток матери. Иммунные клетки донора распознают несоответствующие им антигены хозяина. Это несоответствие возникает за счет полиморфизма лейкоцитарных антигенов – HLA – (малый и большой комплекс антигенов гистосовместимости) и за счет не-HLA-зависимых факторов: гены полиморфизма цитокинов и нуклеотид-связывающих доменов олигомеризации (NOD2), рецепторов иммуноглобулинов киллеров семейства натуральных киллеров. Острая РТПХ развивается в 3 этапа [7, 8]. В 1-й (афферентной) фазе ткани хозяина, предварительно поврежденные химио- или радиотерапией, продуцируют провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли – TNF – и интерлейкин IL-1). Цитокины усиливают экспрессию молекул адгезии, большого комплекса гистосовместимости (МНС) и коstimуляторов, что активирует антиген-презентирующие клетки трансплантата. Фаза 2 (активация донорских Т-клеток, дифференциация и миграция) характеризуется активацией и пролиферацией донорских

Т-клеток, простимулированных антигенами хозяина (реципиента). Антигенпрезентирующие клетки (макрофаги, дендритические клетки) презентуют антиген на CD4+ Т-клетках, которые распознают его в ассоциации с молекулами классов HLA II или MHC II. IL-1 и другие молекулы стимулируют Т-хелперы. Последние синтезируют IL-2 и INF- γ , которые, в свою очередь, усиливают экспрессию MHC II на эпителиальных клетках, макрофагах и дендритических клетках, продолжая стимуляцию Т-клеток и натуральных киллеров. IL-2 активирует цитотоксические CD8 Т-клетки, которые вступают в реакцию с MHC I позитивными клетками [9]. Третья фаза – финальная, в которой собственно и проявляется клиническая картина за счет поражения органов-мишеней цитотоксическими клетками и цитокинами. Не исключено, что 3 стадия острой РТПХ может трансформироваться в хроническую РТПХ.

Хроническая РТПХ манифестирует как аутоиммунное поражение различных органов и систем со склеродермоподобными симптомами, легочной симптоматикой, печеночной недостаточностью, иммунокомплексной патологией (в т. ч. с признаками гломерулонефрита). Заболевание обусловлено несовпадением антигенов большого и малого комплексов гистосовместимости реципиента и донора с ведущей ролью CD4 донора и Th2.

Частота и степень тяжести РТПХ зависят от ряда факторов [10, 11, 12]:

■ **Антигенная совместимость донора и реципиента**, определенная по комплексу HLA. При HLA-идентичных сиблингах частота РТПХ в зависимости от особенностей профилактики и других факторов риска колеблется от 10 до 60%. При несовпадении комплекса HLA по 1 антигену частота острой РТПХ возрастает до 70%, при несовпадении 2–3 – до 90%. Деплеция Т-клеток трансплантата уменьшает риск РТПХ, но снижает вероятность приживления трансплантата и увеличивает риск рецидива лейкоза. При трансплантации пуповинных стволовых клеток частота РТПХ ниже, но эта закономерность не касается трансплантации стволовых клеток периферической крови.

■ **Возраст и пол**. Чем старше реципиент, тем выше риск острой РТПХ. Вероятность острой РТПХ у детей составляет 20%, у реципиентов 20–50 лет – 30–40%. Риск РТПХ резко возрастает при несовпадении пола донора и реципиента, что связывают со связью между HLA и Y хромосомой.

■ **Микробиом хозяина**. Частота РТПХ снижается при отсутствии хронической инфекции, деконтаминации кожи и кишечника, расположения реципиента в боксах с ламинарным потоком воздуха.

Хроническая РТПХ развивается у 30–60% реципиентов стволовых клеток. Патофизиология хронической РТПХ известна меньше, чем острой. Принципиальным является активность Т-лимфоцитов к детерминантам HLA, общим для хозяина и трансплантата, формирование аутоагрессии. Вероятность хронической РТПХ резко возрастает при несовпадении по антигенам HLA, предшествующей острой РТПХ, с возрастом реципиента, наличии вирусных инфекций (особенно герпетической и цитомегаловирусной). Летальность при острой РТПХ 0–I ст. тяжести составляет 5–10%, при II–III – 40–50%, при IV – 90–100%.

Острая РТПХ сопряжена с антилейкемическим эффектом. В зависимости от тяжести хронической РТПХ летальность достигает 40–60%. Предикторами фатального исхода являются трансформация острой РТПХ в хроническую, кожный лихеноид, гипербилирубинемия. Фатальные исходы обусловлены инфекцией, кровотечением (тромбоцитопения), органной недостаточностью.

Клиническая картина острой РТПХ чаще предстает как дерматит, гепатит, гастроэнтерит изолированно или в любом сочетании. Возможен мукозит разнообразной локализации (полость рта, пищевод, конъюнктив, бронхиальное дерево, мочевой пузырь). Макулопапулярная сыпь на коже обычно появляется на 5–50-й день после трансплантации. Ей может предшествовать зуд ладоней и подошв. В тяжелых случаях характер дерматита напоминает ожог 3 ст. Печень – второй по частоте орган, вовлекающийся в РТПХ, обычно после развития кожного процесса. Поражение печени проявляется активацией печеночных трансаминаз, холестатической желтухой и практически всегда сочетается с поражением желудочно-кишечного тракта. Появляются анорексия, тошнота, боли в животе, секреторная диарея, возможны кишечные кровотечения и паралитический илеус. В зависимости от степени поражения кожи, печени и желудочно-кишечного тракта выделяют 5 степеней тяжести острой РТПХ: 0 ст. – отсутствие этого осложнения, I – поражение менее 50% кожного покрова без поражений кишечника и печени, II – поражение более 50% кожи, концентрация билирубина 20–30 мг/л и диарея до 10–15 мл/кг/сут, III–IV ст. – тотальная буллезная эритродермия, концентрация билирубина более 30 мг/л или диарея объемом более 16 мл/кг/сут. Следует учесть, что приведенный объем диареи касается в основном взрослых. Для детей потери жидкости лучше пересчитывать на поверхность тела.

Клиническая картина **хронической РТПХ** значительно вариабельнее. Манифестируют дистрофия, хронический дерматит (рис. 1, 2), алопеция, мукозит, лейкоплакия (рис. 3),

Рисунок 1. Распространенный дерматит при хронической РТПХ



Рисунок 2. Лихеноид кожи при РТПХ

возможен интерстициальный пневмонит и облитерирующий бронхиолит, агрессивный гепатит с исходом в цирроз, стриктуры пищевода, хроническая диарея, синдром сухих глаз (тест Ширмера менее 5 мм), миозит и тендинит, суставной синдром, эозинофилия. Клиническая картина соответствует плейотропному аутоиммунному синдрому с васкулитом. Поражение сердца при хронической РТПХ проявляется увеличением массы миокарда левого желудочка, диастолической дисфункцией, высокой воспалительной активностью [10]. В редких случаях поражается центральная нервная система. Хотя в случаях органических изменений их сложно объяснить только изолированным эффектом РТПХ, а не сочетанным побочным действием инфекции, химио- и радиотерапии.

Дифференциальная диагностика РТПХ проводится с хроническими вирусными и бактериальными инфекциями, токсическим эффектом химио- и радиотерапии.

Диагностика РТПХ основывается на клинической картине, визуализации (например, интерстициальный процесс в легких), лабораторных данных (анемия, тромбоцитопения, эозинофилия, рецептор- α IL-2, рецептор-1 TNF, IL-8) и результатах биопсии. Последняя выполняется сравнительно редко, но бывает необходима в целях дифференциальной диагностики (например, для исключения инфекции) или уточнения степени поражения органов. В частности, при острой РТПХ в коже обнаруживаются вакуоляризация клеток с апоптозом и лимфоидной инфильтрацией, эозинофильными включениями (увеличивающимися по мере тяжести осложнения). В печени регистрируется поражение более половины желчных протоков, вакуоляризация их цитоплазмы, плеоморфизм клеток протоков, некроз отдельных клеток (апоптоз), лимфоцитарная инфильтрация портального тракта с эндотелиолитом (отслоение эндотелия вен от базальной мембраны), баллонная дегенерация гепатоцитов и/или ацидофильные тельца. В биоптатах желудочно-кишечного тракта визуализируются отек слизистой и всей стенки кишки с апоптозом клеток, преимущественно лимфоплазмочитарные инфильтраты.

Гистологические изменения при хронической РТПХ демонстрируют явные признаки иммунного воспаления, что служит одним из оснований для назначения соответствующей терапии. В биоптатах кожи обнаруживают эпителиальный акантоз, дискератоз, гиперкератоз, мононуклеарные инфильтраты на границе дермы-эпидермиса и в придатках кожи. Воспалительный процесс приводит к фиброзу и атрофии кожи. Мононуклеарные инфильтраты выявляются и в слюнных железах. Мононуклеарные инфильтраты видны и по ходу портального тракта с дуктопатией. Причем эти изменения могут предшествовать клиническим изменениям. По ходу желудочно-кишечного тракта описывают деструкцию крипт, множественные лимфоплазмочитарные инфильтраты, фиброз собственной пластинки.

Профилактика РТПХ, прежде всего, это гистосовместимость донора и реципиента [11, 12]. Следующие этапы – применение иммуносупрессантов для подавления активации и функции Т-клеток донора. Деплеция Т-клеток подразумевает их удаление из трансплантата (число Т-клеток не должно превышать 5×10^4 клеток/кг массы тела реципиента, что может повысить риск отторжения трансплантата), введение таких препаратов, как алемтузумаб, антилимфоцитарный глобулин или моноклональных антител.

Блокада пролиферации Т-клеток достигается назначением метотрексата и микофенолата, что используется для успешной профилактики РТПХ, особенно при раннем назначении препарата [13]. Токсичность микофенолата значительно ниже, чем метотрексата, поэтому при его назначении реже регистрируется лекарственный мукозит [14]. Удаление антиген-презентирующих клеток осуществляется экстракорпоральным фотофорезом, индуцирующим апоптоз лимфоцитов. Лимфоциты в состоянии апоптоза захватываются антиген-презентирующими клетками хозяина, что запускает механизм иммунологической толерантности. Рекомендуются щадящие режимы кондиционирования и снижение инфекционной нагрузки реципиента.

Лечение РТПХ – часто продолжение ее профилактики, т. е. используются те же иммуносупрессанты в комбинации с метилпреднизолоном.

Рисунок 2. Лейкоплакия слизистой рта у пациента с РТПХ

В лечении стероид-рефрактерной РТПХ используются антилимфоцитарный глобулин (особенно при манифестном кожном процессе), экстракорпоральный фотоферез, моноклональное антитело к рецептору интерлейкина-2 (даклизумаб). Блокада цитокинового каскада достигается назначением растворимого рецептора интерлейкина-1 или антитела к туморонекротизирующему фактору (ремикейд). В последнем случае возрастает вероятность инфекционных осложнений.

Из иммуносупрессивных препаратов в лечении хронической РТПХ используют метотрексат (антагонист фолатов и ингибитор клеточного иммунного ответа), циклоспорин (подавляет ранний клеточный ответ на антигены за счет блокады кальцийневрина), большие дозы метилпреднизолона (подавляют миграцию полиморфноядерных и капиллярную проницаемость, что снижает активность воспаления), такролимус (Програф, макролидный иммуносупрессант), сиролимус (Рапамун, ингибирует пролиферацию лимфоцитов), алемтузумаб (моноклональное антитело к CD52 на поверхности В- и Т-клеток, замедляющее пролиферацию лимфоцитов), антилимфоцитарный глобулин (тимоглобулин).

Единых стандартных протоколов лечения хронической РТПХ нет из-за сравнительно небольшого числа рандомизированных контролируемых исследований. Привлекает внимание назначение микофенолата мофетила, эфира микофенольной кислоты, блокирующего пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Существует мнение, что у пациентов, рефрактерных к кортикостероидам, оправданно применение микофенолата мофетила изолированно или в сочетании с циклоспорином, такролимусом [15]. Первоначально микофенолата мофетил применялся для подавления реакции отторжения при пересадке солидных органов, при лечении тяжелых нефритов. Препарат выпускается в виде

суспензии, таблеток, капсул и для внутривенного введения. При назначении детям с хронической РТПХ микофенолата мофетил в дозе 15–40 мг/кг/сут в комбинации с другими иммуносупрессантами в течение 1–15 мес. (Ме = 4 мес.) полный или частичный ответ был достигнут в 60% случаев. Наилучшие результаты были достигнуты при поражении желудочно-кишечного тракта (полный ответ в 60%), полости рта (полный ответ в 33%) и кожи (полный ответ в 43%). В результате у 45% пациентов удалось добиться существенного снижения дозы стероидов, а у 27% – отмены [16]. Положительный эффект от применения препарата получен и в случаях редких и крайне тяжелых проявлений хронической РТПХ, в частности поражения центральной нервной системы [17]. Режимы применения микофенолата мофетила отработаны не для всех вариантов трансплантации, хотя существуют исследования, демонстрирующие максимальный эффект препарата при назначении его высоких доз [18]. В случаях низких доз максимальный эффект достигается при сочетании микофенолата мофетила с циклоспорином или метотрексатом [19].

Фармакокинетика микофенольной кислоты, активного производного микофенолата мофетила, весьма вариабельна как у отдельных пациентов, так и различных групп, что крайне затрудняет клиническую интерпретацию лечения [20]. В итоге большинством исследователей микофенолата мофетил рекомендуется как препарат второй или третьей линии терапии.

Заключение. Профилактика и лечение острой и хронической РТПХ остаются сложной и далекой от разрешения проблемой. Нет ни одного исследования, которое бы однозначно доказывало преимущество того или иного препарата или какой-то определенной комбинации. Ясности могут добавить только дальнейшие многоцентровые исследования.



ЛИТЕРАТУРА

- Скворцова Ю.В., Балашов Д.Н., Масчан М.А., Шелихова Л.Н., Масчан А.А. Динамическое наблюдение детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*, 2015. 2 (2): 50–59.
- Hollingsworth C, Frush D, Kurtzburg J, Vinod P. Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation and the Role of Imaging. *Radiology*, 2008. 248 (2): 348–365.
- Horowitz M. Uses and growth of hematopoietic cell transplantation. In: Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, John Wiley & Sons, Inc. 2008. pp. 15–21.
- Ruiz Ph. Pediatric Graft Versus Host Disease. <http://emedicine.medscape.com/article/886758-overview> Updated: Nov 22, 2013.
- Barnes D, Loutit J, Micklem H. "Secondary disease" of radiation chimeras: a syndrome due to lymphoid aplasia. *Ann N Y Acad Sci*. 1962. 99: 374–385.
- Billingham R. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect*. 1966. 62: 21–78.
- Ball L, Egeler R. Acute GVHD: pathogenesis and classification. *Bone Marrow Transplant*. 2008. 41 Suppl 2: S58–64.
- Sun Y, Tawara I, Toubai T, Reddy P. Pathophysiology of acute graft-versus-host disease: recent advances. *Transl Res*. 2007. 150 (4): 197–214.
- Stenger E, Rosborough B, Mathews L, Ma H, Mapara M, Thomson A, Turnquist M. IL-12hi Rapamycin-Conditioned Dendritic Cells Mediate IFN- γ -Dependent Apoptosis of Alloreactive CD4 $^{+}$ T Cells In Vitro and Reduce Lethal Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013. 20 (2): 192–201.
- Dogan A, Dogdu O, Ozdogru J, Yarlioglu M et al. Cardiac effect of chronic graft-versus-host disease after stem cell transplantation. *Tex Heart Inst J*. 2013. 40 (4): 428–434.
- Ferrara J, Yanik G. Acute graft versus host disease: pathophysiology, risk factors, and prevention strategies. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2005. 3 (5): 415–419, 428.
- Ferrara J. Novel strategies for the treatment and diagnosis of graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007. 20 (1): 91–97.
- Häntzschel I. Targeting mycophenolate mofetil for graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic blood stem cell transplantation. Dissertationsschrift zur Erlangung eines doctor medicinae (Dr. med.) der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden. Dresden, 2010. 27 s.
- Inagaki J, Fukano R, Kodama Y, Nishimura M et al. Safety and efficacy of low-dose methotrexate for pediatric patients with steroid-refractory acute graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol*. 2014. 93 (4): 645–651.
- Landero J, Grelck S, Noursari C. Graft-versus-host disease. In: Lebowitz M, Heymann W, Jones J, Coulson I. (Eds.) Treatment of skin diseases. Saunders. Elsevier 2014. p. 276–279.
- Busca A, Saroglia E, Lanino E, Manfredini L et al. Mycophenolate mofetil (MMF) as therapy for refractory chronic GVHD (cGVHD) in children receiving bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2000. 25 (10): 1067–1071.
- Saad A, Alyea E, Wen P. Graft-versus-host disease of the CNS after allogeneic bone marrow transplantation. *J. Clin. Oncol*. 2009. 27 (30): e147–e149.
- Harnicar St, Ponce D, Hilden P, Zheng J et al. Intensified mycophenolate mofetil dosing and higher mycophenolic acid trough levels reduce severe acute graft-versus-host disease after double-unit cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015. 21 (5): 920–925.
- Zhu X, Lai X, Luo Y, Shi J et al. Combination of low dose mycophenolate mofetil with cyclosporine and methotrexate as GVHD prophylaxis in unrelated donor allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia Research*. 2013. 37 (9): 1046–1051.
- Minagawa K, Yamamori M, Katayama Y, Matsui T. Mycophenolate mofetil: fully utilizing its benefits for GVHD prophylaxis. *Int. J. Hematol*. 2012. 96 (1): 10–25.

И.Н. ЗАХАРОВА, д.м.н., профессор, А.Л. ЗАПЛАТНИКОВ, д.м.н., профессор, Т.М. ТВОРОГОВА, к.м.н., Е.Б. МАЧНЕВА
Российская медицинская академия последиplomного образования Минздрава России, Москва

ПЕДИАТРУ – О ЛИХОРАДОЧНЫХ СОСТОЯНИЯХ У ДЕТЕЙ:

ЧТО НУЖНО ЗНАТЬ И УМЕТЬ

Лихорадка – одна из наиболее частых неспецифических реакций организма ребенка на различные патологические процессы. В статье представлены особенности процессов терморегуляции, этиологии и патогенеза лихорадки у детей, механизмы действия жаропонижающих средств. Особое внимание уделено возрастным особенностям механизмов терморегуляции, а также дифференциальной диагностике лихорадки в зависимости от этиологического фактора. Акцентируется внимание на рациональный выбор жаропонижающего препарата для детей.

Ключевые слова:

*лихорадка, пирогены
лихорадка неясного генеза
дети, повышение температуры
терморегуляция
жаропонижающие лекарственные средства
«бледная» и «розовая» лихорадка
парацетамол
ибупрофен*

Лихорадка (от лат. *febris*) представляет собой состояние, обусловленное появлением в организме пирогенных веществ. Повышение температуры тела является одной из наиболее распространенных причин обращения родителей за медицинской помощью. Опасения родителей связаны со сложившимися убеждениями, что лихорадка является заболеванием, а не симптомом или признаком болезни.

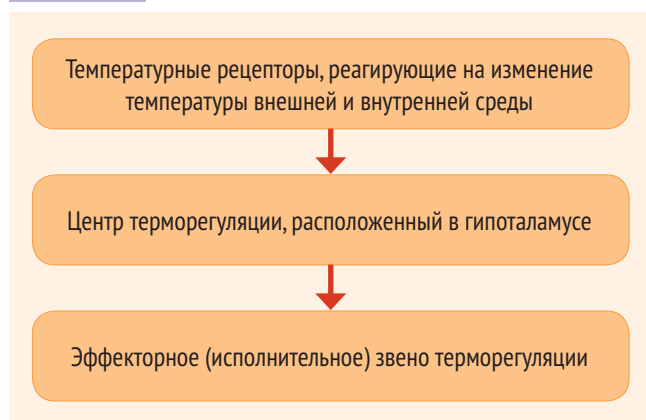
С древнейших времен лихорадка считалась кардинальным признаком болезни. В 1980 г. Бартон Шмитт показал, что родители имеют множество ошибочных представлений о лихорадке у детей, которые были названы «боязнью лихорадки». Спустя двадцать лет, в 2001 г., исследования американских ученых показали, что, несмотря на прогрессивные научные данные и разработку большого числа клинических рекомендаций, среди родителей «боязнь лихорадки» сохраняется [1].

Лихорадка представляет собой один из наиболее распространенных клинических симптомов, с которым сталкивается педиатр в своей практической работе. Как правило, коррекция лихорадки проводится самими родителями, при этом возможно нерациональное использование жаропонижающих средств. Нередко родители стремятся сразу дать при повышении температуры ребенку жаропонижающий препарат, даже если лихорадка минимальна [2]. Неправильная тактика ведения детей с лихо-

радкой как педиатрами, так и детьми встречается достаточно часто, потому во многих странах разработаны национальные рекомендации по диагностике и лечению лихорадочных состояний у детей [3].

Лихорадка представляет собой один из наиболее распространенных клинических симптомов, с которым сталкивается педиатр в своей практической работе. Как правило, коррекция лихорадки проводится самими родителями, при этом возможно нерациональное использование жаропонижающих средств

Педиатр, осматривая ребенка с лихорадкой, как правило, должен решить вопрос о необходимости проведения диагностического поиска и назначения терапии. Врачу необходимы знания о механизмах терморегуляции, основных вариантах течения лихорадки, клинических симптомах заболеваний, протекающих с повышением температуры тела у детей. С точки зрения патофизиологии повышение температуры тела при лихорадке связано с нарушением универсальных механизмов поддержания постоянства температуры [4]. Наличие лихорадки является неспецифическим симптомом различных патологических состояний, начиная от манифестации тяжелых аутоиммунных и онкологических заболеваний, заканчивая банальным симптомом прорезывания первых зубов у младенцев [5]. В большинстве случаев лихорадка не требует интенсивного вмешательства, однако при отдельных патологических состояниях дети с лихорадкой должны находиться под пристальным вниманием врача. Это относится к новорожденным первой недели жизни, с риском обезвоживания в результате чрезмерной потери массы тела (чаще встречается у детей, родившихся с крупной массой при рождении), к пациентам с органической патологией центральной нервной системы (ЦНС), нарушениями сердечного ритма. Результаты опроса педиатров, про-

Рисунок 1. Система терморегуляции

веденного на нашей кафедре, показали, что 90% родителей убеждены в том, что несвоевременная помощь при повышении температуры тела у ребенка может стать причиной поражения ЦНС и появления судорог. Для снижения температуры большинство педиатров рекомендуют родителям в первую очередь использовать физические методы охлаждения. Четверть врачей и 20% родителей уверены, что методом выбора при купировании лихорадки является медикаментозная терапия с применением ибупрофена или парацетамола. Около 1–2% педиатров и родителей допускают, что в качестве жаропонижающих средств при отсутствии эффекта можно назначать ацетилсалициловую кислоту или кортикостероиды.

В процессе эволюции сложились тонкие физиологические механизмы поддержания температурного гомеостаза в организме человека. За поддержание температуры тела на относительно постоянном уровне в изменяющихся условиях внешней и внутренней среды отвечает система терморегуляции (рис. 1). **Терморегуляция** – совокупность физиологических механизмов поддержания постоянной температуры организма с помощью регуляции процессов теплопродукции и теплоотдачи. Основная функция системы терморегуляции – поддерживать оптимальную для метаболизма температуру тела. Суточные колебания температуры глубоких тканей в условиях относительного покоя организма находятся в пределах 1°, формируя «гомойотермное ядро» тела человека – ткани, расположенные на глубине ≥ 1 см от поверхности кожи.

У здоровых детей старше года циркадный ритм колебаний температуры составляет от 36,4 °C в утренние часы до 36,9 °C в вечернее время. Разница температуры у детей раннего возраста может составлять до 0,6 °C, у старших – 0,3–0,5 °C. Лабильная температура чаще встречается у детей первых 6 месяцев жизни.

Поддержание температурного гомеостаза в организме происходит благодаря контролю за соответствием процессов теплоотдачи процессам теплопродукции (рис. 2). Теплоотдача осуществляется за счет конвекции (передачи тепловой энергии от кожи движущимся средам, окружающим организм), кондукции (передачи тепловой энергии предметам, непосредственно контактирующим с орга-

низмом), испарения (испарение воды с поверхности кожи и дыхательных путей) и радиации (инфракрасного излучения поверхности тела).

