



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2017 | № 19

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



В ДЕТСКОЙ ПОЛИКЛИНИКЕ
для непрерывного медицинского образования педиатров

mustela®

ОЧЕНЬ СУХАЯ,
СКЛОННАЯ К АТОПИИ
КОЖА

ЗАЩИЩАЙТЕ СКЛОННУЮ К АТОПИИ КОЖУ С РОЖДЕНИЯ

ЗАТРАГИВАЕТ
1 ИЗ 5 ДЕТЕЙ*

НОВЫЕ ФОРМУЛЫ

95% ОБЛЕГЧАЕТ ЧУВСТВО
ДИСКОМФОРТА**
СЛУЧАЕВ



60 ЛЕТ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ДЕРМАТОЛОГИИ

НАШИ ОБЯЗАТЕЛЬСТВА

ПРИОРИТЕТ ОТДАЕТСЯ ИНГРЕДИЕНТАМ
НАТУРАЛЬНОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ

0% ОТДУШЕК, ФТАЛАТОВ,
ФЕНОКСИЭТАНОЛА

СОЗДАНО ДЛЯ
МИНИМИЗАЦИИ ВОЗДЕЙСТВИЯ
НА ОКРУЖАЮЩУЮ СРЕДУ

* Ватсон 2011, Айзек 1998.

** Опрошенные ощутили эффективность продукта в облегчении чувства дискомфорта.

Клиническое исследование методом субъективной оценки проведено под контролем дерматологов.

На макете изображена детская косметика марки Mustela®: Крем для купания «Stelatopia», 200 мл; Масло для ванны «Stelatopia», 200 мл; Смягчающий бальзам «Stelatopia», 200 мл; Смягчающий крем «Stelatopia», 200 мл. Изготовитель: LABORATOIRES EXPANSCIENCE, 1 Place des Saisons 92048 Paris la Defense, Cedex, France, Франция. Импортёр и организация, уполномоченная на принятие претензий по продуктам: ООО «ЛАБОРАТУАР ЭКСПАНСЬЯНС РУСИ», 109028, Россия, г. Москва, Подкопаевский переулок, д. 4, помещение XI. E-mail: office@exp-rus.ru, сайт: www.mustela.ru.

MUSTELA®, ВСЕ НАЧИНАЕТСЯ С КОЖИ

EXPANSCIENCE®
LABORATOIRES



медицинский
совет

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ

нормобакт L

Умеет больше, чем
просто пробиотики¹



LGG в составе Нормобакта L

- > указаны в Клинических рекомендациях по лечению ротавирусной инфекции².
- > стимулируют выработку иммуноглобулина А¹, который нейтрализует вирусы.
- > оказывают прямое антитоксическое действие на ротавирус³, т.е. нейтрализуют энтеротоксины вируса, отвечающие за развитие клинических симптомов у больного (диарея, температура)

www.normobact.ru

1. За счет действия бактерий *Lactobacillus rhamnosus* GG. Суржик А.В. «Влияние пробиотической культуры *Lactobacillus rhamnosus* GG на иммунный ответ организма». Вопросы современной педиатрии 2009; 8 :2: 54-58
2. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным ротавирусной инфекцией, 2015, ФГБУ НИИДИ ФМБА РОССИИ, Общественная организация «Евразийское общество по инфекционным болезням», Общественная организация «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (АВИСПО)
3. «Применение пробиотиков в педиатрии: анализ лечебного и профилактического действия с позиций доказательной медицины», Е. А. Корниенко, Л. Н. Мазанкова, А. В. Горелов, Е. В. Ших, Л. С. Намазова-Баранова, И. А. Беляева, Лечащий врач, #09/15

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Фенистил® капли

Единственные* капли
при различных симптомах
аллергии

уже с 1-го месяца жизни**

- Начинают работать уже через 30 минут после применения**
- Удобная форма для применения у маленьких детей**
- Обеспечивает детям спокойный сон, не потревоженный зудом***

Ф Фенистил®

*На основе данных ДСМ групп и согласно инструкциям по применению в категории препаратов против аллергии и раздражения в форме капель для приема внутрь за декабрь 2016.
**Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Фенистил® Капли П N011663/01 от 01.04.2011.
***English W, Bauer CP. Arzneimittelforschung 1997; 47: 1233-1235.
АО «ГлакоСмитКляйн Хелскер», РФ, 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10. Тел.: +7 (495) 777-98-50
CHRU/CHFENI/0043/16

нормобакт L

Умеет больше, чем просто пробиотики¹



- > Восстанавливает микрофлору кишечника²
- > Усиливает иммунный ответ³
- > Не требует хранения в холодильнике²
- > Детям с 1 месяца²

www.normobact.ru

1. За счет наличия в составе Нормобакт L пробиотиков фруктоолигосахаридов и пробиотиков (живых молочно-кислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus* GG)

2. Листок-вкладыш Нормобакт L, СГР № KZ.16.01.78.003.E.002243.08.13 от 06.08.2013

3. За счет действия бактерий *Lactobacillus rhamnosus* GG, Суржик А.В. Влияние пробиотической культуры *Lactobacillus rhamnosus* GG на иммунный ответ организма. Вопросы современной педиатрии, 2009; 8 (2): 54-58

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ



- Профессиональные издания для всех участников фармрынка
- Создание электронных баз данных
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Аутсорсинг и аутстаффинг персонала
- Организация и проведение мероприятий

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

www.remedium.ru

НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА



РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО



КЛИФАР
БАЗЫ ДАННЫХ



РЕПРЕНТ
УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

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



Адвантан

0,1 % метилпреднизолона ацепонат

-  **Оказывает заметный эффект уже к 3 дню лечения¹**
-  **Обладает высоким профилем безопасности²**
-  **Правильный выбор формы ускоряет выздоровление³**
-  **Применяется 1 раз в сутки**

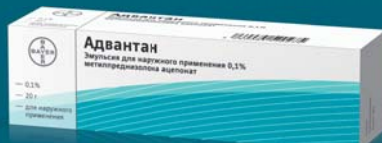
Облегчает зуд и воспаление при дерматитах и экземе¹



МАЗЬ
Подострый /
хронический процесс



ЖИРНАЯ МАЗЬ
Длительный
хронический процесс



ЭМУЛЬСИЯ
Острый процесс
с мокнутием



КРЕМ
Острый / подострый
процесс без мокнутия

Адвантан®. Мазь/мазь жирная/крем для наружного применения/эмульсия для наружного применения. МНН или группировочное название: метилпреднизолона ацепонат. **Показания к применению:** воспалительные заболевания кожи: атопический дерматит, нейродермит, детская экзема; истинная экзема; микробная экзема; профессиональная экзема; простой контактный дерматит; аллергический (контактный) дерматит; дисгидротическая экзема. Для эмульсии – себорейный дерматит/экзема; фотодерматит, солнечный ожог. **Способ применения и дозы:** наносят 1 раз в сутки на пораженные участки кожи, взрослым и детям с 4-х месячного возраста. Мазь/мазь жирная/крем для наружного применения - не рекомендуется использовать более 12 недель для взрослых и 4 недель для детей. Эмульсия - 1 раз в сутки (для лечения солнечных ожогов 1-2 раза в день); курс лечения не должен превышать 2 недели. При подостром и остром воспалении без выраженного мокнутия (на гладкой коже и на коже волосистой части головы, в том числе, на коже, склонной к жирности) рекомендуется использовать в форме крема. При сухости кожных покровов необходимо использовать формы с высоким содержанием жира (мазь или жирная мазь). При хронических воспалительных кожных процессах при очень сухой коже рекомендуется использовать в форме жирной мази, обеспечивающей выраженное лечебное воздействие при значительной лихенификации и инфильтрации. **Противопоказания:** туберкулезный или сифилитический процессы в области нанесения препарата; вирусные заболевания (например, ветряная оспа, опоясывающий лишай); розацеа, перiorальный дерматит; детский возраст до 4-х месяцев; участки кожи с проявлениями реакции на вакцинацию; гиперчувствительность к компонентам препарата. **Беременность и лактация:** следует взвешивать потенциальный риск для плода и ожидаемую пользу лечения для матери, не рекомендуется длительное применение препарата на обширных поверхностях кожи. Кормящим матерям не наносить препарат на молочные железы. **Побочное действие:** очень редко местные реакции - зуд, жжение, эритема, образование везикулезной сыпи. При длительном применении (более 4-х недель) и/или на обширных участках (10 % и более поверхности тела) могут возникнуть: атрофия кожи, телеангиэктазии, стрии, акнеформные изменения кожи, системные эффекты, обусловленные абсорбцией кортикостероида. Редко - фолликулит, гипертрихоз, перiorальный дерматит, депигментация кожи, аллергические реакции. **Особые указания:** при появлении атрофии следует отменить. При бактериальных осложнениях и/или дерматомикозах в дополнение необходимо проводить специфическое антибактериальное или антимикотическое лечение. При применении больших доз, очень длительном применении окклюзионных повязок и нанесении на кожу вокруг глаз может развиваться глаукома. Рег. номер крем: П N013563/01, мазь для наружного применения (жирная): П N13563/04, инструкция по применению от 01.06.2017. Рег. номер эмульсия: П N013563/02, инструкция по применению от 11.05.2017. Рег. номер мазь: П N013563/03, инструкция по применению от 27.05.2016. Полную информацию смотрите в инструкции по применению

Для специалистов L.RU.MKT.CC.02.2017.1639

АО «БАЙЕР», 107113, г. Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00. Факс: 8 (495) 231-12-02.

1. По данным исследования 558 детей с атопическим дерматитом или другими воспалительными дерматозами заметное улучшение симптомов (эритема, инфильтрация, мокнутие / образование корок, зуд и жжение) наблюдалось у более чем 65% пациентов в первые 3 дня терапии. Nieder R.-P., Zaunseil Advantan® Milk/Cream/Ointment in Children with Atopic Eczema and other Dermatoses - An Observational Study in 558 Children. Akt Dermatol 2004; 30(6): 200-203.

2. При применении различных форм препарата Адвантан у пациентов с контактным дерматитом (n = 755) в возрасте от 10 до 79 лет в течение 5 - 7 дней побочных эффектов не было зарегистрировано. Перламуртов Ю.Н., Ольховская К.Б. и группа исследователей. Результаты всероссийского многоцентрового открытого наблюдательного исследования "Аккорд" по определению эффективности, безопасности и переносимости различных форм адвантана при лечении больных контактными дерматитами // Клиническая дерматология и венерология. - 2009. № 4. С.72-79.

3. Клеменова И.А., Есенин С.А. Эволюция применения глюкокортикостероидных препаратов для местного лечения в дерматологической практике // Клиническая дерматология и венерология. - 2011. - №5. - с.46-50.

Бепантен® МАЗЬ



№1 В ВЫПИСКЕ ПЕДИАТРОВ¹



**ДЛЯ ЕЖЕДНЕВНОЙ
ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ОПРЕЛОСТЕЙ**

Гипоаллергенна² Не содержит консервантов²

1. По результатам исследования ООО «Инкокс» Prindex – «Мониторинг назначений врачей», 284 педиатра, весна 2016.

2. Putet G, Guy B, Pages S et al. Effect of Bepanthen® ointment in the prevention of diaper rash on premature and full-term babies: open pilot study. Realites Pédiatriques 2001; 63:33-38.

Бепантен®. Мазь для наружного применения. МНН или группировочное название: декспантенол. Показания к применению: профилактика и лечение сухости кожи при нарушении целостности ее покровов, в том числе и как следствие дерматитов различного генеза, а также ежедневный уход за участками кожных покровов, подверженных наибольшему воздействию внешних факторов (лицо, руки). Лечение и уход за кожей ребенка (при опрелостях и пеленочном дерматите) и кормящей матери (уход за молочной железой в период лактации: лечение сухости сосков и болезненных трещин). Активизация процесса заживления кожи при мелких повреждениях, легких ожогах, ссадинах, кожных раздражениях; при хронических язвах, пролежнях, трещинах и при пересадке кожи. Способ применения и дозы: наносят тонким слоем один или несколько раз в день на предварительно очищенную пораженную поверхность. Лечение ран может проводиться как открытым способом, так и с использованием повязок. При уходе за молочной железой мазь наносят на поверхность сосков после каждого кормления. При уходе за грудными детьми мазь наносят при каждой смене подгузника (пеленки). Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата. Побочное действие: аллергические реакции возможны в крайне редких случаях. Применение в период беременности и лактации: можно использовать во время беременности и в период грудного вскармливания. Если препарат используется для обработки трещин сосков во время лактации, он должен быть смыт перед кормлением грудью. Рег. номер: П N013984/01, инструкция по применению от 26.05.2016. Полную информацию смотрите в инструкции по применению. АО «БАЙЕР», Россия, 107113, г. Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Реклама. L.RU.MKT.CC.04.2017.1729

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Ну почему?

Почему я отпустила
ее без куртки?

И вот заболела – опять ОРВИ
и куча лекарств?..



Все дети болеют!



ИЗОПРИНОЗИН

БЕРЕЖНОЕ* ЛЕЧЕНИЕ ОРВИ
без лишней медикаментозной нагрузки**



За дополнительной информацией обращаться: Общество с ограниченной ответственностью «Тева» Россия, 115054, Москва, ул. Вавоная, д. 35 | Тел. +7 495 6442234 | Факс +7 495 6442235/36 | www.teva.ru | инозин пранобекс, таблетки 500 мг | возможны побочные действия, необходимо ознакомиться с инструкцией. Разрешен с 3 лет (масса тела от 15–20 кг). *Инозин пранобекс является веществом, которое не оказывает влияния на функции здоровых клеток и имеет благоприятный профиль безопасности (1,2,4,5). **Инозин пранобекс обладает неспецифическим противовирусным действием и иммуномодулирующей активностью, способствует снижению продолжительности симптомов заболевания и снижает потребность в применении антибактериальных препаратов и других иммуномодуляторов (1–5).

1. Л.В. Осика, Е.В. Зарубов, Е.В. Образцова, Е.С. Эрман, В.П. Диневский. Инозин пранобекс в терапии ОРВИ у часто болеющих детей. Детские инфекции. 2008, №4, С. 35–41.
2. Л.В. Осика, Е.В. Образцова. Эффективность молекулы инозин пранобекс в терапевтической и педиатрической практике. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы №4/2012. С. 26–32.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Инозин пранобекс (инозин пранобекс), таблетки 500 мг П N015167/01.
4. Л.В. Осика, Е.В. Образцова. Результаты изучения включения препарата инозин пранобекс в терапию острых респираторных вирусных инфекций у детей. Лечащий врач, ноябрь, 2012.
5. М.Ю. Елисеева, В.Н. Царев, К.Н. Маски, Л.В. Осика, И.Ф. Баринский, Т.В. Царева, О.А. Мынбаев. Вспомогательная иммунотерапия у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей. Справочник поликлинического врача. №9. 2010. С. 7–14.

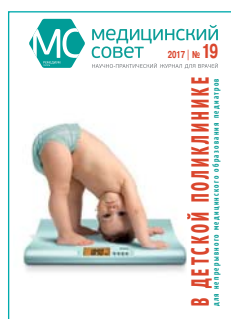
РУ Номер ПН015167/01 от 18.09.2008. Лиц.: ФС-99-02-000920 от 09 сентября 2009, ФС-99-02-002024 от 18 октября 2011

ISPR-RU-00393-DOK-PHARM

терптический кератит, опоясывающий лишай, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейн-Барр; цитомегаловирусная инфекция; корь тяжелого течения; папилломавирусная инфекция; папилломы гортани/голосовых связок (фиброзно-гипертрофическая папилломавирусная инфекция гортани у мужчин и женщин, бородавки, контагиозный моллюск; повышенная чувствительность к компонентам препарата; подагра, мочекаменная болезнь, аритмия, хроническая почечная недостаточность, детский возраст до 3 лет (масса тела до 15–20 кг), беременность, кормление грудью, повышенная активность трансаминаз в плазме крови; усталость, головная боль, головокружение, слабость, боль в суставах, обострение подагры. Срок годности: 5 лет. Условия отпуска: по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

название или группировочное название: Инозин пранобекс. Лекарственная форма: таблетки 500 мг. Формула: $C_{10}H_{12}N_4O_6$. Фармакотерапевтическая группа: иммуностимулирующее средство. Показания к применению: лечение гриппа и других ОРВИ, инфекции, вызванные вирусом Нереса (пара 1-го, 2-го, 3-го и 4-го типов; генитальный и лабиальный герпес, 3-й день, для детей – 50 мг/кг/сутки). Побочное действие (Полная информация – см. Инструкцию по применению): Тошнота, рвота, боль в эпигастрии; временное повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы в плазме крови. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; подагра, мочекаменная болезнь, аритмия, хроническая почечная недостаточность, детский возраст до 3 лет (масса тела до 15–20 кг), беременность, кормление грудью, повышенная активность трансаминаз в плазме крови; усталость, головная боль, головокружение, слабость, боль в суставах, обострение подагры. Срок годности: 5 лет. Условия отпуска: по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

Краткая инструкция по применению препарата для медицинского назначения (ИНОПРИНОЗИН). Репродукция информации: ИНОПРИНОЗИН. Таблетки принимают внутрь после еды, запивая небольшим количеством воды. Рекомендованная доза: взрослым и детям с 3 лет (масса тела от 15–20 кг) – по 1 таблетке 3–4 раза в сутки, разделенная на 3–4 приема. Детям – по 0,5–0,8 таблетки в сутки, разделенная на 3–4 приема. Максимальная суточная доза для взрослых – 3 г/день, для детей – 50 мг/кг/сутки. Побочное действие (Полная информация – см. Инструкцию по применению): Тошнота, рвота, боль в эпигастрии; временное повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы в плазме крови; усталость, головная боль, головокружение, слабость, боль в суставах, обострение подагры. Срок годности: 5 лет. Условия отпуска: по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.



№19 2017

16+

СОДЕРЖАНИЕ

■ НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ 8

■ НЕОНАТОЛОГИЯ

А.А. КОСАРЕВА

Вскармливание детей православная традиция. История и современность 20

И.Н. ЗАХАРОВА, Е.Б. МАЧНЕВА, И.С. ОБЛОГИНА

Грудное молоко – живая ткань! Как сохранить грудное вскармливание? 24

Е.С. КЕШИШЯН, Е.С. САХАРОВА

Опыт использования декспантенола для профилактики и лечения повреждений кожи у детей раннего возраста 30

О.Н. КОМАРОВА, А.И. ХАВКИН

Перспективы применения смеси на основе козьего молока с бета-пальмитиновой кислотой у детей первого года жизни . . 34

■ ЗДОРОВЫЙ РЕБЕНОК

В.Л. ГРИЦИНСКАЯ, И.Л. НИКИТИНА

Современные аспекты оценки уровня физического развития школьников мегаполиса 40

Ю.А. ДМИТРИЕВА, И.Н. ЗАХАРОВА, Н.Г. СУГЯН, И.В. БЕРЕЖНАЯ

Современная практика введения продуктов прикорма: кому? когда? сколько? 44

О.А. ГРОМОВА, И.Ю. ТОРШИН, И.Н. ЗАХАРОВА, С.И. МАЛЯВСКАЯ

Роль витамина D в регуляции иммунитета, профилактике и лечении инфекционных заболеваний у детей 52

■ СОВЕТЫ ГОМЕОПАТА

Клиническая гомеопатия и практическая медицина 62

Беседа с участниками семинара «Клиническая гомеопатия и практическая медицина: опыт международных и российских экспертов»

■ БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ И ЛОР

С.В. РЯЗАНЦЕВ, Н.В. ЕРЕМИНА, К.Ю. ЩЕРБАНЬ

Современные методы лечения хронического тонзиллита 68

Е.И. ДАНИЛОВА, О.Ю. ТРУСОВА, В.В. СУМЕНКО

Повышение клинической эффективности лечения кашля у детей с применением местнораздражающих и согревающих средств на основе эфирных масел 73

Ю.Е. ЕРЕМЕНКО

Возрастные особенности течения хронического полипозного риносинусита . . 80

И.Н. ХОЛОДОВА, Д.И. ХОЛОДОВ

Как снизить резистентность к антибактериальной терапии? 84

А.С. ПОЛЯКОВА

Подходы к лечению острых риносинуситов у детей 90

А.Л. ЗАПЛАТНИКОВ, А.А. ГИРИНА, Е.И. БУРЦЕВА, И.В. ЛЕПИСЕВА, И.Д. МАЙКОВА, Н.В. КОРОИД, Е.С. КИРИЛЛОВА, Е.А. МУКАШОВА, Е.С. ОБЛОГИНА

Принципы выбора стартовой этиотропной терапии при острых инфекциях верхних дыхательных путей у детей 96

В.К. КОТЛУКОВ, Т.В. КАЗЮКОВА, Н.В. АНТИПОВА

Терапия кашлевого синдрома при респираторных инфекциях у детей . . . 102

■ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Н.Г. СУГЯН, И.Н. ЗАХАРОВА

Мультипробиотик Бак-Сет. Результаты российских и зарубежных клинических исследований 104

Н.И. УРСОВА

Метаболический синдром и метаболически ассоциированные заболевания пищеварительной системы 112

А.Н. ГОРЯЙНОВА, М.А. АНЦУПОВА, И.Н. ЗАХАРОВА

Желтухи здорового новорожденного: причины, течение, прогноз 120

■ КЛУБ ЭКСПЕРТОВ ESPGHAN

И.Н. ЗАХАРОВА, И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.Г. СУГЯН

Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: что нового? 126

И. ВАНДЕНПЛАС

Дискуссии в медицине: аллергия или пищевая непереносимость? 134

И.Н. ЗАХАРОВА, И.В. БЕРЕЖНАЯ, Ю.А. ДМИТРИЕВА

Ожирение и кишечная микробиота . . . 139

■ НЕВРОЛОГИЯ/РЕВМАТОЛОГИЯ

О.А. ГРОМОВА, И.Н. ЗАХАРОВА, И.Ю. ТОРШИН, Т.Р. ГРИШИНА, О.А. ЛИМАНОВА

О патофизиологической терапии астении у детей препаратами цитруллина малата 142

■ ДЕРМАТОЛОГИЯ

С.В. ЗАЙЦЕВА, А.К. ЗАСТРОЖИНА, О.А. МУРТАЗАЕВА

Наружная терапия atopического дерматита у детей 149

Д.В. ЗАСЛАВСКИЙ

Аспекты детской дерматологии: от стропулюса до atopического дерматита . 154

■ АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

Н.Г. КОЛОСОВА, С.И. ШАТАЛИНА

Правильный алгоритм лечения ОРВИ в детском возрасте 158

■ НЕФРОЛОГИЯ/УРОЛОГИЯ

И.Н. ЗАХАРОВА, И.М. ОСМАНОВ, Э.Б. МУМЛАДЗЕ, Е. Б. МАЧНЕВА, Е.В. ТАМБИЕВА, Г.Б. БЕКМУРЗАЕВА

Бессимптомная бактериурия: смена общепринятого взгляда 162

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ/ПРАКТИКА

Е.П. КАРПОВА, М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Н. ЗАХАРОВА, Н.Г. СУГЯН, В.Ю. ОБОРКИН
Биоценозосберегающая терапия острых воспалительных заболеваний ротоглотки у детей 168

И.Н. ЗАХАРОВА, Н.Г. СУГЯН, К. ШАММАС, А. АНТОНИАДЕС, Э. НИКОЛАУ, Е. КАМИЛАРИ, С.И. ТИТАРЕВ, А.А. СЕРГЕЕВ, Н.А. МНАФКИ
Влияние антибактериальной терапии на состояние желудочно-кишечного тракта у детей 174

А.В. ВИТЕБСКАЯ, Б.П. КУЛИЕВА, А.А. ГИНДИС, Г.В. ТУГАРИНОВА
В поисках гипофосфатазии. Скрининг пациентов с низким уровнем щелочной фосфатазы 182

Э.А. КАШИРИНА, А.А. РУБЦОВА, Н.М. ЮГАЙ, О.Б. КАБАНАОВА, О.В. ЧЕРНОКОЖЕВА, С.Г. ЗАГИДУЛЛИНА
Тактика амбулаторного наблюдения за пациентом с синдромом Беквита – Видеманна (случай из практики) 188

Н.В. МИНАЕВА, Е.Г. ФУРМАН, Т.К. РЫСИНСКАЯ, А.Р. БАКИРОВА, А.Г. ЛЕБЕДЕВ, Н.А. ОСОСОВА, Л.А. ВЕЛИКСАР, Т.А. СОЗЫКИНА
Случай тяжелого гриппа А(H1N1) с пневмонией и острым респираторным дистресс-синдромом у ребенка первого года жизни 191

■ ШКОЛА ПЕДИАТРА

В.А. БЕЛОВ
Симптоматическое лечение острых респираторных инфекций и гриппа у детей 194

Е.В. САПЕРОВА, И.В. ВАХЛОВА
Комплексная оценка состояния здоровья детей первого года жизни с врожденными пороками сердца 198

Н.М. ШАРОВА
Атопический марш. Возможности лечения atopического дерматита у детей раннего возраста 205

Т.М. ТВОРОВОГА, И.Н. ЗАХАРОВА, И.И. ПШЕНИЧНИКОВА
Вегетативная дисфункция и заболевания сердечно-сосудистой системы у детей . . 208

Л.Я. КЛИМОВ, И.Н. ЗАХАРОВА, В.А. КУРЬЯНИНОВА, И.Л. НИКИТИНА, Т.Л. КАРОНОВА, С.И. МАЛЯВСКАЯ, С.В. ДОЛБНЯ, А.Н. КАСЬЯНОВА, А.В. ИВАНОВА, Р.А. АТАНЕСЯН, И.В. ТЕМИРХАНОВА
Недостаточность витамина D и ожирение у детей и подростков: насколько взаимосвязаны две глобальные пандемии. Роль витамина D в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности (часть 1) . . 214

■ ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ

Г.Г. АМАРЯН
Периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка) у детей . 222

■ ТЕСТЫ/КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ . . . 230



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза МЗ РФ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой

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, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова», Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Богачев 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» МЗ РФ

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., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный 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» МЗ РФ, 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» МЗ РФ, 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 МГМСУ 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» МЗ РФ

Носуля Е.В., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, 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» МЗ РФ

Рачин А.П., д.м.н., профессор, заведующий отделом эволюционной неврологии и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ

Русakov И.Г., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии

Серов В.Н., президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

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., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр»

МЗ РФ 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., ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» МЗ РФ

Главный редактор: Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»

Генеральный директор: Татьяна Косарева

Шеф-редактор: Александр Хитров

Ответственный за выпуск: Юлия Чередниченко

Редакционная коллегия: Людмила Головина, Ксения Кириллова, Наталия Марченко, Ирина Филиппова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Папилов, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения: Марина Ткачева, Андрей Качалин, podpiska@remedium.ru

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 16 октября 2017 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC 

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2017

Автор обложки: Владимир Цеслер ©

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 РМАНПО, СПбГМУ, Москва, Санкт-Петербург. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ». Обязательно указываются 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 filippova@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 вашему вниманию очередной педиатрический номер научно-практического журнала «Медицинский совет». Обзорные и оригинальные статьи, интервью, тесты и задачи, регулярно публикуемые в нашем журнале, дополняют образовательную деятельность практикующих врачей в системе непрерывного медицинского образования (НМО), повышая уровень профессиональных знаний.

Формирование индивидуального плана обучения, к которому относятся образовательные мероприятия: конференции, семинары, мастер-классы, дистанционные образовательные технологии, является важной составляющей частью системы НМО. Журнал «Медицинский совет» освещает современные диагностические и терапевтические методы в различных областях педиатрической практики – в пульмонологии, аллергологии, гастроэнтерологии, неврологии и др.

Кроме подходов к лечению детских болезней, в журнале регулярно поднимаются вопросы правильного развития здоровых детей, естественного вскармливания новорожденных – как в исторических, так и в практических аспектах. В этом номере представлена уникальная информация о свойствах грудного молока, которая заставляет еще раз задуматься о том, насколько ценно кормление ребенка материнским молоком. В статье бельгийского доктора Ивана Ванденплаза подняты не менее актуальные дискуссионные вопросы об аллергии и пищевой непереносимости у детей первых лет жизни.

Надеемся, наш журнал станет верным помощником каждому практикующему педиатру, помогая повысить уровень квалификации, следуя словам советского педиатра Г.Н. Сперанского: «Высокая квалификация врача возможна лишь при непрерывном совершенствовании его теоретических знаний и практических навыков».

**С уважением, главный редактор,
профессор Ирина Николаевна Захарова**



Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, главный педиатр Центрального федерального округа России, почетный профессор ФГБУ НЦЗД РАМН; председатель Диссертационного Совета по педиатрии и детской хирургии. Полный член Европейского общества педиатров, гастроэнтерологов и детских гепатологов (ESPGHAN).



Османов Исмаил Магомедович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина п/ф ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. Главный внештатный детский специалист нефролог, главный врач Детской клинической больницы им. З.Л. Базляевой ДЗМ, директор Университетской клиники педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. И.И. Пирогова МЗ РФ. Является почетным профессором Университета Баффало, (штат Нью-Йорк, США).



Раанан Шамир (Raanan Shamir), д.м.н., профессор педиатрии Медицинского факультета имени Саклера Университета в городе Тель-Авив, руководитель Института гастроэнтерологии, гепатологии и питания Детского медицинского центра Шнайдера, Израиль. Президент Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов – ESPGHAN (2016–2019).



Майкл Ленц (Michael Lentze), д.м.н., профессор педиатрии, руководитель Педиатрического отделения Университетского медицинского центра в городе Бонн, Германия (2002–2012), профессор Медицинского университета города Тбилиси, Грузия. Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология и нутрициология.



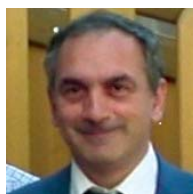
Сания Колачек (Sania Kolacek), д.м.н., профессор, руководитель Педиатрического клинического отделения детской больницы города Загреб, Хорватия. Член общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN). Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология, нутрициология (недостаточность питания при различных заболеваниях, проблемы нутритивной поддержки).



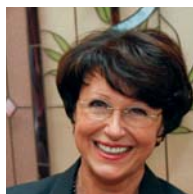
Хорхе Диас (Jorge Amil Dias), д.м.н., профессор педиатрии, руководитель Отделения детской гастроэнтерологии и педиатрии Госпиталя S. Жоао города Порто, Португалия. Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология (воспалительные заболевания кишечника, эозинофильные эзофагиты, моторные нарушения ЖКТ).



Петр Соха (Piotr Socha), д.м.н., профессор, руководитель Отделения гастроэнтерологии и гепатологии в Мемориальном институте здоровья детей города Варшавы, Польша. Научный секретарь Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN). Сфера научных интересов: гастроэнтерология, гепатология и нутрициология детского возраста, нарушения обмена веществ у детей.



Альфредо Гуарино (Alfredo Guarino), д.м.н., профессор, руководитель Отделения педиатрии и детских инфекционных болезней Университета города Неаполь, Италия. Сфера научных интересов: гастроэнтерология и нутрициология детского возраста, детские инфекционные болезни, организация здравоохранения.



Душанка Турк (Dusanka Micetic-Turk), д.м.н., профессор медицинского факультета в университете города Марибор, Словения. Сфера научных интересов: гастроэнтерология детского возраста (целиакия, хронические энтеропатии), детская нутрициология.



Эрней Долиншек (Jernej Dolinsek), доктор медицины, детский гастроэнтеролог Университетского медицинского центра города Марибор, Словения. Председатель комитета международных отношений Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN). Сфера научных интересов: гастроэнтерология детского возраста (целиакия, воспалительные заболевания кишечника).



Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор Университетского госпиталя города Брюссель, Бельгия, заведующий отделением педиатрии в университетской клинике, президент комитета по гастроэнтерологии ESPGHAN, заместитель главного редактора «Журнала детской гастроэнтерологии и детского питания». Сфера научных интересов: гастроэзофагеальный рефлюкс.



Павел Плудовски (Pawel Pludowski), профессор, заведующий кафедрой биохимии и экспериментальной медицины Детского Мемориального Института Здоровья, PhD, MD, Варшава, Польша. Один из ведущих специалистов Европы в области клинических аспектов биохимии витамина D. Автор многочисленных публикаций в ведущих зарубежных журналах, индекс Хирша (SCOPUS)-11.



Франческо Савино, д.м.н., профессор, главный врач на Кафедре Педиатрии, специалист в области Питания матери и ребенка, перинатологии, педиатрии развития в Университете Триеста – XXI Цикл. Член Комитета по пищевой аллергии SIAP, а также национальных и международных научных обществ: SIP, SIAP, SIGENP, SIPP, SINPE, SINUPE, ESPGHAN, ESPR. Член редколлегии журналов Minerva Pediatrica и PeerJ.



Амарян Гаяне Геворговна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии №2 Ереванского ГМУ; руководитель гастроэнтерологической/гепатологической службы и Республиканского детского центра периодической болезни МК «Арабкир» – Института здоровья детей и подростков. Является членом Международного общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN, full member); детских ревматологов (PRESS).



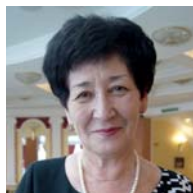
Балыкова Лариса Александровна, д.м.н., член-корр. РАН, профессор, заслуженный деятель науки Республики Мордовия, врач-педиатр высшей категории, зав. кафедрой педиатрии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», директор Медицинского института, руководитель Мордовского регионального отделения Союза педиатров России, председатель Республиканского общества педиатров.



Борисова Ольга Вячеславовна, д.м.н., профессор кафедры детских инфекций Самарского государственного медицинского университета, председатель Самарского отделения Союза педиатров России



Боровик Татьяна Эдуардовна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», заведующая отделением питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ. Член Исполкома Союза педиатров России, Европейского научного общества педиатрических гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) и др.



Вялкova Альбина Александровна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрической педиатрии, эндокринологии ГБОУ ВПО ОрГМУ МЗ РФ. Президент Оренбургского регионального отделения Союза педиатров России. Лауреат российского конкурса «Лучший врач России» в номинации «Врач, ученый, педагог», награждена благодарностью Президента РФ В.В. Путина и др.



Гарашенко Татьяна Ильинична, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии ФДПО ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ». Заместитель председателя проблемной учебно-методической комиссии по оториноларингологии МЗ РФ. Является членом Президиума Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России, член правления Всероссийского общества оториноларингологов.



Гнусаев Сергей Фёдорович, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета (ТГМУ). Является главным внештатным детским кардиологом МЗ Тверской области, председателем Тверского отделения Союза педиатров России, член-корр. РАЕН, академиком Академии медико-технических наук (AMTN).



Горелов Александр Васильевич, д.м.н., член-корр. РАН, профессор кафедры детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, руководитель клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Член Европейской академии педиатрии, Московского общества детских врачей, Национального научного общества по инфекционным заболеваниям.



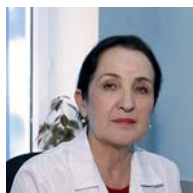
Дегтярева Анна Владимировна, д.м.н., высшая квалификационная категория по педиатрии, профессор кафедры неонатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель научно-консультативного педиатрического отделения ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ.



Жолобова Елена Спартаковна, д.м.н., профессор кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель Московского городского ревматологического центра на базе МГДБ №1, главный внештатный специалист – детский ревматолог г. Москвы, председатель кардиоревматологической секции Московского общества детских врачей. Член редколлегии журнала «Педиатрия» и «Медицинский совет».



Заплатников Андрей Леонидович, д.м.н., профессор, декан педиатрического факультета кафедры педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО. 2003 г. – докторская диссертация «Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей». Областью практической и научной деятельности являются неонатология, иммунология и патология детей раннего возраста.



Камилова Алтиной Турсунбаевна, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии в педиатрии Ташкентского института усовершенствования врачей, руководитель отдела гастроэнтерологии Республиканского специализированного НПЦ педиатрии МЗРУ, председатель Общественного объединения детских гастроэнтерологов и нутрициологов, член Всемирной организации гастроэнтерологов. Имеет более 350 научных публикаций.



Климов Леонид Яковлевич, к.м.н., заведующий кафедрой педиатрии Ставропольского ГМУ, врач высшей квалификационной категории. Входит в состав исследовательской группы Всероссийского мультицентрового исследования РОДНИЧОК («Оценка обеспеченности детского населения младшей возрастной группы витамином D в РФ и анализ фармакотерапии рахита и недостаточности витамина D в широкой Клинической практике»).



Коденцова Вера Митрофановна, д.б.н., профессор, заведующая лабораторией витаминов и минеральных веществ ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи». Являлась ученым секретарем Проблемной комиссии «Микронутриенты и биологически активные вещества пищи» Межведомственного научного совета по медицинским проблемам питания при Президиуме РАМН. Автор более 500 научных публикаций.



Корниенко Елена Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования СПбГПМУ, президент Ассоциации детских гастроэнтерологов «Диреал», главный детский гастроэнтеролог Санкт-Петербурга.



Коровин Сергей Афанасьевич, к.м.н., доцент, заведующий учебной частью кафедры детской хирургии РМАПО, детский хирург высшей квалификационной категории, главный внештатный детский хирург Северо-Западного округа Москвы. Член Российского общества детских хирургов.



Котлюкова Наталья Павловна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии №1 им. В.А. Таболина ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ и кафедры педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, врач высшей квалификационной категории. Член ассоциации детских кардиологов России. Лауреат национальной премии «Призвание» в номинации «За создание нового направления в медицине». Имеет более 300 научных публикаций.



Мельникова Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор, врач-педиатр высшей категории, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии ФГОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ. Член исполкома Санкт-Петербургского регионального отделения общественного объединения Союза педиатров России.



Меркулова Елена Павловна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Белорусской академии последилового образования, врач высшей категории. Член Европейского общества оториноларингологов, хирургии головы и шеи; член немецкого общества оториноларингологов; член общества аудиологов РФ; секретарь Белорусского ЛОР-общества. Научные и практические интересы: проблемы тугоухости.



Минаева Наталия Витальевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии факультета ДПО Пермского ГМУ им. ак. Е.А. Вагнера; 2006 г. – защита докторской диссертации на тему «Особенности аллергической патологии у детей с синдромом нарушения противомикробной защиты». Область научных и практических интересов: педиатрия, аллергология и иммунология. Имеет более 150 научных публикаций.



Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., врач высшей категории, заведующая кафедрой детских болезней ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, заведующая НИЛ детской эндокринологии, заслуженный работник здравоохранения Читинской области, главный педиатр Минздрава России по Северо-Западному федеральному округу. Член европейских профессиональных сообществ (ESPE, ENEA), Ассоциации детских кардиологов России.



Романцова Елена Борисовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии Амурской ГМА МЗ РФ, врач высшей категории. Является членом Общественного экспертного совета при Управлении ФАС, Общественного экспертного совета при уполномоченном по правам ребенка в Амурской области; председатель Амурского областного отделения Российского общества школьной и университетской медицины и здоровья (РОШУМЗ).



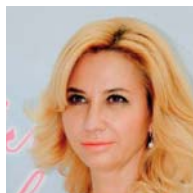
Романюк Федор Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии, декан педиатрического факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ. Сфера научных интересов – педиатрия, неонатология, иммунология, пульмонология, аллергология, микология



Рюмина Ирина Ивановна, д.м.н., профессор кафедры неонатологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава России. Член Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины, Общероссийской общественной организации «Российское общество неонатологов».