В организме зрелого доношенного новорожденного ребенка имеет место напряженность механизмов терморегуляции в сочетании с анатомо-физиологическими особенностями. Температурный гомеостаз доношенного новорожденного имеет особенности:

- теплоотдача преобладает над теплопродукцией,
- снижена чувствительность центров терморегуляции к пирогенам,
- повышение t° при инфекциях связано со стимуляцией обмена,
- отсутствуют циркадные ритмы t° .

Вследствие указанных особенностей новорожденные поддерживают постоянную температуру тела, но легко перегреваются, лихорадка при инфекциях кратковременная и невысокая [6, 7, 8].

Недоношенные дети отличаются следующими особенностями температурного гомеостаза: имеют высокую теплоотдачу за счет большой поверхности тела на единицу массы, сниженную теплопродукцию за счет малого количества бурого жира. Эти особенности обуславливают зависимость температуры тела недоношенных от температуры окружающей среды и плохое удержание температуры тела.

Температурный гомеостаз у детей пубертатного периода отличается зависимостью от гормональных сдвигов и вегетативной дисфункции, за счет чего температура тела у подростков повышается во время максимальной двигательной активности, эмоционального напряжения и носит длительный и сезонный характер.

Рисунок 2. Механизмы терморегуляции при повышении температуры тела

Лихорадка является неспецифической защитно-приспособительной реакцией организма в ответ на воздействие патогенных раздражителей, в результате которой происходит перестройка процессов терморегуляции, приводящая к повышению температуры тела, стимулирующей естественную реактивность организма. Еще Авиценна писал: «Пока есть жар и боль – организм борется».

Вещества, вызывающие лихорадку, называют пирогенами (жаронесущими – от греч. *pyros* – огонь, *pyretos* – жар), которые могут быть экзогенного и эндогенного происхождения (рис. 3). К экзогенным пирогенам относят: эндотоксины грамотрицательных бактерий, дифтерийной палочки и стрептококков, белковые вещества дизентерийной и паратифозной палочек. Эндогенные пирогены синтезируются под влиянием перечисленных экзогенных пирогенов клетками самого макроорганизма.

Лихорадка инфекционного генеза у детей чаще всего

Рисунок 3. Виды первичных пирогенов [9]



вызывается бактериями, вирусами, риккетсиями, микоплазмой, хламидиями, грибами, простейшими, которые вырабатывают экзогенные пирогены или способствуют выработке организмом эндогенных пирогенов.

Лихорадка неинфекционной природы связана с центральным и периферическим действием эндогенных пирогенов, гормонов и медиаторов, при этом основным звеном патогенеза лихорадки является снижение теплоотдачи без усиления теплопродукции. Этиологические факторы неинфекционной лихорадки весьма разнообразны [8, 10, 11]:

- эндокринного генеза – при гипертиреозе, феохромоцитоме;
- лекарственного генеза – при энтеральном и парентеральном введении препаратов типа кофеина, эфедрина, метиленовой сини, дифенина, сульфаниламидов, антибиотиков, гиперосмолярных растворов;

■ центрального генеза – в результате повреждения различных отделов ЦНС (кровоизлияние, опухоль, травма, отек мозга, дефекты развития);

■ резорбционного генеза – в результате ушиба, сдавливания, разреза, ожога, некроза, асептического воспаления, гемолиза, образуются эндогенные пирогены белковой природы (нуклеиновые кислоты).

К особенностям лихорадки неинфекционного генеза можно отнести:

- длительный субфебрилитет и умеренный фебрилитет,
- хорошую переносимость субфебрилитета,
- отсутствие нарушений гемодинамики,
- отсутствие разницы между повышением температуры и ускорением пульса,
- извращение циркадного ритма,
- отсутствие эффекта от применения антипиретиков, антибиотиков.

Чаще в клинической практике встречаются инфекционные пирогены. Различные элементы клеток микроорганизмов (липополисахариды, экзо- и эндотоксины и т. д.) способствуют образованию в организме истинных (вторичных) пирогенов, которые выделяют различные клетки организма, в основном макрофаги и нейтрофилы, в ответ на появление чужеродного вещества [9]. Истинные пирогены запускают механизм развития лихорадки (рис. 4). Лейкоцитарный пироген – интерлейкин-1 (IL-1) стимулирует секрецию простагландинов, амилоидов А и В, С-реактивного белка, гаптоглобина, α_1 -антитрипсина и церулоплазмينا. Под действием IL-1 инициируется продукция Т-лимфоцитами интерлейкина-2 (IL-2) и повышается экспрессия клеточных рецепторов. Происходит усиление пролиферации В-лимфоцитов, стимуляция секреции антител и экспрессии мембранного Ig-рецептора. Интерлейкин-1 активизирует циклооксигеназу, что при-

Рисунок 4. Основные патогенетические механизмы лихорадки



водит к повышению внутриклеточного уровня циклического аденозин-монофосфата, внутриклеточному накоплению ионов Ca^{2+} , изменению соотношения Na/Ca и перестройке активности центров теплопродукции и теплоотдачи [11].

В зависимости от степени повышения температуры лихорадка бывает:

- субфебрильная (37,2–38,0 °C),
- низкая фебрильная (38,1–39,0 °C),
- высокая фебрильная (39,1–40,1 °C),
- чрезмерная (гипертермическая) свыше 41 °C.

Лихорадка является неспецифической защитно-приспособительной реакцией организма в ответ на воздействие патогенных раздражителей, в результате которой происходит перестройка процессов терморегуляции, приводящая к повышению температуры тела, стимулирующей естественную реактивность организма

Биологическое значение лихорадки состоит в том, что при повышении температуры тела происходит повышение естественной реактивности организма: усиление интенсивности фагоцитоза, увеличение синтеза интерферона, возрастание трансформации лимфоцитов и стимуляции антителогенеза, снижение репликации вирусов, бактерий.

Лихорадка, с одной стороны, повышает иммунитет, обеспечивает покой больному, повышает «выживаемость» при инфекциях, облегчает обследование больного, с другой стороны, доставляет страдания больному, негативно влияет на метаболические процессы, сердечно-сосудистую систему, легкие, ЦНС, провоцирует судороги, повышает летальность при эндотоксическом шоке. По словам Е. Дюбуа: «Лихорадка является только симптомом, и мы не уверены в том, что она враг. Возможно, она друг».

При лихорадке происходят метаболические изменения в организме: повышение уровня глюкозы, ацетона в моче (фебрильная кетонурия), уровня глобулинов крови, увеличение вязкости желчи, снижение запасов гликогена, уровня холестерина, содержания воды, уровня соляной кислоты (снижение аппетита), выработки слюны, перистальтики кишечника.

В практике педиатра клинически значимым является подразделение лихорадки на «розовый» и «бледный» варианты. «Розовая» лихорадка является прогностически благоприятным видом и характеризуется соответствием теплоотдачи при повышении температуры тела теплопродукции. При этом наблюдается нормальное поведение и удовлетворительное самочувствие ребенка, кожные покровы розовые или умеренно гиперемизированные, влажные и теплые на ощупь. При «бледном» варианте лихорадки теплоотдача снижена из-за существенного нарушения периферического кровообращения. При этом клинически отмечаются нарушение состояния и самочувствия ребенка, озноб, бледность, мраморность, сухость кожных покровов, акроцианоз, холодные стопы и ладони, тахикардия. Этот вариант лихорадки прогностически

неблагоприятный и является показанием для оказания неотложной помощи.

При истощении компенсаторных механизмов либо изначально неадекватной перестройке терморегуляции лихорадка может приводить к осложнениям с развитием тяжелых патологических состояний. В группу риска по развитию осложнений при лихорадке входят дети:

- до 2 мес. при температуре выше 38 °C;
- до 2 лет при температуре выше 39 °C;
- в любом возрасте при температуре выше 40 °C;
- с фебрильными судорогами в анамнезе;
- с заболеваниями ЦНС;
- с хронической патологией органов кровообращения;
- с обструктивным синдромом;
- с наследственными метаболическими заболеваниями.

Осложнения при лихорадочных состояниях могут быть различными (табл. 1).

При проведении диагностического поиска причины лихорадочного состояния у ребенка врачу в первую очередь следует дифференцировать «воспалительную» и «невоспалительную» лихорадку. К признакам «воспалительной» лихорадки относятся:

- начало лихорадки связано с инфекцией (катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей, наличие симптомов инфекционного заболевания, отягощенный эпиданамнез);
- воспалительные изменения со стороны крови (лейкоцитоз, ускорение СОЭ, повышение уровня фибриногена, С-реактивного белка, диспротеинемия);
- наличие симптомов интоксикации;
- нарушение самочувствия;
- тахикардия и тахипноэ;
- купирование лихорадки при применении жаропонижающих средств;
- положительный эффект при назначении антибактериальных средств.

Таблица 1. Возможные осложнения при лихорадочных состояниях и необходимые исследования для их диагностики [12]

Проявления	Необходимые исследования
Судороги во время лихорадки	Консультация невролога, люмбальная пункция (по показаниям), ЭЭГ, эхоэнцефалография, исследование глазного дна
Рвота и дегидратация	Содержание электролитов крови, гематокрит, КЩС
Недостаточность кровообращения, нарушения сердечного ритма	Артериальное давление, гематокрит, электролиты, ЭКГ
Коагулопатия потребления	Количество тромбоцитов, тромбиновое время, факторы свертывания крови
Острая почечная недостаточность	КЩС, электролиты, мочевины, креатинин
Сепсис	Посев крови, прокальцитонин тест

Таблица 2. Частота инфекций у детей, имеющих в дебюте лихорадку без типичной клинической симптоматики [13]

Инфекционное заболевание	Частота инфекции с лихорадкой в дебюте (%)
Эпштейна – Барр вирусная инфекция	25
Остеомиелит	18,8
Бартонеллез	7,8
Инфекция мочевой системы	7,8
Энтеровирусная инфекция	1,6
Цитомегаловирусная инфекция	6,3
Туляремия	3,1
Эрлихиоз	3,1
Бластомикоз	1,6

Для «невоспалительной» лихорадки характерны:

- хорошая переносимость лихорадки;
- наличие связи с психоэмоциональными влияниями;
- отсутствие озноба,
- возможно чувство «жара»;
- нормализация температуры ночью;
- отсутствие адекватного учащения пульса при повышении температуры;
- спонтанное снижение температуры;
- отсутствие эффекта от жаропонижающих препаратов;
- выявление асимметрии при температурном картировании (измерение температуры в 5 точках).

Лихорадка неясного генеза (ЛНГ) – при продолжительности лихорадки более 2–3 недель, повышении температуры выше 38,0–38,3 °С и если диагноз не установлен в течение недели интенсивного обследования. Диагноз «лихорадка неясной генеза» имеет право на существование в период обследования и при невозможности установления этиологии лихорадки. Отдельно выделяется группа инфекций, наиболее часто протекающих под маской ЛНГ (табл. 2).

В таблице 3 приведены методы исследования, которые в совокупности с клинической симптоматикой позволят врачу грамотно и целенаправленно провести диагностический поиск и выявить причину лихорадки, ранее расцененной как ЛНГ. При составлении таблицы использованы многолетние клинические наблюдения и опыт сотрудников кафедры педиатрии РМАПО, литературные данные.

Принципы лечения лихорадки у детей (рис. 5):

- необходимо назначать наиболее безопасные жаропонижающие лекарственные средства (ЛС);
- препаратами выбора при лихорадке у детей являются парацетамол и ибупрофен;
- метамизол натрия (анальгин) назначается в исключительных случаях, когда выявлена непереносимость парацетамола или ибупрофена или при необходимости парентерального введения жаропонижающего ЛС;

- использование жаропонижающих ЛС при субфебрильной лихорадке показано только детям с высоким риском развития осложнений;

- у исходно здоровых детей назначение жаропонижающих ЛС при благоприятном варианте температурной реакции показано при лихорадке >39 °С;

- при «бледной» лихорадке рекомендуется применять комбинации: жаропонижающее ЛС + сосудорасширяющее ЛС (дополнительно по показаниям вводят антигистаминные ЛС);

- курсовое использование антипиретиков с жаропонижающей целью недопустимо;

- нельзя назначать жаропонижающие ЛС при «невоспалительных» лихорадках.

Назначение жаропонижающих ЛС показано только в тех случаях инфекционно-воспалительной лихорадки, когда гипертермическая реакция оказывает неблагоприятное влияние на состояние ребенка или угрожает развитием серьезных осложнений. Согласно рекомендациям ВОЗ, жаропонижающие препараты исходно здоровым детям следует назначать при температуре тела не ниже 39–39,5 °С. Однако при наличии у ребенка на фоне лихорадки ухудшения состояния, озноба, миалгии, нарушенного самочувствия, бледности кожных покровов и других проявлений токсикоза жаропонижающая терапия должна быть назначена незамедлительно [14–16].

При необходимости назначения детям жаропонижающих средств нужно руководствоваться рекомендациями специалистов ВОЗ. В педиатрической практике назначаются только эффективные и безопасные лекарственные средства, при этом ацетилсалициловая кислота не должна использоваться в качестве жаропонижающего ЛС у детей в возрасте до 12 лет [14] (табл. 4).

Препаратами выбора при лихорадке у детей являются парацетамол или ибупрофен. Рекомендованные разовые

Рисунок 5. Алгоритм применения жаропонижающих ЛС у детей

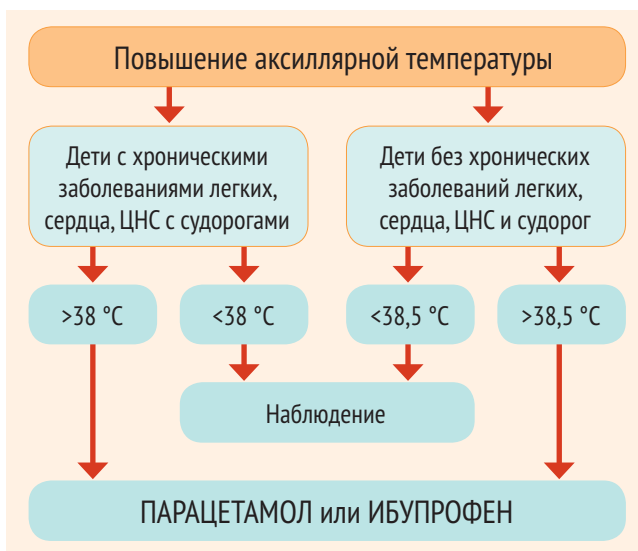


Таблица 3. Информативные исследования для выявления отдельных причин лихорадки неясного генеза

Исследования	Необходимы в диагностике
Бактериологическое исследование крови, мочи, мазка из ротоглотки для выявления возбудителя, антител к возбудителю, прокальцитонинный тест, коагулограмма, эхокардиография, УЗИ почек и брюшной полости	Сепсис Эндокардит Пиелонефрит
Вирусологическое исследование (выделение вирусной культуры из мочи, плазмы крови, носоглоточной слизи) Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) Серологическое исследование (определение титров антител к вирусам, токсоплазме)	Цитомегаловирус Вирус Эпштейна – Барр Герпес VI типа Токсоплазмоз Иерсиниоз
Серологические исследования крови для определения фебрильных агглютининов и их титров	Болезнь Лайма Тифы Сальмонеллез Бруцеллез
Рентгенологическое, в т. ч. томографическое исследование, туберкулиновые пробы (проба Манту, диаскин-тест), обнаружение микобактерий в мокроте, смывах, моче, УЗИ, биопсия лимфатического узла, иммунологические исследования специфических антител и антигенов, проба Манту	Туберкулез легких, других органов, туберкулезный лимфаденит
Рентгенологическое исследование, биопсия лимфатического узла, печени, отрицательные туберкулиновые пробы, осмотр окулиста	Саркоидоз
Микроскопия толстого мазка крови	Малярия
Исследование антител к ДНК, антинуклеарного и ревматоидного факторов, измерение АД, оценка мочевого синдрома, УЗИ, рентгенография, эхокардиография, доплерография, ЭКГ, клинический анализ крови, коагулограмма	Диффузные болезни соединительной ткани, системные васкулиты [системная красная волчанка (СКВ), болезнь Кавасаки, ревматоидный артрит (ЮРА), узелковый полиартериит, аортоартериит и др.]
Морфологический, цитохимический анализы мазков крови и костного мозга, гистологическое и цитологическое исследование лимфоузла, R-графия легких, УЗИ внутренних органов	Гемобластозы (острый лейкоз, лимфогранулематоз, лимфомы)
УЗИ, лапароскопия, компьютерная томография, рентгеноурологическое обследование	Абсцесс брюшной полости Опухоли почки, головного мозга, малого таза
Рентгенография, сцинтиграфия костей, посев отделяемого, рентгеновская денситометрия	Остеомиелит Метастазы злокачественных образований
Ректосигмоскопия, колоноскопия, биопсия	Язвенный колит, болезнь Крона
Тест на антитела к ВИЧ	Спид/спид-ассоциированный комплекс
Оценка лекарственного, аллергологического анамнезов	Лекарственная лихорадка
Семейный анамнез, клинический анализ крови, коагулограмма, цитогенетическое исследование крови, биопсия десны, прямой кишки, почки (амилоидоз)	Аутовоспалительные заболевания (периодическая болезнь) (семейная средиземноморская лихорадка)

дозы: парацетамола – 10–15 мг/кг, ибупрофена – 5–10 мг/кг, повторный прием данных препаратов разрешен не ранее чем через 4–5 ч. Максимальная суточная доза для парацетамола составляет 60 мг/кг массы в сутки, для ибупрофена – 40 мг/кг массы в сутки. В случае развития «бледной лихорадки» рекомендован комбинированный прием жаропонижающих ЛС с сосудорасширяющими ЛС (папаверин в разовой дозе 5–29 мг в зависимости от возраста) и физическими методами охлаждения.

Необходимо отметить, что парацетамол (Детский Панадол) рекомендуется Всемирной организацией здравоохранения как препарат первой линии выбора в качестве жаропонижающего или обезболивающего средства для детей с 3 мес. [15]. В отличие от нестероидных противовоспалительных средств парацетамол не оказывает периферических эффектов и, следовательно, обла-

дает высоким профилем безопасности. Токсическое действие парацетамола на ЖКТ у детей не выделено, как и

Таблица 4. Антипиретические средства, разрешенные к применению у детей

Препарат (формы выпуска)	Безрецептурный отпуск	С какого возраста можно назначать
Парацетамол (сироп, суспензия, свечи)	Да	С 1 мес.
Ибупрофен (сироп, суспензия)	Да	С 6 мес.
Метамизол натрия (р-р для в/м введения)	Нет	С 6 мес.

потенциальный токсический эффект парацетамола согласно рекомендациям ВОЗ [16], что продемонстрировано в ряде международных публикаций [17].

Лихорадка, с одной стороны, повышает иммунитет, обеспечивает покой больному, повышает «выживаемость» при инфекциях, облегчает обследование больного, с другой стороны, доставляет страдания больному, негативно влияет на метаболические процессы, сердечно-сосудистую систему, легкие, ЦНС, провоцирует судороги, повышает летальность при эндотоксическом шоке

Парацетамол (Детский Панадол) имеет самую высокую эффективность (как жаропонижающее, так и обезболивающее действие) при использовании в рекомендованных дозировках (15 мг/кг для парацетамола) наряду с ибупрофеном (также в рекомендованной дозировке 10 мг/кг) [18–22]. На основании литературных данных можно сделать вывод, что как парацетамол в дозе 15 мг/кг, так и ибупрофен в дозе 10 мг/кг демонстрируют сходный график снижения температуры; жаропонижающее действие; обезболивающее действие.

Детский Панадол в лекарственной форме *суспензия для приема внутрь* снабжен удобным мерным шприцем и дозировочной таблицей для подбора оптимальной дози-

ровки в зависимости от массы тела. Важнейшим фактором безопасного и эффективного лечения является применение парацетамола в оптимальной дозировке (15 мг/кг для парацетамола). Поэтому суспензия Детский Панадол снабжена дозировочным шприцем и удобной таблицей для подбора дозы.

При гипертермическом синдроме показано парентеральное введение антипиретиков, сосудорасширяющих и антигистаминных лекарственных средств в следующих разовых дозах:

Метамизол натрия 50%-ный раствор в/м 0,01 мл/кг (детям до 1 года); 0,1 мл/год жизни (детям старше 1 года) однократно.

Прометазин 2,5%-ный раствор в/м 0,01 мл/кг (детям до 1 года); 0,1–0,15 мл/год жизни (детям старше 1 года) однократно

Папаверин 2%-ный раствор в/м 0,1–0,2 мл (детям до 1 года); 0,2 мл/год жизни (детям старше 1 года) однократно.

Таким образом, выбор терапии при лихорадочных состояниях у детей зависит от вида лихорадки, ее причины, исходного соматического статуса ребенка, течения заболевания. Поэтому для определения правильной тактики ведения ребенка с лихорадкой врачу необходимы знания о механизмах развития лихорадки, наиболее частых ее причинах, методах дифференциальной диагностики лихорадочных состояний, а также о наиболее безопасных и эффективных в педиатрической практике лекарственных средствах.



ЛИТЕРАТУРА

- Crocetti M, Moghbeli N, Serwint J. Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years? *Pediatrics*. 2001. 107: 1241–6.
- Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics*. 2011. 127: 580–7.
- Feverish Illness in Children: Assessment and Initial Management in Children Younger Than 5 Years. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (UK). 2013 May. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance.
- Патологическая физиология: учебник для медицинских вузов. Под ред. А.Д. Адо, М.А. Адо, В.И. Пыцкого, Г.В. Порядина, Ю.А.Владимирова. М.: Трида-Х, 2000. 574 с.
- Темин П.А., Никонорова М.Ю. Семькина Л.И. Фебрильные судороги. *Вестник практической неврологии*. 1996. 2: 116–131.
- Цыбулькин Э.Б. Лихорадка. Угрожающие состояния у детей. – СПб.: Специальная литература, 1994: 153–157.
- Андрушук А.А. Лихорадочные состояния, гипертермический синдром. *Патологические синдромы в педиатрии*. К.: Здоров'я, 1977. 57–66.
- Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Творогова Т.М. Лихорадка у детей: дифференциальная диагностика и терапевтическая тактика. Пособие для врачей. М., 2006. 54 с.
- Литвицкий П.Ф. Патопизиология: Учебник: В 2 т. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭЛТАР-МЕД, 2003. 1. 752 с.
- Захарова И.Н., Творогова Т.М. Применение жаропонижающих препаратов при лихорадке у детей. *Вопросы практической педиатрии*, 2013. 8. 1: 63–66.
- Захарова И.Н., Заплатников А.Л. Современные терапевтические подходы к купированию лихорадки у детей. *Практика педиатра*, 2009. 2: 54.
- Моррей Дж.П. (Murray J.P.). Синдром Рейе. Интенсивная терапия в педиатрии. В 2 т.: Пер. с англ. Под ред. Дж.П. Моррея. М.: Медицина, 1995. Т. 1. С. 376–388.
- Jacobs RF1, Schutze GE. Bartonella henselae as a cause of prolonged fever and fever of unknown origin in children. *Clin Infect Dis.*, 1998. Jan. 26(1): 80–4.
- The management of fever in young children with acute respiratory infection in developing countries/ WHO/ ARI/ 93.90, WHO Geneva, 1993.
- World Health Organisation. Pocket book for hospital care of children, 2005. Retrieved on 25 Jul 11.
- WHO Guidelines for the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children 2012.
- National Institute for health and clinical excellence. Feverish illness in children (CG47) 2007. Assessment and initial management in children younger than 5 years. Retrieved on 25 Jul 11. from www.nice.org.uk/CG47.
- Autret-Leca E, Gibb IA, Goulder MA. Ibuprofen versus paracetamol in pediatric fever: objective and subjective findings from a randomized, blinded study. *Curr Med Res & Opin*, 2007. 23(9): 2205–11 [при лихорадке]
- Walson PD et al. Comparison of multiple dose therapy in febrile children. *AJDC*, 1992; 146: 626-УТОЧНИТЬ У СПОНСОРОВ
- Schachtel BP, Thoden WR. A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther*, 1993. 53: 593–601.
- Лихорадочные синдромы у детей: рекомендации по диагностике и лечению. Под общ. ред. А. А. Баранова, В. К. Таточенко, М. Д. Бакрадзе; Науч. центр здоровья детей РАМН, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. М.: Союз педиатров России, 2011. 211 с.: ил. (Клинические рекомендации для педиатров).
- Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Творогова Т.М., Мачнева Е.Б. Особенности выбора жаропонижающих средств у детей с аллергическими заболеваниями. *Русский медицинский журнал*, 2014. 22. 3: 220–223.



CHRU/CHPAN/0041/15

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников АО «ЛаксоСмитКляйн Хелскер», РФ, 123317, г. Москва, Пресненская наб., д. 10; +7 (495) 777-98-50 РУ: П N011292/01

- 1 В какой области мозга расположен центр терморегуляции?:**
 - а) В области передней лобной извилины;
 - б) В мозжечке;
 - в) В гипоталамусе;
 - г) В гипофизе.
- 2 К особенностям системы терморегуляции у доношенных новорожденных относят все, кроме:**
 - а) Преобладания теплоотдачи над теплопродукцией;
 - б) Снижения чувствительности центров терморегуляции к пирогенам;
 - в) Повышение t° при инфекциях связано со стимуляцией обмена;
 - г) Наличия четких циркадных ритмов температуры тела
- 3 К особенностям системы терморегуляции у детей пубертатного периода относят:**
 - а) Зависимость от гормональных сдвигов в организме;
 - б) Зависимость температурного гомеостаза от вегетативной дисфункции;
 - в) Повышение температуры тела во время максимальной двигательной активности и эмоционального напряжения;
 - г) Все перечисленное.
- 4 К различным видам пирогенов относят все, кроме:**
 - а) Экзогенных;
 - б) Облигатных;
 - в) Инфекционных;
 - г) Эндогенных.
- 5 К особенностям лихорадки неинфекционного генеза не относится:**
 - а) Хороший эффект от применения антипиретиков, антибиотиков;
 - б) Хорошая переносимость субфебрилитета;
 - в) Извращение циркадного ритма;
 - г) Длительный субфебрилитет и умеренный фебрилитет.
- 6 Клинические особенности «розовой» лихорадки:**
 - а) Неблагоприятный прогноз;
 - б) Плохое самочувствие ребенка;
 - в) Соответствие теплоотдачи при повышении температуры тела теплопродукции;
 - г) Холодные на ощупь кожные покровы.
- 7 При лечении «бледной» лихорадки рекомендуется:**
 - а) Применение физических методов охлаждения;
 - б) Применение ацетилсалициловой кислоты;
 - в) Применение комбинации жаропонижающее лекарственное средство + сосудорасширяющее лекарственное средство;
 - г) Назначение анальгина per os.
- 8 Рекомендованные разовые дозы парацетамола у детей:**
 - а) 10–15 мг/кг;
 - б) 5 мг/кг;
 - в) Не более 100 мг;
 - г) 20–25 мг/кг.
- 9 Особенности температурного гомеостаза у недоношенных детей:**
 - а) Высокая теплоотдача за счет большой поверхности тела на единицу массы;
 - б) Повышенная теплопродукция за счет большого количества бурого жира;
 - в) Независимость температуры тела недоношенных от температуры окружающей среды;
 - г) Хорошее удержание температуры тела.
- 10 К экзогенным пирогенам относят:**
 - а) Эндотоксины грамотрицательных бактерий;
 - б) Интерлейкин-1;
 - в) Простагландины;
 - г) Интерлейкин-2.

А. ГУАРИНО (A. GUARINO)¹, профессор, И.Н. ЗАХАРОВА², д.м.н., профессор, Н.Г. СУГЯН², к.м.н.

¹ Департамент педиатрии Университета Федерико II, Неаполь, Италия

² Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва

ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ГАСТРОЭНТЕРИТОМ НА ПЕДИАТРИЧЕСКОМ УЧАСТКЕ

(РЕКОМЕНДАЦИИ ESPGHAN-2014)

Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) совместно с Европейским обществом детских инфекционистов (ESPID) в 2008 г. опубликовано руководство по ведению детей с острым гастроэнтеритом (слайд 1) [1]. В 2014 г. в связи с появившимися новыми данными, полученными с учетом доказательной медицины, документ был обновлен [2].

Ключевые слова:

острый гастроэнтерит
диагностика, осложнения, терапия

Острый гастроэнтерит представляет собой заболевание, сопровождающееся тремя или более эпизодами жидкого или неоформленного стула в сутки, в сочетании с рвотой и/или лихорадкой (или без них) (слайд 2, 3). Изменения консистенции стула являются более достоверным показателем, нежели чем частота дефекации. Продолжительность острого гастроэнтерита составляет не более 7 дней. Если диарея не купируется за этот период времени, обсуждают затяжное течение гастроэнтерита (слайд 4).

Основным этиологическим фактором острого гастроэнтерита являются вирусы, которые в зависимости от возраста и сезона выявляются у 30–98% больных. Чаще всего регистрируются ротавирусы, на втором месте – норовирусы (табл. 1) [3]. Эти данные стали меняться в странах, где вакцинация против ротавируса была введена в национальный календарь [4]. Так, по данным T. Vesikari с соавт. (2013), через несколько лет от начала вакцинации против ротавируса увеличилась частота норо- и астровирусных инфекций. Среди бактериальных агентов, имеющих значение в этиологической структуре острого гастроэнтерита, первое место занимают кампилобактер (у детей до трех лет) и сальмонелла (у детей старше 5 лет) (табл. 1).

Результаты, полученные новосибирскими учеными, проанализировавшими все случаи острого гастроэнтерита (2005–2007 гг.), практически полностью согласуются с европейскими данными. У детей младше 3 лет ведущим этиологическим агентом является ротавирус (около 35% случаев). Интересно, что в 45,5% случаев была зарегистрирована микст-инфекция (чаще ассоциация рота- с норовирусом, астровирусом или бактериально-вирусные ассоциации) [5]. Причиной затяжного течения острого гастроэнтерита (более 7 дней) могут являться кишечные

СЛАЙД 1

Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition
46:S1–S41 © 2008 by European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and
North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

European Society for Paediatric Infectious Diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe

Expert Working Group: *Alfredo Guarino (Coordinator), *Fabio Albano, †Shai Ashkenazi,
‡Dominique Gendrel, §J. Hans Hoekstra, ¶Raanan Shamir, and ||Hania Szajewska

*Department of Pediatrics, University of Naples Federico II, Naples, Italy, †Felsenstein Medical Research Center, Sackler Faculty of
Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel, ‡University Paris 5, Paris, France, §Department of Pediatrics, Hieronymus Bosch
Hospitals, Hertogenbosch, The Netherlands, ¶Pediatric Gastroenterology and Nutrition Unit, Meyer Children's Hospital of Haifa,
Israel, and ||Medical University of Warsaw, Second Department of Pediatrics (II Katedra Pediatrii), Warsaw, Poland

Working Group Collaborators: *Anna Chmielewska, †Corina Hartman, ‡Liat Hoffnung, §Andrea Lo
Vecchio, *Bernadeta Patro, *Marek Ruszczyński, ¶Naama Tirosh**

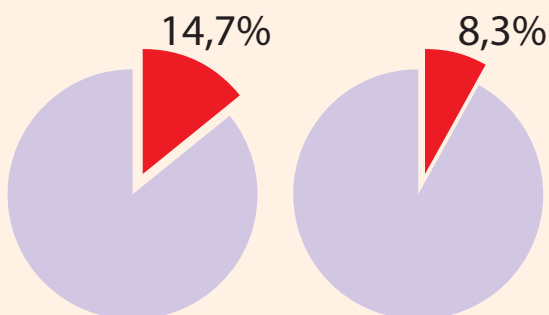
*The Medical University of Warsaw, Poland, †Pediatric Gastroenterology and Nutrition Unit, Meyer Children's Hospital of Haifa,
Israel, ‡Rabin Medical Center, Petach Tikva, Israel, §Department of Pediatrics, University Federico II, Naples, Italy, and
¶Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

JPGN 46:S1–S41, 2008. Key Words: Guidelines—Acute gastroenteritis—Pediatrics.
© 2008 by European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and
Nutrition and North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and
Nutrition

СЛАЙД 2

ЕЖЕГОДНО В МИРЕ ГИБНУТ ОТ ДИАРЕИ

5 млн ДЕТЕЙ



Причины смерти у детей
0–4 лет (ВОЗ, 2008)

Причины смерти у детей
5–14 лет (ВОЗ, 2008)

вирусы (ротавирус, норовирус, астровирус), простейшие (лямблия, *Cryptosporidium* и *Entamoeba histolytica*), а также микст-инфекция.

Основными факторами риска развития острого гастроэнтерита являются:

- возраст ребенка (дети раннего возраста, особенно младше 6 мес., составляют группу риска по развитию тяжелой дегидратации и тяжелого, затяжного течения гастроэнтерита) [6];

Таблица 1. Этиология острого гастроэнтерита у детей

Вирусные (около 70%)

Ротавирусы
Норовирусы
Кишечные аденовирусы
Кальцивирусы
Астровирусы
Энтеровирусы

Простейшие (< 10%)

Криптоспориidium
Giardia lamblia
Entamoeba histolytica

Бактерии (10–20%)

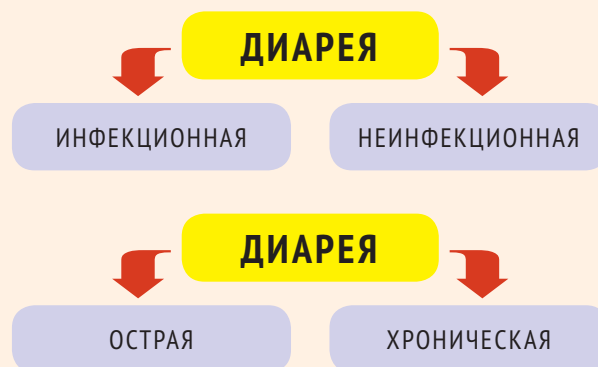
Campylobacter jejuni
Нетифоидные штаммы сальмонеллы
Энтеропатогенная *Escherichia coli*
Shigella spp
Yersinia enterocolitica
Шига токсин *E. coli*
Salmonella typhi и *S. paratyphi*
Холерный вибрион

Глистные инвазии

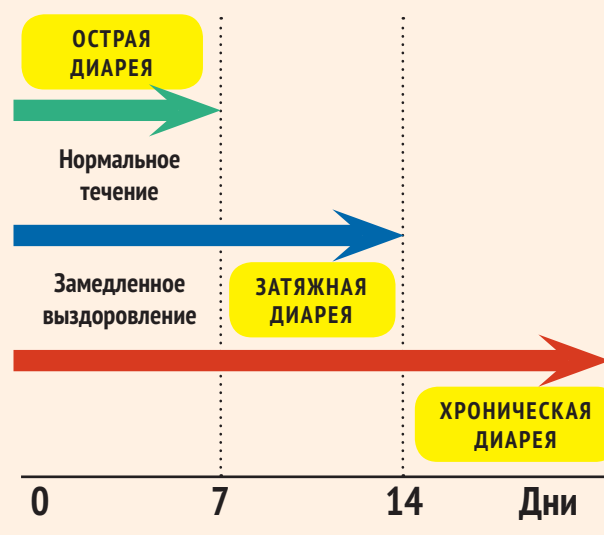
Strongyloides stercoralis

СЛАЙД 3

ДИАРЕЙНЫЙ СИНДРОМ –
НАРУШЕНИЕ ОПОРОЖНЕНИЯ КИШЕЧНИКА,
ХАРАКТЕРИЗУЮЩЕЕСЯ УВЕЛИЧЕНИЕМ
ЧАСТОТЫ СТУЛА (БОЛЕЕ 3 РАЗ В СУТКИ)
С ВЫДЕЛЕНИЕМ ЖИДКИХ КАЛОВЫХ МАСС



СЛАЙД 4



- характер вскармливания ребенка (у детей, находящихся на грудном вскармливании, меньше риск развития острого гастроэнтерита, а в случае развития заболевания продолжительность и тяжесть течения диареи меньше) [7];
- преморбидный фон (мальнотриция и иммунодефицитное состояние являются предрасполагающими факторами риска развития и затяжного течения гастроэнтерита. У детей с хроническими заболеваниями, особенно желудочно-кишечного тракта, например воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), злокачественными новообразованиями, высок риск развития тяжелого течения гастроэнтерита, вызванного *C.difficile*) [8];
- социально-экономический статус семьи (неблагоприятные социально-экономические условия проживания,

Таблица 2. Дифференциальный диагноз бактериальной и вирусной диареи

БАКТЕРИАЛЬНАЯ	ВИРУСНАЯ
Высокая $t > 40^{\circ}\text{C}$	Водянистый стул
Макроскопические кровянистые выделения	Частый обильный стул
Слизь, даже в небольших количествах	Рвота
Неврологические симптомы	Лихорадка
Боли в животе	Респираторные симптомы
	Передача при контакте

посещение организованных коллективов увеличивает риск развития гастроэнтерита тяжелым течением).

Диагностика острого гастроэнтерита. Вопросы диагностики острых кишечных инфекций до настоящего времени остаются дискуссионными. По рекомендации ESPGHAN (2008, 2014), специальные лабораторные или инструментальные методы не нужны в рутинной клинической практике при постановке диагноза *острый гастроэнтерит*. Достаточны лишь анамнестические данные и особенности клинической картины заболевания. Дифференциальный диагноз вирусной и бактериальной диареи с учетом клинических данных представлен в таблице 2 (слайд 5) [9].

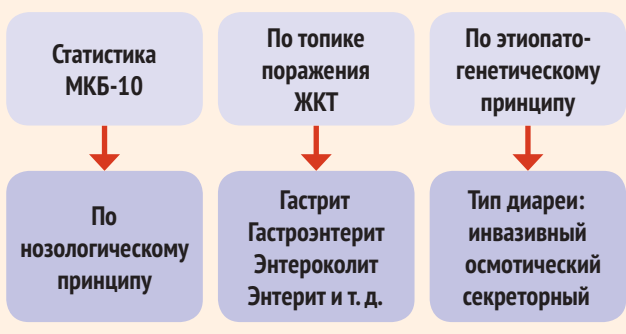
Лабораторные методы исследования. Экспертная группа ESPGHAN не рекомендует проведение рутинного микробиологического исследования кала для определения этиологического фактора острого гастроэнтерита, поскольку информативность микробиологического исследования кала низкая, а результаты исследования получают не ранее через 3–5 дней. Микробиологическое исследование кала рекомендуется проводить только детям с хроническими заболеваниями (иммунодефицитные состояния, злокачественные новообразования, ВЗК и др.), а также пациентам [10]:

- младше 3 мес.;
- с тяжелым течением заболевания, токсическим шоком, сепсисом, когда необходима специфическая терапия;
- в случае некупирующейся диареи (более 10 раз в день), кровянистого стула, лихорадки.

Гематологические маркеры: не рекомендуется рутинное исследование крови с определением С-реактивного протеина и прокальцитонинового теста с целью проведения дифференциального диагноза между вирусной и бактериальной диареей [11, 12]. Необходимо определять содержание электролитов крови всем детям с тяжелой дегидратацией перед и во время инфузионной терапии. Для оценки степени дегидратации возможно определение бикарбонатов в сыворотке крови, хотя этот метод не считается точным для оценки степени дегидратации организма.

Инструментальные методы исследования: эндоскопическое и гистологическое исследования проводятся только для дифференциальной диагностики между

СЛАЙД 5

КЛАССИФИКАЦИЯ ОКИ

острым гастроэнтеритом и воспалительными заболеваниями кишечника. Основопологающим фактором, используемым для оценки состояния ребенка и определения тактики ведения ребенка, является оценка степени дегидратации. ВОЗ рекомендует оценивать степень дегидратации в зависимости от потери массы по сравнению с весом ребенка до болезни [13]. Выделяется три степени дегидратации:

- потеря менее 3% от первоначального веса – отсутствие дегидратации;
- потеря 3–9% от первоначального веса ребенка – дегидратация легкой и средней степени тяжести;
- больше 9% потери от первоначального веса – дегидратация тяжелая.

Однако не всегда родители пациента или врач имеют достоверную информацию об исходной массе ребенка, поэтому более практично ориентироваться на клинические проявления заболевания. Для оценки степени дегидратации с учетом клинических данных ESPGHAN рекомендует использовать клиническую шкалу дегидратации (Clinical Dehydration Scale – CDS) [14] и модифицированную шкалу VESIKARI [15], где применяется балльная система (табл. 3, 4).

Можно рекомендовать простой способ оценки наличия или отсутствия дегидратации на основании учета частоты мочеиспусканий ребенка. Если диурез не снижен, дегидратация отсутствует. Самый быстрый метод оценки

Таблица 3. Шкала клинической оценки степени дегидратации (от 0 до 8) CDS

Характеристика	0	1	2
Внешний вид	нормальный	жажда, беспокойство, раздражительность	сонный, вялый, слабый
Глаза	нормальный	слегка запавшие	очень запавшие
Слизистые	влажный	липкий	сухой
Слезы	слезы	снижено	отсутствуют

0 баллов – дегидратация отсутствует, от 1 до 4 балла – легкая дегидратация, от 5 до 8 баллов – дегидратация средней и тяжелой степени.

Таблица 4. Оценка тяжести заболевания по шкале VESIKARI

БАЛЛЫ	0	1	2	3
Длительность диареи (часы)	0	1–96	97–120	>121
Максимальная частота стула в день	0	1–3	4–5	>6
Длительность рвоты (часы)	0	1–24	25–48	>49
Максимальная частота рвоты в сутки	0	1	2–4	>5
Максимальная температура	<37,0	37,1–38,4	38,5–38,9	>39,0
Последующее состояние	0	-	Первичная помощь	Резанимация
Терапия	-	Внутривенная инфузия	Госпитализация	

Легкая степень тяжести заболевания – от 0 до 8 баллов. Средняя степень тяжести заболевания – от 9 до 11 баллов. Тяжелое течение заболевания – более 11 баллов.

степени тяжести дегидратации проводится на основании учета (табл. 5) [16]:

- времени наполнения капилляров;
- времени расправления кожной складки;
- частоты дыхания.

Таблица 5. Оценка степени тяжести дегидратации у детей с острым гастроэнтеритом

Параметры	Минимальная степень дегидратации	Средняя степень дегидратации	Тяжелая степень дегидратации
Время наполнения капилляров (сек)	нормальное	3–4 сек	более 4 сек
Время расправления кожной складки (сек)	немедленно	1–2 сек	медленно, более 2 сек
Дыхание	нормальное	учащенное	глубокое, ацидоз

Лечебные мероприятия. Основные направления ведения детей с острым гастроэнтеритом, независимо от этиологического фактора, включают рекомендации, касающиеся:

- питания детей, особенно раннего возраста;
- регидратации;
- медикаментозной терапии.

Рекомендации ESPGHAN по питанию детей очень скудны. Эксперты считают, что необходимо проведение новых дополнительных исследований для четкого определения времени прекращения кормления в зависимости от продолжительности диареи, рвоты или потери веса ребенка. Основные положения следующие:

- необходимо сохранить грудное вскармливание параллельно с проведением оральной регидратации;
- в случае неукротимой рвоты прекращать кормление детей старшего возраста можно не более чем на 4–6 ч при условии проведения оральной регидратации;
- рутинное использование безлактозных смесей у амбулаторных пациентов не рекомендуется;
- нет данных, указывающих на пользу или вред от использования безлактозного молока у детей старшего возраста;
- можно кормить детей безлактозными смесями в условиях стационара при условии тяжелого течения заболевания;
- научных данных, указывающих на эффективность приема рисового отвара, сухарей также нет, не рекомендуется прием жидкостей с высоким содержанием сахара (слайд 6, 7).

Ключевым моментом терапии пациентов с острыми гастроэнтеритом, вне зависимости от этиологии заболевания, является оральная регидратация, которая должна быть назначена как можно раньше. Решающим фактором для выбора оральных регидратационных растворов (ОРР) является осмолярность раствора, который должен составить 225–260 м/осм/л (слайд 8).

Основные рекомендации ESPGHAN по проведению регидратации:

- первой линией терапии легкого и среднетяжелого течения острого гастроэнтерита является оральная регидратация низкоосмолярными растворами, которая должна быть начата как можно раньше, что уменьшает необходимость проведения внутривенной регидратации;
- возможно проведение пероральной регидратации через назогастральный зонд, при этом эффективность сохраняется на том же уровне;
- возможен прием гелеобразного, охлажденного или замороженного раствора, добавление ароматизирующих веществ, меда.

Данные систематического обзора, включающего результаты 16 РКИ, с участием 1 545 детей в возрасте до 15 лет с острым гастроэнтеритом показали статистически достоверное сокращение продолжительности нахождения в стационаре (на 21 ч) при своевременном начале оральной регидратации. Кроме того, при оральной регидратации достоверно реже отмечаются побочные эффекты внутривенной регидратации (RR 0,36; 95% ДИ 0,14–0,89) [17].

Рекомендации ВОЗ и ESPGHAN в отношении состава пероральных регидратационных растворов отличаются (табл. 6).

Метаанализ, включивший 8 РКИ, посвящен оценке эффективности стандартного орально-регидратационного раствора (ОРР), рекомендованного ВОЗ, с ОРР со сниженной осмолярностью. Результаты метаанализа показали достоверное сокращение продолжительности диареи, диспепсического синдрома (RR 0,59; 95% ДИ 0,45–0,79) [18].

В другом рандомизированном клиническом исследовании с участием новорожденных и детей до 2 мес. с водянистой диареей (144 участника) сравнивали эффективность и безопасность гипоосмолярного раствора для оральной регидратации (Na 75 ммоль/л осмолярность = 245) со стандартным ОРР (Na 90 ммоль/л осмолярность = 311).

СЛАЙД 6

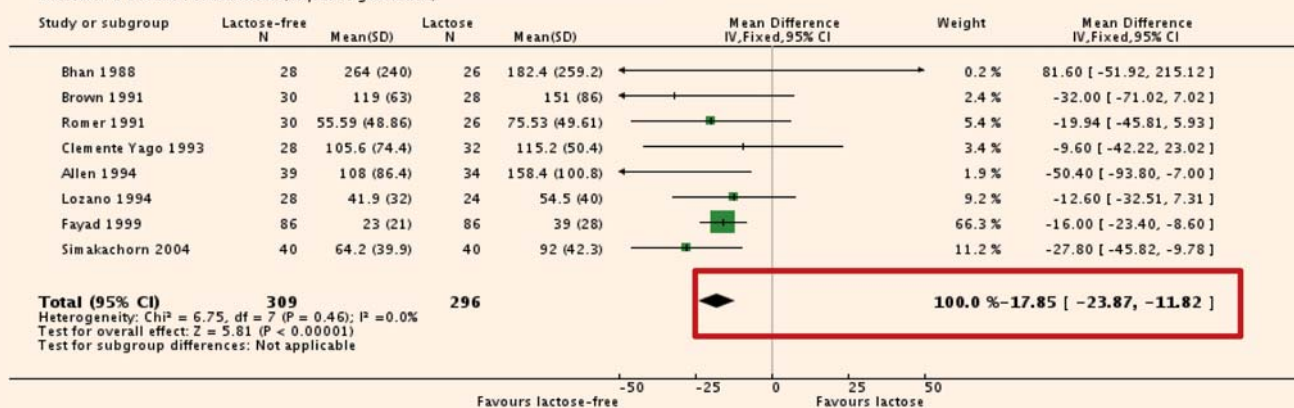
ВСКАРМЛИВАНИЕ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ГАСТРОЭНТЕРИТОМ

ESPGHAN (2014) – НЕ РЕКОМЕНДУЕТ РУТИННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БЕЗЛАКТОЗНЫХ СМЕСЕЙ У ДЕТЕЙ ПРИ ОГЭ

Систематический обзор 33 РКИ (2 973 ребенка); стандартные смеси vs безлактозные

- ↓ продолжительности диареи в среднем на 18 часов (MD -17,77, 95% CI -25,32 – -10,21; 16 РКИ, 1 467 детей)
- ↓ частоты случаев неэффективности терапии, необходимости проведения дополнительной регидратации (RR 0,52% 95% CI 0,39–0,69, 18 РКИ, 1 470 детей)

Review: Lactose avoidance for young children with acute diarrhoea
Comparison: 3 Sensitivity analyses (low risk of bias): Lactose-free versus lactose-containing
Outcome: 1 Duration of diarrhoea (sequence generation)



СЛАЙД 7

Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition
Volume 51, Number 1, January 2011
© 2011 by European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe

*Alfredo Guarino (Coordinator), *Fabio Albano, †Shai Ashkenazi, †Dominique Gendrel, †J. Hans Hoekstra, †Raman Shamir, †Hania Srajcowa

*Department of Pediatrics, University of Naples Federico II, Naples, Italy; †Schneider Children's Medical Center, Pritikin-Titus, and Pediatric Medical Research Center, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; †University Paris 7 and Hôpital Saint Vincent de Paul, Paris, France;

†Department of Pediatrics, Hôpital Beauverger, Leiden, The Netherlands;

†Schneider Children's Medical Center, Pritikin-Titus, and Institute of Gastroenterology, Nutrition, and Liver Diseases, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; and †Medical University of Warsaw, Second Department of Pediatrics (B Kucharska-Pietras), Warsaw, Poland

JPGN 46:501-5122, 2008 © 2008 by European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

BACKGROUND

The ESPGHAN-ESPID Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe are the outcome of an important task that the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) has undertaken in collaboration with the European Society of Pediatric Infectious Diseases (ESPID). The collaboration was triggered by the understanding that acute gastroenteritis (AGE) is, still today and in all European countries, a major pediatric health problem. All children are expected to experience gastroenteritis in the first 3 years of age. Gastroenteritis is usually a mild disease in most European countries, but it is associated with a high number of hospital admissions and a not negligible number of deaths.