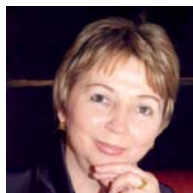
Саверская Елена Николаевна, д.м.н., профессор кафедры фармации Института медико-социальных технологий ФГБОУ ВПО «МГУПП», врач-дерматовенеролог, клинический фармаколог. Автор более 90 научных печатных работ и учебных пособий. Член Межрегиональной общественной организации Ассоциация клинических фармакологов России, член Европейской ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (ЕАСРТ).



Солдатова Ирина Геннадьевна, д.м.н., заместитель министра здравоохранения Московской области, начальник Управления организации медицинской помощи матерям и детям министерства здравоохранения Московской области. В 2013 г. получила высшую квалификационную категорию по специальности «Неонатология», в 2015 г. – высшую квалификационную категорию по специальности «Педиатрия».



Сорвачева Татьяна Николаевна, д.м.н., заведующая кафедрой «Диетология и нутрициология» ГОУ ДПО РМАПО, врач-педиатр высшей категории. Сфера практической деятельности – нутритивная поддержка соматических, хирургических, онкологических пациентов и др. Является членом диссертационного совета, заместителем председателя проблемной комиссии «Питание здоровых и больных детей».



Спичак Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «МГМУ им. И.М. Сеченова», пульмонолог. Член Российского респираторного общества, Европейского респираторного общества (ERS), Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).



Сусеков Андрей Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник НИЦ, профессор кафедры клинической фармакологии РМАНПО. Член правления Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), член секции «Кардионеврология» Всероссийского научного общества кардиологов; Европейского и Международного общества атеросклероза (EAS, IAS); Национальной липидной ассоциации США (NLA); Экспертного совета Diabetes-India и др.



Сычев Дмитрий Алексеевич, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАНПО, главный научный сотрудник группы клинико-фармакологических технологий НИЦ РМАНПО, проректор по развитию и инновациям РМАНПО. Является членом Экспертного совета по терапевтическим наукам ВАК России, Росздравнадзора, РФФИ и РНФ.



Узунова Анна Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и педиатрии Южно-Уральского государственного медицинского университета. Член Союза педиатров России, Европейского общества пульмонологов, республиканских проблемных комиссий по разделам педиатрии. Автор более 370 научных публикаций.



Урсова Наталья Игоревна, д.м.н., профессор, руководитель отделения педиатрии, заведующая кафедрой педиатрии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», врач высшей категории, лауреат премии губернатора Московской области, заслуженный деятель науки МО



Фурман Евгений Григорьевич, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, проректор по научной работе ГБОУ ВПО «Пермский ГМУ им/ ак. Е.А. Вагнера» МЗ РФ. Принимал участие в научно-практических стажировках по педиатрии, детской пульмонологии и аллергологии.



Холодова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования МЗ РФ», врач высшей категории. В 2008 г. – лауреат премии года правительства Москвы в области медицины, награждена грамотой Министерства образования РФ «Отличник здравоохранения».



Щербак Владимир Александрович, д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии ФПК ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия Минздрава России», врач высшей категории. Основные научные интересы связаны с педиатрией, детской гастроэнтерологией. Выявил новое звено патогенеза хронических гастродуоденитов у детей и обосновал необходимость биорегулирующей терапии этой группы больных



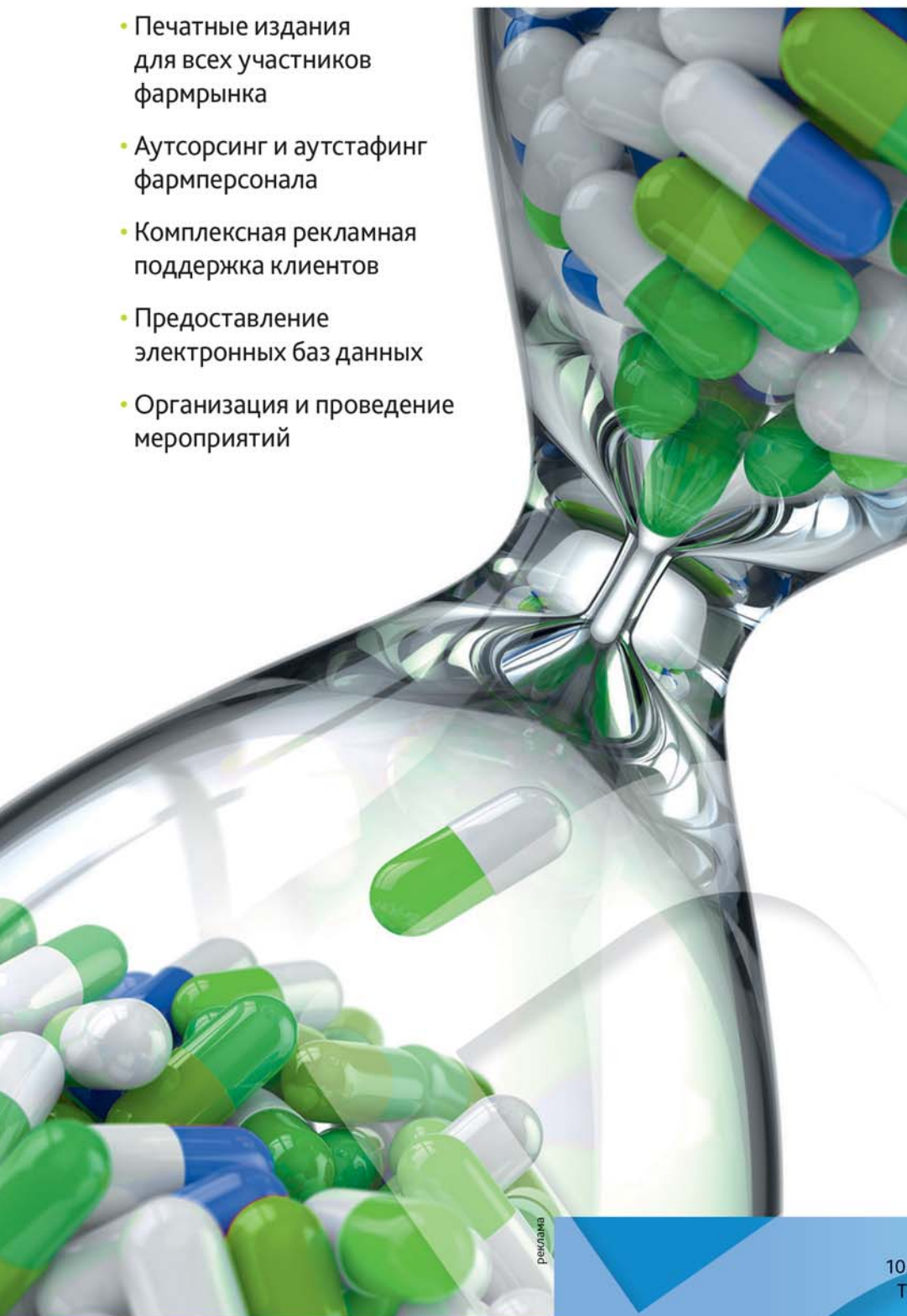
Эрдес Светлана Ильинична, д.м.н., заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Имеет высшую квалификационную категорию по специальности «Педиатрия». Постоянный лектор Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Российской гастроэнтерологической Ассоциации. Награждена грамотой МЗ РФ, нагрудным знаком «Отличник здравоохранения».



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

- Печатные издания для всех участников фармрынка
- Аутсорсинг и аутстаффинг фармперсонала
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Предоставление электронных баз данных
- Организация и проведение мероприятий



реклама

НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА



РЕМЕДИУМ

ИЗДАТЕЛЬСТВО



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

С НАМИ ВЫ
УСПЕШНЕЕ!

И.Н. ЗАХАРОВА¹, д.м.н., профессор, Н.Л. ВЛАСОВА², М.В. ВЛАСОВА²

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

² Ассоциация врачей по содействию в повышении квалификации врачей-педиатров

ДОЛГИЙ ПУТЬ К СОЗДАНИЮ КАФЕДРЫ ПЕДИАТРИИ РОССИЙСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ МИНЗДРАВА

2017 г. плавно подходит к концу, и на кафедре педиатрии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования воцаряется особенная, радостная суeta в преддверии большого праздника: ведь в декабре кафедре исполняется 85 лет! Атмосфера юбилейного года удивительным образом захватывает всех сотрудников кафедры и дарит им необыкновенное чувство единения – причем не только друг с другом, но и с деятелями кафедры прошлого. То и дело, пробегаая из кабинета в кабинет, сотрудники останавливаются перед висающим на стене портретом основателя кафедры Георгия Несторовича Сперанского (рис. 1). Сотрудники восхищаются тому, в каких тяжелейших условиях этот великий человек занимался становлением советской системы детского здравоохранения, а Георгий Несторович довольно улыбается в усы с портрета, глядя на то, во что выросло его детище.

Рисунок 1. Г.Н. Сперанский



Более полувека прошло с той знаменательной даты, 20 декабря 1932 г., когда была создана прародительница кафедры педиатрии РМАНПО – кафедра болезней детей раннего возраста Центрального института усовершенствования врачей. Но путь к ее созданию Георгий Несторович начал еще задолго до этого, понимая, что без научных исследований и повы-

шения профессионализма врачей преодолеть проблему огромной детской смертности не удастся.

Шел 1921 г. Бедность и голод Гражданской войны захлестнули страну. Сил и возможностей для помощи детям, оставшимся без родителей, болеющим, тоскующим без ласки и заботы, просто не было. Дом охраны младенца Наркомздрава (ДОМ), преобразованный из Воспитательного дома на Солянке, не справлялся с нагрузкой: в 1921 г. в нем обитало 1 393 ребенка (рис. 2) [1]. По словам медицинской сестры Е.Э. Цоппи, «смертность была ужасающей, так как после революции прекратили отдавать детей в деревню. Ежедневно «палаты» (в них находилось 30 и более детей) обходила женщина с корзиночкой, заглядывая в дверь с ежедневным стереотипным вопросом: «Покойнички есть?». В случае положительного ответа, забирала трупки в корзину» [1].

Огромное число подкидышей было связано не только с разрухой войны. Революция странным, непредсказуемым образом ломала жизнь людей. Облегчение процедуры разводов – одно из неоднозначных достижений революции – привело к тому, что мужчины с легкостью оставляли бывших жен и своих детей на произвол судьбы. Помочь матерям-одиночкам не удавалось: уровень младенческой смертности составлял 195–230 случаев на 1 000 родившихся живыми, а материнской – 200 случаев на 100 000 [1].

Несмотря на то что в ДОМе работали врачи, отчаянно желавшие помочь детям, средств для этого у них не хватало. Продовольственная проблема была одной из главных проблем, с которыми столкнулся ДОМ. Доктор Н.Ф. Альтгаузен писал: «Мы получаем ордера на молоко, но молока часто не получаем. Мы обращаемся всюду, мы ежедневно посылаем лошадей во все стороны, но нам не хватает молока» [1]. Остальное продовольствие не подходило для питания детей раннего возраста. Рацион детей в ДОМе

Рисунок 2. Вид на Воспитательный дом (Дом охраны младенца) с Котельнической набережной



состоял из черного хлеба, растительного масла, круп грубого помола, мяса и рыбы. Сливочного масла и белого хлеба, овощей и фруктов не было. При такой диете дети почти поголовно страдали диареей, расстройством питания и обмена веществ.

Было очевидно, что ДОМу нужен руководитель, способный наладить работу учреждения и повести вперед лечебную и научную деятельность. Поэтому в середине 1921 г. по инициативе главы Отдела охраны материнства и младенчества В.П. Лебедевой, для управления 13-м отделением ДОМа – отделением для подкидышей – был вызван из Краснодарского края Георгий Несторович Сперанский.

Для Георгия Несторовича эта работа стала настоящим спасением. В тот период он переживал трагическую гибель сына и пропажу дочери, и в решении сложнейшей задачи по управлению ДОМом он нашел утешение. Нужно было наладить питание, центральное отопление, водоснабжение. К тому же, помимо хозяйственных задач, надо было заниматься и научно-исследовательской работой, чтобы врачи обучались на рабочем месте. Дел было так много, что думать о чем-либо другом времени не хватало. За начатую активную деятельность Георгий Несторович очень скоро был избран главным врачом всего ДОМа.

А уже 30 сентября 1921 г. он выступил на врачебной конференции с предложением преобразовать 13-е отделение в клинику. С этого момента отделение перестает принимать подкидышей: теперь сюда начинают поступать тяжелобольные дети из других отделений ДОМа и больниц Москвы с расстройствами желудочно-кишечного тракта, заболеваниями дыхательных путей, нервной системы, сепсисом. Так 13-е отделение становится по-настоящему клиническим.

Проводимая в клинике научная работа привлекала огромное количество врачей. Помимо непосредственно лечения детей, здесь врачи на регулярных конференциях разбирали сложные и интересные случаи, обменивались опытом: в тот период времени только так они могли совершенствоваться профессионально. Конференциям Г.Н. Сперанский уделял особое внимание. Он верил, что задача врача состоит «не только в том, чтобы лечить больных, но и в том, чтобы выращивать здоровых детей» [1]. А это могло быть возможным только при изучении здорового ребенка с самого рождения. В то время, когда младенческая смертность была удручающе высокой, исследование организма здорового ребенка вызывало недоумение. Однако Георгий Несторович был твердо убежден, что с понимания здорового ребенка начинается настоящая борьба с болезнями. «Врач нередко забывает, что без знания физиологических законов он не может понимать патогенеза заболеваний, поэтому попытки лечить так часто оказываются бесплодными, идущими по ложному пути», – писал Г.Н. Сперанский

Рисунок 3. Младенец Геракл душит змею



[1]. Любимой эмблемой Георгия Несторовича был рисунок младенца Геркулеса, душащего змею – символ того, что здоровый детский организм сам может справиться с болезнями, если создать нужные условия (рис. 3).

Научную работу в ДОМе вместе с Георгием Несторовичем вели любимые ученики и гордость одного из основоположников русской педиатрии Нила Федоровича Филатова: Павел Владимирович Кисляков, Василий Иванович Молчанов, Сергей Игнатьевич Федынский, председатель Московского общества детских врачей Александр Андреевич Кисель; заведующий кафедрой педиатрии раннего возраста 2-го ММИ Семён Осипович Дулицкий, врачи Морозовской больницы Николай Николаевич

Алексеев, Николай Иванович Ланговой, Борис Абрамович Эгиз. Благодаря их усилиям, ДОМ стал превращаться в уникальное научное и лечебное учреждение для детей раннего возраста.

В ДОМе началась разработка различных научных направлений по физиологии и патологии, психологии и педагогике детей. Так, Т.Н. Чеботаревская изучала питательные и лечебные смеси и уход за недоношенными, Е.А. Ивенская – режим кормилиц и методы увеличения лактации, В.Т. Шверина и А.С. Лянды – физиологические нормы и питание детей в возрасте 1–3 лет, Н.М. Николаев – особенности органов внутренней секреции у детей 1-го года жизни; М.М. Райц – врожденный сифилис и особенности костного сифилиса у грудных детей, роль рентгеноскопии и рентгенографии у детей грудного возраста в ранней диагностике туберкулеза.

Это привело к тому, что 10 ноября 1922 г. ДОМ был реорганизован в Государственный научный институт охраны материнства и младенчества (ГНИОММ) с научными кафедрами на базе отделений (рис. 4). Во главе ГНИОММ стоял Г.Н. Сперанский, который при этом руководил 13-м, теперь ставшим терапевтическим, отделением.

Рисунок 4. ДОМ, 1922 г.

В центре А.С. Лянды, рядом Н.Ф. Альтгаузен и Г.Н. Сперанский. В верхнем ряду М.М. Райц и Т.Н. Чеботаревская



Рисунок 5. Г.Н. Сперанский в рабочем кабинете



Впоследствии в отчете к 25-летию Терапевтической клиники Георгий Несторович напишет: «До 1921 года 13-е отделение... помещалось в верхнем этаже здания, которое занимает и в настоящее время. Нижний этаж тогда назывался 1-м изоляционным распределительным бароком (заведующий Б.А. Эгиз), туда помещались дети из различных отделений, которые нуждались в изоляции (гонорея, кожные заболевания, колиты, рожа и т.д.)... Отделение было рассчитано на 35 мест (30 детей и 5 матерей-кормилиц)... Лаборатория в первое время открытия отделения занимала комнату 7 кв. м и была оборудована совершенно примитивным образом. С 1923 г. клиническое отделение занимает и нижний этаж. С этого времени основной контингент детей поступает из семей, так как сделалось возможным осуществить изоляцию вновь поступающих детей. Отделение работает на 50 детских коек и 10 материнских. Дети с хроническими и острыми расстройствами питания и пищеварения. С 1924 г. при отделении функционирует маленькая поликлиника. Выделяются гонорейные больные, хирургическое отделение, вводится наблюдение врача-отоларинголога, выделяются койки для острых нервных заболеваний у детей. Количество больных с каждым годом растет. В 1929 г. устраивается аудитория и специальная учебная комната. Открывается летний дневной стационар» [1].

Так осуществлялась специализация и научная профилизация отделений. В институте появляются отделения: туберкулезное (Н.А. Альтгаузен и И.В. Цимблер), кожно-венерическое (М.М. Райц), инфекционное (А.И. Доброхотова, П.В. Кисляков, Б.А. Эгиз), для недоношенных детей (Т.Н. Чеботаревская). С целью эффективного изучения физиологии ребенка раннего возраста, его развития, рационального вскармливания и воспитания были организованы физиологические отделения. К числу физиологических подразделений относили отделение новорожденных, а также педологическое, предназначенное для изучения и обоснования воспитательно-педагогической работы с детьми раннего возраста.

Основным научным направлением в то время являлось изучение нарушений пищеварения детей раннего возраста и пневмонии. В 1927 г. Г.Н. Сперанский разрабатывает и публикует классификацию острых и хро-

нических расстройств питания у детей раннего возраста и основные принципы коррекции нарушений пищеварения (рис. 5). По его же инициативе была организована специальная научно-исследовательская лаборатория для изучения пневмонии, благодаря деятельности которой удалось сократить летальность от пневмонии с 68% в 1930 г. до 35% в 1932-м. Тогда же Г.Н. Сперанским была предложена классификация пневмоний, в основу которой была положена реактивность детского организма.

В своей статье «Лечение пневмоний в грудном возрасте» Георгий Несторович писал о необходимости дифференцированного подхода в лечении различных форм пневмонии. В конце 30-х гг. терапевтическое отделение Г.Н. Сперанского одним из первых в стране стало применять сульфаниламиды для лечения пневмоний у детей раннего возраста. Эта терапия позволила резко снизить количество гнойных осложнений и летальность от воспаления легких.

Особое внимание уделял Георгий Несторович отделению для выхаживания недоношенных детей. В нем началось изучение особенностей физиологии и патологии недоношенных детей, определение основных правил по уходу за ними и их вскармливанию. Этот многолетний клинический опыт был обобщен в издававшемся несколько раз «Учебнике болезней раннего детского возраста» под редакцией великого педиатра.

Все научные и лечебные вопросы еженедельно по пятницам обсуждались на клинических обходах (рис. 6). «Пятничные» конференции собирали большое количество врачей, которые понимали ценность таких обсуждений.

А.С. Розенталь писала: «В 1923 году в институт была направлена на год первая группа стажеров. Это были врачи со школьной скамьи, только что окончившие медицинский факультет, предназначенные для работы на периферии, в учреждениях охраны материнства и младенчества. Для этих врачей, еще не работавших практически, были составлены программы и план прохождения отдельных дисциплин и клиник. В клинике проводились обходы, семинары, врачи курировали детей. До практических занятий в клинике стажеры должны были в течение двух недель выполнять работу среднего медперсонала.

Рисунок 6. Г.Н. Сперанский на клиническом обходе в отделении



Освоение такой работы в клиниках института было крайне полезно врачам, которые в будущем, в свою очередь, должны были руководить на периферии работой учреждений по охране материнства и младенчества» [1].

В 1925 г. ГНИОММ был причислен к высшим научно-исследовательским и педагогическим учреждениям с пятью кафедрами и всеми правами, присвоенными высшим учебным заведениям. Г.Н. Сперанский возглавил первую в стране кафедру патологии раннего детского возраста. В дальнейшем кафедра широко использовала возможности биохимической, физиологической, микробиологической лабораторий и патолого-анатомического отделения. Появилась надежная база для широкого развития научной деятельности.

На кафедре активно проводились научные исследования белой и красной крови у детей раннего возраста (рис. 7). Результаты исследования «Изучение пищеварительного лейкоцитоза» профессоров В.И. Скворцова, Н.М. Николаева, Е.П. Мелентьевой, А.С. Розенталя, И.В. Цимблера и других по морфологическому и химическому составу периферической крови, ее ферментативных особенностей, изучению пищеварительного лейкоцитоза и лейкоцитарной формулы крови у детей раннего возраста были объединены в докладе Г.Н. Сперанского и представлены на III Съезде детских врачей (3–10 июня 1925 г.). Докладчик указал на незрелость крови, ее ранимость и склонность к повышенным и ненормальным реакциям на внешние раздражающие агенты, особенно у недоношенных. Тесная связь между кроветворением и обменом веществ была установлена в работах Н.М. Николаева и учеников, которые считали, что «если картине крови нельзя придать специфического значения в отношении какого-либо заболевания, то, оцениваемая как отражение процессов межклеточного обмена, она должна найти себе применение в прогнозе заболевания в совокупности с другими данными клинических исследований» [2].

Работы по физиологии отдельных органов и систем у детей раннего возраста (исследования органов дыхания, желудочного сока, поджелудочной железы, кишечника, мочи и содержания в ней азота) выявили ценные факты

Рисунок 7. Переливание крови грудному ребенку

Вторая справа Р.Л. Гамбург



Рисунок 8. Г.Н. Сперанский с коллегами

Р.Л. Гамбург в первом ряду крайняя справа, Е.Р. Левин крайний слева. 1930 г.



для объяснения особенностей процессов, происходивших в нормальном и патологическом состоянии, а отсюда и практические выводы для гигиены и питания грудного ребенка. Например, исследование артериального давления у детей (работы А.С. Соколова, А.С. Розенталя) показало его связь с конституцией ребенка.

Важными темами исследований также стали проблемы питания и вскармливания, а также расстройств пищеварения и питания. В то время уже было доступно большое количество работ по этим вопросам, но теоретические взгляды на принципы и методы вскармливания детей подвергались многократным пересмотрам, в силу чего практическому врачу трудно было разобраться в выборе пути рационального вскармливания ребенка. Именно поэтому данный вопрос стал программным на IV Всесоюзном съезде педиатров в 1927 г. Докладчик Г.Н. Сперанский показал преимущества грудного вскармливания и установил направления дальнейшего изучения грудного молока, обрисовал достоинства смешанного кормления и подчеркнул современные достижения в области искусственного вскармливания. Все это позволило значительно сократить детскую смертность не только в лечебных учреждениях, но и вне их.

Помимо этого, сотрудники кафедры активно исследовали инфекции – крупный этиологический момент слабости детского организма и причины его высокой заболеваемости и гибели (рис. 8). Из острых инфекций были тщательно изучены: грипп (работы Нарышкиной, А.И. Доброхотовой); цереброспинальный менингит (монография Богданова); дифтерия (работы Нарышкиной и С.С. Речменского); ветряная оспа и кишечные инфекции. Особое внимание уделялось также и хроническим инфекциям у детей раннего возраста: сифилису и туберкулезу, бушевавшим в то время. обстоятельное изучение врожденного сифилиса у детей проводилось в люэтической клинике и соответствующих лабораториях под руководством доктора М.М. Райца. Изучением клинической карти-

ны туберкулеза, классификацией туберкулеза в раннем возрасте, его лечением также занимался доктор Н.Ф. Альтгаузен, его сотрудники и ученики.

Исследования особенностей кровотока, ферментативных изменений и обмена веществ у люэтического ребенка, экспериментального сифилиса у кролика (работа С.С. Речменского) позволили значительно расширить круг знаний о врожденном сифилисе у детей и дали возможность разработать принципы рациональной борьбы с ним (рис.9). Сотрудничество института с вендиспансером, с комиссией по борьбе с врожденным сифилисом, с консультациями для женщин и детей, с комиссией по применению БЦЖ, а также участие в съездах и совещаниях по туберкулезу позволили научным сотрудникам и кафедральным работникам быть активными участниками в планомерной борьбе, которая велась органами здравоохранения с этими болезнями.

В дальнейшем педагогическая работа ГНИОММ была расширена за счет программ по акушерству и детским болезням, курса по яслям. В течение 1928/29 учебного года сотрудники кафедры выполнили 30 исследовательских работ, провели 10 научных конференций, четверо выступали с докладами, опубликовали 46 научных работ, подготовили 120 врачей-стажеров и 20 детских медсестер [5–7].

В 30-е гг. внимание Г.Н. Сперанского привлекает исследование неспецифической общей реакции организма грудного ребенка. В связи с изучением измененной реактивности Георгий Несторович ставит перед своими учениками задачу исследования аллергии у детей. Отсюда целый ряд работ по экссудативному диатезу у детей (А.С. Соколова, А.С. Розенталь). Направление работ идет по линии поисков десенсибилизирующей терапии.

Так, применяется пентонотерапия (С.Г. Звягинцева), овопротеин, предложенный Г.Н. Сперанским и изготовленный в лаборатории эмульсий профессора Соловьева.

В дальнейшем одним из методов учета реактивности служит специальный аппарат, сконструированный Г.Н. Сперанским для производства так называемой ожоговой

реакции, которая является объективным методом оценки реактивности ребенка. Этому вопросу была посвящена диссертация на степень кандидата медицинских наук С.Г. Звягинцевой «Ожоговая реакция как методы определения реактивности ребенка».

В таких условиях возникает необходимость создания головного учреждения для повышения квалификации врачей всех специаль-

ностей. И так, в 1931 г. открывается Центральный институт усовершенствования врачей (ЦИУВ), из которого впоследствии вырастет РМАНПО. Свыше 20 лет его директором будет Вера Павловна Лебедева (рис.10). Ценя Георгия Несторовича за его врачебный талант и организаторский опыт, Вера Павловна попросила его войти своей кафедрой в ЦИУВ. И Георгий Несторович, которому уже 60 лет, решает сосредоточить

все свои усилия на научно-педагогической работе. Он уходит с поста директора ГНИОММ, оставляя за собой заведование лечебным сектором помощи детям, а кафедра патологии раннего детского возраста ГНИОММ 20 декабря 1932 г. становится кафедрой болезней детей раннего возраста ЦИУВ.

Так, преодолевая огромные трудности, Г.Н. Сперанский создал научную кафедру, которая за последующие 85 лет станет важнейшим центром повышения профессиональной квалификации врачей-педиатров. Кафедра продолжает следовать принципам, заложенным великим ученым, – безграничная любовь к детям, внимание к деталям, развитие науки и преподавательская деятельность – и трансформирует их, отвечая на вызовы времени. Кафедра переехала из 9-й детской больницы в построенную специально для нее Тушинскую детскую городскую больницу, пережила структурные изменения, а «пятничные» конференции превратились в выездные циклы Образовательной программы для врачей-педиатров. Но кресло Георгия Несторовича до сих пор стоит на кафедре рядом с лекторским залом, а эмблема Ассоциации педиатров, учрежденной силами кафедры педиатрии РМАНПО, – это все тот же младенец Геркулес, сжимающий змею...



Рисунок 10. В.П. Лебедева



Рисунок 9. Г.Н. Сперанский осматривает больного ребенка



ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Шер С.А. Неизвестные страницы жизни Г.Н. Сперанского. *Вопросы современной педиатрии*, 2009, 8(2): 130–132.
2. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Шер С.А. Г.Н. Сперанский – основатель и руководитель первого Государственного научного института охраны материнства и младенчества (к 140-летию со дня рождения). *Вопросы современной педиатрии*, 2013, 12(2): 145–148.
3. Сперанский Г.Н., Гамбург Р.Л. Отчет за 25 лет 1922–1947 гг. Терапевтическая клиника института педиатрии АМН СССР. Рукопись. 2017.
4. Розенталь А.С. Рукопись.
5. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Шер С.А. История Научного центра здоровья детей Российской академии медицинских наук (1763–2013). М.: Издательство «Педиатр», 2013.
6. Альбицкий В. Актуальные вопросы социальной педиатрии. М.: Издательство «Педиатр», 2012.
7. Овчинников А.А. Главный детский доктор. Г.Н. Сперанскому посвящается... М.: Издательство «Педиатр», 2009. 410 с.

ЕЖЕГОДНАЯ ВСТРЕЧА УЧАСТНИКОВ «ОРКЕСТРА» РАСПМ

24–25 сентября в Москве состоялся XII Всероссийский ежегодный конгресс специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество». Мероприятие стало уникальной площадкой для высокопрофессионального диалога врачей 18 специальностей из большинства субъектов РФ.

Масштабный форум в двенадцатый раз собирает неонатологов, педиатров, акушеров-гинекологов, детских кардиологов, нейрохирургов, офтальмологов, эндокринологов, онкологов и других специалистов, чтобы обсудить новейшие подходы к диагностике и лечению сложных патологий плода и детей раннего возраста, а также повысить уровень знаний врачей, работающих в этих сферах.

«Площадка нашего конгресса – удивительное место встречи специалистов высшего класса, где, с одной стороны, можно поделиться успехами и достижениями, которых удалось добиться в своих коллективах, а с другой – рассказать о проблемах, которые не удастся решить поодиночке. И конечно, площадка конгресса это место, где мы можем поддержать друг друга и выразить уверенность в том, что вместе мы справимся с любыми вызовами. Работать можно только в команде и решать вопросы надо вместе. Здесь – как в оркестре. Если кто-то фальшивит, мелодия будет уже не та», – отметил главный идеолог конгресса, Президент РАСПМ, академик РАН Николай Николаевич Володин в ходе официального открытия мероприятия.

Тщательно проработанная научная программа мероприятия осветила самые острые вопросы современной перинатологии: «Акушерская и неонатальная инфектология», «Орфанные заболевания – диагностика и лечение», «Ранняя выписка новорожденного из роддома: решимость и осторожность», «Региональный опыт организации работы службы материнства и детства (программы по повышению эффективности работы)», «Пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода – тактика ведения беременности и родов» и многие другие. Кроме того, экспертами были представлены и современные тенденции в развитии медицины. Неонатальная онкология – это новое направление в педиатрии, стержнем которого стало изучение биологии развития организма ребенка. Именно эта тема была включена в «ядро» конгресса – пленарное заседание.



Тематика объединения профессиональных медицинских сообществ прослеживалась в течение всего мероприятия. РАСПМ и Союз педиатров России (СПР) уже не первый год плодотворно сотрудничают в области повышения знаний специалистов и пациентов. На открытии конгресса состоялась презентация долгожданного продолжения проекта видеорекомендаций «Я – молодец!». На этот раз видеоролики с участием экспертов будут информировать как врачей, так и молодых родителей о необходимости вакцинопрофилактики.

«Жизнь не стоит на месте, и нам постоянно приходится придумывать новые формы работы, поэтому мы с удовольствием откликнулись на предложение создать второе совместное обучающее видеопособие. Причем мы решили создать его в виде сериала с участием профессиональных актеров и медицинских специалистов. Каждая новая серия будет посвящена вакцинации от какой-либо инфекции в соответствии с Национальным календарем прививок», – анонсировал проект академик РАН, председатель исполкома Союза педиатров России, президент Европейской педиатрической ассоциации, заместитель директора по научной работе ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России – директор НИИ педиатрии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова, представляя тизер

выпуска о вакцинопрофилактике полиомиелита.

Настоящим украшением Конгресса стала торжественная церемония награждения лауреатов премией «Первые лица». Уже в 4 раз престижной награды удостоиваются лучшие специалисты и учреждения со всей России за особые достижения в перинатологии. Девять победителей определились по результатам конкурсной борьбы, еще троих лауреатов специальными призами отметили экспертный и попечительский советы. Списки лауреатов и призеров представлены на сайте www.pervie-litsa.ru.

Особым сюрпризом стало чествование идеолога Конгресса – академика Володина Н.Н., который совсем недавно отпраздновал свой 70-летний юбилей. Неожиданно для юбиляра и организаторов «делегация» коллег академика представила яркую и душевную презентацию, рассказывающую как о самом Николае Николаевиче, так и о его наставнике Вячеславе Александровиче Таболине и целой научной школе, которая сформировалась вокруг них. Профессор Асия Ильдусовна Сафина лично поздравила Президента РАСПМ и передала сердечные поздравления Николаю Николаевичу от министра здравоохранения Татарстана Аделя Вафина и ректора Казанской государственной медицинской академии Минздрава России Рустема Хасанова. 

ДЕТИ С ВРОЖДЕННЫМИ АНОМАЛИЯМИ ПРИ ЗАРАЖЕНИИ ВИРУСОМ ЗИКА СТРАДАЮТ СЕРЬЕЗНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ЗРЕНИЯ

40% исследованных пациентов имеют офтальмологические аномалии, одни из самых серьезных последствий врожденного вируса Зика.

Хотя одним из самых серьезных последствий после заражения вирусом Зика (ZIKV) у детей является микроцефалия, существует еще широкий спектр аномалий, который сейчас известен как врожденный синдром Зика (ВСЗ).

Одними из самых серьезных являются офтальмологические аномалии, включая макулярное рубцевание, дефекты сетчатки, низкая острота зрения, нистагм и косоглазие.

Исследуя зрительную функцию у детей с подозрением на ВСЗ, а также с подтвержденным диагнозом, было выявлено, что 40% пациентов имели глазные аномалии, 100% страдали нарушениями зрения. Таким образом, кортикальные нарушения зрения могут быть основной причиной слепоты среди детей с ВСЗ.

Из 70 детей с микроцефалией 25 имели офтальмологические изменения: 18 с внутриглазными аномалиями, включая макулярную хориоретинальную атрофию, воспаление пигментного эпителия сетчатки и бледность диска зрительного нерва; 7 со стра-

бизмом и нистагмом без внутриглазных изменений. У 11 детей, у которых проверяли остроту зрения, результаты были ниже нормы.

Доктор Марсия Б. Тартарелла (Marcia B. Tartarella), офтальмологическое отделение Федерального Университета Сан-Паулу, Бразилия, отмечает, что «все системные и глазные характеристики СВЗ не обязательно могут встречаться у одного пациента. Но офтальмологические особенности с уникальными анатомическими характеристиками могут помочь определить СВЗ у пациентов без врожденной микроцефалии».

Другое исследование 32 детей с подтвержденным заражением вирусом Зика выявило нарушение зрения у всех пациентов. У 14 пациентов обнаружили повреждение сетчатки или/и зрительного нерва, при этом при рождении у них была выявлена нейровизуализация и неврологические отклонения. Однако данное исследование демонстрирует, что зрительные нарушения большей частью связаны со значительным ущербом, нанесенным центральной нервной системе. Эти результаты подкрепляют мнение о том, что повреждение мозга – это основная этиология зрительных нарушений при CZS.



ПЕДИАТРЫ ПЛОХО ОРИЕНТИРУЮТСЯ В АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ПНЕВМОНИИ

Для лечения пневмонии у детей нередко прописываются не те антибиотики, которые указаны в современных рекомендациях. Неуместное использование антибиотиков широкого спектра действия для лечения пневмонии у детей по-прежнему распространено очень широко.

В настоящее время в медицинской среде принимаются меры для обеспечения более правильного назначения антибиотиков. Например, в 2011 г. Общество детских инфекционистов (Pediatric Infectious Diseases Society) и Общество инфекционистов (Infectious Diseases Society) Америки выпустили совместные рекомендации, согласно которым амоксициллин и пенициллин – это антибиотики, которые следует выбирать в первую очередь при лечении внебольничной пневмонии у детей. Тем не менее доктора по-прежнему нередко прописывают антибиотики широкого спектра пациентам на стационарном и амбулаторном лечении.

Чтобы лучше понять факторы, которые приводят к некорректному назначению антибиотиков, исследователи проанализировали истории болезни более чем 10 000 детей, которые проходили лечение от пневмонии в детских амбулаториях, расположенных в сельской местности, пригороде и в городской черте Пенсильвании и Нью-Джерси. Оказалось, что лишь 40,7% (4239) детей был назначен рекомендованный в руководства амоксициллин, в то время как 42,5% (4430) детей были прописаны макролиды, а 16,8% (1745) получали лечение другими антибиотиками широкого спектра.

Авторы второй работы, опубликованной в журнале Pediatrics, указали, что меры, направленные на содействие соблюдению рекомендаций 2011 г., способствуют более корректному использованию антибиотиков для лечения пневмонии у госпитализированных детей.

Так, Дерек Виллиамс (Derek J. Williams) с коллегами проанализировали, какие препараты были прописаны для лечения пневмонии в 28 детских больницах в период с августа 2009 г. по март 2015 г.

Авторы сделали вывод, что в целом сформулированные рекомендации влияют на врачебный выбор. До появления рекомендаций 2011 г. менее 10% детей, госпитализированных с диагнозом пневмония, получали лечение пенициллином. Однако к марту 2015 г. пенициллин назначали уже в 27,6% случаев. Больницы, где проводились программы по соблюдению упомянутых рекомендаций, пенициллин назначали в 29,5% случаев, в то время как в больницах, где такие программы не были разработаны, – только в 20,1% случаев.

Адам Херш (Adam L. Hersh) из университета Юты (University of Utah) и Метью Кронмен (Matthew P. Kronman) из Вашингтонского университета (University of Washington) пояснили, что неуместное использование антибиотиков по-прежнему является важной медицинской проблемой и наносит очевидный вред. В некоторых случаях (около 30%) доктора назначают антибиотики для лечения заболеваний, вызванных вирусами. Нередко врачи прописывают антибиотики широкого спектра вместо препаратов целенаправленного действия. Бывает, что врач назначает более длительный курс лечения антибиотиками, чем необходимо, или прописывает внутривенное введение препарата вместо более уместного приема внутрь. Все эти случаи неправильного применения антибиотиков вносят вклад в возникновение стойких к антибиотикам инфекций и ведут к тому, что пациенты тратят лишние деньги и могут столкнуться с потенциальными осложнениями антибиотикотерапии.

А. Херш и М. Кронмен считают, что изучение врачебных назначений и усилия, направленные на корректное использование антибиотиков, приведут к улучшению ситуации. «Предстоит еще много работы по улучшению врачебных назначений, но мы уверены, что дело идет в нужном направлении. Подтверждение этому – обнадеживающие результаты проведенных исследований и большое внимание медиков к этому вопросу», – заключают они.



ПРЕПАРАТОМ ВЫБОРА ПРИ ЖДА У ДЕТЕЙ СЛЕДУЕТ СЧИТАТЬ СУЛЬФАТ ЖЕЛЕЗА

Он оказался более эффективным по сравнению с полисахаридным комплексом.

У детей с алиментарной железодефицитной анемией (ЖДА) лечение сульфатом железа приводит к более высоким уровням гемоглобина через 12 недель, чем прием полисахаридного комплекса железа. Эти данные были получены в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании.