Need for Guidelines

Europe encompasses a large number of wealthy and low-wealthy countries that differ in tradition, culture, and health care systems. In Europe, management of diarrhea covers a broad range of interventions. In several countries, there is an excess of medical interventions in the attempt to reduce the intensity and duration of symptoms, which does not always result in clear beneficial outcomes. New options in terms of diagnosis, nutritional interventions, drugs, and new vaccines are becoming available, and may influence the severity and duration of symptoms and the rate of infection.

Clinical practice guidelines are an important tool to improve the quality and appropriateness of health care services. Many guidelines for AGE are available, but none of them include tables of evidence, which are the prerequisite for a state-of-the-art evidence-based document. Given these circumstances, ESPGHAN and ESPID jointly initiated an action to develop 2 parallel recommendations papers, one specifically targeted at intensive vaccination and the other with the broader target of the management of the child with AGE.

Address correspondence and reprint requests to Alfredo Guarino, PhD, Department of Pediatrics, University of Naples Federico II, Via S. Pansino 5, 80131 Naples, Italy (e-mail: alfguarino@unina.it).
Conflict of interest: the members of the working group are listed at the end of the article.

501

Copyright © 2008 by Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

B03

+ OPP => без Zn

+ Кормление

+ Антибиотикотерапия – только при Shigella или Campylobacter

Пробиотики

✓ Могут быть эффективным дополнением к лечению диареи. Тем не менее, поскольку у многих препаратов нет доказательств эффективности, рекомендуем использовать пробиотические штаммы с доказанной эффективностью и в необходимых дозах для лечения детей с острым гастроэнтеритом, в дополнение к регидратационной терапии (II, B)

ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ ПОКАЗАНА ТЕМ ДЕТЯМ, КОТОРЫЕ НУЖДАЮТСЯ В МАНИПУЛЯЦИЯХ, ПРОВОДИМЫХ ТОЛЬКО В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА, НАПРИМЕР, ВНУТРИВЕННОЙ РЕГИДРАТАЦИИ

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

- ✓ Шок
- ✓ Тяжелое обезвоживание (>9% массы тела)
- ✓ Неврологические нарушения (летаргия, судороги и т. д.)
- ✓ Упорная рвота желчью
- ✓ Неэффективная пероральная регидратация
- ✓ Подозрение на хирургическую патологию
- ✓ Родители не могут обеспечить необходимый уход в домашних условиях, или имеются социальные, материальные проблемы

Результаты исследования показали, что в лечении острой водянистой диареи у новорожденных гипоосмолярные ОРР так же безопасны, эффективны, как и стандартные растворы ВОЗ; также не получены данные о гипонатриемии у детей основной группы [19].

Медикаментозная терапия. Эффективность применения средств медикаментозной терапии при остром гастроэнтерите у детей продолжает обсуждаться. Основные рекомендации по медикаментозной терапии касаются энтеросорбентов и пробиотиков. В качестве энтеросорбции эксперты ESPGHAN рекомендуют использовать только диосмектит (Смекта), эффективность других сорбентов недостаточно доказана. Не рекомендуется принимать противорвотные (метоклопрамид), лоперамид, висмут субсалицилат.

Именно данные, касающиеся эффективности пробиотиков, изменились в Протоколе 2014 г. по сравнению с рекомендациями 2008 г. Накопленные данные об эффективности пробиотиков в лечении детей с острым гастроэнтеритом позволили изменить старые рекомендации. Новые данные, полученные в ходе проведения клинических исследований, указывают на сокращение продолжительности диареи и других симптомов гастроэнтерита при совместной терапии пробиотиками и оральной регидратацией (слайд 9). С другой стороны, это не касается всех пробиотиков (слайд 10). Высокая степень доказательности была получена только для штаммов *Lactobacillus GG* и *Saccharomyces boulardii* (Энтерол) (слайд 11).

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Villaurell (2007) показал эффективность *Saccharomyces boulardii* совместно с оральной дегидра-

Таблица 6. Сравнительная характеристика состава оральных регидратационных растворов

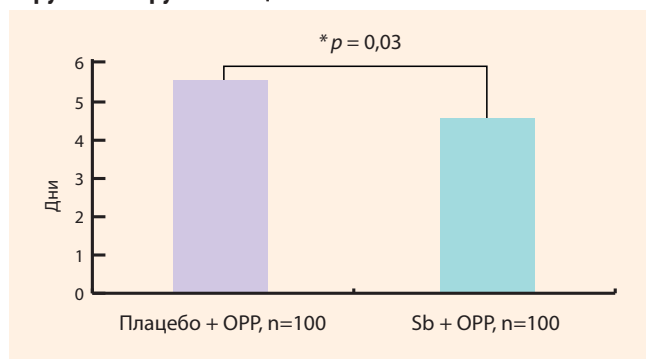
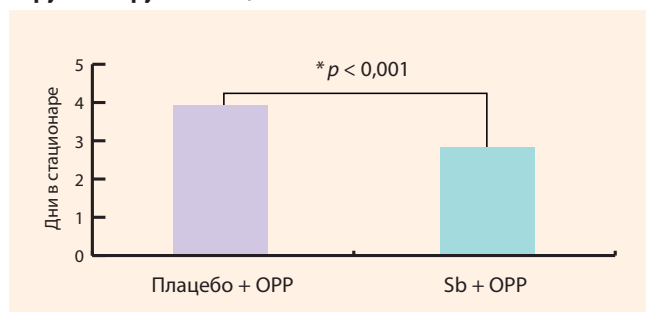
Компоненты	Рекомендации ESPGHAN	Рекомендации ВОЗ (1975 г.)	Рекомендации ВОЗ (2002 г.)
Глюкоза ммоль/л	74–111	111	75
Натрий ммоль/л	60	90	75
Калий ммоль/л	20	20	20
Хлорид ммоль/л	> 25	80	65
Цитрат ммоль/л	10	30 (бикарбонат)	10
Осмолярность мОсм/л	225–250	311	245

тацией в лечении острого гастроэнтерита у детей [20]. В исследование были включены 100 детей в возрасте от 3 мес. до 2 лет с острым гастроэнтеритом, которые были разделены на 2 группы: *пробиотик* + ОРР и *плацебо* + ОРР. *Saccharomyces boulardii* (Энтерол) был назначен в дозе 250 мг в день детям до 1 года и 250 мг 2 раза в день детям старше года в течение 6 дней. Критериями эффективности служили частота стула на 4-й и 7-й день болезни и количество пациентов с диареей после 7-го дня наблюдения. На 4-й день наблюдения в группе пациентов, принимавших *Saccharomyces boulardii* вместе с ОРР, частота стула составила $2,5 \pm 1,4$ случая дефекаций в день и $3,5 \pm 1,8$ случая дефекаций в день в группе плацебо ($p < 0,001$) (рис. 1). Количество пациентов с продолжительностью диареи более 7 дней в группе *Saccharomyces boulardii* вместе с ОРР составило 3/44 против 12/44 в группе плацебо [ОР 0,25 95% ДИ 0,1–0,8].

СЛАЙД 9

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОБИОТИКОВ ПРИ ОКИ (ESPGHAN)

- ✓ Пробиотики могут быть эффективно использованы в терапии ОГЭ
- ✓ Эффект большинства пробиотиков не изучен, поэтому мы рекомендуем использование штаммов с доказанной эффективностью (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus GG*)
- ✓ Другие пробиотики могут быть также использованы, но их эффективность должна быть подтверждена в РКИ или метаанализах

Рисунок 1. Продолжительность диареи в основной группе и в группе плацебо**Рисунок 2.** Продолжительность госпитализации в основной группе и группе плацебо

Авторы рекомендовали использовать *Saccharomyces boulardii* в лечении диареи у детей младше 2 лет в амбулаторной практике, т. к. снижается продолжительность диареи на 24% и сокращается риск затяжного течения диареи на 75%. В другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было показано сокращение

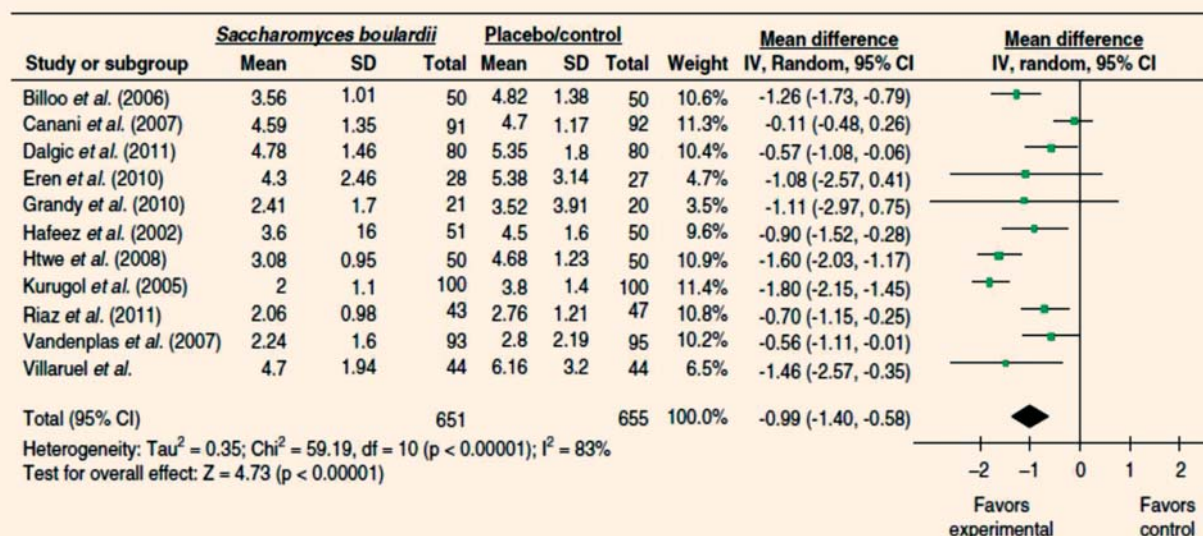
Таблица 7. Специфическая терапия антибиотиками

Микроорганизм	Препарат	Альтернатива
Shigella	Азитромицин (12 мг/кг в 1-й день, далее 6 мг/кг в течение 4 дней) Цефтриаксон (50 мг/кг в течение 2–5 дней)	Цефиксим Ципрофлоксацин
Salmonella	Цефтриаксон (50–100 мг/кг)	Азитромицин Ципрофлоксацин
Campylobacter	Азитромицин (10 мг/кг, 3 дня или 30 мг/кг однократно), если давность заболевания < 72 ч	Доксициклин Ципрофлоксацин
Cl. difficile	Метронидазол (30 мг/кг/день, 10 дней)	Ванкомицин
Vibrio cholerae	Азитромицин (10 мг/кг/день, 3 дня или 1 доза 30 мг/кг)	Доксициклин
Enterotoxigenic E. coli	Азитромицин (10 мг/кг/день, 3 дня)	Доксициклин Ципрофлоксацин
Shiga toxin E. coli	Антибактериальная терапия не рекомендуется	

продолжительности диареи на 25% быстрее в группе *Saccharomyces boulardii* + OPP по сравнению с группой плацебо (4,7 против 5,5 сут., $p = 0,03$).

Частота опорожнения стула на второй день наблюдения достоверно меньше в основной группе по сравнению с группой плацебо ($p = 0,003$). Продолжительность госпитализации составила 2,9 против 3,9 дня в группе плацебо ($p < 0,001$) (рис. 2) [21].

Систематический обзор, включивший пять рандомизированных контролируемых исследований (310 пациентов в экспериментальной группе и 309 в контрольной группе) показал, что по сравнению с контролем *S. boulardii* уменьшает

Рисунок 3. Продолжительность диареи в группе *S. boulardii* и контрольной группе

длительность диареи на 1,1 сут. (95% (ДИ) от -1,3 до -0,8). В экспериментальной группе риск затяжного течения диареи (более 7 дней) достоверно ниже по сравнению с контрольной группой (ОР 0,25, 95% ДИ: 0,08–0,83; NNT 5, 95% ДИ: 3–20) (рис. 3) [22]. Систематический обзор по оценке эффективности *S. boulardii* на продолжительность диареи и госпитализации показал сокращение длительности диареи на 24 ч и госпитализации на 20 ч [23].

Антибактериальная терапия: не рекомендуется эмпирическая антибактериальная терапия, т.к. в мире отмечается глобальный рост резистентности к антибиотикам, а также недостаточно данных об их эффективности. Антибактериальная терапия рекомендуется только при гастроэнтерите бактериальной этиологии: *Shigella spp.*, *Compylobacter spp.*, *Salmonella enterica* (табл. 7) [24, 25].

Показаниями для госпитализации ребенка с острым гастроэнтеритом служат:

- шок;
- тяжелая степень дегидратации: потеря массы более 9% от первоначальной;

СЛАЙД 10

Probiotics with insufficient evidence to make a recommendation

Lack of data

Bifidobacterium lactis Bb12

Methodological issues

Escherichia coli Nissle 1917

No strain specification

L. acidophilus

L. acidophilus and *B. bifidum*

L. acidophilus and *B. infantis*

Only 1 RCT available

Bacillus clausii (strains O/C84, N/R84, T84, SIN84)

B. lactis Bb12 and *S. thermophilus* TH4

L. acidophilus rhamnosus 573L/1, 573L/2, 573L/3

L. helveticus R0052 and *L. rhamnosus* R0011

L. paracasei strain ST11

L. delbrueckii var *bulgaricus*, *L. acidophilus*, *S. thermophilus*, *B. bifidum*

(strains LMG-P17550, LMG-P 17549, LMG-P 17503, and LMG-P 17500)

Only 1 RCT available, no strain identification

Bacillus mesentericus and *Clostridium butyricum* and *E. faecalis*

L. acidophilus, *L. paracasei*, *L. bulgaricus*, *L. plantarum*, *B. breve*,

B. infantis, *B. longum*, *S. thermophilus*

L. acidophilus and *L. rhamnosus* and *B. longum* and *S. boulardii*

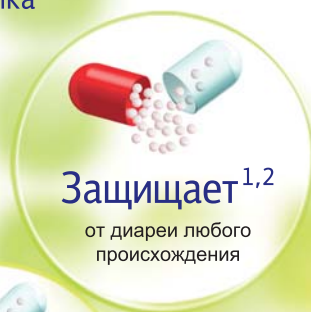
Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis: A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics

¹Hania Stajevska, ²Alfredo Guarino, ³Iva Hajduk, ⁴Flavia Indrio, ⁵Sanja Kolacek, ⁶Raanan Shamir, ⁷Yvan Vandenplas, and ⁸Zvi Weizman, on Behalf of the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics

- неврологическая симптоматика: летаргия, судороги и др.;
- неукротимая рвота;
- подозрение на хирургическую патологию;

Энтерол®

Создан для комфорта вашего кишечника



1. Инструкция по препарату Энтерол®

2. Батс Дж. и др. Заболевания пищеварения и наука. 1990; 35(2):251-256

3. Морз М. и Свидзински А. «Saccharomyces boulardii CNCM I-745 способствуют восстановлению микрофлоры кишечника после дисбактериоза на фоне диареи», «Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология» 2015;8:237-255

РУ: П N011277, ЛП-002433
ООО "БИОКОДЕКС"
Москва, Последний пер.,
д.11, стр.1
www.biocodex.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

СЛАЙД 11

ЭФФЕКТИВНОСТЬ SACCHAROMYCES BOULARDII ПРИ ОКИ

	Число РКИ	Число пациентов	Результат
Длительность диареи	4	473	-1,1 (-1,3-0,83)
Выздоровление на 2-й день	1	130	4 (1,8-9,1)
на 8-й день	1	130	1,9 (1,4-2,8)
Частота стула в 1-е сутки	1	130	-0,32 (-1,1-0,43)
на 3-и сутки	3	331	1,3 (-1,9-0,63)
на 4-и сутки	2	218	1,1 (-1,6-0,64)
на 6-и сутки	2	201	-1,7 (-2,4-1,0)
на 7-и сутки	1	88	0,9 (-1,4-0,43)
Длительность госпитализации	1	200	-1 (-1,4-0,62)
Продолжитель- ность рвоты	1	200	-0,1 (-0,34-0,14)

↓ продолжительности диареи и госпитализации
↓ частоты стула на 2–7-й день и > 7 дней
↑ вероятность выздоровления на 2-й и 8-й день

- невозможность поддержания водного баланса у ребенка перорально по причине рвоты или диареи;
- отсутствие необходимого ухода на дому.

В части российских публикаций можно встретить рекомендации по использованию препаратов на основе панкреатина в комплексном лечении пациентов с острым гастроэнтеритом. В остром периоде заболевания не следует назначать препараты на основе панкреатина с компонентами бычьей желчи, т. к. они могут усиливать диарейный синдром. Компоненты бычьей желчи (желчные кислоты и др.) стимулируют моторику кишечника, желчного пузыря, усиливают осмотическое давление пищевого химуса, оказывают повреждающее действие на слизистую и усиливают диарею. Не следует также использовать ферментные препараты с высокой протеолитической активностью, т. к. в большинстве случаев протеолитическая активность химуса в остром периоде острой кишечной инфекции повышена. Следует отметить, что европейскими экспертами данные препараты не рекомендуются к использованию в остром периоде заболевания, учитывая отсутствие убедительных доказательств их эффективности. Наряду с этим, анализ данных по применению цинка у европейских детей, пребиотиков, гомеопатии, проведенный в рамках создания современного протокола ESPGHAN по ведению детей с острыми гастроэнтеритами, также получил довольно противоречивые результаты, не позволяющие рутинно назначать данные препараты детям при данной патологии.

Знания педиатрами современного Протокола ведения острого гастроэнтерита позволяют повысить эффективность терапии.



ЛИТЕРАТУРА

- Guarino A, Albano F, Ashkenazi Sh, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2008, 46: S81-S184.
- Alfredo Guarino (Coordinator)*, Sh. Ashkenazi, D. Gendrel, A. Lo Vecchio, R. Shamir, H. Szajewska. Management of acute gastroenteritis in children. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. Update 2014. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2014 Mar 31.
- De Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM et al. Etiology of gastroenteritis in sentinel general practices in the Netherlands. *Clin Infect Dis*, 2001, 33: 280-8.
- Vesikari T, Uhari M, Renko M, Hemming M, Salminen M, Torcel-Pagnon L, Bricout H, Simondon F. Impact and effectiveness of RotaTeq® vaccine based on 3 years of surveillance following introduction of a rotavirus immunization program in Finland. *Pediatr Infect Dis J*, 2013 Dec, 32(12): 1365-73.
- Zhirakovskaia EV, Maleev W, Klemashova W, Bodnev SA, Korsakova TG, Tikhov ALu. Rotaviruses in younger children in Novosibirsk in 2005-2007: detection and genotyping. *Zh microbial Epidemiolog Immunobiol*, 2008, (4): 12-6.
- Albano F, Bruzzese E, Bella A, et al. Rotavirus and not age determines gastroenteritis severity in children: a hospital-based study. *Eur J Pediatr*, 2007, 166: 241-7.
- Quigley MA, Kelly YJ, Sackner A. Breastfeeding and hospitalization for diarrheal and respiratory infection in the United Kingdom Millennium Cohort Study. *Pediatrics*, 2007, 119: e837-42.
- Rosenfeldt V, Vesikari T, Pang XL et al. Viral etiology and incidence of acute gastroenteritis in young children attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24: 962-5.
- Jonas A, Yahav J, Soudry A. Clinical features of viral and bacterial gastroenteritis in hospitalized children. *Isr J Med Sci*, 1982, 18: 753-9.
- Liu LJ, Yang YJ, Kuo PH, et al. Diagnostic value of bacterial stool cultures and viral antigen tests based on clinical manifestations of acute gastroenteritis in pediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2005, 24: 559-61.
- Cadwgan AM, Watson WA, Laing RB, et al. Presenting clinical features and C-reactive protein in the prediction of a positive stool culture in patients with diarrhea. *J Infect*, 2000, 41: 159-61.
- Korczowski B, Szybiest W. Serum procalcitonin and C-reactive protein in children with diarrhea of various aetiologies. *Acta Paediatr*, 2004, 93: 169-73.
- The treatment of diarrhea—a manual for physicians and other senior health workers Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2005.
- Fortin J, Parent MA. Dehydration scoring system for infants. *J Trop Pediatr Environ Child Health*, 1978, 24: 110-4.
- Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis*, 1990, 22: 259-67.
- Steiner MJ, DeWalt DA, Byerley JS. Is this child dehydrated? *JAMA*, 2004, 291: 2746-54.
- Fonseca BK, Holdgate A, Craig JC. Enteral vs intravenous rehydration therapy for children with gastroenteritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch pediatr Adolesc Med*, 2004, 158: 483-90.
- Hahn S, Kim S, Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration caused by acute diarrhea in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, CD002847.
- Khan AM, Sarker SA, Alam NH, et al. Low osmolar oral rehydration salts solution in the treatment of acute watery diarrhea in neonates and young infants: a randomized, controlled clinical trial. *J Health Popul Nutr*, 2005, 23: 52-7.
- Villarruel et al. *Saccharomyces boulardii* in acute childhood diarrhea: a randomized, placebo-controlled study. *Acta Paediatrica*, 2007 April, 96(4): 538-541.
- Kurugol et al. Effects of *Saccharomyces boulardii* in Children with Acute Diarrhoea. *Acta Paediatrica*, 2005 Jan, 94(1): 44-47.
- Szajewska H1, Skórka A, Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007 Feb 1, 25(3): 257-64.
- Dinleyici E, Eren M, Ozen M, Yargic Z, Vandenplas Y. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2012.
- Basualdo W, Arbo A. Randomized comparison of azithromycin versus cefixime for treatment of shigellosis in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22: 374-7.
- Miron D, Torem M, Merom R et al. Azithromycin as an alternative to nalidixic acid in the therapy of childhood shigellosis. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23: 367-8.

РЕСПИРАТОРНЫЙ МИКОПЛАЗМОЗ

В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПЕДИАТРА

Респираторный микоплазмоз – группа инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания, вызываемых патогенными микроорганизмами рода *Mycoplasma*. Установлено, что основным возбудителем при этом является *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*). Значение других микоплазменных патогенов в генезе респираторных инфекций до настоящего времени остается предметом дискуссии. В связи с этим термин «респираторный микоплазмоз» в основном ассоциируется с *M. pneumoniae*-инфекцией [5, 7, 15, 22].

Ключевые слова:

респираторный микоплазмоз

эпидемиология

терапия

макролиды

азитромицин

Этиология. *M. pneumoniae* относится к роду *Mycoplasma*, семейству *Mycoplasmataceae*, классу *Mollicutes*. *M. pneumoniae* является очень мелкой, свободноживущей, грамотрицательной, факультативно-анаэробной бактерией, лишенной истинной клеточной стенки. Функции клеточной стенки выполняет 3-слойная цитоплазматическая мембрана. Из-за того, что *M. pneumoniae* не способна синтезировать стерин, необходимые для образования липидных слоев данной мембраны, восполнение потребностей в холестерине и других стеринах возбудитель осуществляет только за счет утилизации их из инфицированных тканей макроорганизма. Отсутствие клеточной стенки и особенности метаболизма *M. pneumoniae* определяют невысокую ее выживаемость вне организма-хозяина и повышенную чувствительность к факторам внешней среды. Традиционные дезинфицирующие средства, а также ультразвук, ультрафиолетовое облучение, колебания pH среды и температуры обладают выраженным ингибирующим влиянием на *M. pneumoniae* [5, 8, 22].

Эпидемиология. Респираторный микоплазмоз широко распространен в человеческой популяции. Установлено, что в обычных условиях на долю *M. pneumoniae*-инфекций приходится до 10–16% всех случаев острых респираторных заболеваний, а в период эпидемических вспышек этиологическое значение *M. pneumoniae* может возрастать до 30–40%. При этом отмечено, что респираторный микоплазмоз характеризуется определенными возрастными особенностями. Так, наиболее часто заболевание регистрируется у детей-школьников, подростков и лиц молодого возраста [4–8, 12, 15–18, 25].

Источником инфекции являются больные с манифестной и субклинической формой заболевания. Роль *M. pneumoniae*-носителей (как транзитных, так и реконвалесцентных) в качестве источников инфекции признается не всеми. Передача инфекции осуществляется преимущественно воздушно-капельным путем. При этом инфицирование происходит лишь при тесном контакте между людьми, что обусловлено нестойкостью возбудителя в окружающей среде. В связи с этим типичными для *M. pneumoniae* являются семейные очаги инфекции, а наибольший уровень заболеваемости отмечают в организованных коллективах, особенно закрытого типа. Описаны также случаи внутригоспитальных вспышек заболевания [8, 9].

Респираторный микоплазмоз широко распространен в человеческой популяции. Установлено, что в обычных условиях на долю *M. pneumoniae*-инфекций приходится до 10–16% всех случаев острых респираторных заболеваний, а в период эпидемических вспышек этиологическое значение *M. pneumoniae* может возрасть до 30–40%

Отмечена повсеместная регистрация респираторного микоплазмоза, но чаще заболевания встречаются в странах с умеренным климатом. При этом каждые 4–8 лет имеет место эпидемический подъем заболеваемости. *M. pneumoniae*-инфекция может встречаться у людей любого возраста, но наиболее часто – у детей-школьников, подростков и молодых людей. Манифестные формы заболевания также преимущественно регистрируются в указанных возрастных группах. Так, если у детей первых 5 лет жизни микоплазменные пневмонии встречаются довольно редко, то у детей школьного возраста, подростков и молодых взрослых в период эпидемического подъема заболеваемости *M. pneumoniae* становится одним из основных этиологических факторов внебольничной пневмонии [4, 6, 8, 17, 20, 24].

Инкубационный период заболевания составляет от 1 до 4 нед. Период заразительности при поражении *M. pneumoniae* верхних дыхательных путей – 5–7 дней, при *M. pneumoniae*-пневмонии – до 2–3 нед. [8, 15, 22, 25].

Каждые 4–8 лет имеет место эпидемический подъем заболеваемости. *M. pneumoniae*-инфекция может встречаться у людей любого возраста, но наиболее часто – у детей-школьников, подростков и молодых людей

Патогенез. Входными воротами для *M. pneumoniae*-инфекции являются слизистые респираторного тракта. При этом выраженный тропизм *M. pneumoniae* к слизистым дыхательных путей обусловлен особенностями строения поверхностных антигенов возбудителя. Так, адгезины *M. pneumoniae* обеспечивают лиганд-рецепторное связывание возбудителя с эпителиальными клетками респираторного тракта [5, 8, 22]. При этом ферменты, синтезируемые микоплазмой, оказывают неблагоприятное воздействие на эпителий. Повреждение клеточной стенки эпителиоцитов сопровождается нарушением межклеточных связей, угнетением мукоцилиарного клиренса и гибелью эпителиальных клеток [3, 8, 14]. Воспаление чаще ограничивают слизистой верхних дыхательных путей и бронхов. Однако нередко (особенно у детей школьного возраста и молодых людей) инфекционный процесс распространяется на терминальные отделы респираторного тракта, приводя к развитию пневмонии. При этом отмечают дистрофию, деструкцию и метаплазию части клеток альвеолярного эпителия, а также утолщение межальвеолярных перегородок. Эпителиальные клетки на ранних этапах заболевания сохраняют связь со стенкой альвеол, но позднее слущиваются и подвергаются лизису. У детей раннего возраста при этом возможно образование гиалиновых мембран. Одновременно в легочной интерстиции отмечаются ограниченные инфильтраты, преимущественно перибронхиальные и периваскулярные, которые представлены лимфоцитами, плазмócитами, гистиоцитами, моноцитами и единичными нейтрофилами [3, 14].

При выраженном воспалении может развиваться хронический интерстициальный легочный фиброз [26]. Описаны случаи развития генерализованной *M. pneumoniae*-инфекции с вовлечением в воспалительный процесс органов кровообращения, нервной системы, суставов, кожных покровов, слизистых и органов кроветворения [10, 18]. В последние годы активно изучается роль *M. pneumoniae* в развитии различных иммунопатологических состояний (бронхиальная астма, ревматоидный артрит, синдром Стивенса – Джонсона, иммунные цитопении и др.) [10, 19, 23].

Иммунитет. *M. pneumoniae*-инфекция сопровождается формированием специфических гуморальных и клеточных иммунных реакций, направленных на элиминацию возбудителя. Однако развивающийся при этом иммунитет непродолжителен, в результате чего возможно повторное заражение [6, 8, 9, 22, 25].

Клиника. Проявления *M. pneumoniae*-инфекции весьма вариабельны и могут характеризоваться как субклиническим, так и манифестным течением. Манифестные формы респираторного микоплазмоза у детей наиболее часто проявляются острыми воспалительными изменениями верхних дыхательных путей (ВДП). Ведущим клиническим вариантом инфекции при этом является фарингит. Реже развиваются микоплазменные ринит, синуситы, средний отит, мирингит и ларингит [25].

Отмечено, что клинические проявления *M. pneumoniae*-фарингита и других микоплазменных поражений ВДП имеют мало специфических черт и практически не отличаются от аналогичных заболеваний иной этиологии. Инфекция начинается остро, с подъема температуры тела до фебрильного уровня и недомогания, в ряде случаев отмечается головная боль и другие симптомы интоксикации. Возникает першение и боль в горле, чувство «заложенности носа». Реже отмечается насморк, боли в ушах и проявления конъюнктивита. Лихорадка, как правило, купируется в течение нескольких дней, но субфебрилитет может сохраняться еще на протяжении 1–2 нед. Катаральные симптомы заболевания в подавляющем большинстве случаев регрессируют в течение 7–10 дней, однако выделение возбудителя с носоглоточным секретом может отмечаться еще длительное время – до нескольких недель [9, 25].

M. pneumoniae-инфекция нижних отделов органов дыхания сопровождается развитием воспаления бронхов (микоплазменный бронхит) и легких (микоплазменная пневмония). При этом наиболее частой клинической формой заболевания является бронхит. Однако при эпидемическом подъеме заболеваемости частота развития микоплазменных пневмоний значительно возрастает. Так, установлено, что в этот период до 40–60% всех пневмоний у детей школьного возраста имеют *M. pneumoniae*-этиологию.

***M. pneumoniae*-инфекция сопровождается формированием специфических гуморальных и клеточных иммунных реакций, направленных на элиминацию возбудителя. Однако развивающийся при этом иммунитет непродолжителен, в результате чего возможно повторное заражение**

Клинический дебют микоплазменной пневмонии напоминает развитие *M. pneumoniae*-инфекции верхних дыхательных путей, но с более выраженной лихорадкой. Однако, несмотря на гипертермию, симптомы интоксикации обычно выражены неярко, что является одним из немногих специфических признаков микоплазменной пневмонии. Кроме этого, через несколько дней от начала заболевания появляется сухой, навязчивый и/или приступообразный кашель, который может отмечаться в течение длительного времени – до нескольких недель. Кашель постепенно становится продуктивным и более редким. В легких при этом могут выслушиваться рассе-

янные сухие и разнокалиберные влажные хрипы. При рентгенологическом обследовании в легких выявляют двусторонние очаги неомогенной инфильтрации, но могут быть и односторонние инфильтративные тени. В ряде случаев (до 10%) при микоплазменной пневмонии отмечают переходящую макулопапулезную сыпь. Заболевание, как правило, протекает нетяжело, характеризуется гладким течением и отсутствием дыхательной недостаточности или слабой ее выраженностью. В то же время у детей с иммунодефицитами, серповидно-клеточной анемией, с тяжелыми сердечно-легочными заболеваниями, а также у пациентов с синдромом Дауна имеется риск развития осложненных форм микоплазменной пневмонии [22, 25].

Учитывая отсутствие специфических клинических признаков *M. pneumoniae*-инфекции, верификацию заболевания проводят на основании результатов лабораторного обследования.

Лабораторная диагностика. Классические микробиологические методы малопригодны для выявления *M. pneumoniae*. Так, световая микроскопия при данной инфекции характеризуется крайне низкой чувствительностью, что связано с очень малыми размерами возбудителя. Бактериологический посев и культивирование на специально обогащенных средах требуют значительной продолжительности – от 1 до 3–6 нед.

В связи с этим в настоящее время используют методики, позволяющие верифицировать *M. pneumoniae* значи-

тельно быстрее. При этом с помощью иммунофлуоресценции (ИФ) в биологических образцах обнаруживают антигены возбудителя, а с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) – его геном [5, 22, 25]. Кроме этого, иммуноферментный анализ (ИФА), позволяющий выявить специфические антитела к *M. pneumoniae*. При этом выявление IgM к *M. pneumoniae* свидетельствует о текущей или недавно перенесенной инфекции. Наличие активного инфекционного процесса микоплазменной этиологии подтверждается также 4-кратным и более нарастанием титра IgG антител к *M. pneumoniae* при исследовании «парных сывороток».

Клинический дебют микоплазменной пневмонии напоминает развитие *M. pneumoniae*-инфекции верхних дыхательных путей, но с более выраженной лихорадкой. Однако, несмотря на гипертермию, симптомы интоксикации обычно выражены неярко, что является одним из немногих специфических признаков микоплазменной пневмонии

При интерпретации результатов серологического исследования следует помнить о том, что в ряде случаев положительные результаты ИФА на *M. pneumoniae*-инфекцию могут быть связаны с перекрестным реагированием на микоплазмы других видов (ложно-положительный

Большой эффект для маленьких

ХЕМОМИЦИН
азитромицин

Порошок для приготовления суспензии

100 мг | 5 мл 20 мл

200 мг | 5 мл 20 мл

- Макролидный антибиотик для эмпирической терапии респираторных и ЛОР-инфекций^{1,2}
- Широкий спектр активности, включая «атипичных» возбудителей^{1–6}
- 3-дневный курс терапии респираторных инфекций при однократном приеме в сутки^{3–6}



www.stada.ru

АО «НИЖФАРМ», Россия,
603950, Нижний Новгород,
ГСП-459, ул. Салганская, д. 7.

1. Мизерничий Ю. Л. Макролиды в современной терапии внебольничных пневмоний у детей. Приложение consilium medicum Педиатрия 3/2014, стр. 78–81; 2. Внебольничная терапия у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. Российское респираторное общество. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Москва 2010, стр. 53–57; 3. Хемомицин таблетки, покрытые пленочной оболочкой 500 мг. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЛСР – 001834/07; 4. Хемомицин капсулы 250 мг. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения П N013856/01; 5. Хемомицин порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 100 мг/5 мл. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЛСР-002215/07; 6. Хемомицин порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 200 мг/5 мл. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения П N013856/02.

результат). Нельзя исключить и ложно-негативные результаты ИФА. Поэтому лабораторная диагностика респираторного микоплазмоза считается оптимальной, если используется комбинация методов, направленных на выявление в исследуемых материалах (назофарингеальная слизь, мокрота, плевральный экссудат и др.) антигенов возбудителя методом ИФ или его генома при помощи ПЦР, а также специфических антител IgM и IgG в сыворотке крови.

Лечение респираторного микоплазмоза у детей проводится макролидными антибиотиками. Это связано с тем, что *M. pneumoniae* устойчива к природным и полусинтетическим пенициллинам, цефалоспорином, карбопенемам, ко-тримоксазолу, но высокочувствительна к макролидам

Этиотропная терапия. Лечение респираторного микоплазмоза у детей проводится макролидными антибиотиками. Это связано с тем, что *M. pneumoniae* устойчива к природным и полусинтетическим пенициллинам, цефалоспорином, карбопенемам, ко-тримоксазолу, но высокочувствительна к макролидам [1, 6, 12].

Макролиды – группа бактериостатических антибиотиков, химическая структура которых представлена макроциклическим лактонным кольцом, связанным с одним или несколькими углеводными остатками [11]. В зависимости от числа атомов углерода в лактонном кольце различают 3 основных подкласса макролидов – 14-, 15- и 16-членные макролидные антибиотики, а в зависимости от происхождения выделяют природные и полусинтетические препараты. Установлено, что микробиологическая эффективность различных макролидов по отношению к *M. pneumoniae* практически одинакова [11]. Однако при выборе препарата необходимо обращать внимание не только на эффективность антибиотика, но и на профиль его безопасности, комплаентность, а также на взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Так, если микоплазменный бронхит или пневмония протекают с обструктивным синдромом и требуется назначение эуфиллина, то необходимо обратить внимание на совместимость макролидов и теофилиновых производных. Это связано с тем, что метаболизм данных лекарственных средств осуществляется при участии одних и тех же ферментов печени – оксидазы системы цитохрома P450. Одновременное их применение приводит к угнетению активности цитохрома P450. В результате этого нарушается биотрансформация эуфиллина, что приводит к повышению его сывороточной концентрации. При этом, учитывая крайне малую широту диапазона терапевтических концентраций эуфиллина, возникает реальная угроза развития его токсических эффектов (беспокойство, возбуждение, нарушение сна, мышечный тремор, тошнота, рвота, тахикардия, артериальная гипотония, сердечная аритмия; в тяжелых случаях – галлюцинации, судороги, сердечная недостаточность).

Установлено, что не все макролидные антибиотики одинаково сильно угнетают оксидазные системы печени. Так, отмечено, что максимальное влияние на цитохром P450 оказывают 14-членные макролиды – как природные (эритромицин, олеандомицин), так и полусинтетические (рокситромицин, кларитромицин). Поэтому из-за высокого риска токсических реакций указанные макролиды нецелесообразно использовать в тех клинических ситуациях, когда дети с респираторным микоплазмозом одновременно получают не только теофиллин, но и другие препараты, в метаболизме которых принимает участие цитохром P450 (карбамазепин, терфенадин, дигоксин и др.) [2, 11]. В этих случаях предпочтение должно отдаваться 15-(азитромицин) или 16-членным макролидам, которые обладают наименьшим ингибирующим влиянием на цитохром P450 [1, 11].

Азитромицин относится к 15-членным макролидам антибиотикам. Необходимо отметить, что сегодня на рынке имеется большое количество генериков азитромицина. Это связано с высокой их востребованностью при лечении внебольничных инфекций дыхательных путей благодаря клинической эффективности и оптимальному комплаенсу. Возникает вопрос, какому из генериков азитромицина можно доверять и отдавать предпочтение. Для ответа на этот вопрос было проведено специальное сравнительное исследование по оценке клинической и фармако-экономической эффективности азитромицина 5 компаний-производителей (необходимо отметить, что исследование было проведено у взрослых пациентов с нетяжелым течением внебольничной пневмонии) [27]. Наиболее высокая клиническая эффективность была зарегистрирована в группах больных, получавших Хемомицин и оригинальный азитромицин (80%). Также стоит отметить наименьшие прямые медицинские затраты при использовании Хемомицина по сравнению с азитромицином других фармацевтических компаний.

Азитромицин относится к 15-членным макролидам антибиотикам. Необходимо отметить, что сегодня на рынке имеется большое количество генериков азитромицина. Это связано с высокой их востребованностью при лечении внебольничных инфекций дыхательных путей благодаря клинической эффективности и оптимальному комплаенсу

Особенностью азитромицина является его фармакокинетика. Период полувыведения азитромицина составляет 65–72 ч, что объясняется существенным накоплением антибиотика в тканях с последующим медленным его высвобождением. Это определяет возможность назначения азитромицина коротким курсом с использованием всей суточной дозы за один прием. Так, согласно официальной инструкции, прием препарата 1 раз в сутки, продолжительность терапии – 3 дня, режим дозирования азитромицина (Хемомицин) выглядит следующим образом: детям до 12 лет порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 100 мг/5 мл и

200 мг/5 мл. С 12 лет возможно применение Хемомицина в форме таблеток 500 мг и капсул 250 мг, с 16 лет применяется Хемомицин (лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500 мг). Препараты производятся в Европе («Хемофарм», Сербия) по стандартам GMP [2].

Особо следует еще раз отметить, что в отличие от других макролидов азитромицин слабо угнетает активность изоферментов системы цитохрома P450, поэтому при одновременном назначении его с теофиллином, терфенадином, карбамазепином, дигоксином не наблюдается клинически значимых взаимодействий [1, 2, 11].

При лечении респираторного микоплазмоза у детей старше 8 лет и у подростков, кроме макролидов, может также использоваться тетрациклиновый антибиотик доксициклин. Следует помнить, что при приеме доксициклина могут развиваться диспептические нарушения, глоссит, эзофагит, анемия, нейтро- и тромбоцитопении, фотосенсибилизация и другие патологические состояния. Одновременное применение доксициклина с барбитура-

тами, карбамазепином, антацидами, рифампицином приводит к уменьшению его терапевтического эффекта. Кроме возрастных ограничений (до 8 лет), препарат противопоказан также при тяжелых заболеваниях печени, лейкопении, порфирии [2].

Продолжительность этиотропной терапии при респираторном микоплазмозе, независимо от используемых антибиотиков, не должна ориентироваться на выделение возбудителя из организма и титры специфических антител. Следует помнить, что *M. pneumoniae* даже после проведенного лечения может сохраняться в организме еще на протяжении нескольких недель. Специфические IgM также могут обнаруживаться еще в течение нескольких недель, а иногда и месяцев, а антитела класса IgG – даже через несколько лет после перенесенной инфекции [5, 22, 25]. В связи с этим продолжительность курса этиотропной терапии должна определяться клиническими, а не лабораторными критериями и, как правило, не превышает 7–10 дней.



ЛИТЕРАТУРА

1. Страчунский Л.С., Козлов С.Н., Белоусов Ю.Б. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 464.
2. Государственный реестр лекарственных средств: МЗ РФ, 2015.
3. Клембовский А.И. Микоплазменная пневмония. Морфологическая характеристика и особенности патогенеза острого воспаления легких у детей. В кн. Пневмонии у детей. Под ред. С.Ю. Каганова, Ю.Е. Вельтищева. М.: Медицина, 1985. С. 83–85.
4. Лисин В.В., Коренько И.Е. Респираторный микоплазмоз. М., 1988. 90 с.
5. Медицинская микробиология. Под ред. В.И. Покровского, О.К. Поздеева. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999.
6. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста. Под ред. Самсыгиной Г.А. М.: Пульс, 2013. 260 с.
7. Покровский В.И., Прозоровский С.В. Новые аспекты инфекционной пульмонологии. Эпидемиология и инфекционная патология. М., 1989. С. 12–13.
8. Прозоровский С.В., Раковская И.В., Вульфвич Ю.В. Медицинская микоплазмология. М., 1995. 287 с.
9. Профилактика внутрибольничных инфекций. Руководство для врачей. Под ред. Е.П. Ковалевой и Н.А. Семиной. М., 1993.
10. Савенкова М.С. Микоплазмоз у детей: решенные и нерешенные вопросы. *Вопр. совр. педиатр.* 2001. Т. 1. 5: 38–46.
11. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич, 1998. 304 с.
12. Теппе Н.А., Малахов А.Б., Волков И.К. и др. К вопросу о дальнейшем развитии Научно-практической программы по внебольничной пневмонии у детей. *РМЖ.* 2014. 3.
13. Таточенко В.К. Антибиотики при острых респираторных заболеваниях у детей. *Consilium medicum.* 2004, приложение 1: 3–6.
14. Цинзерлинг А.В. Заболевания, вызываемые микроорганизмами семейства *Mycoplasma* tiaceae. В кн. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. СПб.: Сотис, 1993. С. 222–228.
15. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В., Нисевич Н.И. Инфекционные болезни у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
16. Чешик С.Г., Линкова С.А., Афанасьева В.А. и др. Клинико-рентгенологическая характеристика бронхолегочного микоплазмоза у детей. *Педиатрия.* 1987. 1: 34–39.
17. Block S, Hedrick J, Hamerschlag MR et al. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatric community-acquired pneumonia. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1995. 14: 471–477.
18. Denny FW, Clyde WA, Glezen WP. *Mycoplasma pneumoniae* disease: Clinical spectrum, pathophysiology, epidemiology and control. *J. Infect. Dis.*, 1971, 123: 74.
19. Esposito S, Principi N. Asthma in children: are *Chlamydia* or *Mycoplasma* involved. *Pediatr. Drugs.*, 2001, 3: 159–168.
20. Gendrel D. Pneumonies communautaires de l'enfant: etiology et traitement. *Arch. Pediatr.*, 2002, 9 (3): 278–288.
21. Michelow IC, Olsen K, Lozano J et al. Epidemiology and Clinical Characteristics of Pneumonia in Hospitalized Children. *Pediatrics*, 2004, 113 (4): 701–707.
22. Microbiology and Infections Diseases/ 3rd edition. Virella G. Baltimor: Williams & Wilkins, 1997.
23. Nicolson GL, Marwan PhD, Nasralla Y et al. Mycoplasma Infections in Chronic Illnesses. *Med. Sent.*, 1999, 5 (Vol. 4): 172–175.
24. Principi N, Esposito S, Blasi F, Allegra L. Role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children with community-acquired lower respiratory tract infections. *Clin. Infect. Dis.*, 2001, 32: 1281–1289.
25. Red Book: 2012. Report of the Committee on Infection Diseases. 29rd: American Academy of Pediatrics, 2012, 1058 p.
26. Tablan O, Reyes MP. Chronic intestinal pulmonary fibrosis following *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Amer. J. Med.*, 1985, 79: 268–270.
27. Смоленов ИВ, Красильникова АВ. Фармако-экономические аспекты применения азитромицина различных производителей при внебольничных пневмониях у взрослых. *Фарматека*, 2003. 13: 78–87.

ЭФФЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ, ОСЛОЖНЕННОГО ВТОРИЧНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Атопический дерматит (АтД) принадлежит к числу хронических рецидивирующих заболеваний. Одним из наиболее частых осложнений АтД у детей является присоединение вторичной бактериальной инфекции, которая играет существенную роль в патогенезе АтД и выступает значимым фактором утяжеления его течения. Именно рецидивирующая бактериальная инфекция зачастую становится причиной формирования рефрактерного к стандартной терапии АтД. Своевременное эффективное этиотропное лечение бактериальных осложнений препаратом банеоцин служит залогом достижения ремиссии АтД у детей.