У маленьких детей железодефицитная анемия обычно является следствием алиментарного дефицита железа вследствие избыточного потребления молока и/или длительного грудного вскармливания без добавления адекватного количества источников железа. Несмотря на то что для лечения ЖДА доступно огромное количество препаратов различных солей железа, наиболее часто назначаются пероральные формы сульфата железа. В то же время препараты на основе полисахаридного комплекса железа потенциально лучше переносятся и более приятны на вкус, что немаловажно для лечения маленьких детей.

Учитывая все это, группа американских исследователей из медицинского колледжа Бэйлора (Хьюстон, Техас) решила провести сравнительное исследование между полисахаридным комплексом железа и сульфатом железа для оценки их эффективности с точки зрения повышения концентрации гемоглобина у младенцев и детей раннего возраста с алиментарной железодефицитной анемией. Проведение этого исследования было поддержано исследовательскими грантами, предоставленными компанией Gensavis Pharmaceuticals LLC, которая производит один из пероральных препаратов полисахаридного комплекса железа, а также Национальным центром передовых трансляционных наук (NCATS) и Национальным институтом сердца, легких и крови (NHLBI).

Исследование было проведено в одном клиническом центре; в общей сложности в него были включены 59 маленьких пациентов в возрасте от 9 до 48 месяцев (55% – мальчики) с алиментарной железодефицитной анемией. Первичной конечной точкой была динамика концентрации гемоглобина через 12 недель. Вторичные конечные точки включали полное разрешение ЖДА, изменения уровня ферритина и общей железосвязывающей способности сыворотки крови, а также нежелательные явления. Дети получали пероральный препарат элементарного железа один раз в сутки в виде или капель с сульфатом железа (15 мг/мл), или капель с полисахаридным комплексом железа (15 мг/мл). Через 12 недель средние концентрации гемоглобина повысились по сравнению с исходным уровнем в большей степени у тех детей, которые получали сульфат железа (с 7,9 г/дл до 11,9 г/дл), чем у тех, кому давали полисахаридный комплекс железа (с 7,7 г/дл до 11,1 г/дл), что соответствовало клинически значимому различию в 1,0 г/дл (95% доверительный интервал [ДИ], 0,4–1,6; $P < 0,001$) в пользу сульфата железа.

Также в группе сульфата железа у большего числа детей отмечалось полное разрешение железодефицитной анемии (у 29% против 6%; $P = 0,04$); в большей степени увеличилась медиана уровней ферритина в сыворотке: с 3,0 до 15,6 нг/мл на фоне сульфата железа и с 2,0 до 7,5 нг/мл в группе полисахаридного комплекса железа (различия 10,2 нг/мл; 95% ДИ, 6,2–14,1 нг/мл; $P < 0,001$) и аналогичным образом в большей степени снизилась средняя общая железосвязывающая способность сыворотки – с 501 до 389 мкг/дл в группе сульфата железа и с 506 до 417 мкг/дл в группе его полисахаридного комплекса (различия -50 мкг/дл; 95% ДИ, от -86 до -14 мкг/дл; $P < 0,001$). Несмотря на исходное предположение о лучшей переносимости полисахаридного комплекса, диарея встречалась реже также в группе сульфата железа (35% против 58%; $P = 0,04$).

Очевидным методологическим недостатком данного исследования является участие только одного клинического центра, причем это было высококвалифицированное учреждение. Вполне возможно, что полученные результаты будет сложно экстраполировать на общую популяцию педиатрических пациентов, поскольку условия его проведения позволяли осуществлять достаточно жесткий мониторинг, который не будет возможным в условиях обычной педиатрической практики. Тем не менее, в отличие от большинства более ранних работ в области лечения анемии пероральными препаратами железа, это было двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование. По мнению авторов, приоритетным направлением дальнейшего научного поиска в этой области должно быть изучение возможностей использования более низких доз перорального железа или его более редкого приема.

Наринэ

Уникальный пробиотик –
лиофилизированная биомасса
живых культур *Lactobacillus sp.*,
штамм Ер. 317/402,
Наринэ со специфической
активностью не менее
 $1,0 \times 10^9$ КОЕ в 1 г продукта.



Форма выпуска:

Капсулы и порошок.

Показания к применению:

- при различных формах дисбактериоза, нарушении равновесия кишечной микрофлоры,
- при кишечных инфекциях (стафилококковые инфекции, колибактериоз, сальмонеллез, дизентерия, клебсиеллез, иерсиниоз и т. п.) и отравлениях,
- для нормализации деятельности кишечника (нарушение пищеварения, запоры, диарея и т.п.),
- во время и после применения антибиотиков, химиотерапевтических и гормональных препаратов,
- как иммуностимулятор при вирусных и соматических заболеваниях,
- при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни,
- в период беременности и лактации.

**Наринэ входит
в российскую программу
«Здоровое питание –
здоровье нации».**

Реклама. «БАД. Не является лекарством»
СР № RU.77.99.11.003.E003751.08.16
от 25.08.16

Производитель:

ООО «НАРЭКС», Республика Армения
Россия, Москва, тел. (495) 744-38-16;
probiivit@mail.ru, <http://narine.su/>



ПЕДИАТРЫ СООБЩАЮТ ПРОТИВОРЕЧИВУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ВАКЦИНАЦИИ ОТ ВПЧ

Невысокий уровень вакцинации против вируса папилломы человека во многом обусловлен поведением врачей.

Сотрудники медицинской школы Университета Индианы (Indiana University School of Medicine) проанализировали аудиозаписи общения родителей и педиатров. Исследователи пришли к выводу, что врачи часто сообщают родителям противоречивые сведения о необходимости вакцинации против вируса папилломы человека (ВПЧ). Предыдущие исследования показали, что родителям обычно не хватает информации или советов врача по поводу вакцинации против ВПЧ. Кроме того, многие педиатры не используют убедительные доказательства необходимости и своевременности прививки (в 11–12 лет), редко согласовывают рекомендации с самим пациентом, а также не рекомендуют введение вакцины непосредственно в день визита.

Доктор Линн Штурм (Lynne Sturm) с колл. выполнила количественный и качественный анализ аудиозаписей, на которых врачи общались с детьми и их родителями или опекунами, чтобы оценить связь между поведением педиатров и проведением вакцинации против ВПЧ в день визита.

Только 29% посещений завершились вакцинацией в тот же день. Педиатры часто проявляли непоследовательность в общении с пациентами: например, рекомендовали вакцинацию и тут же предлагали отложить прививку, что заставляло родителей колебаться. Также они сообщали, что прививка против ВПЧ необхо-

дима всем и требуется для посещения школы или лагеря, тогда как вакцинация против ВПЧ выполняется по усмотрению родителей. Нередко давалась неверная информация о продолжительности защиты от вируса. Педиатры не часто вступали в дискуссию относительно необходимости вакцинации и порой соглашались с опасениями родителей по поводу возможных побочных эффектов вакцины. Согласие на вакцинацию было получено в 82% случаев, если педиатры не советовали отложить введение вакцины, и лишь в 6% случаев, когда врачи рекомендовали провести вакцинацию в другой день.

«Мы надеемся, что врачи все же изменят свое поведение и поймут, что их противоречивые рекомендации очень сильно влияют на решение родителей о получении детьми вакцины против ВПЧ», – говорит доктор Штурм. – Педиатры зачастую преувеличивают негативное отношение родителей, поэтому подтверждают их опасения. Очень важно, чтобы дети получали эту вакцину, способную предотвратить развитие рака, причем в тот же день, что и вакцину Tdap для профилактики столбняка, дифтерии и коклюша, вакцину ACWY против менингококковой инфекции, а также вакцину от гриппа, в зависимости от сезона».

По мнению авторов, медикам были бы полезны тренинги по улучшению коммуникационных навыков, в ходе которых врачи учились бы мотивировать сомневающихся или негативно настроенных родителей.



ДЕТЯМ С АСТМОЙ НЕОПРАВДАННО ЧАСТО НАЗНАЧАЮТ АНТИБИОТИКИ

Несмотря на то что антибиотики не используют для лечения астмы, детям с этим заболеванием в 1,6 раза чаще назначают антибактериальные препараты.

Голландские исследователи установили, что на этапе первичной медицинской помощи детям с астмой гораздо чаще назначают антибиотики, чем детям, не страдающим этим заболеванием. Авторы работы сравнили частоту назначений антибактериальных препаратов среди детей в Нидерландах (показатели назначения антибиотиков в этой стране считаются одними из наиболее низких в мире) и Великобритании. Оказалось, что противомикробные средства детям с астмой врачи в обеих странах назначают примерно с одинаковой частотой.

Сотрудники факультета медицинской информатики в Роттердамском университете им. Эразма (Erasmus University in Rotterdam) под руководством доктора Эсме Баан (Esmé Baan) включили в исследование более чем 1,5 млн детей в возрасте старше 5 лет из британской базы данных и около 330 тыс. из голландской базы. Наличие бронхиальной астмы у ребенка определялось по коду данного заболевания и назначению как минимум двух препаратов для лечения астмы в течение года (сальбутамола и ингаляционных кортикостероидов).

В Великобритании показатели назначения антибиотиков детям с астмой по сравнению с детьми, не страдающими этим заболеванием, составили 374 против 250 на 1 000 пациенто-лет, а в Нидерландах – 197 по сравнению с 126 на 1 000 пациенто-лет. Таким образом, частота назначения антибактериальных препаратов в Великобритании была выше у детей с астмой на 60%, а в Нидерландах – на 65%. Причем в Нидерландах чаще применяли

антибиотики широкого спектра. Исследователи объясняют это различиями в руководящих принципах назначения антибиотиков в разных странах.

«Когда у детей с астмой появляются респираторные симптомы, например, кашель, бывает трудно определить, связано ли это с обострением астмы или инфекционным заболеванием», – объясняет доктор Баан. – Врачи общей практики нередко назначают антибиотики для перестраховки. Родители тоже зачастую просят назначить антибиотики, но задача врача – не торопиться. Назначение антибактериальных средств при астме связано с повышением устойчивости к данным препаратам, что представляет опасность как для конкретного пациента, так и населения в целом. Кроме того, мы обнаружили, что антибиотики назначают и при обострении астмы, когда данные препараты вообще не нужны. Это касается 3% медицинских назначений в Британии и 14% – в Нидерландах. Причем это не те случаи, когда врач не уверен в диагнозе – например, ставит бронхит, – это касается именно обострений бронхиальной астмы».

«Дети неоправданно часто получают антибиотики во всех странах», – говорит доктор Франческо Блази (Francesco Blasi) из Миланского университета (University of Milan). – В Великобритании сейчас принята новая программа, согласно которой пациентам не назначаются антибиотики на первом приеме. Полагаю, такое отсроченное назначение антибактериальных средств стоит распространить и на детей». Авторы работы также отметили снижение частоты применения антибиотиков за 4-летний период примерно на 1% в год. По их словам, это дает надежду пусть и на постепенные, но благоприятные перемены.



ВИБРОЦИЛ®

Бережная забота о дыхании



**для чувствительной слизистой оболочки
в лечении острого ринита и синусита*:**

- даже у маленьких детей от 1 года*
- у пациентов с вазомоторным и аллергическим ринитом*
- диметинден не снижает активность мерцательного эпителия*

2 АКТИВНЫХ КОМПОНЕНТА*



Капли назальные

Дети от 1 года до 6 лет

1-2 капли в каждый носовой ход
3-4 раза в день

Дети от 6 лет / взрослые

3-4 капли в каждый носовой ход
3-4 раза в день

Сокращенная информация по применению. Подробная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препаратов.

Показания: острый ринит; аллергический, вазомоторный и хронический ринит; острый и хронический синусит; острый средний отит (в комплексной терапии). Подготовка к хирургическим вмешательствам в области носа и устранение отека слизистой носа и придаточных пазух после хирургических вмешательств в этой области. У детей в возрасте от 1 года до 6 лет применяют только капли в нос. Виброцил® в форме геля особенно показан в случае сухости слизистой оболочки носа, наличия корочек, при последствиях травмы носа, а также для предупреждения заложенности носа ночью.

Основные противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата. Атрофический ринит. Прием ингибиторов МАО. Закрытоугольная глаукома. Для формы капли – возраст до 1 года, для формы спрей, гель – возраст до 6 лет. **С осторожностью:** ССЗ (артериальная гипертензия, аритмии, генерализованный атеросклероз), гипертиреоз, аденома предстательной железы, сахарный диабет, обструкция шейки мочевого пузыря, эпилепсия, выраженные реакции на симпатомиметики. Не рекомендуется применять непрерывно более 7 дней без консультации с врачом. Не рекомендуется применение во время беременности и кормления грудью. Не следует превышать рекомендуемые возрастные дозы препарата.

РУ: Капли назальные П №015192/03 от 07.08.08. Спрей назальный П №015192/02 от 31.07.08. Гель назальный П №015192/01 от 10.10.08.

*Инструкция по медицинскому применению препарата. **Н.Э. Бойкова, Т.И. Гаращенко «Комплексный подход в лечении аллергического ринита у детей», Детская оториноларингология №2, 2014, 42-46.

CHRU/CHVBR/0003/15c

Памяти

Нины Алексеевны КОРОВИНОЙ (17.02.1934–16.10.2017),

доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача РФ, заведующей кафедрой педиатрии РМАПО (1984–2008), лауреата международной премии «Профессия – жизнь» в номинации «Выдающийся наставник», лауреата премии имени А.А. Киселя

На 84 году жизни после тяжелой, продолжительной болезни ушла из жизни учитель, друг, коллега профессор Нина Алексеевна Коровина.

Н.А. Коровина в 1958 г. с отличием окончила 1-й Московский медицинский институт имени И.М. Сеченова, после чего в течение 3 лет работала участковым педиатром, а затем училась в клинической ординатуре и аспирантуре на кафедре педиатрии Центрального института усовершенствования врачей (ЦИУв, в настоящее время – Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования). После успешной защиты кандидатской диссертации работала ассистентом кафедры педиатрии ЦИУв. Затем с 1971 по 1984 г.

Н.А. Коровина плодотворно трудилась в Московском НИИ педиатрии и детской хирургии в должности старшего научного сотрудника отдела нефрологии. Научные исследования, проводимые в этот период Н.А. Коровиной, были посвящены изучению этиологии, иммунологии, клиники, диагностики и рациональному лечению различных заболеваний почек у детей, результаты которых легли в основу докторской диссертации, успешно защищенной в 1980 г. С 1984 г. и в течение последующих 24 лет профессор Н.А. Коровина возглавляла кафедру педиатрии РМАПО, что позволило в полной мере проявить организаторские способности и педагогический талант. Н.А. Коровина, сохраняя традиции кафедры, заложенные ее основателем – академиком Г.Н. Сперанским, собственным примером наглядно демонстрировала, как важно донести до практических врачей не только результаты научных исследований, но и свой клинический опыт. В сложные перестроечные годы и в период противоречивых реформ профессор Н.А. Коровина вместе с сотрудниками не только сохранила традиции кафедры, но и разработала новые формы последипломного образования врачей-педиатров в виде коротких тематических семинаров, прерывистых циклов, школ, а также изданий учебных пособий в серии «Последипломное образование врачей-педиатров».

Под руководством Н.А. Коровиной защищено 5 докторских и более 50 кандидатских диссертаций, посвященных наиболее актуальным проблемам педиатрии. Н.А. Коровина являлась автором более 500 научных публикаций, многочисленных руководств, пособий для врачей, а также соавтором 9 монографий.

Профессор Н.А. Коровина внесла большой вклад в организацию, становление и развитие детской нефрологической службы, оказывая неоценимую помощь практическому здравоохранению. Более 20 лет Н.А. Коровина была главным детским нефрологом Минздрава России, а также главным детским нефрологом г. Москвы. Под ее руководством в г. Москве были организованы детский нефрологический санаторий, а также специализированные летние лагеря для реабилитации детей с заболеваниями органов мочевой системы. За вклад в организацию в России детской нефрологической службы в 2002 г. профессор Н.А. Коровина была награждена почетной грамотой МЗ РФ.

На протяжении ряда лет Н.А. Коровина являлась членом редакционной коллегии журналов «Педиатрия», «Вопросы современной педиатрии»,



«Вопросы детской диетологии» и др., а также координатором и экспертом ряда научно-практических программ Союза педиатров России. Широта научного кругозора, богатый клинический опыт и педагогический талант явились основой заслуженного авторитета профессора Н.А. Коровиной среди педиатров не только в России, но и далеко за ее пределами, что и послужило основанием для присвоения международной премии «Профессия – жизнь» в номинации «Выдающийся наставник» (2006 г.), а также почетной премии им. А.А. Киселя (2009 г.). Доброжелательность и корректность, высокая ответственность, эрудиция и профессионализм, сочетающиеся с природным обаянием, скромностью и интеллигентностью, являлись неотъемлемыми чертами Н.А. Коровиной.

Ученики, коллеги, друзья Нины Алексеевны выражают соболезнование родным и близким и вместе с ними скорбят о невосполнимой утрате нашего Учителя.

Светлая память о Нине Алексеевне Коровиной
навсегда останется в наших сердцах

Глубокоуважаемые сотрудники кафедры педиатрии РМАПО!

От имени всех педиатров Республики Татарстан, всех нефрологов республики, преподавателей педиатрических кафедр Казанской медицинской академии, Казанского медицинского университета, Казанского федерального университета примите наши искренние соболезнования в связи со смертью профессора Коровиной Нины Алексеевны.

С именем Н.А. Коровиной связаны многолетние пути становления педиатрии в СССР и России. Всем известны ее заслуги в области развития детской нефрологической службы страны и детской нефрологии. Она достойно представляла нашу страну на многочисленных форумах педиатров Европы и мира. За многие годы работы она активно участвовала в последипломной подготовке врачей педиатров всех специальностей, и особенно детских нефрологов страны. Многие ученые-педиатры и практические врачи называют Нину Алексеевну своим учителем. Просим передать наши глубокие соболезнования родным и близким Нины Алексеевны.

От имени всех педиатров Республики Татарстан
председатель правления республиканского
отделения Союза педиатров России
заслуженный деятель науки РФ, д.м.н.,
профессор С.В. МАЛЬЦЕВ

17.10.2017



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
24-26 октября 2017 года состоится
XVI РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



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

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

В рамках Конгресса будут проведены мероприятия для молодых ученых: Конференция «Таболкинские чтения» и Конкурс молодых ученых по специальностям педиатрия и стоматология с вручением дипломов.

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

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

Организаторы конгресса:

Прием тезисов до 1 июля 2017 года.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. Пирогова
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
СОЮЗ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН

2017
Москва, 24-26 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,
Научно-исследовательский клинический институт педиатрии
Оргкомитет XVI Российского Конгресса
«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82, E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress2017.pedklin.ru

А.А. КОСАРЕВА (инокиня Ангелина), социально-реабилитационный центр для несовершеннолетних «Ясная Поляна», Свято-Варсонофиевский женский монастырь, Республика Мордовия

ВСКАРМЛИВАНИЕ ДЕТЕЙ

ПРАВОСЛАВНАЯ ТРАДИЦИЯ. ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОСТЬ



А.А. Косарева (инокиня Ангелина)

ВЕТХОЗАВЕТНАЯ ИСТОРИЯ

*Ты извел меня из чрева,
вложил в меня упование у груди матери моей.*
Пс. 21:10

Тема материнства, рождения и воспитания имеет важное и часто сакральное значение в православии, что отражено в Священном Писании. Сама Церковь именуется невестой Христовой и матерью всех христиан. Новокрещаемых принято принимать в «лоно Церкви», как в утробу матери.

В книге Бытия Ветхого Завета, где речь идет о сотворении первых людей, мужчины и женщины (рис. 1), открывается смысл деторождения как установления Божьего: «...и благословил их Бог, и сказал им Бог: плодитесь и размножайтесь, и наполняйте землю, и обладайте ею...» А псалмопевец Давид называет детей наградой: «Вот наследие от Господа: дети; награда от Него – плод чрева» (Пс. 126:3). Таким образом, чадородие есть благословение Божие на человеческий род.

Когда лукавому искусителю – Змею удалось прельстить первых людей и тем разрушить их райское блаженство, когда смерть наступала на человека по следам греха, «тогда милосердный Бог в слове осуждения, частью открыл тайну помилования, когда искустителю сказал: «вражду положу между тобою и между женою, и между семенем твоим и между Семенем твоем; Той твою сотрет главу» (Быт. 3:15) [4]. В этой пророческой фразе было обещано рождение искупителя, который уничтожит диавола и вернет возможность жить в раю роду человеческому. А жена за нарушение заповеди была наказана болезненным рождением детей. И сказал Господь Бог жене: «Умножая умножу скорбь твою в беременности твоей; в болезни будешь рожать детей» (Быт. 3:16). Но наказание Божие не есть наказание в том смысле, как мы это обычно понимаем. Наказание Божие есть «наказание» врача уколами и горькими таблетками больного человека. Если Бог наказал жену родовыми болезнями, значит, это ей весьма полезно и спасительно. Под болезнями рождения разумеются не только болезни во время родов. Это, как считает св. Иоанн Златоуст, болез-

ненность вообще всей родовой сферы: и «тот великий труд, который должна терпеть жена, нося плод, и растяжение членов, и нестерпимые страдания во время родов», и, как считаем мы, трудности воспитания рожденного [1].

Интересны слова Евы, имя которой означает «Жизнь», после рождения своего первенца: «...приобрела я человека от Господа» (Быт. 4:1). И так и до наших дней христиане верят, что ребенок посылается Богом, и именно на Него возлагают надежды и в случае бесплодия в браке. В Писании можно найти сразу несколько таких примеров, когда благословленные Богом дети рождались у престаре-

лых родителей. В книге Бытия рассказано, как находящаяся в глубокой старости, дотеле бесплодная Сарра родила от столетнего родоначальника еврейского народа Авраама сына Исаака, обещанного Богом его отцу. При этом указывается и на тот факт, что она сама вскормила его грудью. Удивившись этому, Сарра воскликнула: «Кто сказал бы Аврааму: ²Сарра будет кормить детей грудью?» (Быт. 21:7). Далее Библия повествует: «Дитя выросло и отнято от груди: и Авраам сделал большой пир в тот день, когда Исаак был отнят от груди» (Быт. 21:8).

В комментарии к этому отрывку в Толковой Библии Лопухина сказано: «Кормление младенцев грудью на древнем Востоке продолжалось очень долго, по свидетельству блаженного Иеронима, до пяти лет и обычно продолжалось не менее трех... Завершение этого периода праздновалось торжественным семейным пиром, в котором уже мог принимать некоторое участие и сам виновник его» [2].

В следующей книге Библии, Исход (Исх. 2:7–9), говорится о том, что дочь египетского фараона, нашедшая трехмесячного еврейского младенца Моисея, взяла ему кормилицу не из египтянок, а из его народа (рис. 2). Вскормленный молоком своей соотечественницы, Моисей вырос человеком, беззаветно преданным своему народу. Наверное, именно с материнским молоком впитал он любовь к своим собратьям. В этой же книге содержится первое упоминание о врачевателях, ими были повитухи: «Царь Египетский повелел повивальным бабкам Евреянок, из коих одной имя Шифра, а другой Фуа, и сказал (им): когда вы будете повивать у Евреянок, то наблюдайте при родах: если будет сын, то умерщвляйте его, а если дочь, то пусть живет. Но

Рисунок 1. Адам и Ева в раю. Фреска



повивальные бабки боялись Бога и не делали так, как говорил им царь Египетский, и оставляли детей в живых... За сие Бог делал добро повивальным бабкам, а народ умножался и весьма усиливался. И так как повивальные бабки боялись Бога, то Он устраивал дома их» (Исх. 1:15). Этот отрывок описывает самоотверженное служение ближним, которое никогда не останется без награды свыше.

О высоком значении грудного вскармливания можно прочитать у ветхозаветных поэтов. В книге Ветхого Завета Псалтири псаломпевец восклицает: «Ты извел меня из чрева, вложил в меня упование у груди матери моей» (Пс. 21:10). Обратимся к толкованию этих строк. «Вероятно, – читаем мы в Толковой Библии, – мать Давида, когда кормила еще его своей грудью, говорила ему о Боге, и вместе с молоком матери он воспринял высокое понятие о Нем, благоговение и преданность Ему». В другом поэтическом библейском произведении – Песнь песней – идеал братской любви суть не кровное родство, а родство молочное: «О, если бы ты был мне брат, сосавший груди матери моей!» (Песн. 8:1) [2]. Из многочисленных примеров видим, что обычное житейское действие – кормление грудью – было выделено человеком из контекста действительности на уровень его мировоззренческого осмысления. «Как новорожденные младенцы, возлюбите чистое словесное молоко, дабы от него возрасти вам во спасение» (Первое соборное послание св. ап. Петра, 2:2). Переосмысленные в духовном плане реалии явлены и в образе фразеологизма, о котором можно сказать, что он

Рисунок 2. Дочь фараона спасает Моисея.
Гравюра Г. Доре, XIX в.



Рисунок 3. «Рождество Христово». Современная икона



создан в культуре и из культуры «пришел» в язык. Впитывать <всасывать> в образе фразеологизма – значит не просто усваивать, поглощать жидкость, пищу, а проникаться поглощенным, и поглощенное означает пищу духовную: мысли, правила поведения, заповеди и др. Молоко матери есть символ животворящей сущности; оно символизирует силу, которая возвращает человека и создает его жизненную крепость. Кроме того, молоко матери является пищей для младенцев и потому ассоциируется с началом жизни; своей формой сочетание «молоко матери» указывает на принадлежность реалии ее производителю, а также на родственную связь, переосмысленную как связь духовную между людьми – преемниками рода, культурных знаний, традиций, основ мировоззрения [5].

НОВЫЙ ЗАВЕТ И РУССКИЕ СВЯТЫЕ О КОРМЛЕНИИ И ВОСПИТАНИИ

*Блаженно чрево, носившее Тебя,
и сосцы, Тебя питавшие!*
Евангелие от Луки, 11:27

Очень много православных праздников связано с темой деторождения. Рождество Христово, Рождество Иоанна Предтечи, Рождество Богородицы (рис. 3). Есть даже праздник Зачатия Богородицы праведными Иоакимом и Анной. Это говорит о том, что наши предки четко осознавали, с какого момента начинается внутриутробная жизнь человека. Сегодня не только отцами Церкви признается, что с момента зачатия плод получает душу от Бога и развивается в соответствии с его промыслом [3]. В Библии описывается развитие плода в материнской утробе как творческий акт: «Ты устроил внутренности мои, и соткал меня во чреве матери моей» (Пс. 138:13, 15–16). Родители Девы Марии были престарелыми, но благочестивыми в вере. Именно поэтому их многолетняя молитва была услышана и родилась Мария, которой суждено было стать Матерью Спасителя, Нового Адама. «Иоаким и Анна поношения безчадства, и Адам и Ева от тли смертныя свободистася, Пречистая, во святем рождестве Твоем...» – поется в словах кондаке на праздник Рождества Пресвятой Богородицы.

Рисунок 4. «Благовещение Пресвятой Богородицы». Современная икона



Рисунок 5. «Млекопитательница». Современная икона



ве покаянного канона есть такие слова: «...возведи к пажити Твоей и сопричти мя овцам избранного Твоего стада, воспитай мя с ними от злака Божественных твоих Таинств...» Воспитай, то есть напитай меня Благодатью Святого Духа. Известный дореволюционный педагог И. Скворцов в «Записках по педагогике» говорит: «Слово «воспитание» слагается из слова «питание» (снабжение организма пищу, необходимую ему для развития) и приставки «вос» (вверх, ввышину) – питание ребенка до достижения им полного возраста. Так что человек состоит из тела и души, и последняя составляет величайшую часть человеческого существа, то и слово «воспитание» применяется главным образом к духовному развитию человека». Здесь нужно еще добавить, что приставка «вос» имеет

Необычным было и воспитание дитя. Девочка в три года была посвящена Богу и проводила жизнь в Иерусалимском храме до 16 лет в молитве и рукоделии. После Ее обручения со старцем Иосифом Она получила извещение от ангела о предстоящем непорочном зачатии и рождении Спасителя Мира. В честь этого события установлен праздник Благовещения Пресвятой Богородицы.

Единственной, отраженной в Священном Писании похвалой Матери Спасителя считается фраза неизвестной женщины из толпы, следовавшей за Христом: «Блаженно чрево, носившее Тебя, и сосцы, Тебя питавшие!» (Лк. 11:27). В ней отражены величина материнского подвига и значение вскармливания. Дева Богородица считается покровительницей матерей. Именно поэтому многие Ее иконы посвящены рождению, кормлению и воспитанию: «Млекопитательница» (рис. 5), «Блаженно Чрево, носившее Тя, и сосцы, Тебя питавшие», «Помогательница женам чады рождать» («Помощница в родах») (рис. 6), «Федоровская», «Воспитание» (рис. 7). Молясь перед этими иконами, женщины и их родные ищут защиты и помощи у своей Небесной Матери в период беременности, родов и возвращения малышей – наиболее важных и ответственных моментов семейной жизни. Очень часто беременные носят образки Божией Матери, берут иконы в роддом и потом окружают ими родившегося ребенка: ставят у пеленального столика, вешают на кроватку. Замечательный слова читаем в молитве перед иконой «Млекопитательница»: «Ты же, о Царице Небесная, Питательница жизни наша, покровом милости Твоя покрывающая вселенную всю, напитай нас от источника благодати Твоя млекомо Богопознания, да возрастаем в страхе Божии и смиренномудрии».

Один из чудотворных образов Богоматери носит название «Воспитание», и это не случайно. Интересна этимология этого слова, открывающая для современного человека другие грани понимания его значения. В молит-

отношение не только к продвижению ребенка по возрастной шкале, но и к духовной устремленности – «горе» [6]. Перед этой иконой молятся матери о вразумлении своих детей, о наставлении их в вере, защите от необдуманных поступков.

Рисунок 6. «Помогательница женам чады рождать». Современная икона



С апостольских времен мы встречаем в разных церковных текстах упоминания о грудном вскармливании. В первом послании к Фессалоникийцам (Солунянам) Апостола Павла читаем: «...мы могли явиться с важностью, как Апостолы Христовы, но были тихи среди вас, подобно как кормилица нежно обходится с детьми своими» (1 Фес. 2:7).

В письмах и житиях русских святых есть замечательное сравнение питания молоком матери и Таинства Причастия. Его приводит святой праведный Иоанн Кронштадтский в книге «Моя жизнь во Христе»: «Что удивительно, что тебе предлагают в пищу и питье Тело и Кровь Свою Господь? Кто дал тебе в пищу плоть созданных Им животных, Тот дал, наконец, в пищу и питание и Самого Себя. Кто питал тебя сосцами матери, Тот, наконец, Сам взялся питать тебя Своею Плотию и Кровью, чтобы, подобно тому как с молоком материнским ты всосал в себя известные свойства матери, дух ее, так с Телом и Кровью Христа Спасителя всосал бы в себя Его дух и жизнь» [2].

Известен эпизод из жития преподобного Сергия Радонежского, когда его беременная мать молилась в церкви, то трижды прокричал в её утробе будущий служитель Пресвятой Троицы, чему были многочисленные свидетели.

Рисунок 7. «Воспитание».
Современная икона



Известно также, что ребенок по средам и пятницам не принимал в пищу молоко матери, что было расценено родителями как знак избранничества Богом. Здесь мы видим понимание матерью приоритета духовного развития ребенка, что никак не означает, что о физическом развитии в семье не заботились.

Таким образом, в православии существует представление, что с материнским молоком ребенку передаются нематериальные субстанции – любовь к Богу, любовь к своему народу, черты характера и опыт матери. Это нашло свое отражение и в устойчивом выражении «впитать с молоком матери», означая нечто глубинное, идущее из раннего детства, из младенческих воспоминаний, из всего строя жизни семьи.



ЛИТЕРАТУРА

1. Коржевский Вадим иерей. *Пути спасения христианина*. 10. О Чадородии. <http://www.xpa-spb.ru/libr/Korzhevskij/puti-10.html>.
2. Фатеева Е.М., Пустограев Н.Н. *Энциклопедия грудного вскармливания в православной Руси*. Изд-во Оранта, 2005.
3. <http://www.portal-slovo.ru>.
4. Митр. Филарет (Дроздов) *Слава Богоматери М.: Елеон*, 1996.
5. <http://pandia.ru/text/77/305/24919-3.php>.
6. <http://www.orthedu.ru/pedagog/pedagogika1.htm>.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» МЗ РФ
Российское общество акушеров-гинекологов
Российское общество по контрацепции



XX Научно-практическая конференция **АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ:** **актуальные и дискуссионные вопросы**

29 ноября 2017
Москва, Новый Арбат 36



МЕДЗНАНИЯ⁺
+7(495)699 14 65, 699 81 84
www.medQ.ru info@medQ.ru

ГРУДНОЕ МОЛОКО – ЖИВАЯ ТКАНЬ!

КАК СОХРАНИТЬ ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ?

Из истории человечества известно, что во все времена грудному вскармливанию уделялось особое внимание, и до настоящего времени эта тема очень актуальна. Все сообщество знает, что грудное вскармливание важно и что его нужно сохранить максимально долго. В статье представлены данные об уникальных составляющих грудного молока, которые делают его незаменимым во всех отношениях продуктом питания для ребенка раннего возраста.

Ключевые слова: грудное молоко, дети, микронутриенты, микробиота, стволовые клетки, гормоны, ростовые факторы.

I.N. ZAKHAROVA, MD, Prof., E.B. MACHNEVA, PhD in medicine, I.S. OBLIGINA

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia

BREAST MILK IS A LIVING TISSUE! HOW TO PRESERVE BREASTFEEDING?

From the history of the mankind it's known that during all times breastfeeding was given specific attention and until now this subject is very urgent. All the community is aware that breast feeding is important and it must be preserved for the maximum time. The article provides data on the unique components of the breast milk that make it indispensable in all respects for the baby.

Keywords: breast milk, children, micronutrients, microbiota, stem cells, hormones, growth factors.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) всегда провозглашала колоссальную роль грудного вскармливания для здоровья ребенка: «Грудное вскармливание является идеальным способом обеспечения детей раннего возраста питательными веществами, необходимыми для их здорового роста и развития. Практически все матери могут кормить своих детей грудью при условии, что они получают точную информацию и поддержку со стороны их семей и системы здравоохранения. Молозиво, желтоватое липкое грудное молоко, вырабатываемое в конце беременности, рекомендуется ВОЗ в качестве совершенного продукта питания для новорожденных детей, а к кормлению необходимо приступать в течение первого часа после родов. Рекомендуется проводить исключительно грудное вскармливание в течение первых шести месяцев, а затем вместе с надлежащим прикормом продолжать грудное вскармливание до двух лет или старше» [1].

ОСНОВНОЙ СОСТАВ ГРУДНОГО МОЛОКА

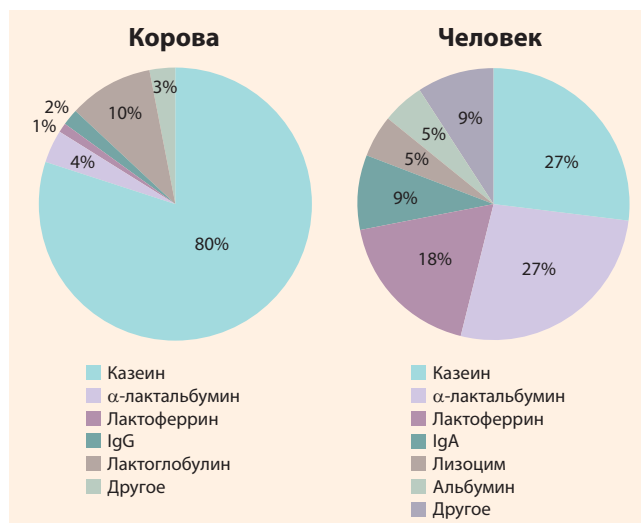
Грудное молоко по составу достаточно разнообразно, по большей части оно состоит из воды (до 88%), белка, жиров, углеводов и прочих веществ. Состав грудного молока может варьировать в зависимости от различных факторов. Так, недавние исследования показали, что грудное молоко для мальчиков отличается от грудного молока для девочек. Грудное молоко для мальчиков содержит больше энергии и его больше по объему. Однако в «трудные времена» состав грудного молока для девочек значительно улучшается. Кроме того, состав питательных веществ грудного молока значительно отличается в различные периоды лактации [2], и даже в течение дня, и в продолжение одного кормления.

Множество исследований и публикаций в настоящее время посвящено особенностям основных компонентов грудного молока: белков, жиров, углеводов [4].

Грудное молоко отличается общим содержанием и составом белка. Общее содержание его составляет 0,9–1,2 г/дл. Белок грудного молока включает следующие фракции: казеин, α -лактальбумин, лактоферрин, лизоцим, секреторный иммуноглобулин A (sIgA), сывороточный альбумин. Кроме того, определенную концентрацию составляет и непротеиновый азотистый компонент: мочевины, мочевиная кислота, креатинин, креатин, аминокислоты, нуклеотиды и различные «молочные» азотистые основания (рис. 1).

Общее содержание жиров в грудном молоке составляет 3,2–3,6 г/дл, при этом его отличает высокое содержание

Рисунок 1. Белковый состав грудного и коровьего молока



пальмитиновой и олеиновой кислот, различных форм глицеридов (моно-, ди-, триглицериды). Жировой профиль характеризуется оптимальным соотношением полиненасыщенных жирных кислот, таких как ω -6 и ω -3 жирные кислоты, а также докозагексаеновой кислоты (DHA).

Основной углевод грудного молока – лактоза (6,7–7,8 л/дл). К углеводам также относятся олигосахариды (1 г/ дл), количество которых варьирует и зависит от стадии лактации и генетики.

Энергетическая ценность грудного молока составляет 65–70 ккал/дл.

Основной состав грудного молока уникален и сбалансирован, однако наибольший интерес в настоящее время представляют его минорные элементы и клеточный состав, роль которых все больше обсуждается в последние годы.

Биоактивные белки – это белки, функции которых, помимо питания клеток, включают: ферментативную функцию, стимуляцию роста, модуляцию иммунной системы и защиту от патогенных микроорганизмов. Среди биоактивных белков в грудном молоке присутствуют: лактоферрин, лизоцим, секреторный иммуноглобулин А, гаптокоррин, лактопероксидаза, А-лактальбумин, стимулированная липазой соль желчной кислоты, β - и κ -казеин, фактор опухолевого роста β [5].

Лактоферрин – это мультифункциональный протеин, который обладает бактериоцидными и бактериостатическими свойствами (особенно по отношению к железопотребляющим бактериям). Особенно высока его концентрация в молозиве. Снижение его концентрации коррелирует с повышением концентрации лактоферрина в кишечном просвете. Показано также, что коровий лактоферрин не способствует всасыванию и абсорбции железа, в отличие от человеческого. У детей он сконцентрирован в тонкой кишке, а у взрослого – в сердце, скелете, слюнных железах, поджелудочной железе. Лактоферрин также оказывает иммунологические эффекты и влияет на фактор роста. В исследованиях показано, что свободный лактоферрин способен убивать ряд патогенных микроорганизмов: *Streptococcus mutans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida albicans* [5].

Лизоцим – это активный фермент, который в высокой концентрации находится в грудном молоке, причем его концентрация в 3000 раз выше, чем в коровьем молоке. Он активирует антибактериальные ферменты, воздействуя на клеточную стенку бактерий, тем самым способствуя их уничтожению. Лизоцим взаимосвязан с лактоферрином, за счет этой связи значительно усиливается антибактериальный ответ (сначала лактоферрин повреждает клеточную мембрану, а затем лизоцим «убивает» бактерию) [5].