Ключевые слова:

атопический дерматит

дети

филаггрин

золотистый стафилококк

наружные антимикробные средства

Кожа является органом, выполняющим жизненно важные сложные и многочисленные функции. В первую очередь кожа служит барьером для различных вредных внешних воздействий. Благодаря своей эластичности и упругости кожа обеспечивает защиту от механических повреждений. Способность и скорость проникновения через кожные покровы различных химических веществ зависят от степени гидратации, наличия липидной смазки и ее качественного состава. Роговой слой кожи является не только механическим барьером, но также предохраняет подлежащие ткани от высыхания, т. к. кожа является плохим проводником тепла. Неповрежденный эпидермис кожи ребенка непроницаем для микроорганизмов, в этом проявляются бактерицидные свойства кожи. Кожа обладает также стерилизующими свойствами: кожное сало, имея определенный химический состав, создает кислую среду, неблагоприятную для жизнедеятельности многих микроорганизмов. Такую же бактерицидную роль играет и пот. Важным свойством кожи является способность защищать организм от воздействия инсоляции. При ультрафиолетовом облучении происходит утолщение рогового слоя, синтез меланина в меланоцитах, его накопление, активация урокаиновой кислоты, активация антиоксидантной системы защиты кожи, ингибирующей свободно-радикальные реакции, индуцируемые воздействием ультрафиолетового излучения. Это система защиты кожи от образующихся свободных радикалов. Слой пигмента является экраном, поглощающим ультрафиолетовые лучи во всем диапазоне. Урокаиновая кислота поглощает до 80% ультрафиолетовых лучей.

Чрезвычайно важной функцией кожи ребенка является ее терморегулирующая функция, которая может быть незрелой у маленьких детей. Отдача тепла осуществляется путем испарения посредством потоотделения. Терморегуляция осуществляется также посредством изменения кровотока в коже. Избыточному поступлению тепла или холода извне, излишней потере тепла препятствует жировая смазка.

Благодаря наличию в коже сальных и потовых желез осуществляется секреция, обеспечивающая выведение из организма различных веществ, в том числе продуктов обмена веществ. При выделении на поверхность кожи кожное сало входит в состав водно-жировой мантии, которая поддерживает нормальное физиологическое состояние кожного покрова. Сальные железы выполняют отчасти и экскреторную функцию – с кожным салом могут выделяться лекарственные вещества, а также некоторые эндотоксины.

Дыхательная функция кожи также важна для организма ребенка, она состоит в обмене газов, в поглощении кислорода, выделении углекислого газа и паров воды. Кожное дыхание тесно связано с окислительно-восстановительными процессами, это не простая диффузия газов через кожу, а процесс, контролирующийся ферментативно. Помимо газообмена, который осуществляется при кожном дыхании, в коже происходит межклеточный углеводный, белковый, жировой, солевой и витаминный обмен. Кожа быстрее и легче, чем другие органы, накапливает и отдает большое количество воды. Через кожу выделяется воды в два раза больше, чем через легкие. Основное значение кожи в регуляции обмена веществ в организме – депонирование различных продуктов общего и тканевого обмена. Для детей очень важна и рецепторная функция кожи, посредством которой осуществляется связь организма с окружающей средой.

Таким образом, правильное функционирование кожи является залогом здоровья ребенка. Однако у детей с атопическим дерматитом (АтД) все функции кожи нарушены, равно как и изменена структурная целостность, а

также иммунный ответ, что во многом объясняется генетической предрасположенностью [1]. Одним из генов, контролирующих различные процессы в коже, и, прежде всего, конечную дифференциацию кератиноцитов, а значит, и нарушения барьерной функции у больных с АтД, является ген FLG-филаггрин [2]. Нарушения процесса синтеза и деградации филаггрина (филамент агрегирующего белка) в роговом слое приводят к нарушению состава естественного увлажняющего фактора, дегидратации верхних слоев эпидермиса, ксерозу, зашелачиванию кожи, повышению чрезкожной абсорбции, снижению буферной способности кожи, повышению активности протеаз, снижению антимикробной функции. Повышение активности сериновых протеаз 5q31 и снижение активности ингибиторов протеаз (мутации в гене SPINK5) у больных с АтД приводят к разрушению корнеодесмосом, а также к деградации ферментов, участвующих в синтезе липидов и керамидов [3]. У больных с АтД уменьшается общее количество липидов и керамидов, нарушается их структура и структура межклеточной липидной мембраны, из-за чего повышается чрезкожное проникновение внешних агентов, увеличивается потеря воды и снижается антимикробная активность, что также является причиной нарушения барьерной функции кожи. Нарушенная барьерная функция кожи ребенка с АтД не может предотвратить проникновение антигенных субстанций внешней среды в поврежденную кожу. При наличии сухости кожи ее восприимчивость к окружающим аллергическим и неаллергическим факторам, а также бактериальной нагрузке существенно повышается. Любая травматизация кожи, даже незначительная в виде микротрещин при расчесах, на фоне зуда приводит к вторичному инфицированию.

В кислой среде здоровой кожи обычно присутствуют колонии эпидермального стафилококка (*S. Epidermidis*), который оказывает протективное действие, угнетая патогенную флору через выделение токсинов, не приносящих вреда самой коже. Для микрофлоры здоровой кожи не характерна колонизация золотистым стафилококком (*S. Aureus*), что может встречаться лишь у 5% людей без АтД в общей популяции, в то время как кожа более чем 90% пациентов с АтД обсеменена этим видом бактерий, количество которых в мокнущих очагах значительно возрастает [4]. Считается, что высокая колонизация кожи *S. aureus* у детей с АтД может быть не только при обострении, но и в отсутствии выраженной клинической картины заболевания. Выявлена прямая связь между степенью контаминации золотистым стафилококком кожи пациентов и тяжестью течения заболевания [5].

Колонизация поверхности кожи золотистым стафилококком, способным поддерживать воспаление и приводить к сенсибилизации организма, является одной из причин, способствующих рецидивирующему течению АтД у детей. Как известно, этот микроорганизм относится к условно-патогенной микрофлоре, однако при определенных условиях он способен не только вызвать развитие вторичной инфекции на коже, но и поддерживать бактериальную сенсибилизацию и гиперпродукцию IgE. Таким образом, по данным литературы, у 80–95% больных АтД

золотистый стафилококк является доминирующим микроорганизмом среди определяемых на пораженных участках кожи и у 70–75% больных на коже, свободной от высыпаний [6]. Продуцируя ряд токсинов (энтеротоксин А, энтеротоксин Б, эксфолиативный токсин и токсин стафилококкового шокового синдрома), обладающих достаточной молекулярной массой, чтобы выступать в качестве аллергенов, золотистый стафилококк способен индуцировать синтез специфических IgE, что осуществляется через сродство с CD23 на В-лимфоцитах. Исследования показывают, что более чем у 50% больных atopическим дерматитом выявляются антитела к энтеротоксинам [7].

Продуцируемые *S. aureus* на поверхности кожи токсины (так называемые суперантигены) проникают через поврежденный эпителий и стимулируют выработку ИЛ-1, ФНО-альфа, ИЛ-12 эпидермальными макрофагами или клетками Лангерганса. Локальная продукция ИЛ-1 и ФНО-альфа индуцирует экспрессию Е-селектина на эндотелии сосудов. Суперантигены стимулируют активацию Т-лимфоцитов и макрофагов и тем самым усиливают аллергический воспалительный иммунный ответ кожи. Исследования показали, что экзотоксины *S. aureus* ухудшают течение atopического дерматита, а уровень специфических иммуноглобулинов (Ig) Е-антител к стафилококковым суперантигенам коррелирует с тяжестью заболевания [8].

Обсуждается и участие *S. Aureus* в подавлении экспрессии бета-дефенсина 2 (эндогенного пептида, участвующего в обеспечении защитных механизмов кожи), что рассматривается как нарушение в сигнальном пути врожденного иммунитета (через toll-подобные рецепторы – TLR2).

Колонизация поверхности кожи золотистым стафилококком, способным поддерживать воспаление и приводить к сенсибилизации организма, является одной из причин, способствующих рецидивирующему течению АтД у детей

Предполагается также участие суперантигенов в развитии нечувствительности кожи к топическим глюкокортикоидным и/или снижению терапевтического эффекта этих препаратов [9, 10].

Хотя ведущую роль в механизмах развития осложненных форм АтД отводят *S. Aureus*, но у больных с АтД могут развиваться и стрептодермии, вызванные гемолитическим стрептококком группы В (*S. pyogenes*), и смешанные стрепто-стафилодермии (обычно ассоциация золотистого стафилококка и гемолитического стрептококка), а также более редко – пиодермии, обусловленные грамотрицательной флорой – синегнойной палочкой (*Pseudomonas aeruginosa*), вульгарным протеом (*Proteus vulgaris*).

Таким образом, микробная колонизация и суперинфекция кожи могут играть значимую роль в обострениях АтД. Инфекционные агенты участвуют также в развитии и поддержании хронического аллергического воспаления кожи при АтД. Как правило, такое течение заболевания характеризуется частыми рецидивами, тяжелым течением и рефрактерностью к общепринятой терапии, что обо-

сновывает необходимость назначения больным антимикробных средств. Ввиду угрозы развития антибиотикорезистентности применение системной антибактериальной терапии в этих ситуациях должно быть четко регламентировано и показано только в случаях особой тяжести течения процесса, сопровождающихся симптомами общей интоксикации в виде лихорадки, слабости, развития регионарных осложнений (лимфаденит, лимфангит) в сочетании с воспалительными изменениями в клиническом анализе крови. Как правило, при вторичном инфицировании речь идет о назначении наружных антимикробных средств. Местные антимикробные препараты имеют такие преимущества, как возможность использования в малых количествах при создании максимальной концентрации действующего вещества в месте нанесения, отсутствие риска токсического действия, прямой контакт активных ингредиентов с патогенными микроорганизмами.

В *таблице 1* представлены лекарственные препараты, находящие применение на практике. Так, активно используются жидкие формы антисептиков (фукорцин, бриллиантовый зеленый, метиленовый синий, раствор перманганата калия), которые можно отнести к традиционным наружным средствам.

Основное применение при вторичном инфицировании приходится на различные наружные антибактериальные средства (линкомициновая, эритромициновая мази, мазь бактробан, фуцидин и т. д.). В ряде ситуаций препаратами выбора иногда являются комбинированные противовоспалительные средства, когда в одной форме представлены и антибиотик (или противогрибковое средство), и глюкокортикостероид или все три средства одновременно [11].

Возможность предупреждения тяжелого течения болезни путем использования в терапии АТД наружных

Таблица 1. Список ЛС для наружного применения при осложненном бактериальной инфекцией атопическом дерматите у детей.

Название препарата	Форма выпуска	Действие, кратность применения
1. Антисептические лекарственные средства		
Метиленовый синий	1%- или 2%-ный спиртовой раствор во флаконе по 10 мл	Антисептическое действие (обработка расчесов, эрозий, трещин, вторичное инфицирование) 2 раза/сут
Фукорцин	Спиртовой раствор во флаконе по 20 мл	Антисептическое действие (обработка расчесов, эрозий, трещин, вторичное инфицирование) 2 раза/сут
Калия перманганат	0,1–0,5%-ный водный раствор	Антисептическое действие (применение ванн при вторичном инфицировании) 1 раз/сут
Повидон йодид	10%-ный водный раствор	Антисептическое действие (обработка расчесов, эрозий, трещин, вторичное инфицирование) 1 раз/сут
2. Лекарственные средства с антибактериальным действием		
Гармицин	Крем, мазь в тубах по 15 г 1 г препарата содержит 1 мг гентамицина сульфата	Антибактериальное (при вторичном инфицировании) 2 раза/сут
Гентамициновая мазь	Мазь 25 г в банке 1 г препарата содержит 1 мг гентамицина сульфата	Антибактериальное (при вторичном инфицировании) 2 раза/сут
Линкомициновая мазь	2%-ная мазь в тубах по 15 г 1 г препарата содержит 20 мг линкомицина гидрохлорида	Антибактериальное (при вторичном инфицировании) 2 раза/сут
Эритромициновая мазь	Мазь в тубах по 50 г 1 г препарата содержит 10 000 ЕД эритромицина	Антибактериальное (при вторичном инфицировании) 2 раза/сут
Бактробан	2%-ная мазь в тубах по 15 г 1 г препарата содержит 20 мг мупироцина	Антибактериальное (при вторичном инфицировании) 2 раза/сут
Банеоцин	Порошок для наружного применения во флаконах-дозаторах по 10 г и мазь в тубах по 20 г 1 г препарата содержит 5 000 МЕ неомицина сульфата, 250 МЕ бацитрацина цинка	Антибактериальное (при вторичном инфицировании) 2–3 раза /сут
Фуцидин	2%-ный крем и 2%-ная мазь в тубах по 15 г 1 г крема содержит 20 мг фузидовой кислоты; 1 г мази содержит 20 мг натрия фузидата	Антибактериальное (при вторичном инфицировании) 2–4 раза /сут

Окончание таблицы 1

3. Комбинированные лекарственные средства с противовоспалительным действием		
3.1. Лекарственные средства с противомикробным и противовоспалительным действиями		
Лоринден С	Мазь в тубах по 15 г 1 г препарата содержит 0,2 мг флуметазонапивалата и 30 мг клиохинола	Противовоспалительное, противозудное, противоаллергическое, антиэкссудативное, антибактериальное Не более 2 раз/сут
Оксикорт	Аэрозоль для наружного применения 55 мл во флаконах 1 г препарата содержит 300 мг окситетрацилина гидрохлорида и 100 мг гидрокортизона ацетата Мазь в тубах по 20 г 1 г препарата содержит 30 мг окситетрацилина хлорида и 10 мг гидрокортизона ацетата	Противовоспалительное, противозудное, противоаллергическое, антиэкссудативное, антибактериальное Мазь – 2–3 раза/сут Аэрозоль – 2–4 раза/сут
Полькортолон ТС	Аэрозоль для наружного применения: 30 мл во флаконе с распылителем 1 мл препарата содержит 400 мкг триамцинолона, 10 мг тетрацилина гидрохлорида	Противовоспалительное, противозудное, противоаллергическое, антиэкссудативное, антибактериальное 1–2 раза/сут
Целестодерм В с гарицином	Мазь и крем 0,1%-ный в тубах по 15 и 30 г 1 г препарата содержит 1 мг бетаметазонавалерата и 1 мг гентамицина сульфата	Противовоспалительное, противозудное, противоаллергическое, антиэкссудативное, антибактериальное 1–2 раза/сут
Фуцидин Г	Крем в тубах по 15 г 1 г препарата содержит 10 мг гидрокортизона ацетата, 20 мг фузидовой кислоты	Противовоспалительное, противозудное, противоаллергическое, антиэкссудативное, антибактериальное 3 раза/сут
Супироцин Б	Мазь в тубах по 5 г 1 г препарата содержит 500 мкг бетаметазона, 20 мг мупироцина	Противовоспалительное, противозудное, противоаллергическое, антиэкссудативное, антибактериальное 2–3 раза/сут
3.2. Лекарственные средства с противовоспалительным, противомикробным и противогрибковым действиями		
Пимафукорт	Крем, мазь в тубах по 15 г 1 г препарата содержит 10 мг натамицина, 3,5 мг неомицина и 10 мг гидрокортизона	Противовоспалительное, противозудное, противоаллергическое, антиэкссудативное, антибактериальное, противогрибковое Детям с 1 года, 2–4 раза/сут
Тридерм	Крем, мазь в тубах по 15 г 1 г препарата содержит 0,64 мг бетаметазонадипропионата, 10 мг клотримазола и 1 мг гентамицина	Противовоспалительное, противозудное, противоаллергическое, антиэкссудативное, антибактериальное, противогрибковое Детям с 2 лет, 2 раза/сут

антибактериальных средств, приводящих к эрадикации с поверхности кожи *S. Aureus*, активно обсуждается в ряде исследований. В то же время очевидно, что частое назначение антибактериальных препаратов повышает риск развития устойчивости стафилококка к этим препаратам и появления опасных метициллинрезистентных штаммов.

В связи с растущей антибиотикорезистентностью возбудителей использование современных противомикробных препаратов становится основной задачей рациональной наружной терапии. К числу таких препаратов можно отнести комбинированный препарат бацитрацина с неомицином (1 г препарата содержит бацитрацин цинка (250 МЕ) и неомицин сульфата (5000 МЕ) (табл. 2). Бацитрацин

цинка – полипептидный антибиотик, бактерицидный эффект которого осуществляется через подавление синтеза клеточной стенки. Антимикробная активность бацитрацина охватывает в основном грамположительные микроорганизмы, в том числе стафилококки и стрептококки (рис. 1). А неомицин сульфат принадлежит к аминогликозидам, и его бактерицидный эффект осуществляется через подавление синтеза бактериального белка. Как видно из рисунка 2, его антимикробная активность более широкая и включает как грамположительную, так и грамотрицательную флору. Таким образом, комбинированное действие двух бактерицидных антибактериальных компонентов обеспечивает широкий антимикробный спектр препарата, в том числе и

Таблица 2. Лекарственные формы, состав, кратность применения комбинированного препарата бацитрацин с неомицином

Название международное/торговое	Состав	Лекарственная форма	Возраст применения	Кратность применения
Бацитрацин + неомицин	В 1 г бацитрацин цинк – 250 МЕ неомицин сульфат – 5000 МЕ	Порошок п/эт банка 10 г с дозатором Мазь, туба 20 г	С рождения С рождения	2–4 р/сут 2–3 р/сут

Рисунок 1. Антимикробная активность бацитрацина



за счет синергизма их действия, прежде всего в отношении золотистого стафилококка. При этом считается, что к бацитрацину устойчивость микроорганизмов развивается редко, а к неомицину описано медленное формирование устойчивости. Риск абсорбции неомицина и бацитрацина может отмечаться при обширных поражениях кожи (>20% поверхности тела больного); в этих ситуациях кратность применения препарата сокращается до 1 раза в сутки.

Комбинации бацитрацина с неомицином свойственна высокая активность и высокий профиль безопасности, т. к. препарат можно применять с периода новорожденности, что нашло подтверждение в целом ряде клинических исследований. Так, назначение комбинации бацитрацина с неомицином в форме порошка в неонатологии позволяло сокращать сроки эпителизации пупочной ранки, а также предупреждало развитие гнойно-септических осложнений, способствовало купированию симптомов инфицированного пеленочного дерматита и эксфолиативного дерматита Риттера; была отмечена эффективность препарата и у детей с атопическим дерматитом, осложненным вторичной инфекцией [12, 13].

Мы имеем собственный опыт применения комбинации бацитрацина с неомицином в терапии АтД, осложненного вторичной инфекцией у 20 детей и подростков в возрасте от 4 месяцев до 17 лет. Среди пациентов преобладали девочки (60%); в исследовании присутствовали дети всех возрастных групп со среднетяжелым (65%) и тяжелым течением АтД (35%) (рис. 3).

Рисунок 3. Клиническая характеристика больных с АтД по полу, возрасту и тяжести течения заболевания

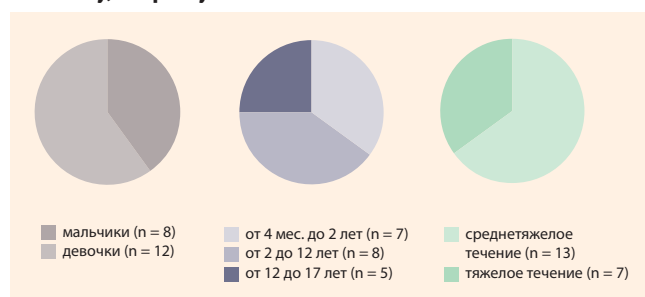
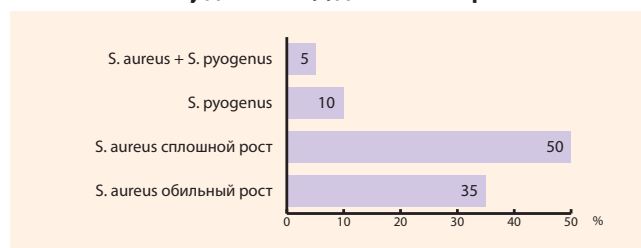


Рисунок 2. Антимикробная активность неомицина



Рисунок 4. Результаты микробиологических исследований посевов с кожи у детей с АтД до начала терапии



Диагноз АтД устанавливался клинически в соответствии с критериями Hanifin J. и Rajka G [14]. Тяжесть течения оценивали в баллах по индексу SCORAD до, во время и после лечения.

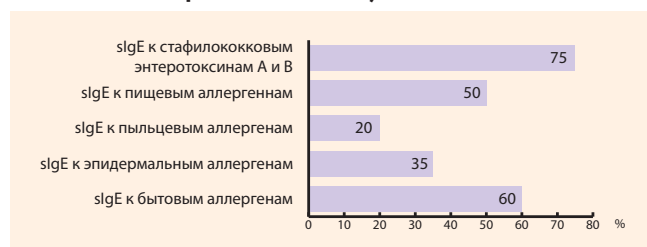
У всех пациентов на момент включения в исследование отмечалось обострение АтД с признаками вторичной бактериальной инфекции. В анамнезе заболевания большинства детей отмечалось частое присоединение вторичной инфекции (20–30 и более раз за год) и непродолжительная ремиссия АтД. Инфицирование было диагностировано на основе клинической картины, а также подтверждено результатами микробиологического обследования посевов с кожи с определением чувствительности к антибактериальным препаратам. У всех пациентов проводилось аллергологическое обследование с целью выявления сенсибилизации как к неинфекционным аллергенам, так и к стафилококковым энтеротоксинам А и В (Phadia, Immunopar).

Клиническая картина вторичных бактериальных осложнений характеризовалась пустулезными элементами с кровянисто-гнойным отделяемым, мокнутием, эрозиями, желтыми гнойными корочками, у 2 подростков отмечался фурункулез. При этом результаты микробиологического анализа посевов с кожи свидетельствовали в пользу преобладания сплошного (сливного) роста золотистого стафилококка, у 1 больного отмечалась стрептококковая инфекция и у 2 – ассоциация золотистого стафилококка и гемолитического стрептококка (с преобладанием роста золотистого стафилококка), что отражено на рисунке 4.

При аллергологическом обследовании у 60% детей была выявлена сенсибилизация к различным неинфекци-

онным аллергенам (пищевым, бытовым, эпидермальным, пыльцевым), а также у 15 пациентов (75%) сенсibilизация разной степени интенсивности (от низкой – I класс – до высокой – IV класс) к стафилококковым энтеротоксинам А и В (рис. 5).

Рисунок 5. Результаты аллергологического обследования (уровень sIgE к неинфекционным аллергенам и стафилококковым энтеротоксинам А и В)

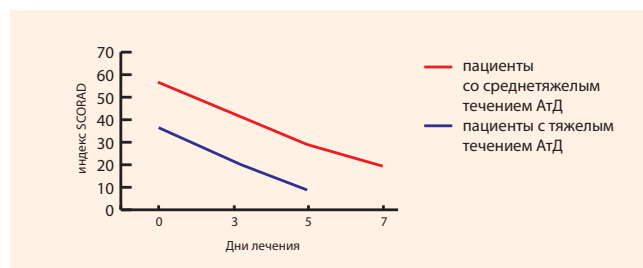


Следуя правилам назначения наружной терапии, при бактериальных инфекциях с наличием экссудации и мокнутия у детей обычно рекомендуется использование примочек с антисептическими средствами. Однако очень часто это затруднительно ввиду развития болевого синдрома и чувства жжения, что мы и наблюдали у наших пациентов. При применении на мокнущие очаги и эрозии комбинации бацитрацина с неомицином в форме порошка дети не жаловались на какие-либо неприятные ощущения. Напротив, порошок обладал успокаивающим и охлаждающим действием, что сказывалось на положительном отношении к терапии. Мы отметили, что порошок активно впитывался при первом же нанесении на мокнущие участки и способствовал быстрому разрешению (уже в течение первых 2 суток) процесса. В последующем, по мере разрешения мокнутия, можно было переходить с лекарственной формы в виде порошка на препарат в форме мази, что способствовало более интенсивному заживлению. Мазь накладывалась также на корки, сухие участки, фурункулы. Кратность нанесения порошка была 2–4 раза в сутки, а

мази – 2–3 раза в сутки. Длительность терапии комбинированным препаратом бацитрацина с неомицином составила в среднем 3–5 дней, при тяжелом течении до 7 дней.