Иммуноглобулины. Через материнское молоко передаются все иммуноглобулины, и 90% из их числа составляет sIgA. Именно он передается по «энтеромаммарному иммунологическому пути» и активирует протеолитические ферменты в кишечнике младенца для защиты от бактерий, вирусов и другого повреждения слизистой. Это

самая крепкая линия защиты. Под стимуляцией sIgA формируется «слизистая иммунная система». Исследование, проведенное в Гамбии на 1590 образцах грудного молока (65 женщин) от 4-й до 52-й недели после родов, показало, что средняя концентрация sIgA составляет 0,708 (0,422–1,105) г/л, причем отличается в молоке из правой и левой молочной железы (что не имеет значения при попеременном кормлении). Также отмечались повышение концентрации IgA (до 0,853 г/л) в «сухой» период (декабрь – май) и снижение (до 0,518 г/л) его в сезон дождей. Таким образом, это исследование подчеркивает важность грудного вскармливания, особенно в условиях плохой гигиены и высокого риска инфекции (концентрация IgA важна для защиты от инфекций) [8]. Остальные иммуноглобулины присутствуют в молоке в малых концентрациях и поддерживают концентрацию sIgA. Концентрация иммуноглобулинов М и G значительно снижается к 90-му дню лактации [5].

Недавние исследования показали, что грудное молоко для мальчиков отличается от грудного молока для девочек. Грудное молоко для мальчиков содержит больше энергии и его больше по объему. Однако в «трудные времена» состав грудного молока для девочек значительно улучшается

Гаптокоррин (витамин B_{12} -связывающий протеин). Факторы, способствующие всасыванию витамина B_{12} , отсутствуют у новорожденного, и гаптокоррин – единственный путь всасывания для витамина B_{12} . Также известно, что гаптокоррин – это антимикробный протеин, даже в низкой концентрации он способен убивать *E. coli*. Кроме того, он активирует протеолитические ферменты кишечника [5].

Казеин составляет 20–40% протеинов грудного молока. β -казеин – уникальный протеин, который помогает абсорбции кальция, формирует малые казеиноморфины – опиоидные пептиды, участвующие в психомоторном развитии. κ -казеин подавляет клеточную адгезию (например, *Helicobacter pylori*). Гликаны казеина похожи на поверхностные углеводные клетки слизистой кишечника и могут «приманивать» патогены [5].

α -Лактальбумин. Участвует в протеолитических процессах. Начиная в тонком кишечнике, включает всасывание, формируя различные типы пептидов. Но чаще всего он формирует аминокислоты, которые при замедленном пищеварении изменяют время переваривания. Концентрация во время лактации различна, наиболее высокая – в фазу выделения молозива, снижается в течение года. В ряде исследований также показано участие в стимуляции всасывания минералов и в антимикробной активности против *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococci*, *C. albicans* [5].

Нуклеотиды, нуклеозиды, нуклеотидные основания – небелковая азотистая фракция молока. Это формы рибозы, которые являются необходимыми для обмена нуклеиновых кислот. Нуклеотиды – это фосфорные эфиры

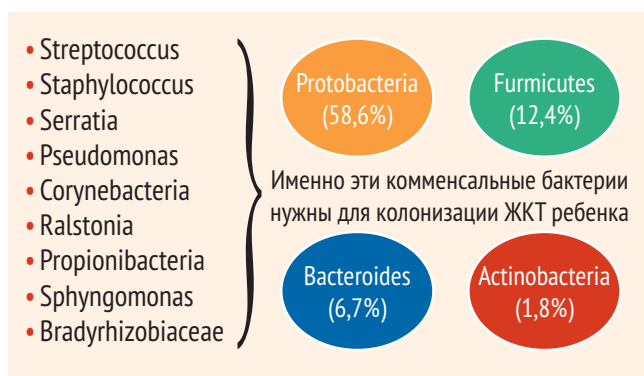
нуклеозидов, которые играют роль почти во всех биохимических процессах в клеточном метаболизме. Установлено, что они способствуют усилению реакции антител и усвоению железа, ингибируют клеточную пролиферацию и активируют апоптоз [6].

Грудное молоко содержит огромное количество **протеолитических веществ**: активные протеазы, проферменты, активаторы протеаз, ингибиторы протеаз. Все ферменты молока формируются частично из крови, а отчасти в эпителиальных клетках молочной железы и иммунных клетках. Грудное молоко содержит плазмин, трипсин-2, эластазу, катепсин D, тромбин, калликреин, карбокси- и аминопептидазу, которые выполняют огромное количество функций (протеины клеточных коммуникаций, протеины иммунного ответа и роста клеток, протеины основного транспорта и метаболизма, продукты обмена энергии, мультифункциональные протеины) [6].

Новейшие исследования показали, что в инфекционной защите, обеспечиваемой грудным молоком, играют роль не только белки – оно содержит факторы, отличные от классически определяемых питательных веществ. Интерес исследователей в первую очередь обращен на выявление потенциальной роли этих факторов в формировании здоровья младенцев и матерей, развитии детей и их благополучии.

Микробиота грудного молока. Долгое время присутствие бактерий в молоке считалось признаком инфекции. Однако это положение было пересмотрено, т. к. новые культуральные и некультуральные методы исследования недавно показали, что грудное молоко от здоровых женщин содержит разнообразное микробное сообщество, включающее более 700 видов бактерий (рис. 2).

Рисунок 2. Разнообразие микробиоты грудного молока



Основной микробиом грудного молока с определенным числом таксономических единиц составляет ~ 50% от общей численности микроорганизмов. Другие 50% бактерий в материнском молоке, по-видимому, очень персонализированы, что позволяет предположить, что структура микробного сообщества может быть модифицирована вследствие взаимодействия матери с окружающей средой [7].

Происхождение бактерий, присутствующих в материнском молоке, стало важным вопросом в последние годы. Традиционно считалось, что лактобациллы в молоке являются результатом заражения бактериями с кожи матери или ротовой полости младенца. Сравнение бактериальных сообществ, обнаруженных в молоке, на коже молочной железы и у детей, свидетельствует о том, что хотя эти сообщества имеют некоторое сходство, существуют и значительные различия. Многие данные свидетельствуют о том, что бактериальные сообщества в молоке являются не просто результатом загрязнения кожи, а представляют собой микробиоту, специфическую для данного участка [7]. Различные исследования показывают, что некоторые бактерии, присутствующие в материнском желудочно-кишечном тракте, могут достигать молочной железы на поздних сроках беременности и во время лактации через механизм, включающий моноциты в кишечнике [7]. Дендритные клетки могут проникать в кишечный эпителий, чтобы «отбирать» бактерии непосредственно из просвета. Эти клетки способны открывать плотные контакты между кишечными эпителиальными клетками, вытягиваться через дендриты за пределы эпителия и непосредственно захватывать бактерии, сохраняя при этом целостность эпителиального барьера через экспрессию белков с жесткой связью. После прикрепления к дендритным клеткам бактерии могут «путешествовать» в другие места через циркуляцию моноцитов в лимфоидной системе, связанной со слизистой оболочкой. В недавних исследованиях показано, что у лактирующих женщин пероральное введение штаммов лактобацилл (первоначально выделенных из грудного молока) приводит к их присутствию в грудном молоке. Таким образом, материнские желудочно-кишечные бактерии во время беременности и лактации могут оказывать непосредственное влияние на здоровье детей и молочную железу [7].

Иммунные клетки грудного молока защищают молочную железу от инфекции и, как полагают, обеспечивают активный иммунитет и способствуют развитию иммунитета у младенца. Иммунные клетки предположительно выполняют данные функции посредством фагоцитоза, секреции антимикробных факторов и/или представления антигена в молочной железе кормящих матерей и в желудочно-кишечном тракте младенца. Эти эффекты могут также распространяться на другие ткани у младенцев посредством системного кровообращения. Число иммунных клеток быстро растет в ответ на инфицирование молочной железы и развитие других материнских инфекций, а также младенческих инфекций, возвращаясь к исходным количествам во время восстановления. Хотя ответ молочной железы на младенческую инфекцию до конца неясен, было высказано предположение, что ретроградный «протоковый» ток, связанный с выталкиванием молока во время грудного вскармливания, является маршрутом для переноса патогенных микроорганизмов младенца через сосок, который может локально стимулировать иммунный ответ в груди матери. Следует отметить, что грудное молоко матерей, придерживающихся исключительно грудного вскармливания, имеет более высокий

базовый уровень содержания иммунных клеток, чем грудное молоко матерей, которые применяют смешанное вскармливание [7].

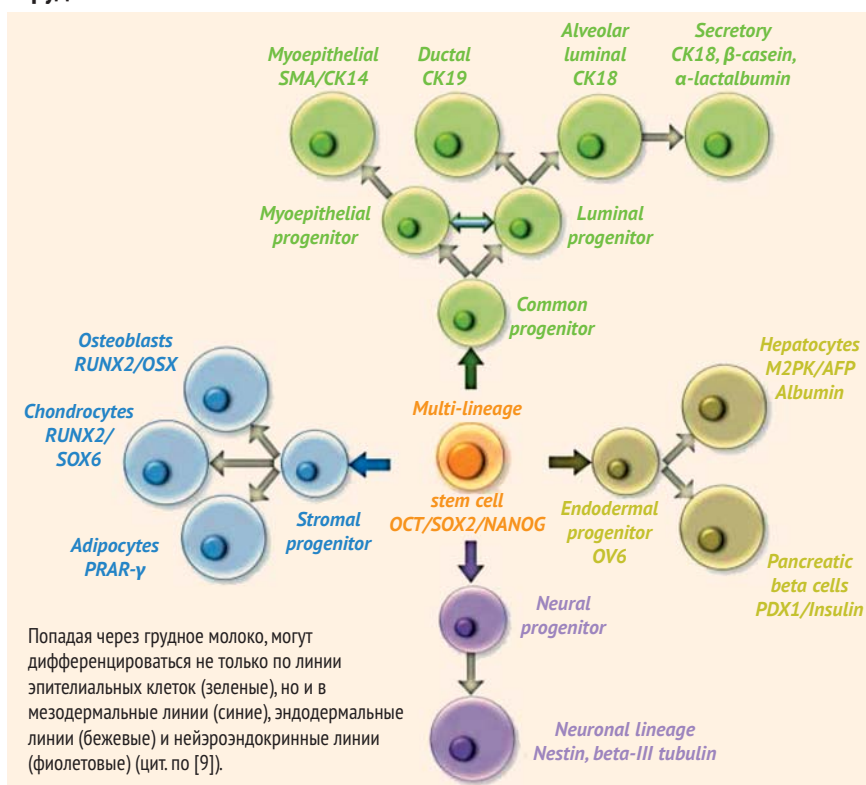
Специалисты отмечают, что «молочные» стволовые клетки, в отличие от эмбриональных, менее склонны к неограниченному клеточному делению и, как показывают опыты, не вызывают образования опухолей при трансплантации

Стволовые клетки грудного молока. В 2007 г. профессор Питер Хартманн (Peter Hartmann) и его группа из Университета Западной Австралии впервые обнаружили присутствие стволовых клеток в грудном молоке [9]. Это были универсальные стволовые клетки, которые могут развиваться во все три зародышевых листка (энтодерму, мезодерму и эктодерму), как и эмбриональные стволовые клетки, а значит, могут дифференцироваться в любую ткань организма. Ученые предполагают, что эти клетки способны формировать кости, суставы, жировую ткань, производящие инсулин клетки поджелудочной железы, выделяющие альбумин клетки печени, а также нейроны [9]. Лайл Армстронг из Университета Ньюкасла (Великобритания) указывает на то, что их можно было бы замораживать, а затем пересаживать тем же женщинам при развитии у них, например, диабета – для формирования бета-клеток поджелудочной железы. Что касается грудных детей, то они могут получать из грудного молока стволовые клетки для регенерации тканей, развития своего организма и защиты от различных болезней. Подобный процесс удалось наблюдать на белых лабораторных мышах, у которых иммунные клетки грудного молока проникают через слизистую оболочку кишечника в кровь детенышей и приживаются в различных тканях. В ходе своей работы группа Фотейни Хассиоту (Foteini Hassiotou) из Университета Западной Австралии пыталась проследить путь стволовых клеток от матери к потомству, для чего были выращены специальные лабораторные мыши, обладающие геном tdTomato [9]. Этот особый ген позволяет разглядеть стволовые клетки, которые, будучи подсвечены флуоресцентной лампой, приобретают характерный красный цвет. Изучая подросший молодняк мышей, произошедший от мышей с геном tdTomato, ученые стали обнаруживать искомые клетки повсеместно: в мозгу, вилочковой железе, печени,

почках, поджелудочной железе, селезенке и, наконец, в самой крови. Более того, анализ показал, что, попав в организм с молоком матери, стволовые клетки приобрели необходимую функциональность и интегрировались с различными тканями организма. Так, одни клетки стали нейронами головного мозга, другие – специфическими клетками печени, ответственными за синтез альбумина, третьи – вошли в состав поджелудочной железы, где стали участвовать в выработке инсулина (рис. 3). Специалисты отмечают, что «молочные» стволовые клетки, в отличие от эмбриональных, менее склонны к неограниченному клеточному делению и, как показывают опыты, не вызывают образования опухолей при трансплантации. Не исключено, что использование таких стволовых клеток позволит снизить риск развития раковых заболеваний [9].

Микронутриенты грудного молока – это витамины A, B₁, B₂, B₆, B₁₂, D, йодид. Витамин К почти не поступает новорожденным, что требует его введения извне для профилактики геморрагической болезни. Витамин D также поступает в небольшом количестве, поэтому необходимо его повсеместное введение. Метаанализ работ по количеству микронутриентов грудного молока выявил интересную закономерность – количество витаминов и микроэлементов молока может меняться в зависимости от стадии лактации (табл.). Особенно это касается таких веществ, как α-токоферол, α-каротин, β-каротин и натрий, уровень которых был значительно увеличен в молозиве и потом снижался в зрелом молоке [10].

Рисунок 3. Предполагаемый мультилинейный потенциал стволовых клеток грудного молока



Гормоны грудного молока. Регуляция энергетического гомеостаза в грудном молоке осуществляется при участии лептина, адипонектина, инсулина, грелина, резистина, обестатина, пептида YY, глюкагон-подобного пептида. Все эти гормоны необходимы для аппетита, набора веса, участия в метаболизме нервной системы.

Лептин – это пептидный гормон, синтезируемый в адипоцитах белой жировой ткани и оказывающий анорексигенный и подавляющий аппетит эффект. Уровень лептина снижается от переднего до заднего молока и повышается со 2-го до 6-го мес. лактации. Высокий уровень лептина (ассоциирован с высоким индексом массы тела у матери) ведет к снижению набора массы, «медлительности кормления», укорочению периода приема пищи.

Грелин – это также пептидный гормон, оказывающий действие, стимулирующее аппетит (орексигенный эффект), способствует улучшению набора массы тела, стимуляции гормона роста, адипогенеза, регуляции массы и роста, желудочной моторики и кислотообразования, модуляции секреции инсулина, регуляции иммунной системы, улучшению сна. Уровень грелина значительно повышается от переднего к заднему молоку, но снижается в течение лактации.

Адипонектин – это адипоцитный гормон, который регулирует метаболизм липидов и глюкозы. Имеет 3 активные формы, его основные функции: улучшает чувствительность к инсулину, улучшает оксидацию жирных кислот, снижает продукцию глюкозы печенью. Адипонектин имеет сильные противовоспалительные свойства, ингибирует провоспалительные сигналы на

клетках эндотелия. Он снижает эффект лептина, удлиняет прохождение пищи через желудок.

Резистин – это адипокин, который способствует увеличению количества жира в организме, является регулятором гомеостаза глюкозы и антагонистом действия инсулина в тканях. В грудном молоке его обнаружили в 2008 г., выявив, что его количество снижается почти вдвое к 6 мес. лактации. Выявлен также более высокий уровень резистина у доношенных детей по сравнению с его уровнем у недоношенных. За счет регуляции глюкозообразования в печени он защищает от гипогликемии новорожденных (высокое содержание в молозиве).

Обестатин – гормон, известный как модулятор пищевого поведения (препрогрелин). Он участвует в метаболизме глюкозы и других процессах энергетического обмена, влияет на опорожнение желудка и моторику тонкой кишки, подавляет жажду, улучшает память, регулирует сон, повышает экзокринную функцию поджелудочной железы. Высокое содержание в молозиве подавляет аппетит новорожденного и подготавливает желудочно-кишечный тракт к питанию молоком.

Факторы роста в грудном молоке. О наличии в грудном молоке факторов роста стали говорить совсем недавно, но исследования по подтверждению их функции постоянно расширяются, обнаруживаются новые данные.

Эпидермальный фактор роста (ЭФР), найденный как в амниотической жидкости, так и в грудном молоке, имеет решающее значение для созревания и заживления слизистой оболочки кишечника. Устойчивость к низкому pH желудка и пищеварительным ферментам позволяет проходить через желудок в кишечник, где он стимулирует энтероциты к увеличению дифференцировки и синтезу ДНК, делению клеток, абсорбции воды и глюкозы и синтезу белка.

Гепарин-связывающий фактор роста относится к семейству ЭФР, является основным фактором роста, ответственным за разрешение повреждений после гипоксии, геморрагического шока и некротизирующего энтероколита. Уровень ЭФР является самым высоким в раннем молоке и уменьшается в течение лактации. Средний уровень ЭФР в молозиве в 2000 раз выше, а в зрелом молоке – в 100 раз выше, чем в сыворотке крови матери. Кроме того, молоко для недоношенных детей содержит более высокие уровни ЭФР по сравнению с молоком для доношенных детей [4].

Нейрональный фактор роста (НФР). Незрелость кишечника новорожденного ребенка распространяется на «энтеральную» нервную систему, для развития которой необходимы нейротрофический фактор и глиальные клетки. НФР может усилить пери-

Таблица. Концентрация некоторых микронутриентов в грудном молоке

Микронутриент	Концентрация в грудном молоке
Фолаты	57,3 ± 2,4 mg/L (52,6–62,0)
Цинк	2,06 ± 0,01 mg/L (2,05–2,07)
Витамин B ₆	233,15 ± 5,75 µg/L (221,89–244,42)
Витамин E общий α-токоферол	3,87 ± 0,18 mg/L (3,53–4,22) 3,74 ± 0,06 mg/L (3,63–3,85) (в молозиве до 24,11 ± 5,58)
Холин общий свободный	105,71 ± 2,36 mg/L (101,08–110,35) 12,82 ± 0,31 mg/L (12,21–13,44)
Фосфор	131,71 ± 7,12 mg/L (117,75–145,67)
Калий	561,10 ± 28,31 mg/L (505,62–616,58)
Витамин A – ретинол α-каротин β-каротин	206,06 ± 5,57 µg/L (195,14–216,97) (в молозиве до 2380,97 ± 130,50) 14,30 ± 0,53 µg/L (13,26–15,34) (в молозиве до 91,48 ± 79,19) 18,11 ± 0,75 µg/L (16,64–19,58) (в молозиве до 258,00 ± 154,58)
Витамин B ₁	44,73 ± 8,58 µg/L (27,92–61,54)
Хлориды	381,04 ± 26,84 mg/L (328,43–433,65)
Медь	264,05 ± 29,29 µg/L (206,64–321,46)
Магний	34,83 ± 2,39 mg/L (30,15–39,51)
Натрий	371,07 ± 9,09 mg/L (353,25–388,89) (в молозиве до 538,18 ± 24,37)

стальтику, которая часто нарушается в кишечнике новорожденных, особенно недоношенных. Также исследования показали, что НФР увеличивает выживаемость и рост нейтронов. Его концентрацию в грудном молоке отмечали вплоть до 90-го дня лактации [4].

Инсулиноподобные факторы роста (ИПФР 1 и 2) обнаруживаются в грудном молоке (самые высокие уровни – в молозиве, они неуклонно снижаются в течение лактации). Их присутствие увеличивает тканевой рост, предупреждает атрофию кишечника, а также может играть роль в выживании энтероцитов после кишечного повреждения во время окислительного стресса [4].

Васкулярный эндотелиальный фактор роста – основной фактор, отвечающий за ангиогенез. Его в большом количестве обнаруживают в молозиве и считают главным фактором профилактики ретинопатии недоношенных [4].

Эритропоэтин. Молоко содержит значительные количества эритропоэтина, который является основным гормоном, ответственным за эритропоэз. Потеря крови, кишечная патология и незрелость гемопоэтической системы способствуют анемии недоношенных, что значительно влияет на процессы роста и развития. Поэтому считается, что эритропоэтин может помочь предотвратить анемию и через опосредованные эффекты снижать риск некротического энтероколита [4].

Таким образом, открытие все новых компонентов грудного молока подтверждает давно известное положение о том, что грудное молоко является незаменимым элементом полноценного роста и развития ребенка, сформированным самой эволюцией. В настоящее время исследования компонентов грудного молока, «открытие» новых его составляющих продолжаются, и интерес ученых к подобным исследованиям не ослабевает.



ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. Infant and young child nutrition. Geneva (Switzerland): WHO; 2003. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/en>.
2. Riordan J. Breastfeeding and Human Lactation. Jones and Bartlett Publishers, 2004.
3. Grote V, Verduci E, Scaglioni S, Vecchi F, Contarini G, Giovannini M, Koletzko B, Agostoni C. Breast milk composition and infant nutrient intakes during the first 12 months of life. European Childhood Obesity Project European Journal of Clinical Nutrition advance online publication. 30 September 2015, 162.
4. Ballard O, Morrow AL. MSc Human Milk Composition: Nutrients and Bioactive Factors. *Pediatr Clin North Am*, 2013, 60(1): 49-74.
5. Nutritive and Bioactive Proteins in Breast Milk by Ferdinand Haschke et al. *Ann Nutr Metab*, 2016, 69(suppl 2): 17-26.
6. Yalin Liao, Rudy Alvarado, Brett Phinney, Bo Leonnerdal. Proteomic Characterization of Human Milk Whey Proteins during a Twelve-Month Lactation Period. American Chemical Society, 2011.
7. Bode L, McGuire M, Rodriguez JM, Geddes DT, Hassiotou F, Hartmann PE, McGuire MK. It's alive: microbes and cells in human milk and their potential benefits to mother and infant. *Adv Nutr*, 2014 Sep, 5(5): 571-573.
8. Weaver LT, Arthur HM, L, Bunn JE, Thomas JE. Human milk IgA concentrations during the first year of lactation. *Arch Dis Child*, 1998, 78: 235-239.
9. Hassiotou F, Beltran A, Chetwynd E, Stuebe AM, Twigger AJ, Metzger P, Trengove N, Lai CT, Filgueira L, Blancafort P, Hartmann PE. Breastmilk is a novel source of stem cells with multilineage differentiation potential. *Stem Cells*, 2012, 30(10): 2164-74.
10. EFSA supporting publication 2014: EN-629 Any enquiries related to this output should be addressed to nda@efsa.europa.eu Suggested citation: LASER Analytica, 2014. Comprehensive literature search and review of breast milk composition as preparatory work for the setting of dietary reference values for vitamins and minerals.

medela



ГРУДНОЕ МОЛОКО ДЛЯ КАЖДОГО

Молокоотсосы для лечебных учреждений

Естественное грудное вскармливание возможно не всегда. Младенцы, неспособные сосать грудь, особенно нуждаются в грудном молоке, однако им требуется дополнительная помощь.

Молокоотсос Symphony®, разработанный специально для клиник, имитирует младенческий механизм сосания, что позволяет сцедить больше молока за меньшее время, причем несмотря на сложное техническое устройство, Symphony® использует простое интуитивное управление. С ним не придется изучать инструкции – лучше потратьте это время на своих пациентов.



Молокоотсосы
для лечебных
учреждений

Горячая линия Medela

8-800-200-6808

Звонок по России БЕСПЛАТНЫЙ

www.medela.ru

Реклама

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЕКСПАНТЕНОЛА

ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ КОЖИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

В статье приведены общие данные об анатомо-физиологических особенностях кожи детей раннего возраста, что определяет частоту возникновения кожных заболеваний различного генеза и потребность в использовании высокоэффективных и безопасных средств для ухода и лечения. Показана роль пантотеновой кислоты в организме человека и возможности ее использования в дерматологии и косметологии. Приведены результаты собственных исследований эффективности мази Д-Пантенол при лечении повреждений кожи различного генеза у грудных детей (300 детей в возрасте от 1 мес. до 2 лет). Даны обоснования показаниям и противопоказаниям к использованию мази в зависимости от вида поражения кожи.

Ключевые слова: дети раннего возраста, кожа, дерматит, опрелость, пантотеновая кислота, мази, клиническое использование.

E.S. KESHISHYAN, MD, Prof., E.S. SAKHAROVA, PhD in medicine

Veltischev Research Clinical Institute for Paediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

EXPERIENCE OF USE OF DEXAPANTENOL FOR PREVENTION AND TREATMENT OF SKIN INJURIES IN EARLY CHILDHOOD

This article provides general data on the anatomy of the skin of young children, which determines the incidence of skin diseases of different genesis and the need to use highly efficient and safe products for care and treatment. The role of the pantothenic acid in the human body and its potential use in dermatology and cosmetology is shown. The results of the D-Panthenol own performance studies on the treatment of skin injuries of different genesis from infants (300 children between 1 month to 2 years of age) are presented. Justification is provided for indications and contraindications against the use of the ointment depending on the type of the skin injury.

Keywords: children of young age, skin, dermatitis, diaper rash, pantothenic acid, ointment, clinical use.

Уход за кожей необходим человеку в любом возрасте, но у детей грудного возраста – это не просто косметическая и гигиеническая потребность, а необходимость, так как риск поражения кожи и развития инфекции очень велик. Каждый педиатр и большинство родителей знают, что любое неблагополучие – будь то изменение погоды, качества воды, неправильное питание, нарушения гигиенического ухода – сразу сказывается на состоянии кожи младенца, появляются папулы, экскориации, сухость, шелушение и т.д. Чаще всего предполагается, что все кожные изменения носят характер атопического дерматита и связаны с погрешностями вскармливания ребенка. Но последние наблюдения показали, что генез кожных нарушений значительно более многофакторный. Однако во всех случаях лечение кожных поражений, независимо от причины, необходимо проводить с обязательным подключением так называемой «наружной терапии», т.е. непосредственно с лечения кожи.

Частота поражения кожи у детей раннего возраста определяется анатомо-физиологическими особенностями ее строения. Кожа занимает 1/12 часть всей массы тела, и по этому признаку ее превосходит только поперечно-полосатая мышечная и костная системы. При взаимодействии организма с внешней средой она является первой линией защиты от вредных воздействий.

Кожа, независимо от того, на каком участке тела она находится, состоит из трех основных слоев: эпидермиса – самого тонкого наружного слоя, дермы, или среднего слоя,

и подкожно-жировой клетчатки. В отличие от кожи взрослого человека эпидермис у грудных детей нежный и рыхлый, а роговой слой тонкий, состоит из 2–3 слоев легко слущивающихся клеток, что определяет интенсивное испарение влаги и легкую ранимость при механических воздействиях. Эпидермис непрочен связан с дермой из-за слабости базальной мембраны, представленной рыхлой клетчаткой, и практически не содержит соединительной и эластичной ткани, сосочки дермы сглажены.

У новорожденных поверхность кожи покрыта секретом с реакцией среды, близкой к нейтральной pH – 6,7 (у взрослых она составляет 5,5). К концу первого месяца жизни pH начинает снижаться, но все равно является оптимальной для размножения бактериальной и грибковой флоры.

«Собственно кожа» (дерма) и подкожно-жировая клетчатка у детей раннего возраста содержат клетки, участвующие в распознавании, представлении антигенов и эффекторном ответе на них. В дерме имеется множество фиброцитов, гистиоцитов, лимфоцитов, тучных клеток. Кожные покровы ребенка в раннем возрасте являются одним из основных органов, участвующих в формировании атопического ответа на антигенное воздействие с различными аллергическими проявлениями.

Кожа богата кровеносными сосудами с густой сетью широких капилляров. Высокое содержание воды и интенсивное кровоснабжение определяют высокую абсорбционную способность кожи. Терморегуляция несовершенна,

поскольку потеря тепла зависит от общего кровотока в коже и радиуса сосудов, которые регулируются симпатической нервной системой. Тесно связанные между собой выделительная и регулирующая тепло функции окончательно формируются к 3–4 месяцам жизни. До этого времени ребенок, особенно недоношенный, плохо регулирует теплообмен, легко переохлаждается и перегревается при неправильном уходе.

Большое отношение площади поверхности кожи к массе тела ребенка, низкая плотность клеток рогового слоя, содержание высокого количества липидов обеспечивают легкое проникновение жирорастворимых веществ. На этом фоне испражнения ребенка и химические вещества легко вызывают раздражение кожи.

Клеточный и гуморальный иммунитет в ранних периодах жизни снижен, что увеличивает чувствительность детей к инфицированию любыми микроорганизмами, проникающими через поврежденный эпидермальный барьер.

Таким образом, здоровье кожи у детей раннего возраста зависит от совокупности вышеизложенных факторов. Уменьшение раздражения и сохранение эпидермального барьера можно достигнуть несколькими способами:

- снизить степень увлажнения кожи,
- уменьшить трение одежды,
- избегать контактов с раздражающими веществами, такими как сильнодействующие стиральные порошки или мыла,
- как можно дольше сохранять грудное вскармливание и прикорм вводить не ранее 4–6 месяцев жизни.

При выборе препарата для профилактики или лечения разнообразных кожных повреждений у детей грудного и раннего возраста необходимо знать «возможную эффективность» при том или ином состоянии.

Нами проведено изучение клинической эффективности препарата Д-Пантенол в форме мази. Действующим веществом Д-Пантенола является 5% декспантенол (2,4-диокси-N-(3-окси-пропил)-3,3-диметилбутирамид), близкий по структуре и действию к пантотеновой кислоте. Пантотеновая кислота широко распространена в природе. Наиболее богатыми пищевыми ее источниками являются печень, почки, яичный желток, икра рыб, горох, дрожжи. В организме пантотеновая кислота входит в состав кофермента А, который играет важную роль в процессах ацетилирования и окисления. Пантотеновая кислота участвует в углеводном и жировом обмене, а также в синтезе ацетилхолина. Другими словами, пантотеновая кислота вовлечена во все реакции, которые обеспечивают клетку энергией. Она содержится также в значительном количестве в коре надпочечника и стимулирует образование кортикостероидов, а также гормонов роста, стресса, половых гормонов. Таким образом, пантотеновая кислота является абсолютно незаменимой для нормального функционирования организма человека.

Как лекарственное средство препараты пантотеновой кислоты нашли широкое применение в дерматологии. Препарат применяют в качестве наружного средства для ускорения заживления ран, при лечении экземы, аллергических реакций, трофических язв, ожогов.

НЕОНАТОЛОГИЯ

Д-Пантенол





Д-ПАНТЕНОЛ СПОСОБСТВУЕТ ВОССТАНОВЛЕНИЮ ПОВРЕЖДЕННОЙ КОЖИ¹

ФОРМЫ ВЫПУСКА:

мазь

25 и 50 г

➤

крем

25 и 50 г

1. КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА Д-ПАНТЕНОЛ (МАЗЬ РН: П N011108, КРЕМ РН: ЛС-001251)
Торговое название (мазь, крем): Д-Пантенол. **МНН** (мазь, крем): декспантенол.
ПОКАЗАНИЯ. Мазь. Лечение и профилактика трещин и воспаления сосков молочной железы во время лактации, опрелостей у грудных детей. Крем. Повреждения кожи легкой степени: царапины, ссадины, ожоги различного происхождения (в т.ч. солнечные), дерматиты. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.** Мазь, крем. Повышенная чувствительность к одному из компонентов препарата. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Мазь, крем. Возможны незначительные аллергические реакции. **МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Крем. Только для наружного применения. Не наносить на мокнущие раны. Мазь. Только для наружного применения. Не наносить на мокнущие раны. Лечение трофических язв и плохо заживающих кожных трансплантатов должно проводиться под наблюдением лечащего врача.

Компания, принимающая претензии потребителей:
 ООО «ЭГИС-РУС» 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.
 Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31.
 E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

Реклама
 DPN_Modul_1/2A4_02_17

Основу мази Д-Пантенол составляют безводный ланолин, белый вазелин, жидкий парафин и очищенная вода. Именно это определяет значительное сохранение влаги при нанесении мази на кожу и медленное всасывание. Последнее обстоятельство определяет методологию нанесения мази на кожу ребенка: требуется «дозирование мази руками взрослого» – предварительное растирание мази в руках и только после этого нанесение ее на поврежденную кожу ребенка.

При использовании мази необходимо помнить о сугубо питательно-метаболической функции пантотената и мази в целом и его неприменимости для купирования активного бактериального, вирусного или аллергического воспаления.

В Центре коррекции развития детей раннего возраста НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева проведено изучение клинической эффективности применения мази у 300 детей грудного и раннего возраста (от 1 мес. до 2 лет). Среди данной группы более половины детей были рождены с различной степенью недоношенности, при этом 22% детей страдали атопическим дерматитом с различной тяжестью и остротой процесса. У остальных детей отмечались проявления пеленочного дерматита, потертости или опрелости.

Установлено, что при соблюдении правил нанесения мази и использовании ее строго по показаниям, в зависимости от вида повреждения, достигается практически 100%-ная эффективность применения Д-Пантенола – хорошая регенерация эпидермиса, исчезновение гиперемии, сухости кожи и зуда, т.е. практически полное заживление. У большинства детей (96%) эффект наступал уже на 2–3-й день применения мази. В случаях, когда эффект не наблюдался после 3–4-го дня применения мази при правильном ее нанесении с соблюдением четких показаний к применению (12 детей), была выбрана другая тактика терапии. При анализе возможных причин неэффективности мы не установили каких-либо закономерностей в особенностях поражения кожи, фоновых состояний детей, возраста и т.д. Однако нельзя исключать индивидуальную реакцию кожи ребенка, что важно учитывать при выборе наружных лекарственных средств.

Если в генезе поражения кожи имело место наличие инфекции или явные трещины, то нанесение мази вызывало лишь ухудшение процесса, так как на коже, «прикрытой» мазевой основой, усиливается рост патогенной флоры и грибов, что способствует более глубокому их проникновению в подлежащие слои. Таким образом, при острых или подострых инфекционных процессах в коже сначала требуется ее очищение, лечение местной инфекции растворами, пастами, взвесьями, а лишь после этого для улучшения регенерации и питания поврежденного участка следует использовать мазь Д-Пантенол.

Профилактическое использование мази Д-Пантенол, по нашему мнению, нецелесообразно. Однако доказана ее эффективность при первых признаках неблагополучия: гиперемии, сухости, раздражении, потертости. Результат наблюдается уже через несколько часов. Использовать мазь можно достаточно длительное время,

до полного исчезновения симптомов поражения кожи. Передозировка пантотеновой кислоты в организме при наружном использовании в литературе не описана.

Суммируя все вышесказанное, исходя из опыта нашей работы, можно сделать следующие выводы, определяющие показания и противопоказания к использованию мази Д-Пантенол:

- эффективность воздействия мази Д-Пантенол определяется питательной и метаболической функцией пантотената;
- мазь не обладает противомикробным действием и не должна наноситься на воспаленную поверхность;
- при нарушении целостности кожи необходима предварительная обработка кожи, антисептиком, применение мази возможно только в периоде репарации;
- при тяжелых повреждениях кожи сначала проводится патогенетическое лечение, а следующий этап лечения, для окончательного заживления и усиленного питания кожи заключается в применении мази Д-Пантенол;
- мазь должна наноситься на поврежденную кожу дозированно для предотвращения неблагоприятного воздействия основы;
- мазь целесообразно и наиболее эффективно использовать при первых признаках неблагополучия на коже: гиперемии, сухости, раздражении;
- как питательное и успокаивающее средство мазь можно использовать при раздражении кожи после загара или для защиты щек и рук от обморожения.

Кроме мази, препарат Д-Пантенол выпускается в форме крема, что позволяет использовать его не только в лечебных целях, но и для профилактики заболеваний кожи у детей. В отличие от мази крем имеет более легкую текстуру и рекомендован к нанесению после купания и при каждой смене подгузника, что обеспечивает необходимую защиту нежной кожи ребенка от пересыхания или воздействия агрессивной среды.

Для наиболее бережного и щадящего нанесения на кожу Д-Пантенол выпускается в форме спрея. Исключая физический контакт, средство легко наносится, что может быть особо значимо в уходе за раздраженной кожей вследствие загара или обморожения, когда даже легкое прикосновение вызывает болезненные ощущения и может усугубить неблагоприятное состояние кожи.

Таким образом, правильное понимание механизма действия, определяющее показания и противопоказания к применению средств на основе Д-Пантенола, может сделать их незаменимыми в аптечке молодой семьи. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. Т.2. М.: Медицина, 2002. 17.
2. Зверькова Ф.А. Болезни кожи детей раннего возраста. СПб.: СОТИС, 1994: 5–51.
3. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология «Фолиант» СПб., 1999. 171.
4. Эрл-Минделл Справочник по витаминам и минеральным веществам. Пер. с англ. М.: Медицина и питание, 1997: 160–162, 172–175.
5. Белоусова Н.А., Горелов А. В., Семеновых Е. Г. Лечение пеленочного дерматита у новорожденных с применением мази Д-Пантенол. *Педиатрия*. 2002. 4. 54.
6. Студеникин В.М., Студеникина Н.И. Уход за кожей детей первых лет жизни: нейрорепидрические аспекты. *Леч. врач*. 2008. 3: 66–70.

Информационные системы «КЛИФАР» – программные решения для работы с данными по зарегистрированным лекарственным препаратам, фарм-субстанциям, БАД и изделиям медицинского назначения.

«Клифар: Госреестр»

позволяет проводить поиск более чем по 45 критериям в базах данных:

- Реестр лекарственных препаратов Российской Федерации (включая архив ЛП с 1957 г.)
- Единый реестр лекарственных препаратов, объединяющий государственные реестры Армении, Белоруссии, Казахстана, Кыргызстана, Молдовы, Узбекистана, Украины и России
- ЖНВЛП – реестр цен и предельные надбавки в регионах РФ
- Реестр изделий медицинского назначения (медтехника)
- Бракованные и изъятые из обращения препараты РФ

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ:

- Статьи Европейской Фармакопеи
- Оригинальный/дженерик
- Первая регистрация аналога ЛП
- Инструкции по применению РФ
- Утвержденные в США и Европейском союзе инструкции FDA и EMEA
- Макеты упаковок
- ВЗН (высоко затратные нозологии)
- Данные CAS кодов

«Клифар: Импорт-экспорт»

содержит данные об экспортно-импортных поставках фармацевтической продукции, официально регистрируемых органами Государственного таможенного контроля. Позволяет проводить поиск более чем по 15 критериям и предоставляет следующие возможности:

- Конкурентный анализ
- Определение структуры импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фармсубстанций
- Определение объема импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фармсубстанций (в натуральном и денежном выражении)
- Прослеживание динамики импортно-экспортных операций в целом на фармрынке
- Управление импортно-экспортными операциями на основе анализа полученных данных
- Оценка перспектив роста соответствующего сегмента в экспортно-импортных операциях
- Другая информация по специфическим запросам пользователя.



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

+7 (495) 780-34-25
cliphar@remedium.ru

ГК «Ремедиум»
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СМЕСИ НА ОСНОВЕ КОЗЬЕГО МОЛОКА С БЕТА-ПАЛЬМИТИНОВОЙ КИСЛОТОЙ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Грудное молоко является оптимальным питанием для ребенка первого года жизни. Состав и значение отдельных компонентов грудного молока раскрывается и изучается. Это позволяет совершенствовать современные детские молочные смеси для младенцев, которые по разным причинам не могут получать грудное вскармливание. Поскольку энергетические потребности ребенка на первом году жизни высоки и именно с жировой составляющей рациона он получает до 50% энергии, важна адаптация жирового компонента смеси, в частности, дополнение бета-пальмитиновой кислотой. Потребление младенцами смеси с бета-пальмитиновой кислотой способствует улучшению усвоения жира и кальция; повышению концентрации бифидо- и лактобактерий, формированию мягкого стула. Данные эффекты облегчают пищеварение, способствуют минерализации костной ткани, а также уменьшают продолжительность плача.

Ключевые слова: жирные кислоты, бета-пальмитат, улучшение пищеварения, плач, смесь на основе козьего молока.

O.N. KOMAROVA, PhD in medicine, A.I. KHAVKIN, PhD in medicine, Prof.

Veltischev Research Clinical Institute of Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

PROSPECTS OF APPLICATION OF A MIXTURE BASED ON GOAT MILK WITH BETA-PALMITIC ACID IN CHILDREN THE FIRST YEAR OF LIFE

Breast milk is the optimal nutrition for baby of the first year of life. The composition and value of the individual components of breast milk are revealed and studied. This allows one to improve new infant milk formula for infants, who for various reasons are unable to receive breastfeeding. Because the energy needs of the child in the first year of life are high and it's with the fat component of the diet it gets up to 50% of the energy adaptation of the fat component of the mixture is important, in particular, addition of beta-palmitic acid. The consumption by babies of formulas with beta-palmitic acid promotes digestion of fat and calcium; contributes to increase in the concentration of bifidobacteria and lactobacilli, formation of soft stools. These effects facilitate digestion, promote bone mineralization and reduce the duration of crying.

Keywords: fatty acid, beta-palmitate, improved digestion, crying, a mixture based on goat milk.

ЖИРОВОЙ КОМПОНЕНТ ГРУДНОГО МОЛОКА И ДЕТСКИХ СМЕСЕЙ

Грудное молоко является лучшим творением природы и оптимальным питанием для ребенка первого года жизни. Помимо основных пищевых веществ, грудное молоко содержит нутриенты, обладающие рядом физиологических эффектов, например, полиненасыщенные жирные кислоты, карнитин, холин, таурин, минеральные вещества, витамины. В грудном молоке присутствуют нуклеотиды, олигосахариды, представители нормальной микробиоты, которые оказывают иммуномодулирующее влияние на организм ребенка [1]. Состав и значение отдельных компонентов грудного молока раскрывается и изучается до сих пор. Это позволяет совершенствовать современные детские молочные смеси для младенцев, которые по разным причинам не могут получать грудное вскармливание, дополняя их важными компонентами [1].

С 80-х гг. прошлого столетия и по настоящее время широко в питании детей используются смеси на основе козьего молока, которые имеют отличительные особенности по аминокислотному составу белка от белка коровьего молока. Белок козьего молока является полноцен-

ным и содержит весь спектр незаменимых и заменимых аминокислот. При адаптации смесей на основе козьего молока отсутствует необходимость дополнения молочной сывороткой, поскольку в нем шесть из десяти незаменимых аминокислот присутствуют в более высоких концентрациях по сравнению с коровьим молоком [2]. Кроме белковой составляющей, особое внимание уделяется жировому компоненту смесей, состав которого отличен от жира грудного молока. Адаптация жирового компонента смеси важна, поскольку энергетические потребности ребенка на первом году жизни высоки и именно с жировой составляющей рациона он получает до 50% энергии.

Средние значения содержания жира в женском молоке – 40–45 г/л, несколько выше его уровня в коровьем или козьем молоке (30–35 г/л) [3]. Основными компонентами жировой составляющей грудного молока являются триглицериды, фосфолипиды, жирные кислоты, холестерин. В грудном молоке до 98% липидов представлены триглицеридами. По своей химической структуре триглицериды являются эфирами глицерина и жирных кислот. Поэтому для всасывания они должны быть предварительно расщеплены в желудочно-кишечном тракте до составляющих их компонентов. Ферментативное расщепление жиров про-

исходит с участием панкреатической липазы, фосфолипазы и холестерол-эстеразы тонкого кишечника. Важно отметить, что активность панкреатической липазы у ребенка первого полугодия жизни снижена и липолиз происходит в основном в желудке с участием лингвальной и желудочной липаз, а также липазы грудного молока [3].

Всасывание жирных кислот имеет особенности в зависимости от длины углеродной цепи. Так, короткоцепочечные и среднецепочечные жирные кислоты (длина цепи C 2-4, C 6-14 соответственно), а также глицерин и холин являются гидрофильными соединениями, то есть способными растворяться в воде, и, следовательно, могут поступать непосредственно в кровь, минуя лимфатическую систему. Гидрофобные жирные кислоты (длина цепи более C14), а также холестерин всасываются вначале в лимфатические сосуды кишечника, а далее через лимфатический проток поступают в венозную сеть. Однако коэффициент всасывания свободных длинноцепочечных насыщенных жирных кислот (ДЦ НЖК – пальмитиновой, миристиновой и лауриновой кислот и других, более длинных кислот) относительно низкий [4]. Причиной тому является высокая точка плавления ДЦ НЖК – выше температуры тела (~63 °C), что определяет склонность данных жирных кислот формировать кальциевые соли жирных кислот при значении pH, характерном для кишечника [5].

Около 20–25% жирных кислот грудного молока представлено насыщенной пальмитиновой жирной кислотой, 60% которой (по данным некоторых авторов, до 86%) этерифицировано в sn-2-позиции триацилглицеролов, так называемом β-положении (рис. 1) [6–8]. Вместе с тем в коровьем, козьем молоке и классических детских смесях 80% пальмитиновой кислоты расположено в sn-1- и sn-3-позициях, в то время как позиция sn-2 (или β-позиция) главным образом занята ненасыщенными жирными кислотами (рис. 2). Находясь в краевых положениях молекулы, эфирная связь, соединяющая пальмитиновую кислоту с остовом молекулы, легко гидролизуеться панкреатической липазой в кишечнике [8]. Высвобожденная пальмитиновая кислота образует нерастворимые комплексы с кальцием детской смеси – кальциевые мыла, которые не всасываются в кишечнике, а выводятся со стулом, меняя его

Рисунок 1. Пальмитиновая кислота в положении sn-2 (или β-положении)

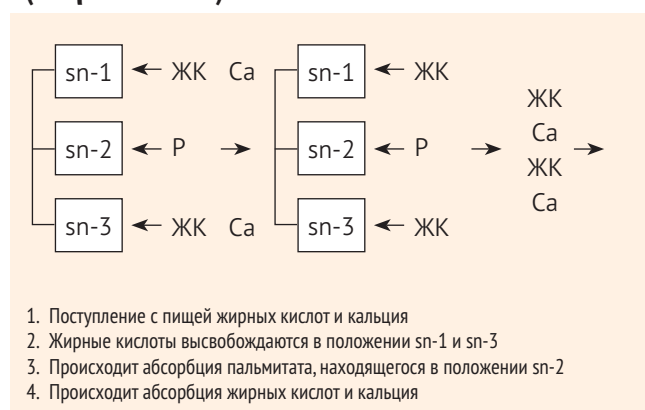
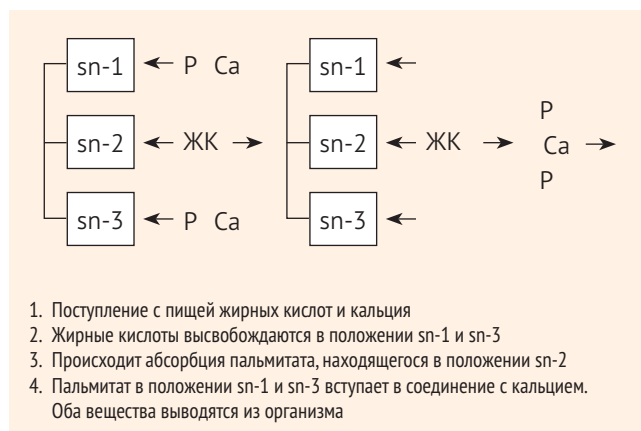


Рисунок 2. Пальмитиновая кислота в положении sn-1 и sn-3



характеристики: стул становится более плотным и опорожнение кишки происходит с меньшей частотой. Кроме того, вместе с нерастворимыми кальциевыми мылами организм теряет кальций и основной донатор энергии – пальмитиновую кислоту. Прямо противоположной является ситуация, когда пальмитиновая кислота прикреплена к остову в срединном положении. Из боковых положений глицерола высвобождаются жирные кислоты, не имеющие сродства к кальцию, а пальмитиновая кислота образует с солями желчных кислот мицеллы и хорошо всасывается.

Кроме того, изменение положения пальмитата в молекуле глицерола может влиять на уровень жиров в плазме крови и их метаболизм [9, 10]. Некоторые исследователи предположили, что различия в физических характеристиках жиров в результате этерификации и изменения структуры триацилглицеролов являются ключевыми факторами, определяющими уровень постпрандиальной липемии [11].

Таким образом, при потреблении грудного молока ребенок получает необходимую энергию вследствие полного усвоения жира, а также создаются предпосылки для адекватного всасывания кальция.

Однако функция жира не исчерпывается лишь энергетической: пищевые жиры являются источником важного пластического материала для клетки – фосфолипидов и полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Фосфолипиды наряду с белками являются обязательным структурным компонентом биомембран клеток, необходимы для созревания и функционирования центральной нервной системы плода и ребенка. В составе фосфолипидов центральной нервной системы ребенка преобладают длинноцепочечные ПНЖК (докозагексаеновая (ДГК), арахидоновая кислоты (АК)). Так, в жирнокислотном составе фосфолипидов наружных палочек сетчатки ДГК составляет 50%. ДГК в большом объеме представлена и в зрительном нерве. Длинноцепочечные ПНЖК повышают текучесть мембран иммунокомпетентных клеток и уменьшают их вязкость. В синаптических мембранах их влияние на активность ионных насосов, нервную проводимость необходимо для миелинизации нервных волокон и модуляции нейротрансмиссии и, соответственно, осуществления моторных, сенсорных, поведенческих функций ребенка.

Кроме того, ПНЖК являются предшественниками эйкозаноидов – простагландинов, простациклинов, тромбоксанов, лейкотриенов – регуляторов иммуногенеза и воспалительной реакции. Длинноцепочечные ПНЖК присутствуют в грудном молоке. В клинических исследованиях показано: при получении матерью дополнительно ДГК у ребенка определяется большее содержание ДГК в головном мозге и, как результат, – улучшение неврологического развития. При вскармливании смесью с дополнением ДГК и АК у ребенка улучшаются визуальные, неврологические и иммунологические показатели [12–14].

При адаптации жирового компонента в классических детских смесях, как правило, производят частичную или полную замену жира коровьего/козьего молока на смесь природных растительных масел (подсолнечного, кукурузного, соевого, кокосового, пальмового и др.) с целью приведения соответствия жирнокислотного состава грудному молоку. Однако данная комбинация растительных масел не является источником ДЦ ПНЖК (АК и ДГК), а также не способна изменить положение пальмитиновой кислоты в молекуле глицерола.

Для оптимизации жирового компонента детских смесей разрабатывались диеты с включением пальмитиновой кислоты в β -позицию. В ряде клинических исследований показано влияние смеси с β -пальмитиновой кислотой (далее по тексту β -пальмитатом) на показатели здоровья детей: кальциевый обмен, переваривание и всасывание жиров, консистенцию стула, изменение продолжительности плача и улучшение качества сна.

ВЛИЯНИЕ β -ПАЛЬМИТАТА НА ВСАСЫВАНИЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И КОНСИСТЕНЦИЮ СТУЛА

На грудном вскармливании младенцы имеют более мягкий стул по сравнению с детьми, получающими стандартные формулы с небольшим количеством β -пальмитата [15–17]. С увеличением концентрации β -пальмитата в смеси за счет лучшего усвоения жирных кислот и увеличения доли усваиваемых ДЦ НЖК во 2-й позиции риск образования нерастворимых кальциевых мыл жирных кислот снижается с последующим улучшением консистенции, а именно мягкости стула без увеличения его общего объема [16]. Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у здоровых доношенных детей свидетельствуют также о том, что этот эффект был более значимым при введении в состав смеси олигофруктозы [17, 18].

Так как у новорожденных и грудных детей в первые несколько недель жизни отмечается незрелость липазы поджелудочной железы при отсутствии у них грудного вскармливания, особое значение может иметь кормление смесью с β -пальмитатом, которое будет способствовать нивелированию физиологической недостаточности путем обеспечения должного уровня всасывания жирных кислот, а также кальция, что подтверждается исследованиями [15, 17, 18]. В этой связи также важно наличие в смеси легкоусвояемого белкового компонента, например козьего молока, белок которого отличается от коровьего низким содержанием альфа-s1-казеина и высоким содержа-

ние бета-казеина. Альфа s1 казеин определяет уровень коагуляции белка, поэтому белок козьего молока образует мягкий, легко перевариваемый сгусток в желудке, подобный сгустку белка грудного молока [19]. Например, смесь на основе козьего молока Kabrita® Gold (произведено в Голландии), состав которой дополнен DigestX® – липидным комплексом с высоким содержанием в нем пальмитиновой кислоты в β -позиции (42%) в молекуле глицерола, аналогична грудному молоку. Другие компоненты смеси Kabrita® Gold: пребиотики GOS и FOS, бифидобактерии BB-12, нуклеотиды – особенно важны на переходном этапе от грудного вскармливания к искусственному, так как способствуют правильному пищеварению, формированию иммунной системы и развитию защитных функций организма [20, 21].

Оценка влияния процентного содержания пальмитиновой кислоты в sn-2-позиции в смеси на вышеперечисленные параметры была проведена в ряде клинических исследований, и доказана эффективность потребления смеси с большим содержанием β -пальмитата.

Так, A. Lopez-Lopez и соавт. обследовали три группы детей первых двух месяцев жизни, получавших разные диеты в течение 2 месяцев: первая группа – грудное вскармливание, вторая и третья группы находились на искусственном вскармливании смесями с разным содержанием пальмитиновой кислоты в sn-2 позиции (19 и 44,5% соответственно) [6]. В полученных результатах указывается на статистически значимые различия по содержанию общего количества жирных кислот, а также ДЦ НЖК и кальция в кале в группе детей, получавших смесь с 44,5%-ным содержанием пальмитиновой кислоты в sn-2-позиции, в сравнении с детьми второй группы [7].

K. Kennedy et al. в 12-недельном исследовании у детей с периода новорожденности также отметили меньшее содержание в кале кальциевых солей жирных кислот, а также более мягкий стул у детей, получавших смесь с 50%-ным содержанием пальмитиновой кислоты в sn-2-позиции, в сравнении с детьми, получающими классическую смесь (отличия статистически значимые), причем частота и объем стула были сравнимы во всех группах обследованных [16].

Таким образом, по результатам исследований включение в состав жирового компонента смесей пальмитиновой кислоты в sn-2-позиции уменьшает экскрецию жирных кислот с калом, что способствует улучшению усвоения жира; уменьшает содержание кальциевых солей жирных кислот в кале, формируя мягкий стул; облегчает пищеварение.

ВЛИЯНИЕ β -ПАЛЬМИТАТА НА МЕТАБОЛИЗМ КАЛЬЦИЯ И МИНЕРАЛИЗАЦИЮ КОСТНОЙ ТКАНИ

Кальций является важным минералом, особенно во время интенсивного роста и формирования скелета. В образцах стула младенцев, вскармливаемых смесью с повышенным содержанием β -пальмитата, определяемое общее количество кальция и жирных кислот сопоставимо с детьми на грудном вскармливании. У детей, получающих смесь, содержащую небольшое количество β -пальми-

тата, эти показатели ниже. Совершенно очевидно, что смесь, дополненная β -пальмитатом аналогично грудному молоку, положительно влияет на метаболизм кальция за счет увеличения его всасывания и минерализацию растущего скелета [7]. На животной модели показано: смесь, насыщенная β -пальмитатом, способствует усвоению кальция за счет увеличения его растворимости в кишечнике [22]. Существует значительная прямая связь между количеством β -пальмитата в смеси и степенью всасывания кальция, а также уменьшением содержания кальциевых мыл жирных кислот в кале и повышением поглощения жирных кислот [23].

Так, на 12-й неделе исследования методом денситометрии было проведено измерение массы костной ткани у 100 младенцев 3 групп, получавших грудное вскармливание, стандартную смесь и смесь с 50%-ным содержанием β -пальмитата соответственно. Статистически значимых различий между группами получено не было. Однако масса костной ткани у детей на грудном вскармливании и детей, получавших смесь с β -пальмитатом, была сопоставимой и большей в сравнении с детьми, получавшими классическую смесь [16]. В недавнем двойном слепом контролируемом исследовании проанализировано влияние смесей с различным содержанием β -пальмитата на антропометрические параметры и костную массу в группе доношенных младенцев. Прочность костной ткани оценивали ультразвуковым методом. Количественное измерение скорости прохождения ультразвука через кость является важным инструментом для диагностики и последующей оценке прочности костной ткани у детей. Результаты исследования показали, что у детей на грудном вскармливании и искусственном вскармливании с высоким содержанием β -пальмитата получена значительно большая скорость прохождения ультразвукового сигнала по сравнению с младенцами, которые вскармливаются стандартной смесью с низким содержанием β -пальмитата [24]. Тем не менее необходимы дальнейшие долгосрочные исследования для подтверждения этого эффекта.

ВЛИЯНИЕ β -ПАЛЬМИТАТА НА КИШЕЧНУЮ МИКРОБИОТУ

Кишечная микробиота является важным «органом» с множеством функций не только на уровне кишечника, но и всего организма. Среди таких функций: модуляция воспалительного и иммунного ответа, профилактика колонизации инвазивных патогенов, синтез витаминов, короткоцепочечных жирных кислот, участие в процессе переваривания некоторых питательных веществ, а также регулирование созревания и пролиферации эпителиоцитов кишечника [23]. После рождения ребенок имеет стерильный кишечный тракт, который постепенно колонизируется микроорганизмами. Характер кишечного микробиома может иметь важные последствия в отношении предотвращения формирования некоторых патологических заболеваний, как желудочно-кишечных, так и внекишечных, например аллергических, нервно-психических и воспалительных заболеваний кишечника [25–27]. Важным фактором регулирования создания кишечного микробиома является питание ребенка. С этой точки зрения, бесспорно, грудное молоко является регулятором физиологического кишечного микробиома, поскольку содержит наряду с пребиотическими факторами, в частности галактоолигосахаридами, бифидобактерии. Кроме того, как указывалось выше, 60–86% пальмитиновой кислоты в грудном молоке находится в β -положении.

Интересен тот факт, что у детей, вскармливаемых смесью с высоким содержанием β -пальмитата, была значительно выше концентрация бифидо- и лактобактерий в фекалиях, чем у детей, получающих стандартную формулу. Так, в исследовании Yaron S et al. оценивалось влияние процентного содержания β -пальмитиновой кислоты в смеси на состав кишечной микрофлоры у 22 младенцев в течение 6 недель. Из них 14 человек получали смесь с 44% β -пальмитата, а 8 человек смесь с 14%. Через 6 недель в образцах стула выявлено достоверно большее количество лакто- и бифидобактерий в группе детей, получающих смесь с высоким содержанием β -пальмитата [28].

Kabrita® GOLD

Смеси на основе натурального козьего молока

Kabrita® GOLD = **преимущества козьего молока** + **современные ингредиенты** для роста, развития и защиты малыша

- Дети на искусственном вскармливании легче усваивают смеси на основе козьего молока*
- **DIGESTX** для комфортного пищеварения, снижения риска запоров и лучшего усвоения кальция
- Пребиотики ГОС и ФОС, пробиотики (живые бифидобактерии Bifidobacterium BB-12®), омега-кислоты DHA и ARA, 5 нуклеотидов, витамины и минералы

Произведено в Голландии

8 800 100 55 12
www.kabrita.ru

ПРЕБИОТИКИ
БИФИДО-БАКТЕРИИ
ПРОБИОТИКИ

100%
не содержит коровье молоко

DHA + ARA

+ DIGESTX®

*Дети на искусственном вскармливании легче усваивают смеси на основе козьего молока, т.к. его белки по своему размеру значительно меньше белков коровьего молока. (Morgan at al, Handbook of milk of non-bovine mammals, Blackwell Publishing, 2006). Грудное молоко - лучшее питание для младенца. Рекомендуется консультация с медицинским работником перед введением прикорма. Адаптированная молочная смесь Kabrita® 1 GOLD на основе козьего молока, от 0 до 6 месяцев, 800 г.; Последующая адаптированная молочная смесь Kabrita® 2 GOLD на основе козьего молока, с 6 месяцев, 800 г.; Сухой молочный напиток Kabrita® 3 GOLD на основе козьего молока, с 12 месяцев, 800г. Для медицинских сотрудников.

В другом двойном слепом исследовании с участием 300 здоровых доношенных детей также показано, что применение смеси с высоким содержанием β -пальмитата способствует повышению уровня бифидобактерий, а также уменьшению кальциевых мыл в кале и смягчению каловых масс. Авторы отмечают, что характеристики стула сопоставимы с детьми, получающими грудное молоко [18]. Эти исследования также показали иммуномодулирующий эффект β -пальмитата через положительное влияние на кишечный микробиом.

В ряде других исследований сообщается о возможном пребиотическом эффекте формулы с β -пальмитатом [29–31]. Предполагается, что рост и развитие представителей нормальной микробиоты могут быть связаны либо с непосредственным влиянием β -пальмитата, либо быть результатом уменьшения образования кальциевых мыл пальмитиновой кислоты в кишечнике [28]. Однако данных о влиянии β -пальмитата на микрофлору кишечника в настоящее время недостаточно, поэтому необходимо проведение дальнейших исследований.

ВЛИЯНИЕ β -ПАЛЬМИТАТА НА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В КИШЕЧНИКЕ

Интересные результаты показаны экспериментальными исследованиями на мышинной модели. Изучался возможный защитный эффект β -пальмитата на развитие воспаления в кишечнике. Лабораторные мыши имели дефицит муцина-2, который представляет собой важный физиологический защитный барьер слизистой оболочки кишечника. У группы мышей, вскармливаемых формулами с высоким содержанием β -пальмитата, диагностировали меньше эрозий, а также других воспалительных изменений в кишечнике в сравнении с группой мышей, которых кормили смесями, содержащими растительные масла с низкими значениями β -пальмитата. Предположительным объяснением такого влияния может быть активация экспрессии антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы) и стимуляция Т-регуляторных лимфоцитов, которые способствуют увеличению экспрессии транскрипционного фактора Foxp3, а также генов PPAR- γ и цитокина TGF- β , регулирующих гомеостаз в слизистой оболочке кишечника, предупреждая развитие воспалительной реакции [32]. Требуется проведение дальнейших исследований по изучению противовоспалительного потенциала β -пальмитата у людей.

ВЛИЯНИЕ β -ПАЛЬМИТАТА НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ПЛАЧА И СОН

В рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном F. Savino et al., применение смеси на основе частично гидролизованного сывороточного белка, обогащенной олигосахаридами и измененным жировым компонентом – дополнением β -пальмитиновой кислотой, способствовало уменьшению эпизодов плача у детей с коликами по сравнению с группой детей, получавших стандартную формулу и симетикон. Объяснить полученный клинический

эффект сложно одним из перечисленных компонентов смеси [33]. Однако в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании I. Litmanovitz et al. значительное уменьшение продолжительности плача наблюдалось в группе детей, вскармливаемых смесью с высоким содержанием β -пальмитата, по сравнению с младенцами, которые получали формулу с низким уровнем β -пальмитата. Исследователи не получили различий по данному симптому между детьми, получающими грудное вскармливание и искусственное смесями с высоким содержанием β -пальмитата [34]. В другом исследовании у детей, употребляющих смесь с высоким содержанием β -пальмитата, наблюдалось сокращение времени плача, особенно в послеполуденные, вечерние и ночные часы. Полученный эффект связан, скорее всего, со свойством β -пальмитата к размягчению стула и, таким образом, уменьшению желудочно-кишечного дискомфорта у ребенка.

Так как плач является инстинктивной реакцией, которая регулируется теми же основными нейрохимическими механизмами, что и процесс кормления, исследователи пытаются понять возможное влияние β -пальмитата на циркадные биоритмы ребенка и систему нейроэндокринных медиаторов и регуляторов [23]. Из структурированных триглицеридов, в составе которых в sn-1- и 3-положениях – олеиновая кислота и в sn-2-положении – пальмитиновая кислота, указанные кислоты высвобождаются липазами, как было неоднократно указано выше, затем поглощаются кишечными энтероцитами, далее происходят химические реакции, среди которых реакция ацилирования. Известно, что несколько ацилированных молекул, таких как ацилэтаноламины и ацилглицины, включая пальмитоил и олеоилэтаноламид (продукты превращения пальмитиновой и олеиновой кислот), являются мощными сигнальными молекулами эндоканнабиноидной системы, которые способствуют регуляции соответствующих физиологических процессов, таких как сон и болевая чувствительность, считаются вовлеченными в циркадный ритм [35]. Примечательно, что эндогенная опиоидная система также участвует в спонтанном крике [36]. Интересно, что регулирование плача совпадает с развитием циркадного ритма. Изменения в развитии циркадного ритма или нейроэндокринных механизмах могут происходить при различных диетических вариациях, что способствует изменению характеристик плача. Меньшая продолжительность плача в конце дня среди младенцев, получавших формулу с β -пальмитатом, связана с нейрохимическим механизмом, сопряженным с развитием циркадного ритма и лимбическим торможением спонтанного плача, регулируемым стволом мозга. Мелатонин и этаноламиды жирных кислот, включая олеоилэтаноламид, являются возможными мишенями для рассмотрения в качестве медиаторов, потенцирующих эффекты жирных кислот. Интересно, что Banni et al. на модели крысы показали, что диета, богатая β -пальмитатом, приводила к повышению эффективности и улучшению биосинтеза эндоканнабиноидов, и предположили, что структурированные триглицериды могут влиять на множественные физиологические регуляторные процессы у младенцев [37].

В любом случае, какое бы объяснение этот феномен ни имел, важным в этой связи является уменьшение продолжительности плача, которое не только облегчает страдания ребенка, но и способствует нормализации психологического климата в семье. Исследования в этом направлении продолжаются.

ВЫВОДЫ

Таким образом, по результатам исследований включение в состав жирового компонента смесей пальмитиновой кислоты в β -положении:

- уменьшает экскрецию жирных кислот с калом, что способствует улучшению усвоения жира;
- уменьшает экскрецию кальция с калом, что ведет к улучшению усвоения кальция;
- уменьшает содержание кальциевых солей жирных кислот в кале, формируя мягкий стул;

■ повышает концентрацию бифидо- и лактобактерий в кале;

■ облегчает пищеварение;

■ уменьшает продолжительность плача.

При выборе смеси для питания детей первого года жизни, получающих смешанное или искусственное вскармливание, важно учитывать не только количественный состав нутриентов, и в частности жирового компонента, но и их качественный состав. Проведенные исследования показывают целесообразность модификации жирового компонента смесей для питания детей первого года жизни: обогащение длинноцепочечными ПНЖК – ДГК и АК, включение в состав смеси пальмитиновой кислоты в β -позиции, как в смеси на основе козьего молока Kabrita® Gold, в составе которой липидный комплекс DigestX® с содержанием β -пальмитата 42%, сопоставимым с грудным молоком. Эффективность и безопасность DigestX® подтверждена клинически.



ЛИТЕРАТУРА

- Koletzko B, Agostini C, Bergmann R, Ritzenthaler K, Shamir R. Physiological aspects of human milk lipids and implications for infant feeding: a workshop report. *Acta Paediatr*, 2011, 100: 1405–15.
- Haenlein GFH. Goat milk in human nutrition. *Small Rumin Res*, 2004, 51: 155–163.
- Детское питание: Руководство для врачей. Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. М.: ООО «МИА», 2009. 952 с.
- Jensen C, Buist NR and Wilson T. Absorption of individual fatty acids from long chain or medium chain triglycerides in very small infants. *Am J Clin Nutr*, 1986, 43(5): 745–51.
- Small, D.M., The effects of glyceride structure on absorption and metabolism. *Annu Rev Nutr*, 1991, 11: 413–34.
- Innis SM, Dyer R, Nelson CM. Evidence that palmitic acid is absorbed as sn-2 monoacylglycerol from human milk by breast-fed infants. *Lipids*, 1994, 29: 541–5.
- Lopez-Lopez A, Castellote-Bargallo AI, Campoy-Folgoso C, Rivero-Urgel M, Tormo-Carnice R, Infante-Pina D, Lopez-Sabater MC. The influence of dietary palmitic acid triglyceride position on the fatty acid, calcium and magnesium contents of at term newborn faeces. *Early Hum Dev*, 2001, 65(Suppl): 83–94.
- Straarup EM, Lauritzen L, Faerk J, Hoy CE, Michaelsen KF. The stereospecific triacylglycerol structure and fatty acid profiles of human milk and infant formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006, 42: 293–9.
- Innis SM, Nelson CM. Dietary triacylglycerols rich in sn-2 palmitate alter post-prandial lipoprotein and unesterified fatty acids in term infants. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2013, 89: 145–51.
- Nelson CM, Innis SM. Plasma lipoprotein fatty acids are altered by the positional distribution of fatty acids in infant formula triacylglycerols and human milk. *Am J Clin Nutr*, 1999, 70: 62–9.
- Berry SE. Triacylglycerol structure and interestification of palmitic and stearic acid-rich fats: an overview and implications for cardiovascular disease. *Nutr Res Rev*, 2009, 22: 3–17.
- Birch EE et al. A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2000, 42: 174–181.
- Agostoni C et al. Neurodevelopmental quotient of healthy term infants at 4 months and feeding practice: the role of long-chain polyunsaturated fatty acids. *Pediatr Res*, 1995, 38: 262–266.
- Hoffman DR et al. Toward optimizing vision and cognition in term infants by dietary docosahexaenoic and arachidonic acid supplementation: A review of randomized controlled trials. *Prostaglandins, Leukotrienes and essential fatty acids*, 2009, 81: 151–158.
- Carnielli VP, Luijckendijk IHT, van Goudoever JB, Sulkers EJ, Boerla AA, Degenhart HJ, Sauer PJ. Structural position and amount of palmitic acid in formulas: effects on fat, fatty acid, and mineral balance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1996, 23: 554–60.
- Kennedy K, Fewtrell MS, Morley R, Abbott R, Quinlan PT, Wells JCK, Bindels JG. Double-blind, randomized trial of a synthetic triacylglycerol in formula-fed term infants: effects on stool biochemistry, stool characteristics, and bone mineralization. *Am J Clin Nutr*, 1997, 70: 920–7.
- Nowacki J, Lee HC, Lien R, Cheng SW, Li ST, Yao M, Northington R, Jan I, Mutungi G. Stool fatty acid soaps, stool consistency and gastrointestinal tolerance in term infants fed infant formulas containing high sn-2 palmitate with or without oligofructose: a double-blind, randomized clinical trial. *Nutr J*, 2014, 13: 105.
- Yao M, Lien EL, Capeding MR, Fitzgerald M, Ramanujam K, Yuhas R, Northington R, Lebun-facil J, Wang L, DeRusso PA. Effects of term infant formulas containing high sn-2 palmitate with and without oligofructose on stool composition, stool characteristics, and bifidogenicity: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 59: 440–8.
- Juarez M, Ramos M. Physico-chemical characteristics of goat milk as distinct from those of cows milk. *Int. Dairy Fed Buffl*, 1986, 202: 54–67.
- Bruzzese E et al. Early administration of Gos/Fos prevents intestinal and respiratory infections in infants. *J of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 2006, 42: E95.
- AFSSA. Rapport du groupe de travail «Alimentation infantile et modification de la flore intestinale». Juin 2003.
- Lee YS, Kang EY, Park MN, Choi YY, Jeon JW, Yun SS. Effect of sn-2 palmitic acid-fortified vegetable oil and fructooligosaccharide on calcium metabolism in growing rats fed casein based diet. *Nutr Res Pract*, 2008, 2: 3–7.
- Bar-Yoseph F, Lifshitz Z, Cohen T. Review of sn-2 palmitate oil implications for infant health. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2013, 4: 139–43.
- Litmanovitz I, Davidson K, Eliakim A, Regev RH, Dolfen T, Arnon S, Bar-Yoseph F, Goren F, Goren A, Lifshitz Y, Nemet D. High-beta-palmitate formula and bone strength in term infants: a randomized, double-blind, controlled trial. *Calcif Tissue Int*, 2013, 92: 35–41.
- Biedermann L, Rogler G. Environmental factors and their impact on the intestinal microbiota: a role for human disease? *Dig Dis*, 2009, 30(Suppl 3): 20–7.
- Deveraj S, Hemarajata P, Versalovic J. The human gut microbiome and body metabolism: implications for obesity and diabetes. *Clin Chem*, 2013, 59: 617–28.
- Douglas-Escobar M, Elliott E, Neu J. Effect of intestinal microbiota on the developing brain. *JAMA Pediatr*, 2013, 167: 374–9.
- Yaron S, Shachar D, Abamas L, Riskin A, Bader D, Litmanovitz I, Bar-Yoseph F, Cohen T, Levi L, Lifshitz Y, Shamir R, Shaoul. Effect of high β -palmitate content in infant formula on the intestinal microbiota of term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 56: 376–81.
- Euler AR, Mitchell DK, Kline R, et al. Prebiotic effect of fructo-oligosaccharide supplemented term infant formula at two concentrations compared with unsupplemented formula and human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005, 40:157–164. [PubMed]
- Kapiki A, Costalos C, Oikonomidou C, et al. The effect of a fructo-oligosaccharide supplemented formula on gut flora of preterm infants. *Early Hum Dev*, 2007, 83: 335–339.
- Waligora-Dupriet AJ, Campeotto F, Nicolis I, et al. Effect of oligofructose supplementation on gut microflora and well-being in young children attending a day care centre. *Int J Food Microbiol*, 2007, 113: 108–113.
- Lu P, Bar-Yoseph F, Levi L, Lifshitz Y, Witte-Bouma J, de Bruijn ACJM, Korteland-van Male AM, van Goudoever JB, Renes IB. High beta-palmitate fat controls the intestinal inflammatory response and limits intestinal damage in mucin Muc2 deficient mice. *PLoS One*, 2013, 8: e65878.
- Savino F, Palumeri E, Castagno E, Cresi F, Dalmoso P, Cacallo F, Oggero R. Reduction of crying episodes owing to infantile colic: a randomized controlled study on the efficacy of a new infant formula. *Eur J Clin Nutr*, 2006, 60: 1304–10.
- Litmanovitz I, Bar-Yoseph F, Lifshitz Y, Davidson K, Eliakim A, Regev RH, Nemet D. Reduced crying in term infants fed high beta-palmitate formula: a double-blind randomized clinical trial. *BMC Pediatr*, 2014, 14: 152.
- Vaughn LK, Denning G, Stuhr KL, de Wit H, Hill MN, Hillard CJ. Endocannabinoid signalling: has it got rhythm? *Br J Pharmacol*, 2010, 160(3): 530–543.
- Newman JD. Neural circuits underlying crying and cry responding in mammals. *Behav. Brain Res.*, 2007, 182(2): 155–165.
- Banni S, Carta G, Murru E et al. In: Proceedings of ISSFAL, Vancouver, Canada, 2012. In: Proceedings of ISSFAL, Vancouver, Canada, 2012.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ

ОЦЕНКИ УРОВНЯ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ШКОЛЬНИКОВ МЕГАПОЛИСА

С целью изучения физического развития детей в Санкт-Петербурге обследовано 6 449 школьников в возрасте от 6 до 18 лет, проживающих в различных районах города. Для оценки уровня ростовых процессов использовали интернациональные нормативные Z-score шкалы для длины тела (WHO Growth Reference 2007).

У большинства (65,4%) обследованных детей и подростков выявлено среднее физическое развитие. Школьников, у которых длина тела превышала средние значения, было больше (26,1%), чем учащихся с ростом ниже среднего (8,5%; $p < 0,001$). Высокие показатели длины тела у мальчиков встречались чаще (7%), чем у девочек (4,5%; $p = 0,001$). Частота низкорослости у девочек выше (1,2%), чем у мальчиков (0,7%; $p = 0,03$). Повозрастной анализ показал, что средние показатели длины тела в возрасте до 12 лет чаще отмечаются у мальчиков, в старшем возрасте – у девочек. Самые низкие показатели среднего уровня физического развития – у мальчиков в возрасте пубертатного скачка роста (12–15 лет). У девочек самый высокий показатель детей со средним уровнем физического развития – у старшеклассниц (16–18 лет) по достижении дефинитивных размеров тела. Во всех группах отмечается смещение распределения вариантов, отличающихся от среднего уровня физического развития, в сторону более высоких показателей длины тела. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости углубленного анализа факторов, вызывающих отклонения в физическом развитии, с последующей разработкой и проведением профилактических мероприятий.

Ключевые слова: дети, оценка роста, физическое развитие, школьники.

V.L. GRITSINSKAYA, MD, Prof., I. L. NIKITINA, MD, Prof.

Almazov Federal North-West Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg

MODERN ASPECTS OF EVALUATION OF PHYSICAL DEVELOPMENT OF SCHOOLCHILDREN IN THE MEGAPOLIS

6 449 schoolchildren aged 6 to 18 years living in various parts of Saint-Petersburg were examined with the purpose to study the physical development of children. To assess the level of growth processes international normative Z-score scales for the length of the body (WHO Growth Reference 2007) were used.

The majority (65.4%) of the surveyed children and adolescents revealed the average physical development. The number of schoolchildren whose length of body exceeds the average value was higher (26.1 per cent) than the number of schoolchildren with below-average growth (8.5 percent; $p < 0.001$). High rates of body length in boys were more common (7%) than among girls (4.5%; $p = 0.001$). Frequency of short stature in girls was higher (1.2%) than in boys (0.7 percent; $p = 0.03$). Age-specific analysis showed that the average body length at the age of 12 was more common in boys, at an older age in girls. The lowest average level of physical development in boys is at the age of pubertal growth leap (12–15). In girls the highest rate of the number of teenagers with the average level of physical development is among high school girls (16–18) on achievement of the definitive body size. In all groups a shift in the distribution of the variants differing from the average level of physical development in the direction of the higher body length is observed. The obtained results indicate the need for the in-depth analysis of the factors that cause deviations in physical development with subsequent development and implementation of preventive measures.

Keywords: teenagers, evaluation of growth, physical development, schoolchildren.