На фоне наружной терапии данным препаратом к 5–7-му дню у всех пациентов имело место полное разрешение очагов мокнутия, пустулезных элементов, отмечалось значимое снижение показателей SCORAD (рис. 6). Ни у одного из наблюдаемых пациентов не возникла необходимость назначения системной антибактериальной терапии.

Рисунок 6. Клиническая эффективность комбинации бацитрацина с неомицином в терапии осложненного вторичной инфекцией АТД у детей (по динамике индекса SCORAD)



В дальнейшем в терапию включались топические глюкокортикостероиды (тГКС) и топические ингибиторы кальциневрина (ТИК), которые в последующем применялись в качестве противорецидивной терапии. Было отмечено, что своевременное назначение антибактериального наружного комбинированного средства бацитрацина с неомицином в течение нескольких дней до назначения тГКС приводило к эрадикации штаммов стафилококка и способствовало укорочению сроков последующего применения тГКС для достижения полной ремиссии АТД.

Таким образом, наружный антибактериальный комбинированный препарат бацитрацина с неомицином может быть включен в комплексную терапию осложненного вторичным инфицированием АТД у детей.

ЛИТЕРАТУРА

- Elias PM, Schmuth M. Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.*, 2009, 9(5): 437-46.
- Hubiche T, Ged C, Benard A, Leaute-Labreze C et al. Analysis of SPINK 5, KLK 7 and FLG genotypes in a French atopic dermatitis cohort. *Acta Derm Venerol.*, 2007, 87(6): 499-05.
- Kato A, Fukai K, Oiso N et al. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in the Japanese population. *Br J Dermatol*, 2003, 148: 665-69.
- Leung D. Infection in atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr*, 2003, 15: 399-404.
- Zollner TM, Wichelhaus TA, Hartung A et al. Colonization with superantigen producing *Staphylococcus aureus* associated with increased severity of atopic dermatitis. *Clin. Exp. Allergy*, 2000, 30(7): 994-1000.
- Petry V, Bessa GR, Poziomczyk CS et al. Bacterial skin colonization and infections in patients with atopic dermatitis. *An. Bras. Dermatol.*, 2012, 87: 729-34.
- Lin YT, Hwang YW, Tsay MJ. Comparison of serum specific IgE-antibodies to staphylococcal enterotoxins between atopic children with and without atopic dermatitis. *Allergy*, 2000, 55(7): 641-46.
- Leung D. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest.* 1993, 92: 1374-80.
- Hauk P, Hamid QA, Chrousos GP, Leung D. Induction of corticosteroid insensitivity in human PBMCs by microbial superantigens. *J Allergy Clin Immunol.*, 2000, 105 (4): 782-87.
- Boguniewicz M, Schmid-Grendelmeier P, Leung D. Atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006, 118: 40-43.
- Ларькова И.А. Рациональная наружная терапия atopического дерматита у детей: в помощь практическому врачу. *Consilium medicum, (педиатрия, приложение)*, 2008, 2: 53-7.
- Паршина В.Л. Профилактика и лечение гнойно-септических заболеваний кожи, подкожной клетчатки и пупочной ранки в практике неонатальной реанимации. *Consilium Medicum (педиатрия)*, 2007, 1(9): 13-17.
- Короткий Н.Г., Шарова Н.М., Сидоренко О.А. Банеоцин в терапии осложненных форм atopического дерматита. *Клин. дерм. и вен.*, 2006, 1: 97-100.
- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atop-ic dermatitis. *Acta DermVenerol*, 1980, 92: 44-47.

КЛИНИКО-ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ (ОРИ), ПРОТЕКАЮЩИХ С ПОРАЖЕНИЕМ ГОРТАНИ, У ДЕТЕЙ

В статье представлен анализ этиологической структуры возбудителей и клинической картины ОРИ с поражением гортани у детей, получавших лечение в инфекционном боксированном отделении ГБУЗ СО СГДКБ №1 им. Н.Н. Ивановой в период с 2010 по 2015 г.

Ключевые слова:

ОРВИ

поражение гортани
дети

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) ежегодно регистрируются более чем у 20 млн детей РФ. ОРИ являются наиболее распространенными среди заболеваний, протекающих с воспалительными изменениями верхних дыхательных путей. Это этиологически разнородная группа инфекционных заболеваний, сходная по эпидемиологическим и клиническим признакам, передающаяся воздушно-капельным путем [4, 5]. В течение года ребенок переносит несколько эпизодов ОРИ, большинство которых имеет легкое течение и не дает осложнений. Частые респираторные заболевания в детском возрасте опасны непосредственными осложнениями: острым средним отитом, мастоидитом, риносинуситом, пневмонией, бронхиальной астмой – и отсроченным отрицательным влиянием на здоровье: обострением хронических заболеваний, выраженным снижением иммунологической резистентности, развитием фоновых заболеваний, отставанием в физическом и психомоторном развитии [1].

Предрасполагающими факторами для реализации осложнений при ОРИ у детей чаще всего бывают: ранний возраст (дети первых 3 лет), недостаточность питания II–III степени, врожденные пороки развития, хронические заболевания легких, заболевания почек, хронические заболевания носо- и ротоглотки, онкозаболевания, группа часто болеющих детей [2].

Этиология ОРИ разнообразна. Возбудителями могут быть следующие вирусы:

- миксовирусы (вирусы гриппа А, В, С; парагриппа, респираторно-синцитиальные вирусы);
- аденовирусы (серотип 1–4);

- коронавирус (возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома);
- реовирусы;
- герпес-вирусы: цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов, Эпштейна – Барра;
- бактерии – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*;
- микст-инфекции;
- неуточненной этиологии [3].

Частые респираторные заболевания в детском возрасте опасны непосредственными осложнениями: острым средним отитом, мастоидитом, риносинуситом, пневмонией, бронхиальной астмой – и отсроченным отрицательным влиянием на здоровье

Установление этиологии ОРИ очень важно для лечения. Следует помнить, что клиническая диагностика катарального синдрома верхних дыхательных путей зачастую не позволяет с точностью определить конкретную по этиологии нозологическую форму заболевания, а лабораторные методы исследования лишь ретроспективно дают возможность поставить диагноз.

Анализ динамики этиологии ОРИ, протекающий с синдромом стеноза гортани, важен для прогноза заболевания и подбора адекватного лечения.

Целью настоящего исследования было изучение динамики этиологической структуры возбудителей и клинической картины ОРИ, протекающих с поражением гортани у детей за период 2010–2015 гг.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

- Под наблюдением находились 504 пациента с клиникой ОРИ и поражением гортани, получавших лечение в инфекционном боксированном отделении ГБУЗ СО СГДКБ №1 им. Н.Н. Ивановой в период с 2010 по 2015 г. Всем де-

тям при поступлении брались мазки из носа для диагностики возбудителя методом МФА (экспресс-анализ) и ПЦР в мазках из носа больных.

■ 126 пациентов были обследованы в период с сентября 2014 г. по февраль 2015 г.

■ Клиническая характеристика ОРИ с поражением гортани у детей в неонатальном периоде основана на наблюдении за 114 детьми, госпитализированными в инфекционное отделение с признаками ларинготрахеита с проявлениями инспираторного стридора.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Этиологическая расшифровка ОРИ, протекавших с поражением гортани, у детей представлена в *таблице*.

Полученные данные показывают, что устоявшееся мнение о преимущественной парагриппозной этиологии поражений гортани при ОРИ у детей должно подвергнуться ревизии. Значимую роль в развитии поражения гортани играют гриппозная, аденовирусная, РС-вирусная инфекции. Возбудитель-лидер меняется в зависимости от эпидемического сезона.

В сезон 2010/11 г. среди выделенных вирусов преобладал вирус парагриппа III типа (ПГ III) и составил одну треть. На втором месте – вирус гриппа В (10,42%). Третье место в равной степени разделили парагрипп II типа (ПГ II), грипп H3N2, ротавирус и РС-вирус.

В сезон 2011/12 г. среди выделенных патогенов преобладал вирус гриппа В (19,35%), идентифицированы вирусы ПГ III и по одному случаю ПГ II типа, РС-вирус, грипп H1N1.

В 2012–2013 гг. произошла смена возбудителя на аденовирус (14,9%), на втором месте – РС-вирус (9,03%), далее по убывающей – вирус ПГ III типа (3,87%), вирус гриппа А (2,58%) и вирус ПГ I типа (0,64%).

В 2013–2014 гг. вновь преобладал вирус ПГ III типа (32,63%), на втором месте – вирус гриппа А H1N1 (7,63%),

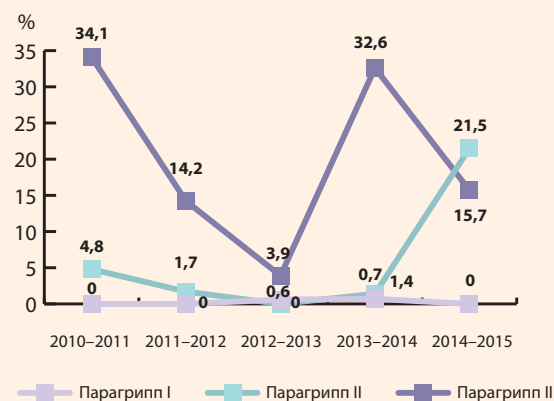
на третьем – гриппа А H3N2 (6,42%), на четвертом – вирус гриппа В (2,86%), ПГ II типа (1,43%) и ПГ I типа (0,71%), составив менее 2%.

Количество пациентов с ПГ III типа в 2015 г. снизилось практически в 2 раза, лидирующим вирусным агентом эпидемии 2015 г. стал ПГ II типа. На прежних цифрах осталась распространенность гриппа В, диагностирована вирусная активность гриппа H3N2.

Нерасшифрованные этиопатогены составили в разные годы от 48,4 до 69,0%.

Рассматривая динамику выделения вирусов парагриппа, обращает на себя внимание преобладание вируса ПГ III во все эпидемические сезоны, кроме сезона 2014/15 г. (*рис. 1*).

Рисунок 1. Динамика выделения вирусов парагриппа у детей с ОРИ с поражением гортани в 2010–2015 гг.



Начиная с 2010 г. наблюдалось постепенное снижение процента его выделения с максимумом в сезон 2012/13 г. (3,9%). В следующий сезон вновь отмечался подъем до высокого уровня, за которым последовал спад с сохранением достаточной значимости (15,7%).

Вирусы парагриппа I и II никогда не были возбудителями-лидерами, процент выделения был низким. Исключение составил сезон 2014/15 г., когда вирус ПГ II стал наиболее часто выделяемым возбудителем (21,5%), превысив выделение вируса ПГ III.

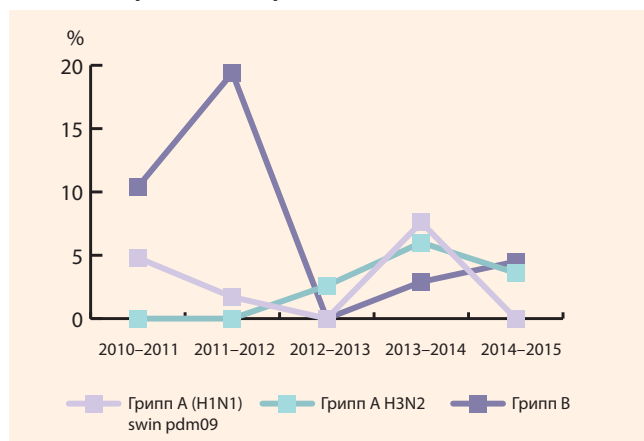
Среди вирусов гриппа наибольшее значение в формировании поражения гортани у детей на протяжении 2010–2012 гг. играл вирус гриппа В, который лидировал в сезоне 2011/12 г. (*рис. 2*). Затем значимость его уменьшилась и сохраняется в настоящее время на уровне 4,5%.

Динамика выделения вирусов гриппа А H1N1 и А H3N2 показала постепенное нарастание процента выделения этих вирусов с пиком в

Таблица. Этиологическая расшифровка пациентов с ОРИ с поражением гортани

Возбудитель \ Сезон	2010–2011 n = 42	2011–2012 n = 57	2012–2013 n = 149	2013–2014 n = 130	2014–2015 n = 126
Парагрипп I	-	-	0,6	0,7	-
Парагрипп II	4,8	1,7	-	1,4	21,5
Парагрипп III	34,1	14,2	3,9	32,6	15,7
Грипп А (H1N1) swin pdm09	4,8	1,7	-	7,6	-
Грипп А H3N2	-	-	2,6	6,4	3,6
Грипп В	10,4	19,4	-	2,9	4,5
Аденовирус	-	-	14,9	-	-
РС-вирус	4,8	1,7	9,0	-	-
Не расшифрованы	63,7	60,3	69,0	48,4	54,7
Всего	100	100	100	100	100

Рисунок 2. Динамика выделения вирусов гриппа у детей с ОРИ с поражением гортани в 2010–2015 гг.



сезоне 2013/14 г. (7,6 и 6,4% соответственно) и падением в сезон 2014/15 г. Возбудителями-лидерами в развитии поражения гортани эти вирусы не являются.

Что касается аденовируса и РС-вируса, то наиболее значимыми в развитии ОРИ с поражением гортани они были в 2012–2013 гг., являясь лидерами (рис. 3).

В последующий сезон оба вируса не выделялись, что связано, по всей видимости, с особенностями микроэкологических условий их существования.

Экологический лидер определяет клинические особенности течения ОРИ с поражением гортани.

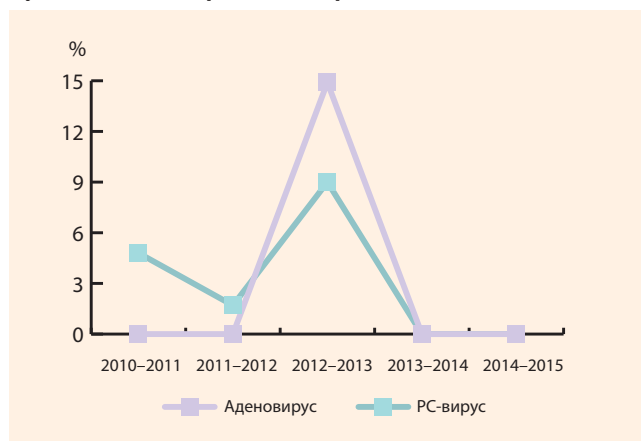
Так, в сезонах 2010/11, 2013/14 и 2014/15 гг., когда лидировал вирус ПГ III и ПГ II, болезнь сохраняла классические типичные клинические проявления. Начало заболевания было постепенным. У большинства пациентов тяжесть оценивалась как средняя, интоксикация была умеренной, стеноз гортани развивался в половине случаев и не превышал II степени.

В сезон 2011/12 г. среди выделенных патогенов преобладал вирус гриппа В. Болезнь развивалась на фоне выраженной симптоматики гриппозной инфекции с преобладанием тяжелого интоксикационного синдрома. Для заболевания было характерно острое начало, быстрое развитие стеноза гортани в большинстве случаев II–III степени с развитием дыхательной недостаточности.

Следует помнить, что клиническая диагностика катарального синдрома верхних дыхательных путей зачастую не позволяет с точностью определить конкретную по этиологии нозологическую форму заболевания, а лабораторные методы исследования лишь ретроспективно дают возможность поставить диагноз

Наконец, в сезоне 2012/13 г., когда причиной поражения гортани были аденовирус и РС-вирус. При аденовирусной этиологии клиника ларинготрахеита развивалась постепенно, стеноз гортани развивался у трети детей и

Рисунок 3. Динамика выделения аденовирусов и РС-вирусов у детей с ОРИ с поражением гортани в 2010–2015 гг.



был I–II степени. Процесс носил затяжной характер и сопровождался мучительным кашлем.

Особого внимания заслуживали пациенты неонатального периода – 114 детей, госпитализированных в инфекционное отделение с признаками ларинготрахеита с проявлениями инспираторного стридора. В данном случае можно предположить наличие РС-вируса в качестве возбудителя, хотя в большинстве случаев возбудителя идентифицировать не удавалось.

Максимальное количество пациентов неонатального возраста госпитализировано в сентябре – 23,7%, в феврале – 21,1%. Преобладающее большинство поступало в состоянии средней степени тяжести, и лишь трое находились в тяжелом состоянии. У 43% неонатальных пациентов на фоне вирусной инфекции диагностирован острый обструктивный бронхит с дыхательной недостаточностью I и II степени. На рентгенограмме визуализировались ателектазы, повышенная пневматизация по периферии с избыточным сосудистым рисунком. При поступлении лейкоцитоз у 58%, у 6% – лейкопения. У 16% были диагностированы нарушения в виде метаболического ацидоза, а у 4% – дыхательный ацидоз. У 90% детей наблюдались электролитные нарушения.

Острая внебольничная пневмония диагностирована у 2% обследованных пациентов неонатального возраста и протекала с проявлениями ДН I степени, с лейкоцитозом и сдвигом лейкоформулы влево. По газам крови – дыхательный алкалоз. Маркеры воспаления – СРБ, серомукоид повышены, выявлены электролитные нарушения.

Острая респираторная инфекция нижних дыхательных путей отмечена у 2% этих детей. На рентгенограмме – избыточный во внутренних отделах сосудистый рисунок, мелкие ателектазы.

ВЫВОДЫ

1. Устоявшееся мнение о преимущественной парагриппозной этиологии поражений гортани при ОРИ у детей должно подвергнуться ревизии. Значимую роль в развитии поражения гортани играют гриппозная, аденови-

русная, РС-вирусная инфекции. Возбудитель-лидер меняется в зависимости от эпидемического сезона.

- В сезон 2010/11 и 2013/14 г. преобладал вирус парагриппа III; в сезон 2011/12 г. – вирус гриппа В. В 2012–2013 гг. произошла смена возбудителя на аденовирус и РС-вирус. Лидирующим вирусным агентом эпидемии 2015 г. стал ПГ II типа. Нерасшифрованные этиопатогены составили в разные годы от 48,4 до 69,0%.

Динамика выделения вирусов гриппа А H1N1 и А H3N2 показала постепенное нарастание процента выделения этих вирусов с пиком в сезоне 2013/14 г. (7,6 и 6,4% соответственно) и падением в сезон 2014/15 г. Возбудителями-лидерами в развитии поражения гортани эти вирусы не являются

- Экологический лидер определяет клинические особенности течения ОРИ с поражением гортани.
- В сезонах, когда лидировал вирус парагриппа, болезнь сохраняла типичные клинические проявления. У большинства пациентов тяжесть оценивалась как средняя, интоксикация была умеренной, стеноз гортани развивался в половине случаев и не превышал риск II степени.
- При поражении вирусом гриппа В болезнь развивалась на фоне выраженной симптоматики гриппозной инфекции с преобладанием тяжелого интоксикацион-

ного синдрома. Для заболевания было характерно острое начало, быстрое развитие стеноза гортани в большинстве случаев II–III степени с развитием дыхательной недостаточности.

- Когда причиной поражения гортани был аденовирус, клиника ларинготрахеита развивалась постепенно, стеноз гортани развивался у трети детей и был I–II степени. Процесс носил затяжной характер и сопровождался мучительным кашлем.
- РС-вирусная инфекция чаще развивается у детей в неонатальном периоде и характеризуется проявлениями инспираторного стридера, упорным кашлем, наличием обструктивного бронхита.



ЛИТЕРАТУРА

- Заплатников А.Л., Захарова И.Н., Овсянникова Е.М., Коровина Н.А. Симптоматическая терапия острых респираторных инфекций у детей. *РМЖ*, 2002, 10, 20: 921–923.
- Захарова И.Н., Гасилина Е.С., Тютюник Л.П. Обеспеченность детей витаминами - микроэлементами в осенне-зимний период. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2015, 3: 5–7.
- Малиновская В.В., Захарова И.Н., Исаева Е.И., Торшхоева Л.Б., Курбанова Х.И., Короид Н.В., Глухарева Н.С. Этиологическая структура острых респираторных инфекций у детей раннего возраста. *Вопросы практической педиатрии*, 2010, 5, 5: 99–104.
- Тютюник Л.П. Сравнительная оценка эффективности противовирусных препаратов различных групп у детей с ОРВИ в амбулаторных условиях. *Аспирантский вестник Поволжья*, 2014, 1–2: 149–151.
- Феклисова Л.В., Шебекова В.М. Клинические особенности, профилактика и лечение гриппа у детей. *Вопр. совр. педиат.*, 2003, 2, 5: 56–60.

Российская гастроэнтерологическая ассоциация

11 февраля 2016

Научно-практическая конференция

Практическая гастроэнтерология 2016

Председатель конференции

Вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ ДПО "ЦГМА" УДП РФ, профессор, доктор медицинских наук **Олег Николаевич Минушкин**

В программе конференции будут рассмотрены новейшие методы профилактики и лечения таких заболеваний, как:

Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения • Функциональная диспепсия; Синдром избыточного бактериального роста • Внешнесекреторной недостаточность поджелудочной железы Жировая болезнь печени • Железодефицитная анемия • Хронический панкреатит Состояние желудка при сахарном диабете • Постхолецистэктомный синдром • Синдром раздраженного кишечника Фиброза печени • Хронический геморрой • Функциональные расстройства кишечника • Лекарственные поражения печени.

Место проведения конференции:

Здание Правительства Москвы, конференц-зал. Адрес: ул. Новый Арбат, 36/9.

Начало регистрации и работа выставки с 09.00. Начало научной программы конференции в 10.00.

Регистрация и подробная информация

на сайте www.eecmedical.ru, по эл. почте: info@eecmedical.ru, или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

EEC Medical
Educational Event Coordinator

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В статье представлены основные этапы совершенствования программ лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей от монотерапии преднизолоном и 6-меркаптопурином до современных многокомпонентных риск-адаптированных протоколов полихимиотерапии. Отдельное внимание уделено анализу факторов риска, которые менялись по мере расширения представлений о молекулярно-биологических особенностях ОЛЛ. Только детальный анализ клинических и иммуно-биологических характеристик ОЛЛ позволил разработать современные высокоэффективные программы лечения, позволяющие получить выздоровления более чем у 80% больных.

Ключевые слова:

*острый лимфобластный лейкоз
лечение, дети*

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является не только наиболее частым онкологическим заболеванием у детей, на долю которого приходится 25% от всех злокачественных опухолей и 64,2% от всех гемобластозов, но и вариантом гемобластоза, при котором были получены первые успехи в терапии и излечении больных [1–3]. Наиболее часто ОЛЛ болеют лица мужского пола в возрасте 2–5 лет. Показано, что ОЛЛ достоверно чаще встречается при синдроме Дауна, нейрорифиброматозе I типа, синдроме Блума, Швахмана – Даймонда, Ниймеген, атаксии-телеангиэктазии [4].

Основной целью терапии ОЛЛ является эрадикация опухолевого клона и восстановление нормального кроветворения. Выявление противолейкозной активности лекарственных препаратов происходило в результате исследований *in vitro* и *in vivo*. Так, Eliot и Hitchings показали, что лекарственные препараты из группы тиопуринов проявляли противолейкозную активность на мышиных моделях опухоли, а в 1952 г. Burchenal с соавт. продемонстрировали, что 6-меркаптопурин (6-МП) оказался эффективным при лечении острого лейкоза человека [5]. В начале 50-х Pearson и Eliel исследовали свойства кортизона и адренкортикотропного гормона при ОЛЛ у детей и установили их способность вызывать кратковременные ремиссии [6]. Последующие работы, проводимые в 60–80-е гг., существенно обогатили фармакологию целыми классами лекарственных соединений, обладающих противоопухолевым эффектом, появились циклофосфамид, L-аспарагиназа, эпиподофиллотоксины, винкристин, антрациклины. Но проводимые исследования убедительно показали, что монотерапия любым из этих препаратов не способна привести к длительным ремиссиям ОЛЛ [7].

Разработка первых программ лечения ОЛЛ у детей в России проводилась в 1970-е гг. под руководством Л.А. Махоновой и С.А. Маяковой, когда было показано, что наибольший эффект в лечении можно достичь, применяя не один, а несколько препаратов, обладающих разнонаправленным действием в отношении опухолевой клетки. Были предложены первые схемы полихимиотерапии ОЛЛ, включавшие 6-МП, винкристин, преднизолон, циклофосфамид, рубомицин и L-аспарагиназу. Предлагаемые комбинации химиопрепаратов позволили получить 2-летнюю выживаемость у 10% больных [1,7,8].