ВВЕДЕНИЕ

Общепризнанно, что уровень физического развития детей является индикатором здоровья не только подрастающего поколения, но и населения страны в целом. Соматометрический скрининг регламентирован как обязательный этап комплексной оценки физического развития, цель которого – выявление детей с отклонениями в росте и развитии [1]. На фоне негативных тенденций роста и развития детского населения в России важной задачей профилактической медицины является мониторинг ведущих маркеров физического развития [2–5]. Для успешной реализации мониторинга физического развития детей первостепенное значение имеет наличие комплекса нормативных показателей [6]. До настоящего времени не завершена дискуссия о предпочтении использования при оценке ростовых процессов у детей

международных, межрегиональных или региональных соматометрических нормативов. Однако с учетом интеграции нашей страны в мировое сообщество необходимо выстраивать методологию характеристики процессов роста детской популяции с учетом международного опыта и рекомендаций ВОЗ. Экспертами ВОЗ разработаны интернациональные возрастнo-половые нормативы [7], которые мы использовали в нашем исследовании.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Методом случайной выборки в различных районах г. Санкт-Петербурга проведено обследование 6 449 детей и подростков (3 343 мальчика и 3 106 девочек) в возрасте от 6 до 18 лет. Все участники исследования были поделены на возрастные группы. В первую группу вошли дети в возрасте 6–7 лет – воспитанники подготовительной

группы дошкольных образовательных учреждений (ДОУ) и первоклассники средних учебных заведений (483 мальчика и 463 девочки; всего – 946 детей). Вторую группу составили 2 092 ученика начальной школы в возрасте от 8 до 11 лет (1 093 мальчика и 999 девочек). В третью группу вошли 2 925 учеников 5–9 классов в возрасте от 12 до 15 лет (1 538 мальчиков и 1 387 девочек). Учащиеся старших классов в возрасте от 16 до 18 лет составили четвертую группу (229 юношей и 257 девушек; всего – 486 человек). На участие детей и подростков в исследовании было получено информированное согласие законных представителей ребенка, а для подростков старше 15 лет – и их личное согласие. Обследование школьников проводилось в начале учебного года, дошкольников – перед выпуском из ДОУ.

Соматометрический скрининг регламентирован как обязательный этап комплексной оценки физического развития, цель которого – выявление детей с отклонениями в росте и развитии

Целью исследования являлась оценка уровня физического развития (ФР) школьников посредством сравнительного анализа показателей длины тела (ДТ) детей с нормативами ВОЗ – WHO Growth Reference 2007 [7]. В зависимости от числа стандартных отклонений (SD), отличающих значение ДТ детей от медианы (Me) возрастного-половой шкалы, выделены следующие варианты ФР: «среднее» (СФР; $\pm 1SD$); «выше среднего» (ВСФР; от $+1SD$ до $+2SD$); «высокое» (ВФР; от $+2SD$ до $+3SD$); «очень высокое» (ОВФР; более $+3SD$); «ниже среднего» (НСФР; от $-1SD$ до $-2SD$); «низкое» (НФР; от $-2SD$ до $-3SD$); «очень низкое» (ОНФР; менее $-3SD$).

Статистическая обработка материала исследования выполнена методами вариационной статистики с помощью прикладных программ STATISTICA v.10.0© STATSOFT, USA. Результаты исследования представлены в виде $P[ДИ]\%$, где P – процентная доля, ДИ – 95% доверительный интервал для доли. Анализ статистической значимости различий показателей проведен с помощью критерия χ^2 Пирсона (с поправкой Йейтса). Различия результатов считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У большинства обследованных детей и подростков выявлено СФР – 65,4 [64,8–66,0]%. Школьников, у которых ДТ превышала средние значения, было больше, чем учащихся с ростом ниже среднего. С физическим развитием «выше среднего» было 20,3[19,8–20,8]% школьников, с «высоким» – 5,1[4,8–5,4]% и «очень высоким» – 0,7[0,6–0,8]% учащихся. У 7,5[7,2–7,8]% участников исследования физическое развитие определялось как «ниже среднего» и у 0,9[0,8–1,0]% – как «низкое».

У девочек СФР отмечалось чаще (66,5[65,7–67,3]%), чем у мальчиков (64,4[63,6–65,2]%; $p = 0,07$). Одинаково

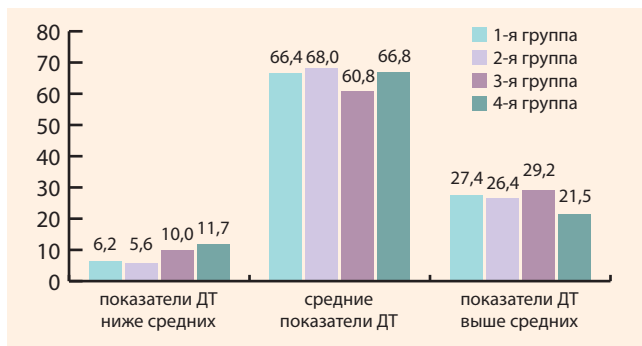
часто регистрировалось ВСФР у мальчиков (20,5[19,8–21,2]%) и у девочек (20,1[19,4–20,8]%). Однако у мальчиков распространенность ВФР (5,9[5,7–6,1]%) и ОВФР (1,1[0,9–1,3]%) выше, чем у девочек (4,2[4,1–4,3]%; $p = 0,001$) и 0,3[0,2–0,4]%; $p < 0,001$) соответственно). Частота вариантов НСФР у мальчиков (7,4[7,0–7,8]%) и девочек (7,6[7,1–8,1]%) была одинаковой; но НФР выявлялось у девочек чаще (1,2[1,0–1,4]%), чем у мальчиков (0,7[0,6–0,8]%; $p = 0,03$). У двух девочек ДТ была ниже $-3SD$, что оценивалось как «очень низкий» уровень ФР; среди мальчиков таких детей не было.

Мы проанализировали структуру уровня ФР у детей разных возрастных групп. Данные обследования мальчиков приведены в таблице 1. Число мальчиков со СФР меньше всего было в 3-й группе, причем разница с показателями 1-й и 2-й групп имеет статистически значимую разницу. Число мальчиков с НСФР в старших возрастных группах выше, чем среди учащихся начальных классов. С низкорослостью мальчиков в 1, 2 и 4-й группах было менее 1% от числа обследованных, однако в 3-й группе у мальчиков в возрасте пубертатного скачка роста число подростков с низкорослостью значительно больше. У старшеклассников 4-й группы число юношей с ДТ, превышающей средние значения, меньше, чем у учащихся младших классов, причем разница показателей в большинстве случаев имеет статистическую значимость. Число мальчиков с ВСФР в первых трех группах практически одинаково и выше, чем в 4-й группе старшеклассников. Частота высокорослости увеличивается с возрастом (от 1-й к 3-й группе), но разница показателей статистически не значима. Число подростков с высокорослостью в 4-й группе ниже, чем у школьников первых трех возрастных групп; разница показателей подтверждена статистически.

Таблица 1. Характеристика уровня физического развития мальчиков $P[ДИ]\%$

физическое развитие	возрастная группа				p
	1	2	3	4	
	n = 483	n = 1 093	n = 1538	n = 229	
НФР	0,4 [0,1–0,7]	0,2 [0,1–0,3]	1,2 [0,9–1,5]	0,4 [0–0,8]	$P_{2-3} = 0,004$
НСФР	5,8 [4,7–6,9]	5,4 [4,7–6,1]	8,8 [8,1–9,5]	11,3 [9,3–13,3]	$P_{1-3} = 0,03$ $P_{1-4} = 0,009$ $P_{2-3} = 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$
СФР	66,4 [64,3–68,5]	68,0 [66,6–69,4]	60,8 [59,6–62,0]	66,8 [63,7–69,9]	$P_{1-3} = 0,03$ $P_{2-3} < 0,001$
ВСФР	21,9 [20,0–23,8]	20,0 [18,8–21,2]	20,7 [19,7–21,7]	18,3 [15,8–20,8]	$P_{3-4} = 0,03$
ВФР	4,8 [3,8–5,8]	5,8 [5,1–6,5]	6,9 [6,3–7,5]	3,2 [2,1–4,3]	$P_{1-4} = 0,004$ $P_{2-4} = 0,001$ $P_{3-4} = 0,007$
ОВФР	0,7 [0,3–1,1]	0,6 [0,4–0,8]	1,6 [1,3–1,9]	0	$P_{2-3} = 0,02$

Рисунок 1. Распределение мальчиков в зависимости от показателей длины тела (%)



Среди обследованных школьников было 35 мальчиков с ОВФР, причем большинство их было среди учащихся 5–9 классов.

Для графической иллюстрации результатов обследования школьников (рис. 1) мы сочли возможным объединить в одну группу всех мальчиков с показателями длины тела ниже средних значений и в другую – с показателями, превышающими средние значения для данной возрастной группы. Во всех группах отмечается преобладание числа мальчиков с ДТ выше средних значений над числом школьников со сниженными показателями ДТ.

В зависимости от числа стандартных отклонений (SD), отличающих значение ДТ детей от медианы (Me) возрастнo-половой шкалы, выделены следующие варианты ФР: «среднее» (СФР; $\pm 1SD$); «выше среднего» (ВСФР; от $+1SD$ до $+2SD$); «высокое» (ВФР; от $+2SD$ до $+3SD$); «очень высокое» (ОВФР; более $+3SD$); «ниже среднего» (НСФР; от $-1SD$ до $-2SD$); «низкое» (НФР; от $-2SD$ до $-3SD$); «очень низкое» (ОНФР; менее $-3SD$)

Данные обследования девочек представлены в таблице 2. Число девочек со СФР у школьниц 4-й группы выше, чем у учениц младших классов, причем разница с показателями 1-й и 2-й групп имеет статистическую значимость. Частота встречаемости НСФР у девочек младших классов выше, чем у старшеклассниц. Число девочек с низкорослостью выше среди учениц 2–9 классов, чем у первоклассниц и старшеклассниц, но разница показателей не имеет статистической значимости. Также не выявлено значимой разницы показателей распространенности ВСФР у девочек во всех возрастных группах. Девочек с высокорослостью в 4-й группе существенно меньше, чем в младших возрастных группах. Девочек с ОВФР меньше всего в 3-й группе, причем по сравнению с первоклассницами разница показателей статистически значима. На диаграмме, представленной на рисунке 2, во всех группах отмечается преобладание числа девочек с ДТ выше средних значений над числом школьниц со сниженными показателями ДТ.

Сравнительный анализ по гендерному признаку (рис. 3) показал, что в 1-й и 2-й возрастных группах мальчиков со СФР больше, чем девочек, а в 3-й и 4-й группах наоборот больше девочек со средними значениями ДТ, причем в 3-й группе разница показателей статистически значима ($p < 0,001$). В группе первоклассников по структуре вариантов ФР статистически значимости разницы показателей у мальчиков и девочек нет. Среди учащихся начальных классов (2-я группа) девочек с НСФР ($p = 0,001$) и НФР ($p < 0,001$) было больше, чем мальчиков; по другим вариантам ФР статистической разницы показателей не выявлено. В старших возрастных группах выявлена иная зависимость: мальчиков с НСФР больше, чем девочек в 3-й ($p = 0,05$) и 4-й ($p = 0,03$) группе. Мальчиков и девочек с низкорослостью в 3-й группе было поровну, а в 4-й группе преобладали девушки, но разница показателей не имеет статистической значимости. По варианту ФР «выше среднего» у учеников 5–11

Рисунок 2. Распределение девочек в зависимости от показателей длины тела (%)

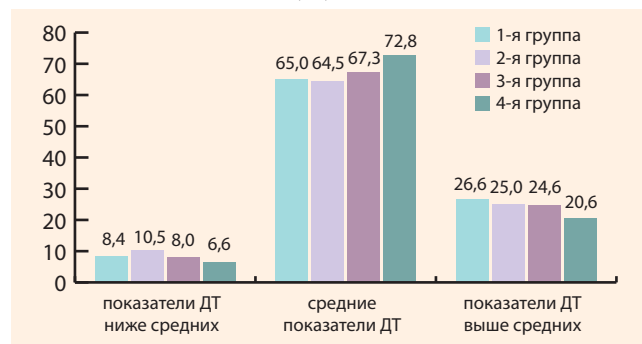


Таблица 2. Характеристика уровня физического развития девочек Р[ДИ]%

физическое развитие	возрастная группа				p
	1 n = 463	2 n = 999	3 n = 1387	4 n = 257	
ОНФР	0	0	0,1 [0–0,2]	0	
НФР	0,9 [0,5–1,3]	1,5 [1,1–1,9]	1,2 [0,9–1,5]	0,8 [0,3–1,3]	
НСФР	7,5 [6,3–8,7]	9,0 [8,1–9,9]	6,8 [6,1–7,5]	5,8 [4,3–7,3]	$P_{2-3} = 0,05$
СФР	65,0 [62,8–67,2]	64,5 [63,0–66,0]	67,3 [66,0–68,6]	72,8 [70,0–75,6]	$P_{1-4} = 0,03$ $P_{2-4} = 0,01$
ВСФР	20,7 [18,8–22,6]	19,8 [18,6–21,0]	20,3 [19,2–21,4]	19,4 [16,9–21,9]	
ВФР	5,2 [4,2–6,2]	4,9 [4,2–5,6]	4,2 [3,7–4,7]	0,8 [0,3–1,3]	$P_{1-4} = 0,002$ $P_{2-4} = 0,003$
ОВФР	0,7 [0,3–1,1]	0,3 [0,1–0,5]	0,1 [0–0,2]	0,4 [0–0,8]	$P_{1-3} = 0,02$

классов разницы между девочками и мальчиками не выявлено. Мальчиков с высокорослостью больше, чем девочек и в 3-й ($p < 0,001$), и в 4-й ($p = 0,06$) группе. Также мальчиков с ОВФР больше, чем девочек ($p < 0,001$), но только в 3-й группе.

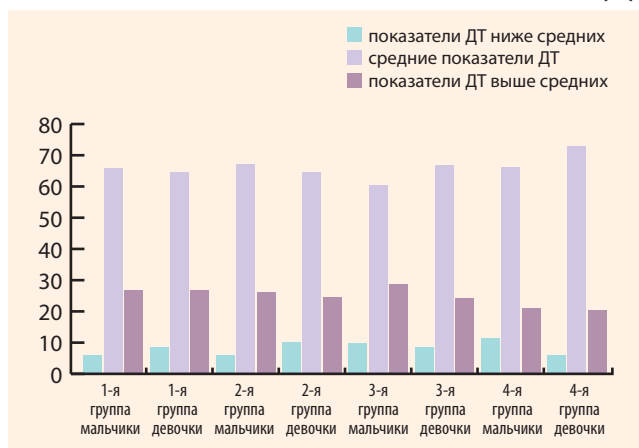
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Опубликованные результаты проведенных исследований физического развития детского населения России свидетельствуют о неоднородности ростовых процессов школьников в разных регионах страны. Ряд авторов указывает на увеличение удельного веса учащихся, преимущественно девочек, имеющих низкие показатели длины тела [8, 9]. Одновременно в ряде исследований установлена асимметрия показателей длины тела со значительным представительством школьников с высоким и очень высоким ростом, причем эта тенденция более выражена среди мальчиков [9–11]. Результаты нашего исследования также обозначили региональные и возрастно-половые особенности физического развития школьников мегаполиса. На основании полученных данных мы считаем возможным сделать следующие выводы:

В ряде исследований установлена асимметрия показателей длины тела со значительным представительством школьников с высоким и очень высоким ростом, причем эта тенденция более выражена среди мальчиков

Во всех группах школьников отмечается смещение распределения вариантов уровня физического развития в сторону более высокой длины тела. Данное обстоятельство может быть обусловлено в том числе и популяционными особенностями роста детей, что является предпосылкой для разработки региональных соматометрических нормативов.

Рисунок 3. Сравнительная характеристика распределения школьников в зависимости от показателей длины тела (%)



Ростовые процессы у детей школьного возраста имеют гендерные различия, характеризующиеся более плавным увеличением длины тела у девочек и отчетливой тенденцией к дискретности у мальчиков, особенно подростков, что может объясняться различиями у них в сроках наступления и характере прогрессирования пубертатного развития.

Представленная структура вариантов ростовых процессов у школьников может быть использована в качестве ориентира при интерпретации результатов диспансеризации детского населения г. Санкт-Петербурга. Также полученные данные могут быть востребованы организаторами здравоохранения для расчета нагрузки на эндокринологическую службу.

Учитывая, что из-за несовершенства процессов роста и развития организм ребенка школьного возраста очень чувствителен к отрицательному воздействию факторов среды обитания, необходимо провести углубленный анализ этих факторов с последующей разработкой и проведением профилактических мероприятий.



ЛИТЕРАТУРА

- Максимова Т.М., Лушкина Н.П. Физическое развитие детей России: определение путей оценки и выявления проблемных ситуаций в росте и развитии подрастающего поколения. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*, 2013, 4: 3–6.
- Грицинская В.Л., Сенди С.С. Особенности физического развития и питания школьников Республики Тыва. *Вопросы детской диетологии*, 2012, 10(4): 6–8.
- Галактионова М.Ю., Рахимова А.Л. Физическое развитие современных подростков. *Мать и дитя в Кузбассе*, 2013, 52(1): 34–38.
- Приешкина А.Н., Флянку И.П., Салова Ю.П., Куликова О.М. Сравнительная оценка показателей физического развития школьников. *Современные проблемы науки и образования*, 2015, 2: 20.
- Грицинская В.Л. Характеристика физического развития питания школьников городского и сельского населения Красноярского края. *Вопросы детской диетологии*, 2012, 10(5): 8–11.
- Кузмичев Ю.Г., Богомолова Е.С., Калужный Е.А., Шапошникова М.В., Бадеева Т.В., Киселева А.С., и др. Информативность региональных и международных стандартов оценки длины и массы тела детей и подростков. *Медицинский альманах*, 2015, 2(37): 83–86.
- De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization*, 2007, 85: 660–667.
- Гаврюшин М.Ю., Березин И.И., Сазонова О.В. Антропометрические особенности физического развития школьников современного мегаполиса. *Казанский медицинский журнал*, 2016, 97(4): 629–633.
- Сенаторова А.С., Тельнова Л.Г., Дриль И.С., Гладков М.О., Гладкова И.Н. Сравнительная характеристика физического развития детей школьного возраста, проживающих в городе и сельской местности. *Современная педиатрия*, 2013, 8(56): 154.
- Зулькарнаева А.Т., Поварго Е.А., Зулькарнаев Т.Р. Физическое развитие школьников. *Медицинский вестник Башкортостана*, 2012, 7(5): 20–23.
- Никитина И.Л. Старт пубертата – известное и новое. *Артериальная гипертензия*, 2013, 19(3): 227–236.

Ю.А. ДМИТРИЕВА, к.м.н., И.Н. ЗАХАРОВА, д.м.н., профессор, Н.Г. СУГЯН, к.м.н., И.В. БЕРЕЖНАЯ, к.м.н.
Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

СОВРЕМЕННАЯ ПРАКТИКА ВВЕДЕНИЯ ПРОДУКТОВ ПРИКОРМА: КОМУ? КОГДА? СКОЛЬКО?

Проблема введения прикорма продолжает обсуждаться как в научных кругах, так и среди практикующих врачей. Наиболее актуальной остается дискуссия в отношении оптимальных сроков и последовательности введения отдельных продуктов, индивидуального планирования рациона детей, страдающих пищевой аллергией, возможности использования продуктов прикорма в комплексной терапии функциональных нарушений пищеварения и различных дефицитных состояний, а также роли новых продуктов в формировании пищевого поведения ребенка. В беседе сотрудники кафедры педиатрии РМАНПО, возглавляемой профессором Ириной Николаевной Захаровой, постарались ответить на часто задаваемые вопросы, касающиеся введения прикорма ребенку первого года жизни.

Ключевые слова: прикорм, пищевое программирование, пищевая аллергия, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, дефицитные состояния, пищевое поведение, неophobia.

Y.A. DMITRIEVA, PhD in medicine, I.N. ZAKHAROVA, MD, Prof., N.G. SUGYAN, PhD in medicine, I.V. BEREZHNYAYA, PhD in medicine
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

CURRENT PRACTICE OF INTRODUCTION OF COMPLEMENTARY FEEDING PRODUCTS: TO WHOM? WHEN? HOW MUCH?

The problem of introduction of complementary foods continues to be debated both in academic circles and among practitioners. The most relevant is the discussion on the optimal timing and sequence of the introduction of individual products, individual planning of the diet of children with food allergies, a possibility of using products of complementary foods in the complex treatment of functional digestive disorders and various deficient states, as well as the role of new products in the formation of eating behavior of the child. In the conversation the employees of the Department of Pediatrics of RMANPO chaired by Professor Irina Nikolaevna Zakharova tried to answer frequently asked questions regarding introduction of complementary foods to the infants.

Keywords: complementary food, food programming, food allergies, functional disorders of the gastrointestinal tract, deficient states, eating behavior, neophobia.



Захарова И.Н.

– Ирина Николаевна, насколько актуальна, по Вашему мнению, проблема введения прикорма для практикующих врачей? Профессор Захарова И.Н.

– Проблема введения продуктов прикорма остается актуальной в настоящее время. Об этом свидетельствует и большое количество вопросов, поступающих от практикующих врачей, проходящих обучение на нашей кафедре, и проводимые клинические исследования, целью которых является определение оптимальных сроков введения различных продуктов. Современный подход к формированию рациона питания ребенка первого года жизни должен не только учитывать текущие нутритивные потребности, но и обеспечивать протективный эффект в отношении ряда заболеваний. Наиболее актуальным в этом отношении является планирование рациона у детей из группы риска по развитию аллергических заболеваний, дефицитных состояний, ожирения и различных метаболических нарушений.

– С учетом результатов современных исследований, каковы все же оптимальные сроки начала введения продуктов прикорма? Профессор Захарова И.Н.

– Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (2009) в качестве оптимального периода введения про-



Дмитриева Ю.А.



Сугян Н.Г.



Бережная И.В.

дуктов прикорма определяет возраст с 4 до 6 месяцев (табл.) [1]. Аналогичной позиции придерживаются и эксперты Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), считающие, что начало прикорма должно осуществляться не ранее 17-й и не позднее 26-й недели жизни ребенка [2].

Выделение указанных сроков, во-первых, основано на понимании анатомических и физиологических особенностей организма младенца, во-вторых, соответствует современной концепции пищевого программирования и, наконец, позволяет учесть возможные национальные традиции вскармливания и индивидуальные особенности каждого ребенка. Не вызывает сомнений, что для усвоения пищи, отличной от женского молока или адаптированной молочной смеси, необходима достаточная функциональная зрелость пищеварительной и выделительной систем, а также определенный уровень нервно-психического развития. Проведенные научные исследования и накопленный педиатрами опыт свидетельствуют о том, что минимальный возраст, при котором возможно введение первых продуктов прикорма, составляет 4 месяца. К этому возрасту гастроинтестинальный тракт ребенка становится более зрелым: снижается проницаемость слизистой оболочки тонкой кишки, формируется местный иммунитет, созревают пищеварительные ферменты, достаточной активности достигает регуляция секреции инсулина, что позволяет увеличить в рационе количество богатых углеводами продуктов. К возрасту 4 месяцев ребенок приобретает способность проглатывать полужидкую и более густую пищу, что осуществляется на фоне угасания «рефлекса выталкивания ложки». В то же время поздний прикорм (после 6 месяцев) может привести к задержке формирования навыков жевания и глотания густой пищи, дефициту макро- и микронутриентов, а также высокой антигенной нагрузке вследствие быстрого введения большого набора продуктов. Сроки и последовательность введения новых продуктов должны быть установлены индивидуально для каждого ребенка с учетом особенностей развития пищеварительной системы, уровня обмена веществ, а также особенностей функционирования центральной нервной системы и готовности к восприятию пищи. Мы считаем, что для здорового младенца, не имеющего нарушений нутритивного статуса и сопутствующих заболеваний, наиболее оптимальным сроком начала введения прикорма является возраст 5 месяцев, что соответствует «золотой середине» периода, рекомендованного как Российскими, так и Европейскими протоколами. В случае нехватки молока у матери или наличия у ребенка недостаточности питания начало введения прикорма может быть сдвинуто на более ранние сроки – к 4 месяцам.

– Современные Российские и Европейские рекомендации все же отличаются от позиции Всемирной организации здравоохранения, считающей, что введение продуктов прикорма ребенку, вскармливаемому грудным молоком, следует начинать не ранее 6 месяцев

на фоне продолжения естественного вскармливания. Наринэ Григорьевна, как Вы можете прокомментировать данные различия? Доцент Суян Н.Г.

– В основу рекомендаций ВОЗ, утвержденных в 2001 г. [3], были положены представления экспертов об оптимальной продолжительности грудного вскармливания, однако последующая оценка их применения продемонстрировала, что далеко не все педиатры и родители следуют им на практике. В некоторых европейских странах педиатры продолжали рекомендовать введение прикорма младенцам в возрасте 4–6 месяцев, как было принято ранее. Кроме того, многие специалисты, следуя указанным рекомендациям в отношении детей, вскармливаемых грудным молоком, начинали в более ранние сроки вводить продукты прикорма младенцам, получающим молочные смеси. Результаты опроса родителей, проведенных в странах Европы и России, также выявили расхождения с резолюцией ВОЗ. 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.

– Юлия Андреевна, говоря об оптимальных сроках введения продуктов прикорма, в беседе была упомянута концепция пищевого программирования, не могли бы Вы рассказать о ней немного подробнее? Доцент Дмитриева Ю.А.

– Концепция пищевого программирования предполагает, что ряд заболеваний можно предотвратить путем коррекции характера питания ребенка на первом году жизни. Наиболее актуальная дискуссия в этом отношении посвящена роли вскармливания в профилактике таких заболеваний, как сахарный диабет 1-го типа, ожирение, метаболический синдром и сердечно-сосудистая патология. Многие ученые определяют период с 4 до 6 месяцев в качестве «критического окна», когда введение потенциально аллергенных и иммуногенных продуктов может способствовать выработке к ним толерантности. Говоря о продуктах прикорма, можно выделить довольно большое количество исследований, посвященных изучению ассоциации между сроками введения глютеносодержащих злаковых продуктов и риском развития аллергических заболеваний, сахарного диабета 1-го типа и целиакии. В соответствии с заключением экспертов Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), введение глютена в период с 4 до 6 месяцев позволяет достоверно снизить риск развития в последующем сахарного диабета 1-го типа и аллергии на пшеницу [2]. Безусловно, речь идет о постепенном введении здоровому ребенку глютеносодержащих каш в небольшом количестве, в рамках расширения набора злаковых продуктов в указанный период. Стоит отметить, что существовавшие аналогичные рекомендации в отношении возможности профилактики целиакии путем постепенного введения глютена в период от 4 до 6 месяцев не нашли подтверждения в ходе крупных проспективных клинических исследований, опубликованных в 2014 г. [4, 5].

– Ирина Владимировна, каковы принципиальные особенности схемы введения продуктов прикорма, утвержденной в рамках Национальной программы, по сравнению с существовавшими ранее рекомендациями? *Доцент Бережная И.В.*

– Наряду с определением оптимального временного промежутка, а не конкретного возраста для начала введения прикорма, к отличиям современной схемы введения продуктов прикорма можно отнести следующие. Во-первых, обсуждаемые рекомендации одинаково применимы как для детей на грудном, так и на искусственном вскармливании. Современные адаптированные молочные смеси содержат в своем составе адекватный набор витаминов и минеральных веществ, поэтому отсутствует необходимость проводить коррекцию по этим веществам продуктами прикорма в более ранние сроки. Во-вторых, в утвержденных рекомендациях нет понятия «обучающий прикорм», под которым раньше понимали небольшое количество фруктового сока или фруктового пюре, вводимых ребенку с возраста 3–3,5 месяцев. Современные рекомендации указывают на необходимость введения полноценных продуктов, способных адекватно заменить вытесняемый объем грудного молока или молочной смеси, т.е. овощного пюре или злаков в качестве первого прикорма. Кроме того, современная схема дает возможность педиатру индивидуально планировать последовательность введения отдельных продуктов и блюд прикорма в зависимости от состояния здоровья, нутритивного статуса ребенка и функционального состояния его пищеварительной системы. Так, детям со сниженной массой тела, учащенным стулом в качестве первого основного прикорма целесообразно рекомендовать каши промышленного производства, обогащенные железом, кальцием, цинком, йодом, в то время как при избыточной прибавке в весе или склонности к запорам прикорм целесообразнее начинать с овощного пюре. Еще одной особенностью современной схемы является смещение сроков начала введения мясных продуктов с 7-месячного возраста на 6 месяцев.

Принимая во внимание обсуждаемые изменения, основные принципы введения продуктов прикорма остались неизменными:

- введение каждого нового продукта начинают с небольшого количества, постепенно (за 5–7 дней) увеличивают до необходимого объема, при этом внимательно наблюдают за переносимостью;
- новый продукт (блюдо) следует давать в первой половине дня, для того чтобы отметить возможную реакцию на его введение;
- каши, фруктовые и овощные пюре и соки начинают вводить с монокомпонентных продуктов, постепенно вводя продукты данной группы;
- прикорм дают с ложечки, до кормления грудью или детской молочной смесью;
- новые продукты не вводят, если ребенок болен, и в период проведения профилактических прививок.

– Ирина Николаевна, какова современная позиция нутрициологов в отношении того, каким продуктам прикорма следует отдавать предпочтение – домашнего или промышленного производства? Ведь дискуссии по данному вопросу довольно активно ведутся как на различных родительских форумах, так и среди практикующих врачей? *Профессор Захарова И.Н.*

– 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. В качестве промышленных продуктов прикорма, разработанных с учетом современных технологий, могут быть рекомендованы продукты прикорма «ФрутоНяня» компании АО «ПРОГРЕСС». Широкий ассортимент питания «ФрутоНяня» может позволить максимально разнообразить рацион ребенка раннего возраста, гарантируя при этом сбалансированный состав, безопасность и качество продуктов, а также возможность профилактики аллергических заболеваний и коррекцию функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей первого года жизни.

– Ирина Владимировна, еще один вопрос, который часто обсуждается родителями и педиатрами, – стоит ли подслащивать и подсаливать первые продукты прикорма? Ведь промышленные продукты прикорма в большинстве своем производятся без добавления соли и сахара. *Доцент Бережная И.В.*

– Действительно, большинство продуктов прикорма производится без добавления соли и сахара, и эта позиция имеет четкие научные обоснования. Например, известно, что предпочтение к сладкому вкусу формируется еще до рождения ребенка, и уже к 6-му месяцу гестации вкусовой анализатор достаточно сформирован, чтобы воспринимать различные вкусы. Ряд исследований продемонстрировали, что новорожденные младенцы еще до начала вскармливания грудным молоком или смесью стереотипными рефлексными выражают свое отношение к различным вкусам: расслаблением лицевой мускулатуры и сосательными движениями в ответ на сладкое и гримасой неприятия в ответ на кислый вкус [6–8]. Врожденное предпочтение к сладкому можно объяснить тем, что сладкий вкус часто свойственен калорийным продуктам, оставляющим длительное чувство насыщения. В прошлом, возможно, такие врожденные предпочтения к высококалорийным продуктам помогали

выживать человеку в условиях недостатка пищи, однако в настоящее время данная физиологическая особенность может стать фактором риска формирования избыточной массы тела и ожирения. Именно поэтому раннее введение в рацион питания ребенка подслащенных продуктов будет закреплять предпочтение к сладкому и может негативно сказаться на последующих пищевых предпочтениях. Например, в работах Beauchamp GK и Morgan M было показано, что те младенцы, которым с 6 месяцев регулярно давали в качестве питья подслащенный раствор, к 2 годам демонстрировали желание к употреблению большего количества сладких продуктов [9]. Таким образом, результаты эксперимента убедительно свидетельствуют о том, что уровень потребления сахара на раннем этапе развития имеет долгосрочное влияние на формирование вкусовых предпочтений, что в особенности должно учитываться в семьях, имеющих наследственную предрасположенность к избыточной массе тела и нарушениям углеводного обмена.

В отношении соленого вкуса необходимо отметить, что отчетливых рефлексов у новорожденных при введении им соленых растворов не отмечается. В работе J. Menella было доказано, что реакция ребенка на соленое является характерным примером изменения вкусового восприятия с возрастом [10]. Ученые доказали, что предпочтение соленым растворам перед простой водой младенцы начинают отдавать к 4 месяцам жизни, при этом максимально выраженная реакция отмечается в период с 4 до 6 месяцев. С одной стороны, появление реакции на соленые растворы к концу первого полугодия может отражать процесс созревания периферических и центральных механизмов восприятия вкуса, а, с другой стороны, не исключает возможность влияния первого опыта знакомства с соленым вкусом в этом возрасте на формирование предпочтения к нему в дальнейшем. Приверженность к соленому вкусу требует особого контроля у младенцев, имеющих отягощенный наследственный анамнез по заболеваниям сердечно-сосудистой системы. В частности, в исследовании Geleijnse J.M. было продемонстрировано, что пониженное содержание соли в продуктах питания детей из группы риска по сердечно-сосудистой патологии определяет достоверно более низкие цифры систолического артериального давления в подростковом возрасте [11].

Понимание физиологических механизмов формирования вкусовых предпочтений объясняет современные рекомендации нутрициологов и существующую практику производства детского питания без добавления соли и сахара с целью долгосрочной профилактики ожирения, нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистых заболеваний, особенно в семьях группы риска по указанной патологии.

– Наринэ Григорьевна, если говорить о начале прикорма с использованием продуктов промышленного производства, каким овощам и злакам стоит отдать предпочтение? Доцент Сугян Н.Г.

– Начиная прикорм, мы традиционно отдаем предпочтение гипоаллергенным овощным пюре (из цветной капусты, кабачков или брокколи) и безмолочным безглютеновым кашам (гречневой, рисовой и кукурузной). При

хорошей переносимости первых продуктов прикорма рацион ребенка постепенно расширяется с включением новых овощей (тыквы, моркови, поликомпонентных овощных блюд), а также молочных каш, как безглютеновых, так и глютеносодержащих, назначаемых детям, не имеющим аллергии к белкам коровьего молока. При достижении ребенком возраста 6 месяцев в рацион питания вводятся мясные пюре, при этом мы также отдаем предпочтение в качестве первого выбора наиболее гипоаллергенным и легко усваиваемым сортам мяса (индейка, кролик) с последующим введением курицы, говядины и свинины. Если говорить о компании АО «ПРОГРЕСС», выпускающей продукты прикорма «ФрутоНяня», то в ее ассортименте присутствует вся линейка гипоаллергенных продуктов, продемонстрировавших свою безопасность в ходе клинических исследований, а также большой набор овощных, злаковых, мясных и мясо-растительных продуктов, позволяющих постепенно сформировать полноценный разнообразный рацион ребенку.

– Юлия Андреевна, Вы определяете овощи и злаки как основные продукты первого прикорма, а какая роль в рационе отводится фруктовым пюре и сокам, с которых раньше традиционно начинали прикорм? Доцент Дмитриева Ю.А.

– Фруктовые соки и пюре не могут полноценно заменить кормления грудным молоком или смесью, поэтому не относятся к основному прикорму. Однако фрукты являются важным источником витаминов и микроэлементов для ребенка, а также способствуют формированию разнообразных вкусовых ощущений, поэтому они рекомендуются как дополнение к основному рациону. Введение фруктовых пюре и соков рекомендуется не ранее 4 месяцев. При начале прикорма предпочтение следует отдавать продуктам, приготовленным из гипоаллергенных сортов фруктов без добавления сахара (например, яблочное и грушевое пюре «ФрутоНяня»).

– Ирина Николаевна, а какова современная практика введения продуктов прикорма детям, страдающим пищевой аллергией? Профессор Захарова И.Н.

– Назначение прикорма младенцам, страдающим пищевой аллергией, требует особого подхода, учитывающего степень тяжести и остроту аллергического процесса, нутритивный статус ребенка, наличие у него сопутствующих заболеваний. Неотъемлемой частью индивидуального планирования рациона питания является использование гипоаллергенных монокомпонентных продуктов и блюд промышленного производства, постепенное увеличение суточного объема продукта и четкий контроль за состоянием ребенка на этапе расширения рациона. Сроки введения продуктов и блюд прикорма больным, страдающим пищевой аллергией, могут отличаться от таковых у здоровых детей. При условии нормального нутритивного статуса ребенка начинать прикорм целесообразно не ранее 5–5,5 месяцев. В качестве первого продукта прикорма может быть рекомендовано монокомпонентное овощное пюре или безмолочная каша. С учетом высокого риска формиро-

вания недостаточности питания у младенцев, страдающих пищевой аллергией, особенно при доминировании гастроинтестинальных проявлений заболевания, для обеспечения достаточной калорийности рациона стоит отдать предпочтение безмолочным кашам, приготовленным на лечебной смеси или грудном молоке. Говоря о выборе злаковых продуктов при пищевой аллергии, стоит отметить, что для начала прикорма следует использовать безмолочные безглютеновые каши, учитывая, что пшеница занимает 3-е место по значимости среди пищевых аллергенов у детей. Как и для здоровых младенцев, новый продукт рекомендуется вводить в первую половину дня, начиная с ½–1 ч. л. с постепенным увеличением объема до 150 г. При хорошей переносимости злакового прикорма, в качестве второго продукта для ребенка, не достигшего возраста 6 месяцев, может быть рекомендовано гипоаллергенное монокомпонентное овощное пюре. Правила введения продукта аналогичны таковым для злакового прикорма, рекомендуемый суточный объем также соответствует 150 г. Третьим продуктом прикорма является мясное пюре. Учитывая антигенное сходство говядины с белками коровьего молока, для младенцев с пищевой аллергией в качестве альтернативы могут использоваться мясные пюре на основе кролика или индейки. Стоит отметить, что иногда мясное пюре может являться вторым продуктом, например, для детей с поздним началом прикорма (с 5,5 мес.). Обычно в данном случае к 6 месяцам удается ввести только каши. Введение мяса перед овощами оправданно с точки зрения необходимости поддержания нутритивного статуса, обеспечения белковой части рациона у ребенка второго полугодия жизни, а также профилактики железодефицитных состояний, особенно у младенцев, находящихся на грудном вскармливании в условиях соблюдения матерью строгой гипоаллергенной диеты. При условии, что три основных составляющих прикорма (каши, овощное и мясное пюре) успешно введены в рацион, дальнейшее планирование рациона подразумевает постепенное расширение набора овощей (кабачки, цукини, цветная капуста, брокколи) и злаков (за счет безглютеновых злаков – гречка, кукуруза, рис), введение в рацион овоще-крупяных блюд. Формированию вкусовых ощущений может способствовать использование фруктовых пюре, из которых предпочтение следует отдать монокомпонентным яблочному и грушевому пюре.

– Ирина Николаевна, а каково Ваше отношение к введению творога, яиц и кисломолочных продуктов в рацион питания детей? Профессор Захарова И.Н.

– Детям с пищевой аллергией данные продукты обычно на первом году жизни не вводятся. Решение вопроса об их введении целесообразно решать на основании оценки динамики клинического состояния ребенка и определения уровня специфических IgE, свидетельствующих о степени сенсибилизации к данным аллергенам.

Здоровым младенцам данные продукты вводятся в рацион в соответствии с рекомендациями Национальной программы. Особое внимание необходимо уделить своевременному введению в рацион ребенка творога,

являющегося важнейшим источником кальция во втором полугодии жизни.

– Юлия Андреевна, скажите, пожалуйста, насколько продукты прикорма могут использоваться в целях профилактики и терапии функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей первого года жизни?

Доцент Дмитриева Ю.А.

– Частой проблемой, с которой обращаются за консультацией родители детей первого года жизни, являются запоры, развивающиеся после начала введения прикорма. Безусловно, уменьшение в рационе количества жидкой пищи (грудного молока или смеси) и переход на более плотные продукты может привести к изменению характера стула и формированию более твердого кала. С целью профилактики и лечения запоров в данном случае можно сформулировать следующие рекомендации. Во-первых, это дополнительная дотация жидкости ребенку на этапе введения продуктов прикорма. В качестве питья можно рекомендовать детскую воду, например воду «ФрутоНяня». Наряду с гарантированными параметрами химической и микробиологической безопасности, позволяющими использовать ее без предварительной термической обработки, а также постоянным макро- и микроэлементным составом, соответствующим метаболизму младенца, специализированная детская вода является важным источником фтора, обеспечивая профилактику фтордефицитных состояний у ребенка первого года жизни. В качестве питья можно также рекомендовать фруктовые соки, по возможности чередуя их с водой, при этом предпочтение следует отдавать сокам без добавления сахара.

При выборе продуктов прикорма, вводимых ребенку, имеющему склонность к запорам, следует обращать внимание на наличие в них пищевых волокон. Общими характеристиками пищевых волокон является не только их устойчивость к действию пищеварительных ферментов и всасыванию в тонкой кишке, но и способность частично или полностью ферментироваться в просвете толстой кишки. Пищевые волокна способны эффективно удерживать воду в кишечнике, что обеспечивает оптимальную консистенцию каловых масс и положительно влияет на кишечную моторику. В качестве пребиотического компонента в ряд продуктов прикорма «ФрутоНяня» (каши, йогурты) введен инулин. Подобно другим пищевым волокнам, инулин при попадании в пищеварительный тракт в неизменном виде достигает толстой кишки, где проявляет свои функциональные свойства, избирательно стимулируя рост и метаболическую активность симбиотной флоры, активируя кишечную перистальтику и препятствуя возникновению запоров.

– Ирина Николаевна, частая проблема, с которой сталкиваются родители при введении прикорма, – отказ ребенка от новых продуктов. Какие советы можно дать в таких случаях? Профессор Захарова И.Н.

– Для успешного перехода от вскармливания грудным молоком или смесью ребенку необходимо научиться воспринимать новые продукты, которые предлагают родители. Негативное отношение ребенка к новой

незнакомой пище характеризуется термином «неофобия». Существует мнение, что неофобия является своеобразным защитным механизмом. Cashdan E. в своем исследовании 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 [12]. Дети в возрасте 1–3 лет становятся более подвижными и часто ускользают из-под внимания взрослых, при этом ребенок еще не готов воспринимать слова родителей, запрещающих пробовать продукты, поднятые с пола, неизвестные ягоды в лесу, неизвестные жидкости и т. д. Таким образом, отказ ребенка от неизвестных продуктов в этот период может в определенной степени снизить риск аллергических реакций и отравлений. В дальнейшем неофобия становится существенной проблемой как для родителей, так и для педиатров, поскольку часто это приводит 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 [13].

В 90-х годах прошлого века американскими учеными было проведено исследование, посвященное исследованию феномена неофобии и возможностям ее преодоления. Результаты работы оказались обнадеживающими, продемонстрировав, что большинство продуктов, от которых дети вначале отказываются, воспринимаются ими в дальнейшем абсолютно нормально [14]. В ходе исследования новые продукты предлагались младенцам повторно в небольшом количестве. Учеными было отмечено, что изменения восприятия новых продуктов происходило не только при повторном пробовании, но и когда дети просто смотрели на пищу или ощущали ее запах. Следует отметить, что изменение отношения ребенка к новому продукту происходило не сразу, а часто лишь после 8–10 попыток предложить младенцу продукт. Результаты данного исследования соответствовали ранее полученным результатам наблюдения за детьми раннего возраста с целью определения основной доминанты, определяющей предпочтение ребенком тех или иных продуктов. Первой доминантой, как и ожидали исследователи, оказался сладкий вкус продукта, а вторым по силе фактором стало ранее приобретенное знакомство с продуктом. Этот факт должен обязательно учитываться родителями и педиатрами, консультирующими по вопросам питания, поскольку обычно ребенку не оставляют достаточно времени, чтобы познакомиться с новой пищей, расценивая первые отказы как стойкое неприятие. В этом случае продукт обычно больше не предлагается, и ребенок лишается возможности научиться воспринимать незнакомую пищу. Детей с подобными сложностями введения прикорма педиатры часто называют «малоежками» и вместе с родителями стараются найти

различные способы их накормить, часто прибегая к насильственному кормлению. Данная практика усугубляет исходно негативное отношение ребенка к новой пище и формирует особенности пищевого поведения, которые очень сложно изменить в последующем. Чтобы преодолеть негативное отношение ребенка к новым продуктам необходимо строить его рацион питания не только с позиции сбалансированности по основным нутриентам, но и с учетом индивидуальных вкусовых предпочтений.

– Наринэ Григорьевна, правда ли, что разнообразный набор продуктов на этапе введения прикорма может помочь преодолеть развитие неофобии?

Доцент Сугян Н.Г.

– Это действительно так. Существуют исследования, указывающие на то, что разнообразие питания ребенка в период введения прикорма может существенно снизить риск развития неофобии в более старшем возрасте [15, 16]. В то же время Rigal N. при обследовании детей, страдавших в раннем детстве пищевой аллергией и находившихся на строгой диете, продемонстрировал, что частота развития неофобии у них была существенно выше, нежели у их исходно здоровых сверстников [17]. Более того, у обследованных пациентов была отмечена четкая корреляция между степенью неофобии и количеством исключенных из рациона продуктов питания в момент соблюдения элиминационной диеты. Таким образом, результаты исследований демонстрируют, что своевременное введение прикорма и формирование рациона питания младенца с включением различных продуктов, отвечающих индивидуальным вкусовым предпочтениям ребенка, будет залогом нормального роста и развития ребенка, обеспечит правильное формирования вкусовых предпочтений и снизит вероятность отказа от необходимых продуктов в последующем.

– Ирина Николаевна, как бы Вы могли в заключение суммировать основные современные рекомендации в отношении практики введения продуктов прикорма?

Профессор Захарова И.Н.

– Результаты многочисленных научных исследований, а также собственный клинический опыт позволяют сформулировать основные практические рекомендации по введению продуктов прикорма детям первого года жизни следующим образом:

- с учетом физиологических особенностей организма ребенка, а также современной концепции пищевого программирования, наиболее оптимальным сроком введения продуктов прикорма является период с 4 до 6 месяцев;
- в отношении сроков и последовательности введения отдельных продуктов прикорма следует придерживаться рекомендаций Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации, разработанной ведущими отечественными нутрициологами;
- дифференцированный подход к введению прикорма ребенку первого года жизни является важной составной

частью терапии функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта младенца, аллергических заболеваний и дефицитных состояний;

- прикорм ребенку 1 года жизни должен вводиться с использование продуктов промышленного производства;
- современные технологии производства продуктов прикорма для детей 1 года жизни обеспечивают практически врачу полную линейку продуктов, обладающих функциональными свойствами, позволяющих активно их использовать как у здоровых детей, так и у младенцев, имеющих различные отклонения в состоянии здоровья;
- поскольку дети с большим желанием воспринимает новые продукты в период от начала введения прикорма до 2 лет, рацион питания в этом возрасте должен быть

составлен из качественных и разнообразных продуктов, соответствующих физиологической потребности ребенка;

- для улучшения восприятия нового вкуса может потребоваться до 8–10 повторных попыток введения нового продукта;

- формирование предпочтения к определенному уровню сладкого или соленого также находится под влиянием первых встреч с новыми вкусами, что указывает на необходимость четкого контроля за содержанием соли и сахара в продуктах прикорма;

- вкусовые предпочтения ребенка не будут сформированы правильно, если с ранних этапов развития не учитывать социальные аспекты и национальные традиции питания, свойственные различным культурам.



Таблица. Схема введения прикорма детям первого года жизни

Наименование продуктов и блюд (г, мл)	Возраст (мес.)			
	4–6	7	8	9–12
Овощное пюре	10–150	170	180	200
Молочная каша	10–150	150	180	200
Фруктовое пюре	5–60	70	80	90–100
Фруктовый сок	5–60	70	80	90–100
Творог*	10–40	40	40	50
Желток, шт.	–	0,25	0,5	0,5
Мясное пюре*	5–30	30	50	60–70
Рыбное пюре	–	–	5–30	30–60
Кефир и другие неадаптированные молочные напитки	–	–	200	200
Сухари, печенье	–	3–5	5	10–15
Хлеб пшеничный	–	–	5	10
Растительное масло	1–3	5	5	6
Сливочное масло	1–4	4	5	6

*ранее 5,5 мес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М., 2009. 64с.
2. Complementary Feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *JPGN*, 2008, 46: 99–110.
3. The Optimal Duration of Exclusive Breastfeeding: Report of an Expert Consultation. Geneva: World Health Organization; March 28–30, 2001 (http://www.who.int/nutrition/publications/optimal_duration_of_exc_bfeeding_report_eng.pdf).
4. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E et al. Randomized Feeding Intervention in Infants at High Risk for Celiac Disease. *N Engl J Med*, 2014, 371: 1304–1315.
5. Lionetti E, Castellanea S, Francavilla R et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med*, 2014 Oct 2, 371(14): 1295–1303.
6. Steiner JE. Facial expressions of the neonate infant indicating the hedonics of food-related chemical stimuli. In: Weiffenbach JM ed.: Taste and development. Bethesda: DHEW, 1977: 173–89.
7. Rosenstein D, Oster H. Differential facial responses to four basic tastes in newborns. *Child Development*, 1988, 59(6): 1555–1568.
8. Ganchrow JR, Steiner JE, Daher M. Neonatal facial expressions in response to different qualities and intensities of gustatory stimuli. *Infant Behavior & Development*, 1983, 6: 473–484.
9. Beauchamp GK, Moran M. Acceptance of sweet and salty taste in 2-year-old children. *Appetite*, 1985, 5: 291–305.
10. Menella JA, Beauchamp GK. The early development of human flavor preferences. In: Capaldi ED, ed. Why we eat what we eat: The physiology of eating. Washington DC: American Psychological Association, 1996: 83–112.
11. Geleijnse JM, Hofman A, Witterman JC et al. Long-term effects of neonatal sodium restriction on blood pressure. *Hypertension*, 1997 Apr, 29(4): 913–7.
12. Cashdan E. A sensitive period for learning about food. *Hum Nat*, 1994, 5: 279–291.
13. Cooke L, Wardle J, Gibson EL. The relationship between child food neophobia and everyday food consumption. *Appetite*, 2003, 41: 205–206.
14. Birch LL, Fisher JA. Appetite and eating behavior in children. *Pediatric Clinics of North America*, 1995, 42(4): 931–953.
15. Pelchat M, Pliner P. Antecedents and correlates of feeding problems in young children. *J Nutr Educ*, 1986, 18: 23–29.
16. Skinner JD, Carruth BR, Bounds W et al. Do food-related experiences in the first 2 years predict dietary variety in school-aged children? *J Nutr Educ Behav*, 2002, 34: 310–315.
17. Rigal N, Reiter F, Morice C et al. Food allergy in the child: an exploratory study on the impact of the elimination diet on food neophobia. *Arch Pediatr*, 2005, 12: 1714–1720.

ПЕРВЫЙ ВЫБОР

Что давать малышу сначала, что потом? Этот вопрос волнует всех мам и пап. Схемы кормления могут быть разными, но для любой из них родители могут смело выбирать продукты из нашей гипоаллергенной линейки «ПЕРВЫЙ ВЫБОР». Низкая иммуногенность продуктов прикорма «ФрутоНяня» клинически доказана*. Гипоаллергенные продукты «ФрутоНяня» - «ПЕРВЫЙ ВЫБОР» для питания:

- здоровых детей
- детей с риском развития аллергии
- детей, страдающих аллергией



ГИПОАЛЛЕРГЕННО
клинически
доказано



Пюре натуральное из капусты брокколи рекомендовано для питания детей с 4 мес. Пюре из мяса индейки рекомендовано для питания детей с 6 мес. Сок яблочный осветленный для питания детей с 4 мес. Пюре яблочное натуральное для питания детей с 4 мес. Каша гречневая безмолочная быстрорастворимая, обогащенная витаминами и минеральными веществами, для питания детей с 4 мес. Вода питьевая артезианская для питания детей с 0 мес. Необходима консультация специалиста.

* Гипоаллергенность клинически доказана в НЦЗД РАМН в 2011–2013 гг., в исследовании принимали участие 13 продуктов прикорма «ФрутоНяня»:

сок из яблок осветленный, сок из груш осветленный, сок из яблок и груш с мякотью, пюре из яблок, пюре из груш, пюре из чернослива, пюре из брокколи, пюре из цветной капусты, пюре из тыквы, пюре из кролика, пюре из индейки, каша рисовая безмолочная, каша гречневая безмолочная. Первый выбор продуктов для первого знакомства с соответствующей категорией продукции «ФрутоНяня».

Реклама.

О.А. ГРОМОВА^{1,2}, д.м.н., профессор, И.Ю. ТОРШИН², к. ф.-м. н., И.Н. ЗАХАРОВА³, д.м.н. профессор, С.И. МАЛЯВСКАЯ⁴, д.м.н. профессор

¹ Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России

² ФИЦ «Информатика и Управление» РАН (Институт современных информационных технологий в медицине), Москва

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России

⁴ Северный государственный медицинский университет Минздрава России, Архангельск

РОЛЬ ВИТАМИНА D

В РЕГУЛЯЦИИ ИММУНИТЕТА, ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Дети, недостаточно обеспеченные витамином D, характеризуются снижением противовирусного и антибактериального иммунитета. И наоборот, дотации витамина D оказывают иммуномодулирующее и противовоспалительное действие, а также защищают организм ребенка от инфекции. Данные доказательной медицины указывают на важность использования препаратов витамина D для профилактики и лечения туберкулеза, хронического бронхита, профилактики инфекций дыхательных путей, в т. ч. вызванных респираторно-синцитиальным вирусом RSV и вирусом гриппа А.

Ключевые слова: дети, инфекционная заболеваемость, туберкулез, вирусный гепатит, ринит, грипп, ОРЗ, витамин D, Д-Сан детский.

O.A. GROMOVA^{1,2}, MD, Prof., I.Y. TORSHIN², PhD in Pharmacy and Medicine, I.N. ZAKHAROVA³, MD, Prof., S.I. MALYAVSKAYA⁴, MD, Prof.

ROLE OF VITAMIN D IN REGULATION OF IMMUNITY, PREVENTION AND THERAPY OF INFECTIOUS PEDIATRIC DISEASES

¹ Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia

² Federal Research Center IT Studies and Management of RAS (Institute of Modern Information Technologies in Medicine), Moscow

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

⁴ North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Arkhangelsk

Children with vitamin D insufficiency are characterized by antiviral and antibacterial immunity. And, contrariwise, supplements of vitamin D have immunomodulating and anti-inflammatory action, and protect the child body from infection. The data of the evidence-based medicine testify the importance of the use of vitamin D to prevent and to treat tuberculosis, chronic bronchitis, prevention of respiratory tracts infections, including those caused by RSV (respiratory and syncytial virus) and Group A virus.

Keywords: children, infection incidence, tuberculosis, viral hepatitis, rhinitis, flu, ARD, vitamin D, pediatric D-San.

ВВЕДЕНИЕ

Уже более полувека врачам хорошо известна роль витамина D в регуляции метаболизма кальция и поддержании структуры кости, обуславливающих использование препаратов витамина D при рахите и переломах костей у детей. Однако в течение последних 15 лет стали очевидны такие свойства витамина D, как профилактика ожирения, инсулинрезистентности, диабета; нейростероидные, нейро-регенераторный и иммуномодуляторный эффекты и др. [1].

В частности, витамин D поддерживает антибактериальный и противовирусный иммунитет. На фоне дефицита витамина D повышаются уровни провоспалительных цитокинов, что существенно снижает эффективность иммунного ответа организма на инфекцию [2–4]. Снижение иммунитета у детей утяжеляет течение туберкулеза, хронического ринита, риносинусита, гриппа, вирусного гепатита и других инфекционных заболеваний [5, 6].

В настоящее время в базах данных научных публикаций по биомедицине (таких как PUBMED и ELIBRARY) имеется более 7200 публикаций, в которых представлены результаты фундаментальных и клинических исследований ролей витамина D в поддержке антиинфекционного иммунитета. Этот массив публикаций был проанализирован с использованием современных методов интеллекту-

ального анализа данных [7–9] для выборки репрезентативных публикаций и выделения перспективных направлений клинического применения витамина D для повышения антиинфекционного иммунитета. На диаграмме на рисунке 1 выделены клетки иммунной системы и их молекулярные компоненты, участвующие в осуществлении иммуномодулирующих и противоинфекционных эффектов витамина D: дендритные клетки, макрофаги и др. [10, 11].

Фундаментальные исследования иммуномодулирующих эффектов витамина D подтверждаются результатами клинических исследований. Например, уровни витамина D снижены у детей 2–5 лет с синдромом периодической лихорадки – аутоиммунным заболеванием, характеризующимся регулярными эпизодами лихорадки, не спровоцированной очевидными внешними причинами, в сочетании с афтозным стоматитом, фарингитом, и аденитом шейных лимфоузлов. Курс лечения витамином (400 МЕ/сут в течение всего зимнего периода) значительно сокращал число приступов лихорадки в год ($p < 0,005$) и снижал среднюю продолжительность эпизодов ($p < 0,05$) [12–14].

Далее последовательно рассматриваются результаты фундаментальных и клинических исследований витамина D регуляции процессов воспаления, противотуберкулезных эффектов витамина D и другие антиинфекционные эффекты витамина D у детей.

Рисунок 1. Эффекты витамина D на врожденный и приобретенный иммунный ответ

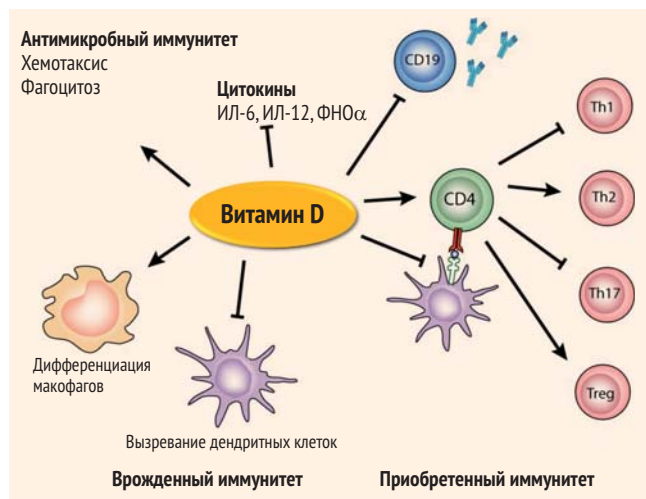
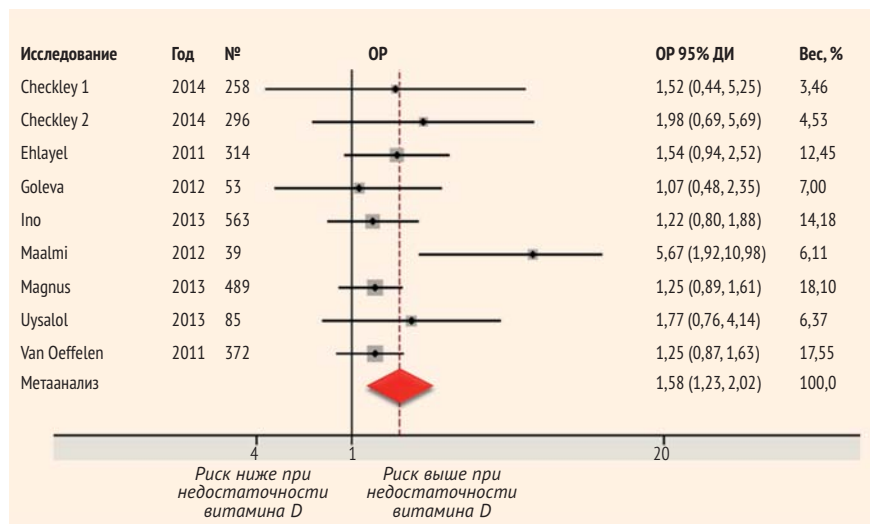


Рисунок 2. Метаанализ недостаточности витамина D и риска бронхиальной астмы у детей



ВИТАМИН D В РЕГУЛЯЦИИ ПРОЦЕССОВ ВОСПАЛЕНИЯ И АЛЛЕРГИИ

Результаты фундаментальных исследований позволяют утверждать, что витамин D принципиально необходим для поддержания нормофизиологического функционирования иммунной системы: активации антибактериальной и противовирусной защиты, снижения избыточного воспаления и др. [1].

Клинические исследования и мета-анализы показали, что сниженные уровни 25(ОН)D в крови способствуют нарушениям иммунитета и стимулируют избыточное воспаление, неблагоприятно сказывающееся на состоянии здоровья детей: повышается риск развития бронхиальной астмы (БА), обструктивного бронхита, аллергического ринита.

Мета-анализ 8 исследований детей 3–18 лет ($n = 573$) подтвердил, что дотации витамина D могут быть исполь-

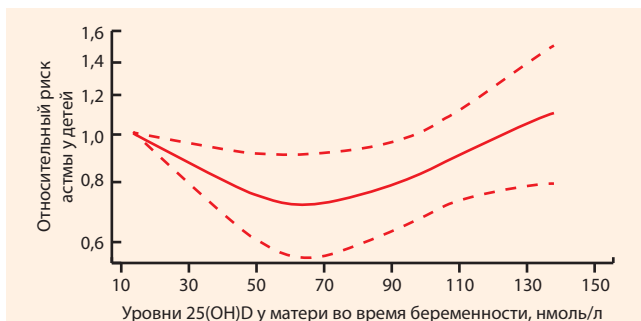
зованы для снижения обострений бронхиальной астмы связанных с инфекцией (ОР 0,41, 95% ДИ 0,27...0,63, $p = 378$) [15]. Метаанализ 10 исследований ($n = 2756$) показал, что недостаточность витамина D увеличивает риск БА у детей (ОР 1,68, 95% ДИ 1,32 ... 2,15). Значительная взаимосвязь между БА и недостаточностью витамина D обнаружена и в отдельных подгруппах из стран Америки, Европы и Азии [16] (рис. 2).

Важно отметить, что на риск перечисленных заболеваний у детей может влиять не только «текущая» обеспеченность ребенка витамином D, но внутриутробная обеспеченность витамином D. Например, мета-анализ 5 исследований показал, что повышенные уровни 25(ОН)D обратно пропорциональны риску развития БА и обструктивного бронхита у детей. Сравнение квартилей пациентов с наивысшим и с наименьшим уровнями 25(ОН)D было показано, что относительный риск астмы снижался на 16% (ОР 0,84, 95% ДИ 0,70–1,00, $P = 0,054$), а обструктивного бронхита – на 23% (ОР 0,77, 95% ДИ, 0,58...1,03, тренд – $P = 0,063$) [17].

Метаанализ 15 проспективных исследований ($n = 12\,758$) подтвердил взаимосвязь между уровнями 25(ОН)D в материнской крови и риском развития БА у детей старше 3 лет. Относительный риск БА при сравнении наивысшего и самого низкого квартиля уровней 25(ОН)D в крови матери составил 0,87 (95% ДИ 0,75–1,02). Анализ дозозависимых эффектов указал на U-образную связь между уровнями материнской 25(ОН)D и риском БА у детей с наименьшим риском БА при уровнях 25(ОН)D порядка 70 нмоль/л ($P = 0,02$) [18] (рис. 3).

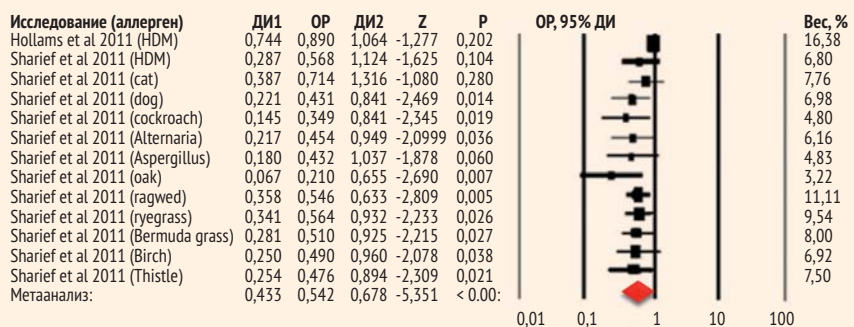
Метаанализ 19 исследований связи между уровнями витамина D и аллергическим ринитом (АР) у детей показал, что уровень 25(ОН)D у пациентов с АР был ниже, чем в кон-

Рисунок 3. Метаанализ взаимосвязи между уровнями 25(ОН)D у матери во время беременности и риском бронхиальной астмы у ребенка



Сплошная линия – оценка риска в зависимости от уровней 25(ОН)D, штрих-пунктирные линии обозначают границы 95% ДИ.

Рисунок 4. Уровни 25(OH)D и риск IgE-специфичной сенсibilизации к аэроаллергенам



троле (-7,6, 95% ДИ -13,1 ... -2,2) [19]. Метаанализ 21 исследования подтвердил взаимосвязь между низкими уровнями витамина D и более высоким риском сенсibilизации при АР у детей. Уровни 25(OH)D ≥ 75 нмоль/л в сыворотке крови значительно снижали риск IgE-специфичной сенсibilизации к аэроаллергенам [20] (рис. 4).

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D: ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди антиинфекционных эффектов витамина D наиболее изучена взаимосвязь между обеспеченностью витамином и развитием туберкулеза. Туберкулез (ТБ) является одной из основных причин смертности (например, 1,68 млн смертей в год, данные ВОЗ на 2009–2011 гг.). Глобальная распространенность латентной инфекции (положительная реакция Манту) по земному шару оценивается в 32%, причем 5–20% из этой значительной подгруппы населения находится при повышенном риске активации заболевания в течение всей жизни.

Фундаментальные исследования показали на важную роль активного метаболита витамина (1,25-дигидрокси-

витамина D, кальцитриола) для усиления иммунного ответа на микобактерии [21]. Кальцитриол в дозах 10^{-9} ... 10^{-7} моль/л существенно ограничивал внутриклеточный рост микобактерий в моноцитах человека, в то время как γ -интерферон, колониестимулирующий фактор-1, интерлейкины-1, -3, -6 и вовсе утрачивали антимикобактериальный эффект без витамина D [22].

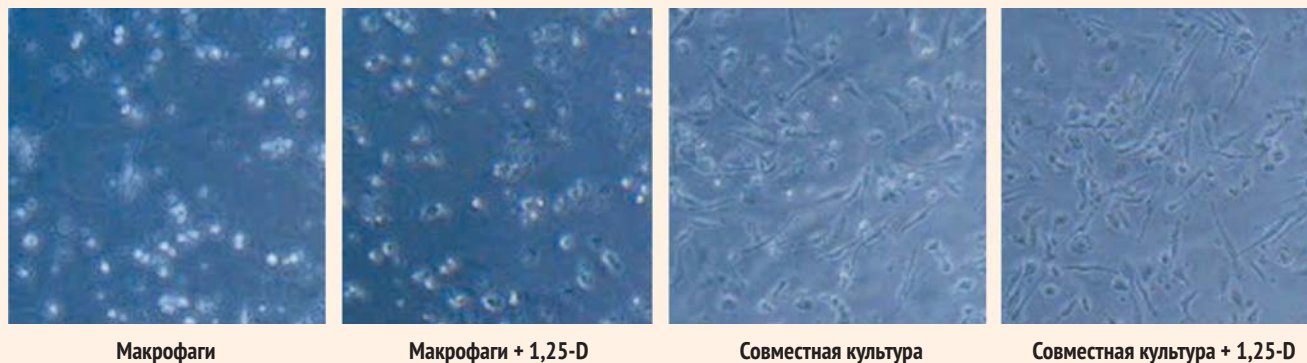
Макрофаги – основной тип клеток, подвергающихся заражению *Mycobacterium tuberculosis*. Макрофаги регулируются витамином D

при участии интерлейкина-1-бета (ИЛ-1 β), который значительно увеличивает выживаемость инфицированных макрофагов и снижает нагрузку микобактериями [23]. Эффекты ИЛ-1 β осуществляются при участии эпителиальных клеток дыхательных путей – именно совместное культивирование макрофагов и клеток эпителия при достаточных уровнях витамина D повышает выживание макрофагов. Защитный эффект витамина D на клетки макрофагов, «работающих» совместно с клетками эпителия дыхательных путей, проявляется в увеличении

Витамин D поддерживает антибактериальный и противовирусный иммунитет. На фоне дефицита витамина D повышаются уровни провоспалительных цитокинов, что существенно снижает эффективность иммунного ответа организма на инфекцию

относительного количества макрофагов, прикрепленных к клеткам эпителия легких (рис. 5). При отсутствии витамина D макрофаги значительно слабее удерживаются на эпителии дыхательных путей.

Рисунок 5. Культура макрофагов, инфицированных *M. tuberculosis*, и эпителиальных клеток дыхательных путей при добавлении витамина D (активная форма 1,25-дигидроксивитамина D)



Клетки эпителия и витамин D повышают выживаемость инфицированных макрофагов. Фазово-контрастная микроскопия показала, что в среде макрофагов без эпителиальных клеток большинство клеток появляются в и вне фокуса (так как они свободно плавают в среде). При добавлении в культуру 1,25-дигидроксивитамина D и клеток эпителия происходило закрепление макрофагов на клетках эпителия и эти макрофаги имеют нормальную форму.

Молекулярно-физиологические механизмы воздействия витамина D на противотуберкулезный иммунитет обусловлены, прежде всего, воздействием на процессы воспаления и биосинтез противомикробных пептидов. В летнее время дети больше гуляют на улице и, под воздействие УФО-В солнечного света, происходит усиление биосинтеза 7-дегидрохолестерина (7DHC) в кожном покрове. 7DHC является предшественником холекальциферола – основной формы витамина D, которая поступает также и с пищей. Холекальциферол, синтезируемый в организме и поступающий с пищей и препаратами, используется для биосинтеза активной формы витамина, 1,25-дигидроксивитамина D3 (1,25 (OH)D3), в почках.

Уровни витамина D снижены у детей 2–5 лет с синдромом периодической лихорадки – аутоиммунным заболеванием, характеризующимся регулярными эпизодами лихорадки, не спровоцированной очевидными внешними причинами, в сочетании с афтозным стоматитом, фарингитом и аденитом шейных лимфоузлов

Альвеолярные макрофаги распознают молекулы, связанные с *M.tuberculosis* (например, микобактериальный липопrotein LpqH) посредством Toll-подобных рецепторов TLR2/1 и ко-рецептора CD14 (рис. 6). Взаимодействие этих рецепторов активирует сигнальный путь AMPK/p38MAPK, что приводит к усилению экспрессии CYP27B1 гидроксилазы и усилению биотрансформации 25OH D в активную форму витамина, 1,25(OH)D3. 1,25(OH)D3 связывается с VDR рецепторами (возможно, при участии ретиноидных X-рецепторов RXR) и в составе витамин-рецепторного комплекса переносится в ядро, где активирует гены иммунной защиты, содержащие фрагменты ДНК, названные «элементами ответа VD» (VDRE). В результате, происходит усиление биосинтеза антимикробных пептидов LL-37 (кателицидин) и бета-дефенсин-2 (BD2).

Противомикробный пептид кателицидин стимулирует элиминацию микобактерий, способствуя слиянию аутофагосом, содержащих микобактерии, с лизосомами. Сочетании инфекции *M.tuberculosis* и высоких уровней 1,25(OH)D3 стимулирует экспрессию гена IL-1 β , в результате чего усиливается биосинтез интерлейкина-1 β , что стимулирует экспрессию бета-дефенсина BD2 в эпителиальных альвеолярных клетках. Высво-

бождение BD2 способствует ускоренному уничтожению микобактерий в макрофагах (рис. 6) [15].

ПРОТИВТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D: КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

До наступления т.н. «эры антибиотиков», витамин D (содержащий в экстрактах рыбьего жира) уже использовался для лечения туберкулеза. Современные клинические исследования показали, что, действительно, дефицит витамина D сопровождается активной формой туберкулеза. Ряд клинических испытаний и мета-анализов оценили положительную роль витамина D в профилактике и терапии туберкулеза, влияние на т. н. вираж пробы Манту у детей.

У пациентов с туберкулезом установлено снижение концентрации витамина D в плазме крови. Исследование 105 амбулаторных пациентов с туберкулезом и 255 контролей. Средние уровни витамина D составили 23 ± 7 нг/мл в группе случаев, 29 ± 9 нг/мл в контрольной группе ($p < 0,0001$, при норме 30..50 нг/мл). Дефицит витамина D был найден у 57% случаев и только у 33% участников контрольной группы ($p < 0,0001$). Средние уровни витамина D у пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной резистентностью были еще ниже – 15 ± 5 нг/мл

Рисунок 6. Витамин D и иммунный ответ против микобактерий

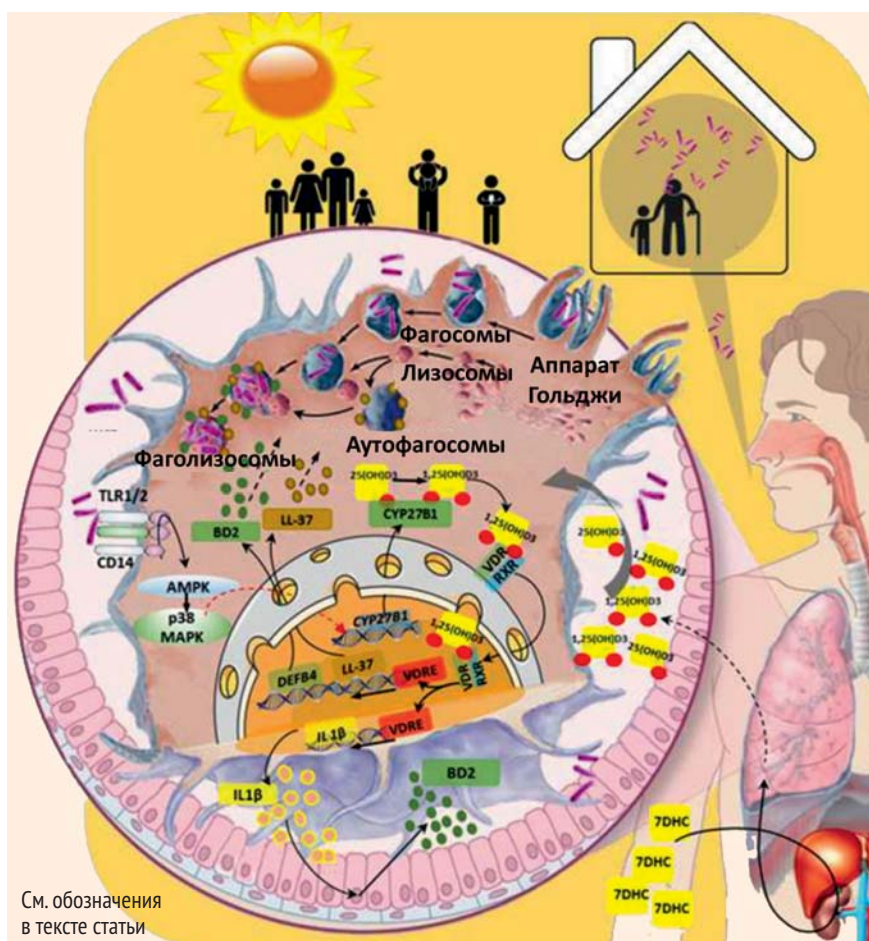
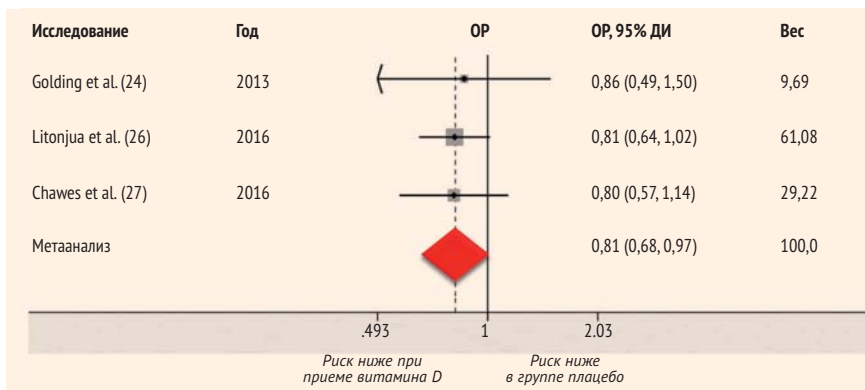


Рисунок 7. Метаанализ дотаций витамина D во время беременности и риска развития обструктивного бронхита у детей



($p < 0,0001$) [24]. В перекрестном исследовании 260 госпитализированных пациентов с подтвержденным диагнозом туберкулез, распространенность средней степени недостаточности витамина D (уровни 25 (ОН) D в сыворотке менее 20 нг/мл) составила 44%, авитаминоза (<10 нг/мл) – 18% [25]. Важно подчеркнуть, что данное исследование было проведено в г. Кампала, столице Уганды (00°20'North), т. е. городе, расположенном на экваторе и, следовательно, имеющем весьма высокую инсоляцию.

Заметим, что в настоящее время пересматривается догматическая точка зрения, что «туберкулез – болезнь подземелий». Солнечные регионы, в которых не проводится плановое профилактическое применение витамина D, весьма уязвимы для туберкулезной агрессии. Например, при обследовании группы детей и взрослых с туберкулезом в таком солнечном регионе, как Грузия, уровни 25 (ОН) D в плазме крови составили 14 ± 7 нг/мл, причем недостаточность витамина D (<30 нг/мл) отмечена у 97% обследованных. При этом, ежедневное потребление витамина с пищей (основные источники – рыба, яйца и масло) составило всего 172 ± 196 МЕ/сут, т. е. было значительно ниже рекомендованных суточных норм потребления (400...600 МЕ/сут) [26].

Метаанализ 21 исследования подтвердил взаимосвязь между низкими уровнями витамина D и более высоким риском сенсibilизации при АР у детей. Уровни 25(ОН)D ≥ 75 нмоль/л в сыворотке крови значительно снижали риск IgE-специфичной сенсibilизации к аэроаллергенам

Взаимосвязь между низким уровнем витамина D в сыворотке крови и риском активного туберкулеза была подтверждена в метаанализе 7 исследований. Было установлено, что при туберкулезе уровни витамина D были ниже на 70% от стандартного отклонения (95% ДИ 0,43–0,93). Иначе говоря, установлена 70%-ая вероятность того, что у любого здорового человека уровни витамина D в сыворотке будут выше, чем у пациента с туберкулезом, независимо от пола, этнической принадлежности, диеты

и географического расположения [27, 28] (рис. 7).

Ставшая очевидной взаимосвязь между обеспеченностью организма витамином D и противотуберкулезным иммунитетом позволяет предположить важность использования препаратов витамина D для профилактики и терапии туберкулеза у детей.