Крайне неудовлетворительные результаты лечения ОЛЛ диктовали необходимость поиска новых терапевтических подходов, и в 70-е гг. XX в. D. Pinkel предложил концепцию «тотальной терапии», в основу которой был положен принцип применения нескольких химиопрепаратов для достижения ремиссии и включения в программу лечения мер, направленных на профилактику нейрорлейкоза (эндолюмбальное введение химиопрепаратов и лучевая терапия) [9]. Подобный подход существенно повысил результаты лечения ОЛЛ и позволил достичь 5-летней общей выживаемости у 50% больных [9], что стало первым шагом на пути выздоровления детей от ОЛЛ.

Основной целью терапии ОЛЛ является эрадикация опухолевого клона и восстановление нормального кроветворения

Изучение режимов, кратности и способов введения цитостатических средств стало основой дальнейшего совершенствования схем полихимиотерапии и прообразом для концепции протокольного лечения ОЛЛ, включающего индукцию ремиссии, консолидацию и поддерживающую терапию.

В программах, разработанных Riehm et al., препараты даунорубицин, винкристин, преднизолон и L-аспарагиназа использовались на этапе индукции ремиссии, а цикло-

фосфамид, цитарабин, 6-МП и метотрексат при проведении консолидирующего этапа терапии (протокол I). 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) оказалась 55% [10]. В 1976 г. авторы пролонгировали программу лечения, добавив протокол II. Было показано, что сроки проведения протокола II не влияли на показатели эффективности терапии и оказались одинаковыми при его проведении через 2 мес. или сразу после протокола I [11]. Идеология проведения протокола II заключалась в дальнейшей редукции опухолевого клона, достигнутой при проведении протокола I.

Параллельно с изучением эффективности различных протоколов полихимиотерапии шло исследование клинических особенностей, морфологических, иммунологических и цитогенетических характеристик ОЛЛ. В России большой вклад в изучение биологии и иммунологии опухолевой клетки при ОЛЛ внесли работы Барышникова Ю.В., Ленской Р.В., Булычевой Т.И., Тупицына Н.Н. и др. [12–15]. Полученные данные позволили определить факторы неблагоприятного прогноза ОЛЛ, которые снижают показатели выживаемости больных: возраст младше 1 и старше 10 лет, мужской пол, гиперлейкоцитоз более 50 тыс., поражение ЦНС, тип бластов по FAB-классификации L2-3, Т-клеточный иммунофенотип ОЛЛ, транслокация t(9;22), плохой ответ на преднизолон [13]. Произошло разделение больных на стандартную, среднюю и высокую группы риска. Подобный подход определил программу лечения больных из стандартной и средней групп риска как менее токсичную, сопровождаемую в меньшем проценте случаев тяжелыми осложнениями, в то время как при высокой группе риска проводится интенсивная полихимиотерапия, повышающая выживаемость больных при наличии факторов неблагоприятного прогноза.

Изучение кинетики и суточных ритмов биологической активности опухолевой клетки при ОЛЛ позволило с учетом периодов деления и покоя определить режимы введения химиопрепаратов, продемонстрировать, что обязательным условием успешного лечения ОЛЛ является строгое соблюдение временных интервалов терапии [16]. На основании исследований на животных и математических моделей, преимущественно эмпирически, было предложено использовать чередующиеся лекарственные комбинации, обладающие малой перекрестной резистентностью и потенцирующими эффектами, что препятствует восстановлению лейкозных клеток и развитию резистентных клонов [17].

Совершенствование программ терапии с учетом иммунобиологических особенностей ОЛЛ позволило нивелировать неблагоприятное прогностическое влияние таких факторов, как тип бластов по FAB-классификации и Т-клеточный иммунофенотип ОЛЛ [18, 19].

Риск-адаптированная терапия преследовала цель достижения не только максимально высоких непосредственных показателей эффективности терапии в виде повышения частоты полных ремиссий и безрецидивной выживаемости, но и отдаленных показателей – общей выживаемости, частоты отсроченных побочных реакций проведенного лечения.

Одним из основных неблагоприятных факторов при ОЛЛ является поражение ЦНС в связи с ограниченным проникновением химиопрепаратов через гематоэнцефалический барьер [4]. Первые попытки профилактики нейрорлейкоза с использованием лучевой терапии были предприняты в 1973 г. D. Pinkel St. Jude Children's Research Hospital. Была показана эффективность кранио-спинального облучения в суммарной очаговой дозе (СОД) 24Гр для профилактики лейкозного поражения ЦНС [20, 21]. Модификация методов профилактики нейрорлейкоза шла по пути снижения дозы лучевой терапии и применения метотрексата, цитарабина и преднизолона для интратекального введения. Комбинированная химиолучевая терапия (СОД 18Гр) оказалась не менее эффективной лучевой терапии в СОД 24 Гр, но сопровождалась меньшим числом отдаленных побочных реакций [22, 23].

Изучение режимов, кратности и способов введения цитостатических средств стало основой дальнейшего совершенствования схем полихимиотерапии и прообразом для концепции протокольного лечения ОЛЛ, включающего индукцию ремиссии, консолидацию и поддерживающую терапию

Индивидуализация терапии ОЛЛ учитывала не только распределение пациентов на прогностические группы риска, но и изменение доз химиопрепаратов для эндолумбального введения с учетом морфофункциональной зрелости ЦНС. Так, в 1978 г. была определена оптимальная доза метотрексата – 12 мг, цитарабина 30 мг и преднизолона 10 мг для детей старше 3 лет. Подобная тактика не только достоверно уменьшила частоту ЦНС-рецидивов, но и снизила нейротоксичные побочные эффекты терапии [1, 23, 24]. Одним из результатов исследовательского протокола CCG-161 стали данные о том, что профилактическое облучение головного мозга для профилактики нейрорлейкоза также эффективно, как и эндолумбальное введение метотрексата у пациентов из группы стандартного риска ОЛЛ [25].

Еще одним принципом успешного лечения ОЛЛ стало положение о необходимости проведения длительной (до 2 лет) поддерживающей терапии, направленной на максимальную редукцию резидуального лейкозного клона. Для этого использовались 6-МП и метотрексат [26].

Следовательно, концепция риск-адаптированной терапии, состоящей из индукции ремиссии, консолидации, ранней интенсификации с обязательным проведением профилактики нейрорлейкоза и поддерживающей терапией стали основой всех существующих протоколов лечения ОЛЛ у детей.

В 80-е гг. XX в. в отдельных клиниках концентрируется научно-практический материал по эффективности различных схем лечения ОЛЛ у детей, но для максимально полной его оценки и критического анализа стала очевидной необходимость организации мультицентровых исследований и международных научных групп, которые бы

позволили не только обобщить данные клиник, но и определить стратегические пути дальнейшего совершенствования программ терапии ОЛЛ у детей. Одной из первых подобных групп стало объединение специалистов клиник Берлина, Франкфурта и Мюнстера (Berlin-Frankfurt-Munster) в BFM-группу. Первые протоколы лечения ОЛЛ, предложенные группой BFM, – ALL-BFM 83, 86 включали протокол I (преднизолон, винкристин, даунорубицин, L-аспарагиназа, циклофосфамид, 4 блока цитарабина и 6-МП), протокол M (метотрексат в высоких дозах), протокол II (дексаметазон, винкристин, адриамицин, L-аспарагиназа, циклофосфамид, 2 блока цитарабина и 6-МП). Всем больным проводилась профилактика нейтролейкоза эндолумбальным введением метотрексата. Критерии групп риска включали инициальный лейкоцитоз (более 100 тыс.) и ответ на 7-дневную префазу преднизолоном [27]. Одним из выводов по протоколу ALL-BFM 86 стало то, что включение протокола II в программу лечения достоверно повышает результаты терапии во всех прогностических группах риска, а повышение дозы метотрексата при лечении Т-ОЛЛ до 5 г/м² увеличивает вероятность 5-летней БСВ до 72%. Повышение показателей выживаемости больных ОЛЛ из группы высокого риска при включении в программу терапии протокола II было показано в исследовании AIEOP-95, в котором 10-летняя БСВ составила 70,1% [28].

Не только успехи химиотерапии способствовали улучшению показателей выживаемости больных, но и разработка протоколов сопроводительной терапии, структуры детских онкологических отделений, обучение персонала [29].

Параллельно с группой BFM в Германии создается научный консорциум COALL, который в 80-е гг. XX в. ставит задачу снизить частоту летальных исходов на этапе индукции ремиссии без снижения общей эффективности терапии. Одним из способов достижения поставленной задачи стало исключение L-аспарагиназы из терапии индукции ОЛЛ за счет того, что данный препарат увеличивает частоту тромбозов при интенсивном индукционном клеточном распаде. Отсутствие L-аспарагиназы в протоколе терапии индукции привело к тому, что ни у одного из больных (1818 пациентов) не развились тромботические осложнения [30]. Изменения программы терапии коснулись и больных стандартным риском, где циклофосфамид был заменен на метотрексат в дозе 1 г/м² на этапе ранней интенсификации, а при высоком риске метотрексат (1 г/м²) был добавлен к циклофосфамиду. Подобный подход позволил получить 10-летнюю БСВ у 50% больных [31]. Дальнейшая модификация протокола группы COALL касалась больных группы высокого риска, в программу лечения которых были включены короткие высокоинтенсивные блоки ПХТ, включавшие высокодозный цитозар (10-летняя БСВ составила 66,4%) [32, 33].

Многопараметрический анализ результатов терапии больных высокой группы риска показал, что не имеют прогностической значимости такие факторы, как длительность интенсивной химиотерапии, относительная интен-

сивность дозы, суммарные курсовые дозы препаратов. Лишь достижение ремиссии на 28-й день лечения было статистически достоверным прогностическим фактором [34]. Прогностическая значимость была показана для такого фактора, как ответ на даунорубицин на 1-й нед. терапии, при этом значение ответа на преднизолон не уменьшается [35, 36]. При сравнительном анализе эффективности 6-МП и 6-тиогуанина на этапе поддерживающего лечения не было показано преимущество того или иного препарата: 5-летняя БСВ в группе больных, получавших 6-МП, составила 82,8%, 6-тиогуанин – 80,1% [37–39]. Также не было показано преимуществ в выживаемости больных в зависимости от длительности инфузии даунорубицина (введение в течение 24 ч или 1 ч) [35, 36].

В 1994 г. были представлены результаты протокола ALL-BFM 90, в котором показано, что облучение головного мозга в СОД 12Гр значительно снижает частоту ЦНС-рецидивов и повышает БСВ до 82% [39]. Исследования группы COALL также продемонстрировали возможность снижения дозы лучевой терапии при профилактическом облучении ЦНС без снижения результатов лечения (10-летняя БСВ = 76,3%) [40].

Не менее актуальной задачей протокола ALL-BFM 90 было снижение частоты отдаленных последствий терапии за счет уменьшения суммарной дозы антрациклинов на этапе индукции ремиссии у больных стандартной и средней групп риска [41]. При средней группе риска больным проводилась лучевая терапия на головной мозг и увеличение числа введений L-аспарагиназы на этапе консолидации ремиссии, а в лечение больных высокой группы риска были включены 9 блоков высокоинтенсивной ПХТ, проводимой после протокола I. В это же время Children's Oncology Group представила результаты, убедительно доказавшие, что неудовлетворительный ответ на преднизолон как неблагоприятный фактор прогноза может быть нивелирован при проведении отсроченной интенсификации терапии, а двойная отсроченная интенсификация улучшает результаты лечения больных средней группы риска (5-летняя БСВ = 75%) [34].

Многопараметрический анализ результатов терапии больных высокой группы риска показал, что не имеют прогностической значимости такие факторы, как длительность интенсивной химиотерапии, относительная интенсивность дозы, суммарные курсовые дозы препаратов

Одной из целей протокола Dutch ALL VI стало изучение эффективности дексаметазона и преднизолона при лечении ОЛЛ. Оказалось, что дексаметазон обладает более выраженным противоопухолевым эффектом в отношении лейкозных клеток, но достоверного преимущества одного кортикостероидного препарата перед другим не было показано: 4-летняя БСВ составила 88% (при использовании дексаметазона) и 81% (при терапии преднизолоном) [42]. В исследовании CCG-1922 также было показано, что применение дексаметазона достоверно

уменьшает частоту ЦНС-рецидивов, а внутривенное введение 6-МП не имеет преимуществ по сравнению с пероральным приемом препарата (5-летняя БСВ = 81%) [43].

Современная химиотерапия ОЛЛ достигла своего максимума, и уже в течение десятилетия наблюдается стагнация в получаемых результатах при лечении данного заболевания

Параллельно с исследованиями, изучающими эффективность дексаметазона и преднизолона, в протоколах терапии ОЛЛ проводились работы, касающиеся 6-МП и еще одного препарата из группы антагонистов пуринов – 6-тиогуанина. Так, в исследовании COALL-92 было убедительно показано, что применение 6-тиогуанина сопровождалось повышением побочных миелотоксических эффектов без повышения результатов терапии (5-летняя БСВ = 76,9%) [44].

В 1990-е гг., в работах MeLeod и Relling было показано, что длительность приема 6-МП является фактором прогноза при ОЛЛ у детей. Так, нейтропения, возникающая в результате приема 6-МП, заставляет уменьшать дозу препарата вплоть до его отмены, что сопровождается снижением БСВ. Если удавалось продолжить прием 6-МП непрерывно, даже в минимальной дозе, то снижения БСВ не происходит [45, 46], в связи с чем было сделано заключение о необходимости длительного, постоянно-го приема 6-МП в максимально переносимой дозе.

В исследованиях *in vitro* был показан синергизм действия 6-МП и метотрексата [47–49], что объяснило их дальнейшее совместное применение в протоколе М и на этапе поддерживающей терапии [50, 51].

Наиболее важные данные, определившие роль и место ЛТ в лечении ОЛЛ у детей, были получены в ходе анализа результатов протокола DCLSG ALL-6: отказ от проведения лучевой терапии возможен в группе стандартного и среднего риска ОЛЛ из предшественниц В-клеток при включении в программу системной терапии дексаметазона, проведении профилактики нейтролейкоза тремя препаратами (метотрексатом, цитарабином и преднизолоном) и использовании метотрексата в дозе 2 г/м² в протоколе М, 5-летняя БСВ составила 72%. В ходе последующих исследований (протокол DCLSG ALL-8) показано, что внутривенные введения 6-МП не повышают результатов терапии, 10-летняя БСВ составила 63,4% [52].

Важные выводы, определившие дальнейшую модификацию программ ОЛЛ у детей, были получены в исследовании POG (1986–1994): внутривенное введение метотрексата более эффективно по сравнению с его пероральным приемом во время интенсификации; блоковая терапия существенно не повышает результаты лечения больных из группы высокого риска; интенсивная консолидация ремиссии с включением L-аспарагиназы улучшает результаты лечения Т-ОЛЛ. На протоколе POG (1986–1994) 5-летняя БСВ составила 70,9% [53].

Особенностью протокола ALL-mBFM 95 для детей со стандартными и средними прогностическими группами

риска стало снижение дозы L-аспарагиназы в протоколе I (5 000 МЕ/м²); проведение ЛТ на головной мозг проводилось в группе больных высокой группы риска, Т-ОЛЛ (СОД = 12Гр) и при инициальном поражении ЦНС (СОД = 18Гр). При средней группе риска ОЛЛ в протокол М был добавлен цитарабин 200 мг/м², вводимый в течение 24 ч (9, 23, 37 и 51-й дни), и поддерживающая терапия проводилась чередующимися курсами дексаметазона и винкристина. В ходе анализа данных по результатам терапии по протоколу ALL-mBFM 95 было получено важное заключение о том, что травматичная спинномозговая пункция является важным фактором неблагоприятного прогноза. 5-летняя БСВ на данном протоколе составила 79%. Следовательно, высокие показатели многолетней БСВ, достигнутые благодаря риск-адаптированной химиотерапии и сопроводительной терапии, позволили свидетельствовать о потенциальной излечимости ОЛЛ у детей [54].

Следует отметить, что за последние несколько десятилетий в протоколы терапии ОЛЛ у детей не было добавлено ни одного нового препарата. Полученные достижения основаны на модификации различных комбинаций уже существующих химиопрепаратов, снижении частоты отдаленных побочных эффектов и совершенствовании принципов антибактериальной, противогрибковой и трансфузионной терапии. Результаты терапии детей с ОЛЛ в историческом аспекте представлены в *таблице 1*.

Таблица 1. Сравнительный анализ эффективности протоколов терапии ОЛЛ у детей

Название протокола	БСВ, %	Источник
AIEOP-ALL88	66,4	[55]
AIEOP-ALL 91	70,8	[56]
AIEOP-ALL 95	72,5	[57]
ALL-BFM 86	72	[58]
ALL-BFM 90	78	[41]
ALL-mBFM 95	79	[54]
CCG-105	62	[59]
CCG-8882	72	[59]
COALL-89	76,3	[40]
COALL-92	79	[60]
COALL-97	74,9	[60]
Dana-Faber 85-01	78	[61]
Dutch VI	63,4	[52]
POG	70,9	[53]
NOPHO ALL-92	75	[62]
NOPHO ALL-2000	75	[62]

Примечание: медиана наблюдения от 5 до 10 лет.

Данные *таблицы 1* убедительно демонстрируют успехи в терапии ОЛЛ у детей, достигнутые благодаря интенсификации и соблюдению принципа риск-адаптированной терапии.

Одной из современных программ лечения ОЛЛ стал протокол ALL IC-BFM 2002, который являет собой тесное взаимодействие клинической и фундаментальной онкологии. В данном протоколе стратификация больных на прогностические группы риска учитывает возраст больного на момент диагностики ОЛЛ, инициальный лейкоцитоз, ответ на преднизолон к 8-му дню терапии, данные миелограммы на 15-й день лечения, иммунологические и цитогенетические особенности ОЛЛ. При стандартном риске уменьшено число введений даунорубицина, а в протоколе М доза метотрексата составляет 2 гр/м² и только при Т-ОЛЛ больные получают метотрексат в дозе 5 гр/м². В группе больных высокого риска с целью консолидации ремиссии после протокола I проводится 6 блоков ПХТ (HR1, HR2, HR3) с увеличенной дозой L-аспарагиназы до 25 000 МЕ/м², после которых следует протокол II:

- для пациентов группы стандартного риска (SR): оценка эффективности двух коротких курсов реинтенсификации (протокол III x 2) вместо одного протокола II при сохранении кумулятивной дозы большинства химиопрепаратов,
- для группы среднего риска (IR): оценка эффективности 3 протоколов III вместо протокола II с целью реинтенсификации,

■ для группы высокого риска (HR): сравнительная оценка 3 последовательных протоколов III, 2 протоколов II и 3 блоков высокодозной химиотерапии с последующим протоколом II.

В протоколе ALL IC-BFM 2002 предложено проведение оценки минимальной остаточной болезни (МОБ) методами полимеразной цепной реакции и прогностическая роль МОБ при ОЛЛ у детей. Кроме оценки прогностического влияния МОБ, планируется модификация групп риска ОЛЛ с учетом МОБ-статуса [63].

Таким образом, ОЛЛ у детей в настоящее время перешел из разряда инкурабельных в потенциально излечимые заболевания. Наблюдаемый нами прогресс в лечении ОЛЛ стал возможен благодаря глубокому изучению молекулярно-биологических и иммунологических особенностей заболевания, определению клинико-биологических факторов прогноза и разработке риск-адаптированной терапии. Современная химиотерапия ОЛЛ достигла своего максимума, и уже в течение десятилетия наблюдается стагнация в получаемых результатах при лечении данного заболевания. Дальнейшее совершенствование программ лечения будет направлено на снижение токсичности терапии в прогностически благоприятных группах пациентов и разработку таргетных стратегий лечения ОЛЛ по мере получения данных о ключевых биологических факторах лейкогенеза.



ЛИТЕРАТУРА

1. Лейкозы у детей. Под ред. Г.Л. Менткевича, С.А.Маяковой. Практическая медицина. М., 2009. с. 381.
2. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования у детей. *Статистика / Онкопедиатрия*. 2015. 2. 2: 154-157.
3. Детская онкология. Национальное руководство под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. Практическая медицина. М., 2012. с. 681.
4. Алексеев Н.А. Гематология и иммунология детского возраста. Гиппократ, СПб.: 2009. с. 1039.
5. Burchenal J.H. Therapy of acute leukemia. *Dia Med*. 1952. 24(72): 1883-4.
6. Pearson OH, Eliel LP. Use of pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisone in lymphomas and leukemias. *J Am Med Assoc*. 1950. 144(16): 1349-53.
7. Махонова Л.А. Материалы к клинике и лечению (химиотерапия и иммунотерапия) острого лейкоза у детей. Автореф.дисс.д-ра. мед. наук. М., 1973. с. 31.
8. Маякова С.А. Лечение и прогноз острого лимфобластного лейкоза у детей. Автореф.дисс. д-ра.мед.наук. М., 1986.
9. Pinkel D. Five year follow-up of "total therapy" of childhood lymphocytic leukemia. *JAMA*. 1971. 216: 648.
10. Riehm H, Gadner H, Henze G et al. The Berlin childhood acute lymphoblastic leukemia therapy study, 1970-1976. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1980. 2: 299-306.
11. Riehm H, Gadner H, Henze G et al. The Berlin childhood acute lymphoblastic leukemia therapy study, 1970-1976. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1980. 2: 299-306.
12. Булычева Т.И. Состояние иммунитета и принципы иммунотерапии больных острыми лейкозами. Автореф. дисс. д-ра мед.наук. М., 1979, 31 с.
13. Барышников А.Ю., Кадагидзе З.Г., Махонова Л.А., Тупицын Н.Н. Иммунологический фенотип лейкозной клетки. М.: Медицина, 1989, 240 с.
14. Ленская Р.В. Цитологические критерии диагноза и прогноза острого лейкоза у детей. Автореф.дисс.д-ра биол.наук. М., 1983. с. 48.
15. Маякова С.А. Некоторые методы иммунотерапии острого лейкоза у детей. Дисс канд мед наук, М., 1969. 212 с.
16. Rivera G, Raimondi S, Hancock M et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukaemia with reinforced early treatment and rotational combination chemotherapy. *The Lancet*. 1991. 337(8733): 61-66.
17. Goldie JH, Coldman AJ, Gudauskas GA. Rationale for the use of alternating non-cross-resistant chemotherapy. *Cancer Treat rep*. 1982. 66: 439-449.
18. Davey FR, Castella A, Lauenstein K et al. Prognostic significance of the revised French-American-British classification for acute lymphocytic leukaemia. *Clin Lab Haematol*. 1983. 5(4): 343-51.
19. Veerman AJ, Hogeman PH, Huisman DR et al. Peanut agglutinin, a marker for T-cell acute lymphoblastic leukemia with a good prognosis. *Cancer Res*. 1985. 45(4): 1890-3.
20. Pinkel D., Woo S. Prevention and treatment of meningeal leukemia in children. *Blood*. 1994. 84: 355-366.
21. Aur RG, Simone J, Hustu HO et al. Central nervous system therapy and combination chemotherapy of Childhood lymphocytic leukemia. *Blood*. 1971. 37(3): 272-81.
22. Relling MV, Rubnitz JE, Rivera GK et al. High incidence of secondary brain tumors after radiotherapy and antimetabolites. *Lancet*. 1999. 354: 34-9.
23. Sullivan MP, Chen T, Dymment PG et al. Equivalence of intrathecal chemotherapy and radiotherapy as central nervous system prophylaxis in children with acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group study. *Blood*. 1982. 60(4): 948-58.
24. Clarke M, Gaynon P, Hann J et al. CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: childhood collaborative group overview of 43 randomized trials. *J.Clin.Oncol*. 2003. 21: 1798-1809.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

ОТВЕТЫ К ТЕСТАМ

Страница 88

1 - б, 2 - в, 3 - а, 4 - г, 5 - д, 6 - а, 7 - г, 8 - г, 9 - г, 10 - д, 11 - б, 12 - а, 13 - б.

Страница 147

1 - в, 2 - г, 3 - г, 4 - б, 5 - а, 6 - в, 7 - в, 8 - а, 9 - а, 10 - а.