Модулируя иммунную функцию, витамин D увеличивает врожденный антимикробный иммунитет и снижает инвазию микобактерий *M.tuberculosis*. Двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование в группе школьников (Монголия, $n = 120$) показало чрезвычайно низкие уровни

25(ОН)D в сыворотке составили на момент начала исследования (7 ± 4 нг/мл), причем у всех участников уровни активной формы витамина были ниже 20 нг/мл (выраженная недостаточность витамина D). Курсовая терапия витамином D (800 МЕ/сут, 6 мес) повышала уровни 25(ОН)D в сыворотке на 13 нг/мл по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$). Через 6 мес. терапии, положительный результат пробы Манту был установлен только у 11% детей, получающих витамин D и у 27% в группе плацебо (ОР 0,41, 95% ДИ 0,16–1,09, $p = 0,057$). При уровнях 25(ОН)D > 20 нг/мл в сыворотке только у одного ребенка установлен положительный результат пробы Манту, а при <10 нг/мл – у 8 детей ($p = 0,05$) [29].

ДРУГИЕ АНТИИНФЕКЦИОННЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ

На способность витамина D снижать общую инфекционную заболеваемость одними из первых обратили внимание врачи-педиатры [30–36]. Например, еще в 1960-х советскими исследователями было отмечено, что назначение витамина D детям, страдающим рахитом, снижало риск заболеваемости и смертности от бронхоневмонии [34].

В многоцентровом всероссийском исследовании «РОДНИЧОК» отмечено, что низкие уровни гидроксивитамина D в плазме крови достоверно чаще встречаются у часто и длительно болеющих детей. Примечательно, что в северных регионах с очевидно низкой инсоляцией (например, Архангельск) дети 1–6 мес. были лучше обеспечены витамином D (средние уровни витамина D $35,7 \pm 6,1$ нг/мл), чем в таком солнечном городе, как Ставрополь (уровни витамина D $22 \pm 1,7$ нг/мл) [37]. Столь значительная разница определяется исключительно тем, что в Архангельске прием препаратов витамина D («Аквадетрим») более широко распространен именно вследствие низкой инсоляции.

Метаанализ 5 рандомизированных клинических испытаний подтвердил целесообразность использования витамина D для профилактики инфекций дыхательных путей (грипп, пневмония, ОРЗ). Число случаев инфекции

дыхательных путей было на 42% ниже в группах пациентов, принимавших витамин по сравнению с контролем (ОР 0,58, 95% ДИ 0,42–0,81, $P = 0,001$). Анализ данных клинических исследований по подгруппам детей и взрослых по отдельности также подтвердил положительный эффект приема витамина D на заболеваемость (взрослые – ОР 0,58, 95% ДИ 0,42–0,81, $P = 0,001$; дети – 0,65, 95% ДИ 0,47–0,90, $P = 0,01$) [38].

Заметим, что именно прием препаратов витамина D является основным компонентом терапии инфекционных заболеваний. Солнечные «ванны», несмотря на полезные эффекты (улучшение микроциркуляции крови в коже, синтез мелатонина, закаливающий эффект и др.) не оказывают существенного влияния на компенсацию дефицита витамина.

Эффекты воздействия солнечного света в различные времена года и в разное время суток на конверсию витамина D были изучены в южном регионе (Грузия), где, казалось бы, «много солнца». Исследование влияния солнечного света на конверсию 7-дегидрохолестерола в витамин D показало, что конверсия вообще не происходит с октября по март. Самый высокий уровень конверсии отмечен в июне и июле – но только с 11:00 до 14:00. Чрезвычайно ограниченные уровни синтеза витамина D под воздействием солнечного света в течение большей части года и низкое диетарное потребление витамина объясняют высокую распространенность недостаточности витамина D у пациентов с туберкулезом даже в южных регионах [26].

Защитный эффект витамина D на клетки макрофагов, «работающих» совместно с клетками эпителия дыхательных путей, проявляется в увеличении относительного количества макрофагов, прикрепленных к клеткам эпителия легких

Эксперименты на культуре эпителия легких человека показали, что активная форма витамина D, кальцитриол, подавляет избыточную воспалительную реакцию на вирус гриппа А (H1N1). Обработка клеток кальцитриолом как до, так и после инфицирования, значительно снижает уровни H1N1-индуцированного ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8 [39]. Повышенные уровни этих цитокинов приводят к избыточной гибели макрофагов, тем самым снижая иммунитет против инфекции.

Витамин D снижает активацию NF- κ B-связанных провоспалительных цитокинов при инфекции респираторно-синцитиальным вирусом (RSV). Витамин D стимулирует экспрессию белка I κ B α (ингибитор NF- κ B) в эпителии дыхательных путей и снижает вызываемую RSV индукцию NF- κ B-зависимых провоспалительных цитокинов ИФН- β и CXCL10. Витамин D

предупреждает избыточную воспалительную реакцию и поддерживает антивирусный иммунитет. Таким образом, адекватные уровни витамина D будут способствовать снижению воспаления и менее тяжелому течению RSV-инфекции [40].

Установлена 70%-ая вероятность того, что у любого здорового человека уровни витамина D в сыворотке будут выше, чем у пациента с туберкулезом, независимо от пола, этнической принадлежности, диеты и географического расположения

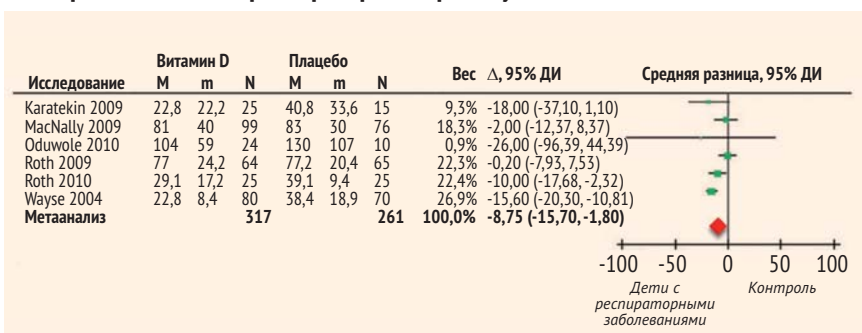
Мета-анализ 11 плацебо-контролируемых исследований включил 5660 пациентов (возраст с 6 мес.) еще раз подтвердил защитный эффект приема препаратов витамина D против инфекций дыхательных путей (ОР 0,64, 95% ДИ 0,49–0,84). Защитный эффект против инфекций дыхательных путей был достоверно выше в исследованиях с использованием ежедневного приема витамина (1600 МЕ/сут, 3 мес.) по сравнению с «ударной» болюсной дозировкой (100000 МЕ, однократно за 3 мес.). Так, при ежедневном приеме риск инфекций снижался на 49% (ОР 0,51), а при использовании болюсной дозировки – всего на 14% (ОР 0,86, $p = 0,01$) [41].

Метаанализ 12 исследований ($n = 2279$) показал, что недостаточная обеспеченность витамином D ассоциирована с большим риском инфекций нижнего респираторного тракта у детей: у детей с инфекциями уровни 25(OH) D в сыворотке крови были, в среднем, на 8.75 нмоль/л (95% ДИ 1.8...15.7) ниже, чем у здоровых сверстников (рис. 8). Также была установлена корреляция между степенью дефицита витамина D и тяжестью протекания заболевания [42].

Метаанализ 3 рандомизированных исследований приема витамина D показал, что дотации витамина D во время беременности (800...2000 МЕ/сут) достоверно снижал риск развития обструктивного бронхита с инфекционными компонентом у детей в возрасте до 5 лет (ОР 0,81, 95% ДИ 0,68...0,97, $P = 0,025$, рис. 7) [43].

Перспективно использование препаратов витамина D в качестве антимикробной и противовоспалительной

Рисунок 8. Метаанализ взаимосвязи уровней 25(OH)D в сыворотке крови и инфекций нижнего респираторного тракта у детей



терапии при муковисцидозе – генетическом заболевании, возникающем в результате нуклеотидных дефектов гена хлоридного канала CFTR. Муковисцидоз характеризуется воспалением в дыхательных путях, хроническими инфекционными заболеваниями легких и зачастую приводит к ранней смерти. Клинические исследования показали, что у большинства детей с муковисцидозом отмечен выраженный дефицит витамина D; более высокие уровни витамина D в сыворотке крови коррелируют с улучшением функции легких, а более низкие уровни – с более тяжелым течением муковисцидоза, сопровождающегося воспалением и инфекционным осложнением со стороны дыхательных путей [44].

О ДОЗИРОВАНИИ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ

Актуальность противoinфекционной защиты организма ребенка существенно возрастает после 3-х лет, когда ребенок начинает посещать в дошкольные учреждения, где вероятность инфицирования резко возрастает. К сожалению, к трем годам (зачастую, и ранее) профилактический прием витамина D почти полностью прекращается. В результате, ребенок начинает гораздо чаще входить в контакт с разнообразными инфекционными агентами на фоне иммунитета, ослабленного недостаточностью витамина D.

Таким образом, прием препаратов и добавок витамина D является важным ресурсом здоровье-сохраняющих технологий. Возможным вариантом широкой профилактической коррекции дефицита и восполнения суточной потребности в витамине D является использование зарегистрированной в России добавки к пище «Д-Сан», разрешенной к применению начиная с 1,5 лет. Д-Сан отличают хорошие органолептические свойства (лимонный вкус за счет натурального масла лимона) и удобство дозирования (1 кап. Д-Сан содержит 200 МЕ (5 мкг) витамина D в форме холекальциферола). Производитель рекомендует прием по 1 капле в сутки Д-Сан детьми 1,5–3 лет, по 2 капли в сутки детьми с 3 лет.

Данные современных фундаментальных и клинических исследований показывают, что повсеместно используемые нормы рекомендованного суточного потребления витамина D для детей дошкольного возраста (200...400 МЕ/сут) являются существенно заниженными

Данные современных фундаментальных и клинических исследований показывают, что повсеместно используемые нормы рекомендованного суточного потребления витамина D для детей дошкольного возраста (200...400 МЕ/сут) являются существенно заниженными. В частности, подобные дозы (особенно назначаемые короткими курсами по 1...2 мес., с исключением приема препаратов витамина D с мая по октябрь) не позволяют поддерживать концентрацию 25(OH)D даже на уровне умеренной недостаточности витамина D (20...30 нг/мл), не говоря уже о

достижении нижней границы нормы (30 нг/мл). Более того, в группах риска (вираж Манту, контакт с больным туберкулезом, у детей и подростков часто и длительно болеющими простудными заболеваниями, респираторно-синцитиальными инфекциями и др.) имеющаяся доказательная база указывает на эффективность более высоких доз витамина D длительными курсами (не менее 800 МЕ/сут постоянно в течение года без перерыва на летний период).

Анализ результативных исследований по применению витамина D в терапии различных патологий (бронхиальная астма, бронхообструкция, ОРВИ, отит, туберкулез и атопический дерматит) у детей показал, что реально эффективные и безопасные дозы витамина D лежат в диапазоне 800...4000 МЕ/сут

Например, анализ результативных исследований по применению витамина D в терапии различных патологий (бронхиальная астма, бронхообструкция, ОРВИ, отит, туберкулез и атопический дерматит) у детей показал, что реально эффективные и безопасные дозы витамина D лежат в диапазоне 800...4000 МЕ/сут (в среднем, 1670 ± 295 МЕ/сут) [45]. Данный анализ позволил сформулировать следующую схему назначения витамина D: дети 3...4 лет нуждаются в ежедневном приеме 1000 МЕ/сут витамина D (5 кап. Д-Сан); от 4 до 10 лет – 1500 МЕ/сут (7...8 кап. Д-Сан), а старше 10 лет – 2000 МЕ/сут (10 кап. Д-Сан) в течение всего года, без перерыва на летние месяцы. При использовании такого рода режимов приема витамина D не наблюдается побочных эффектов, а инфекционная заболеваемость у детей снижается [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Часто и длительно болеющие дети – огромная проблема в педиатрии. Использование иммуномодуляторов у детей на фоне низкой обеспеченности витамином D и другими витаминами может быть малоэффективным. Снижение противoinфекционного иммунитета повышает риск развития хронических инфекционных заболеваний дыхательных путей и такой опасной патологии, как туберкулез.

В клинической практике было отмечено, что при назначении витамина D с целью лечения рахита дети, часто болевшие респираторными заболеваниями, становились устойчивее к респираторно-вирусной инфекции, быстрее выздоравливали и впоследствии болели реже. Такой результат совершенно невозможно объяснить только остеогенными эффектами витамина D. На самом деле, витамин D является многофункциональным гормоном, контролирующим, в частности, врожденный и приобретенный иммунитет.

Результаты фундаментальных и клинических исследований витамина D указывают на взаимосвязь между дефицитом витамина D и возрастанием рисков различных инфекционных заболеваний у детей и подростков.



Д-САН

ВИТАМИН D3

Сила солнца для вашего иммунитета!



- ✓ Для иммунной системы
- ✓ Для нормальной работы мышц
- ✓ Для роста и развития костей

SARU.VITD.17.08.1278

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция) 125009, Москва, ул. Тверская, 22
Тел.: (495) 721-14-00 факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru
На правах рекламы

SANOFI

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Имеющиеся доказательные данные указывают на перспективность использования препаратов и добавок витамина D для лечения туберкулеза, хронического бронхита, бронхиальной астмы, аллергического ринита, муковисцидоза, профилактики инфекций дыхательных путей, в т.ч. вызванных респираторно-синцитиальным

вирусом RSV и вирусом гриппа А. И дети, и подростки, имеющие положительную пробу Манту, обязательно должны получать витамин D (800...2000 МЕ/сут) длительными курсами (6 мес. и более); желателен под контролем определения концентрации витамина 25(OH)D в сыворотке крови 1–2 раза в год.



ЛИТЕРАТУРА

- Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы. М., ГЭОТАР-Медиа, 2017, ISBN: 978-5-9704-4058-2, 568 с.
- Balcells ME, Garcia P, Tiznado C, Villarreal L, Scioscia N, Carvajal C, Zegna-Ratá F, Hernández M, Meza P, González LF, Peña C, Naves R. Association of vitamin D deficiency, season of the year, and latent tuberculosis infection among household contacts. *PLoS One*, 2017 Apr 12, 12(4): e0175400. doi: 10.1371/journal.pone.0175400.
- Agrawal N, Bhattacharyya C, Mukherjee A, Ullah U, Pandit B, Rao KV, Majumder PP. Dissecting host factors that regulate the early stages of tuberculosis infection. *Tuberculosis (Edinb)*, 2016 Sep, 100: 102-13. doi: 10.1016/j.tube.2016.07.009.
- Schrumpf JA, Amatngalim GD, Veldkamp JB, Verhoosel RM, Ninaber DK, Ordonez SR, van der Does AM, Haagsman HP, Hiemstra PS. Pro-inflammatory Cytokines Impair Vitamin D-induced Host Defense in Cultured Airway Epithelial Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2017 Feb 23. doi: 10.1165/rcmb.2016-0289OC.
- Aryan Z, Rezaei N, Camargo CA Jr. Vitamin D status, aeroallergen sensitization, and allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Int Rev Immunol*, 2017 Jan 2, 36(1): 41-53. doi: 10.1080/08830185.2016.1272600. Epub 2017 Jan 19.
- Sundaram ME, Coleman LA. Vitamin D and influenza. *Adv Nutr*, 2012, 3(4): 517-25. doi: 10.3945/an.112.002162.
- Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Рудаков К.В. и др. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*, 2013, 6(259): 115-129.
- Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: Factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis*, 2017, 27(1): 16–28. DOI: 10.1134/S1054661817010151.
- Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: Density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis*, 2016, 26(3): 483-496. DOI: 10.1134/S1054661816030202.
- Khoo AL, Chai LY. Vitamin D(3) down-regulates proinflammatory cytokine response to Mycobacterium tuberculosis through pattern recognition receptors while inducing protective cathelicidin production. *Cytokine*, 2011, 55(2): 294-300.
- Lang PO, Samaras D. Aging adults and seasonal influenza: does the vitamin D status (h)arm the body? *J Aging Res*, 2012, 2012: 806198.
- Korucu E, Pur Ozyigit L, Ortakoylu MG, Bahadir A, Akalin ES, Kara A, Uzun H, Onal B, Caglar E. Cathelicidin as a link between sarcoidosis and tuberculosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2015 Sep 14, 32(3): 222-7.
- Stagi S, Bertini F. Vitamin D levels and effects of vitamin D replacement in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2014, 78(6): 964-8.
- Amaya-Mejia AS, O'Farrell-Romanillos PM, Galindo-Pacheco LV, Vargas-Ortega G, Mendoza-Zubieta V, Del Rivero-Hernandez LG, Segura-Mendez NH. [Vitamin D deficiency in patients with common variable immunodeficiency, with autoimmune diseases and bronchiectasis]. *Rev Alerg Mex*, 2013, 60(3): 110-116.
- Riverin BD, Maguire JL, Li P. Vitamin D Supplementation for Childhood Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0136841. doi: 10.1371/journal.pone.0136841.
- Man L, Zhang Z, Zhang M, Zhang Y, Li J, Zheng N, Cao Y, Chi M, Chao Y, Huang Q, Song C, Xu B. Association between vitamin D deficiency and insufficiency and the risk of childhood asthma: evidence from a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(4): 5699-706. eCollection.
- Feng H, Xun P, Pike K, Wills AK, Chawes BL, Bisgaard H, Cai W, Wan Y, He K. In utero exposure to 25-hydroxyvitamin D and risk of childhood asthma, wheeze, and respiratory tract infections: A meta-analysis of birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(5): S0091-6749(16)3096.
- Kim YH, Kim KW, Kim MJ, Sol IS, Yoon SH, Ahn HS, Kim HJ, Sohn MH, Kim KE. Vitamin D levels in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*, 2016, 27(6): 580-90. doi: 10.1111/pai.12600.
- Song H, Yang L, Jia C. Maternal vitamin D status during pregnancy and risk of childhood asthma: A meta-analysis of prospective studies. *Mol Nutr Food Res*, 2016, 10: 101002/nmfr.201600065.
- Aryan Z, Rezaei N, Camargo CA Jr. Vitamin D status, aeroallergen sensitization, and allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Int Rev Immunol*, 2017, 36(1): 41-53.
- Selvaraj P. Vitamin D, vitamin D receptor, and cathelicidin in the treatment of tuberculosis. *Vitam Horm*, 2011, 86: 307-25.
- Neme A, Nurminen V, Seuter S, Carlberg C. The vitamin D-dependent transcriptome of human monocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016 Nov, 164: 180-187. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.10.018.
- Verway M. Vitamin D induces interleukin-1beta expression: paracrine macrophage epithelial signaling controls M. tuberculosis infection. *PLoS Pathog*, 2013, 9(6): e1003407.
- Iftikhar R, Kamran SM. Vitamin D deficiency in patients with tuberculosis. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2013, 23(10): 780-3.
- Kibirige D, Mutebi E. Vitamin D deficiency among adult patients with tuberculosis: a cross sectional study from a national referral hospital in Uganda. *BMC Res Notes*, 2013, 6(1): 293.
- Desai NS, Tukvadze N. Effects of sunlight and diet on vitamin D status of pulmonary tuberculosis patients in Tbilisi, Georgia. *Nutrition*, 2012, 28(4): 362-6.
- Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*, 2008, 37(1): 113-9.
- Coussens AK, Wilkinson RJ, Hanifa Y, Nikolayevskiy V, Elkington PT, Islam K, Timms PM, Venton TR. Vitamin D accelerates resolution of inflammatory responses during tuberculosis treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(38): 15449-54.
- Ganmaa D, Giovannucci E, Bloom BR, Fawzi W, Burr W, Batbaatar D, Sumberzul N, Holick MF, Willett WC. Vitamin D, tuberculin skin test conversion, and latent tuberculosis in Mongolian school-age children: a randomized, double-blind, placebo-controlled feasibility trial. *Am J Clin Nutr*, 2012, 96(2): 391-6.
- Lange CM, Bojunga J, Ramos-Lopez E. Vitamin D deficiency and a CYP27B1-1260 promoter polymorphism are associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon-alpha based therapy. *J Hepatol*, 2011, 54(5): 887-9.
- Villar LM. Association between vitamin D and hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(35): 5917-24.
- Petta S, Camma C. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2010, 51(4): 1158-67.
- Bitetto D, Fabris C. Vitamin D supplementation improves response to antiviral treatment for recurrent hepatitis C. *Transp Int*, 2011, 24(1): 43-50.
- Zhuravskaya EL. Effect of rickets prevention on bronchopneumonia morbidity and mortality in children during the 1st year of life in rural areas. *Pediatr Akus Ginekol*, 1962, 5: 32-3.
- Salimpour R. Rickets in Tehran. Study of 200 cases. *Arch Dis Child*, 1975 Jan, 50(1): 63-6.
- Muhe L, Lulseged S. Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet*, 1997 Jun 21, 349(9068): 1801-4.
- Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Малявская С.И., Вахлова И.В., Шуматова Т.А., Романцова Е.Б., Романюк Ф.П., Климов Л.Я., Елкина Т.Н., Пирожкова Н.И., Колесникова С.М., Курьянинова В.А., Васильева С.В., Мозжухина М.В., Евсеева Е.А.. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России (результаты многоцентрового исследования – зима 2013–2014 гг.). *Вопросы фармакоэпидемиологии*, 2014: 75-80.
- Charan J, Goyal JP, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother*, 2012, 3(4): 300-3.
- Khare D, Godbole NM, Pawar SD [1, 25(OH)2 D3] pre- and post-treatment suppresses inflammatory response to influenza A (H1N1) infection in human lung A549 epithelial cells. *Eur J Nutr*, 2013, 52(4): 1405-15.
- Santini F. Human respiratory syncytial virus and Th1 chemokines. *Clin Ter*, 2015, 166(3): e203-8. doi: 10.7417/T.2015.1855.
- Bergman P, Lindh AU. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*, 2013, 8(6): e65835.
- Jat KR. Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Trop Doct*, 2017 Jan, 47(1): 77-84.
- Christensen HT, Søndergaard J, Fisker N, Christensen HT. Infant Respiratory Tract Infections or Wheeze and Maternal Vitamin D in Pregnancy. *Pediatr Infect Dis J*, 2017 Apr, 36(4): 384-391. doi: 10.1097/INF.0000000000001452.
- Herscovitch K, Dauletbaev N, Lands LC. Vitamin D as an anti-microbial and anti-inflammatory therapy for Cystic Fibrosis. *Paediatr Respir Rev*, 2014, 15(2): 154-62.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н., Спиричев В.Б., Лиманова О.А., Боровик Т.Э., Яцык Г.В. О дозировании витамина D у детей и подростков. *Вопросы современной педиатрии*, 2015, 14(1): 38-47. DOI: 10.15690/vsp.v14i1.1261

Информационно-аналитические системы ГК «Ремедиум»

ГК «Ремедиум» более 15 лет эффективно решает задачу по созданию, поддержке и обновлению эксклюзивных аналитических и справочных информационных продуктов и баз данных для специалистов фармацевтического рынка.

Клифар-Госзакупки

Клифар-Госзакупки – регулярно обновляемая аналитическая база данных с удобным и богатым аналитическим интерфейсом онлайн-доступа.

Содержит сведения обо всех заключенных государственных контрактах на закупку ЛС с 2011 года и предоставляет следующие возможности:

- Поиск более чем по 80 информационным показателям.
 - Отражены торговые марки, лекарственные формы, дозировки и производители ЛС, на поставку которых заключен контракт, без «МНН- неопределенности»;
 - Показатели стандартизированы;
 - Доступны справочники МНН, АТС, ЕphMRA.
- Анализ на уровне разбивки до учреждений, осуществляющих закупки (стационаров, поликлиник и т. д.).
- Возможность отследить текущее состояние контракта, а также фактически оплаченную сумму по конкретному контракту (без разбивки на продукты).
- Возможность предоставления информации о закупках как на дату заключения контрактов, так и на дату извещения.
- Доступ к не только обработанным данным, но и исходной информации реестра as is для верификации привязки ЛС и расширенного поиска по прочему ассортименту в исходных данных.
- Автоматизированная выгрузка данных для интеграции в различные аналитические системы.



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

+7 (495) 780-34-25
cliphar@remedium.ru

ГК «Ремедиум»
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

КЛИНИЧЕСКАЯ ГОМЕОПАТИЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

По уже сложившейся традиции в апреле 2017 г. на кафедре педиатрии ГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (заведующая кафедрой – д.м.н., профессор, главный педиатр Центрального ФО РФ, заслуженный врач РФ Захарова И.Н.) прошел научно-практический семинар с участием российских и болгарских специалистов «Клиническая гомеопатия и практическая медицина: опыт международных и российских экспертов», посвященный использованию гомеопатии в педиатрии. Мы встретились с его участниками и попросили их рассказать о проведенном семинаре.

CLINICAL HOMEOPATHY AND PRACTICAL MEDICINE

According to the established tradition in April 2017, in the department of pediatrics of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the RF (Zakharova I.N., Chief of department, MD, Prof., Chief Pediatrician of the Central FO of the RF) a scientific and practical seminar with participation of Russian and Bulgarian specialists Clinical Homeopathy and Practical Medicine: Experience of International and Russian Experts was held devoted to use of homeopathy in pediatrics. We met participants of this seminar and asked to speak about the seminar.



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



Александр Иванович Коновалов – д.х.н., профессор, академик РАН, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН.



Иван Енев – доктор медицины, врач общей практики, Медицинский университет г. Софии, Болгария



Андрей Леонидович Заплатников – д.м.н., профессор, кафедра педиатрии РМАНПО МЗ РФ, Москва.



Ирина Николаевна Холодова – д.м.н., профессор, кафедра педиатрии РМАНПО МЗ РФ, Москва.

В начале беседы мы обратились к д.м.н., профессору, заведующей кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, главному педиатру Центрального ФО РФ, заслуженному врачу РФ Захаровой И.Н., по инициативе которой образовательные семинары проводятся уже в течение 9 лет.

– Глубокоуважаемая Ирина Николаевна, почему темой очередного Вашего образовательного семинара вновь стал гомеопатический метод лечения?

– Начну с того, что после проведения первого семинара мы получили хорошие отзывы и предложения от врачей продолжить знакомство с гомеопатическим методом лечения.

Прежде всего, позвольте отметить, что гомеопатия сегодня является неотъемлемой частью клинической медицины и активно развивается. Гомеопатия как медицинский метод официально признана Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в составе традиционной и комплементарной медицины. Более чем в 80 странах мира успешно применяются гомеопатические препараты, а во многих включены в систему государственного здравоохранения («Все о клинической гомеопатии вместе с Буарон», август 2017, выпуск 1).

В России использование гомеопатии законодательно разрешено и обоснованно, различные аспекты применения гомеопатических препаратов регулируются Приказом МЗ РФ №335 от 29.11.95г. «Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении». Более того, в апреле 2017 г. Генеральная прокуратура РФ проанализировала действующую нормативно-правовую документацию в сфере здравоохранения и обращения лекарственных средств, регулирующих вопросы применения гомеопатии.

Из официального письма Генпрокуратуры РФ №74/1-217-2017 от 25.04.2017 следует, что «Применение гомеопатии действующим законодательством не запрещено и урегулировано соответствующими нормативными документами».

Таким образом, клиническая гомеопатия сегодня остается на законных основаниях частью современной российской медицины, расширяя для врачей возможности лечения пациентов («Все о клинической гомеопатии вместе с Буарон», август 2017, выпуск 1).

Кроме этого, во время проведения семинара возникла серьезная научная дискуссия, посвященная механизму действия гомеопатических лекарственных средств, которая требовала продолжения и участия в ней специалистов, занимающихся изучением физико-химических явлений. Начиная с 2006 г. группа исследователей, возглавляемая академиком А.И. Коноваловым, ведет в Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН изучение, казалось бы, необычного явления: проявления биологических эффектов биологическими системами при действии на них водными растворами с «ультрамалыми дозами» или «сверхнизкими концентрациями» растворенного вещества. И мы с удовольствием пригласили академика РАН Коновалова А.И., который рассказал об обнаруженных свойствах у сверхмалых концентраций веществ, которые, по его мнению, приоткрывают механизм действия гомеопатических препаратов. Думаю, что врачу, который пытается понять, как действует гомеопатическое лекарство, это было важно и интересно. Я сама с большим удовольствием прослушала лекцию академика А.И. Коновалова, и многие положения этой лекции были для меня откровением. Мы также пригласили уже знакомого российским врачам доктора медицины, врача общей практики из Медицинского университета г. Софии (Болгария) Ивана Енева, который поделился своим опытом лечения больных гомеопатическими лекарственными средствами. И конечно же, активное участие в дискуссии приняли наши российские врачи-ученые.

Надеемся, что наш семинар был интересен всем врачам, которые пытаются понять суть этого метода и интересуются проблемой назначения комплексных гомеопатических лекарственных средств.

– Большое спасибо, Ирина Николаевна, за Ваш ответ. Попытаемся и мы побольше узнать о сверхмалых дозах, о методе гомеопатии и его клиническом использовании, побеседовав с участниками Вашего семинара. И первый наш вопрос адресован академику А.И. Коновалову, так как нас тоже очень заинтересовал вопрос о сверхмалых дозах.

– Уважаемый Александр Иванович, расскажите, пожалуйста, что же такое наноассоциаты, в чем их особенность, какое значение они имеют для понимания нами механизма действия гомеопатических лекарственных средств?

– Примером такого явления могут служить данные, где продемонстрировано изменение активности фермента протеинкиназы С.

Нами были получены данные, что имеется два всплеска активности растворов протеинкиназы С: при разведении $\lg C = -6$ и при разведении $\lg C = -18$. Необычность явления состоит в том, что, если эффект при $\lg C = -6$ осо-

рых вопросов у ученых не вызывает (он находится в области концентраций так называемой терапевтической зоны), то эффекта при $\lg C = -18$, согласно современным научным взглядам на природу растворов, вообще не должно быть (концентрация слишком низкая, иными словами, количества молекул растворенного вещества в этом случае недостаточно для того, чтобы вызвать биоэффект). Именно поэтому наблюдаемое явление получило название эффекта «сверхмалых доз» или «ультранизких концентраций».

Но может быть, все проще: изучаемые водные системы (вода + субстрат; мы начинаем избегать применения термина «растворенное вещество») не являются растворами в общепринятом понятии. Тогда для установления истины требуются дополнительные исследования, в которых, наряду с классическими подходами, должны быть применены новейшие методы. И такая работа была нами сделана.

Было осуществлено масштабное систематичное комплексное физико-химическое изучение водных систем («растворов» по названию, но не по сути) веществ различной химической природы (свыше 100 соединений) в широком интервале концентраций ($10^{-2} - 10^{-20}$ М) с использованием таких методов, как динамическое и электрофоретическое светорассеяние (DLS), анализ траекторий наночастиц (NTA), кондуктометрия, тензиометрия, вискозиметрия, pH-метрия, атомно-силовая микроскопия (AFM), трансмиссионная электронная микроскопия (ТЕМ).

В итоге было открыто (экспериментально, не гипотетически, 2009 г.) неизвестное ранее фундаментальное явление, состоящее в образовании в указанных выше водных системах наноразмерных самоорганизующихся субстрат-индуцированных молекулярных ансамблей с участием молекул воды, названных «наноассоциатами». Динамика изменений параметров наноассоциатов индивидуальна для каждого субстрата (т.е. запрограммирована субстратом) и соответствует проявлению биоэффектов конкретными системами, т.е. *наноассоциаты являются носителями биологически значимой молекулярной информации субстрата*.

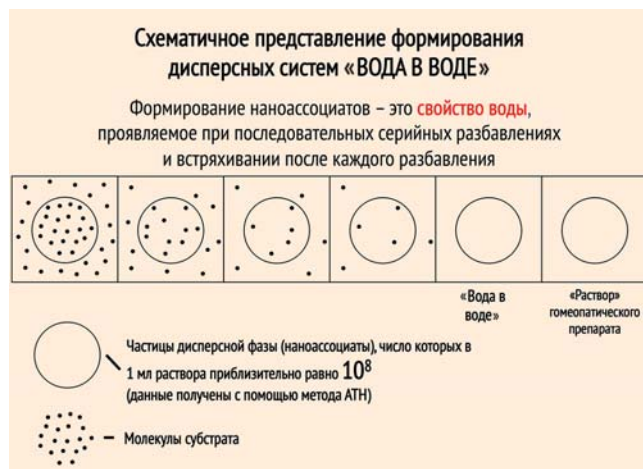
Параметры наноассоциатов: достаточно большие их размеры (конечно, в наномасштабе) и факт наличия ζ -потенциалов указывают на то, что наноассоциаты являются фазой, отличной от среды, т.е. изучаемые водные системы не гомогенны, что должно было бы быть в случае растворов, а *наногетерогенны*. Следовательно, они являются не растворами в строгом значении этого понятия, а *нанодисперсными системами*.

Но первые и, мы считаем, основательные результаты уже есть, хотя и вопросов возникает немало. И неудивительно, ведь великий Де Бройль еще говорил: «Каждое новое открытие порождает проблем больше, чем оно решает».

Нами также показано, что *именно образование наноассоциатов является причиной проявления водными системами при высоких степенях разбавления аномальных (отличных от воды) физико-химических свойств, а также, что в данном случае особенно важно, и биологических свойств (способность оказывать биоэффекты)*.

Совершенно ясно, что молекулы субстрата распределяются между наноассоциатами (дисперсная фаза) и дисперсионной средой (раствором), хотя коэффициент распределения пока неизвестен. При разбавлениях содержание субстрата снижается и в наноассоциатах, и в среде, достигая крайне малого количества и даже полного отсутствия в них молекул субстрата. Однако экспериментальные факты свидетельствуют о том, что наличие наноассоциатов фиксируется даже в таких условиях. Это означает, что *возникает дисперсная система «вода в воде»* (рис. 1). В качестве дисперсной фазы выступают наноассоциаты, которые состоят из молекул воды, организованных в соответствии с заданной субстратом программой и несущих его молекулярную информацию. Простой расчет показывает, что размер таких наноассоциатов указывает на участие в их образовании сотен миллионов (!) молекул воды.

Рисунок 1. Формирование наноассоциатов



Таким образом, *водные системы путем образования и последующей трансформации наноассоциатов при разбавлении «считывают, хранят и воспроизводят биологически важную молекулярную информацию субстрата»* (это слова из письма известного итальянского ученого Фолетти). Именно наноассоциаты являются носителями молекулярной информации субстрата, в том числе в условиях, когда молекулы субстрата уже отсутствуют (очень высокое разбавление).

Следует отметить, что *образование наноассоциатов было продемонстрировано на примере некоторых гомеопатических систем*.

Мы считаем, что заложили основы науки о наноассоциатах, за которой, нам представляется, большое будущее. Ведь мы пока еще не знаем степени распространенности наноассоциатов, их роли в функционировании живых систем. Но то что данное явление должно развиваться, сомнений не вызывает. И вслед за великим российским химиком А.М. Бутлеровым хочется воскликнуть: «Но сколько впереди трудов, какое поле для пытливого ума!».

– Спасибо Вам огромное, Александр Иванович, за такой исчерпывающий ответ, желаем Вам дальнейших успехов в изучении свойств наноассоциатов.

За более подробной информацией о гомеопатическом методе лечения и его использовании в практической медицине мы обратились к доктору медицины, врачу общей практики из Медицинского университета г. Софии (Болгария) Ивану Еневу.

– Глубокоуважаемый доктор Иван Енев, спасибо, что Вы вновь приехали к нам, чтобы поделиться своим практическим опытом. В нескольких словах напомните нашим врачам о том, что же за наука такая «Гомеопатия».

– Гомеопатия – это не наука, это терапевтическая система, которая была создана немецким врачом Самуилом Ганеманом, жившим в XVIII–XIX вв. В основу своего лечения он положил принцип подобия, который и дал название этому методу: *homeo* – подобно и *pathie* – страдание: одно химическое вещество, принятое здоровым человеком в токсической дозе, вызывает у него симптомы болезни. Если больному человеку с подобными симптомами дать то же самое вещество, но в «бесконечно» малой дозе – проявления болезни исчезают. Основными принципами гомеопатии являются: принцип подобия – лечи подобное подобным, т. е. от чего заболел, тем и должен лечиться; принцип бесконечно малой дозы – используются различные разведения лекарств (многократно повторенное разбавление исходного вещества растворителем, в роли которого выступает вода) и индивидуальный подход – лекарство подбирается человеку строго индивидуально, учитывая не только симптомы заболевания, но и его конституциональные особенности.

– Скажите, пожалуйста, при каких заболеваниях и у кого преимущественно используется гомеопатия?

– Гомеопатию применяют для профилактики и лечения острых и хронических заболеваний. Отсутствие нежелательных лекарственных реакций, ятрогенности, доступная цена обуславливают то, что все большее количество пациентов обращаются за гомеопатическим лечением.

Например, лекарственный препарат Оциллококцинум® вот уже 70 лет успешно применяется для лечения ОРВИ и гриппа более чем в 30 странах мира. Эффективность Оциллококцинума в лечении ОРВИ и гриппа доказана многочисленными клиническими исследованиями с участием более 7 000 пациентов, проведенных как в России, так и за рубежом (Германия, Франция, Италия) (рис. 2) [1]. Результаты исследований по применению Оциллококцинума опубликованы в международных базах данных Cochrane, PubMed и ведущих специализированных российских изданиях.

В России препарат Оциллококцинум® зарегистрирован в установленном порядке и внесен в Государственный реестр лекарственных средств под номером П N014236/01.

Оциллококцинум® вошел в различные регламентирующие документы:

■ в проект клинических рекомендаций МЗ РФ «Острый тонзиллофарингит» (<http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=17#/part/7>) [2],

■ в методические рекомендации «Возможности клинической гомеопатии в комплексной терапии острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей», 2017 г. [3].

В некоторых странах добровольные фонды страхования здоровья включают в свои пакеты консультации врача-гомеопата и соответствующее гомеопатическое лечение, что делает гомеопатию более доступной. В Болгарии каждый, кто хочет стать гомеопатом, должен пройти обучение в течение 2 лет (не менее 300 часов).

Во Франции, где большое число терапевтов ежедневно применяют гомеопатию в своей практике, с 2005 по 2010 г. по инициативе органов здравоохранения страны было проведено масштабное фармако-эпидемиологическое исследование EPI3, в котором приняло участие 8 559 пациентов и 825 врачей общей практики [4]. Оценивались три группы заболеваний – заболевания опорно-двигательного аппарата, инфекции верхних дыхательных путей, а также нарушение сна, тревога и депрессия. Исследователи ставили себе цель сравнить результаты лечения пациентов, разделенных по методам лечения, практикуемых врачом: только гомеопатический метод, гомеопатический метод и другие подходы, только стандартная терапия. Результаты исследования показали сопоставимую эффективность терапии во всех группах, а значит, все пациенты имели равные шансы на выздоровление. Но самое главное – на фоне приема гомеопатических лекарств пациенты применяли значительно меньше сильнодействующих препаратов, НПВС, анальгетиков, антибиотиков и жаропонижающих средств.

Также исследование показало, что один из пяти врачей, считающихся «практикующими традиционную медицину», в действительности практикует «комбинированное» лечение и ежедневно выписывает своим пациентам гомеопатические препараты.

– **Глубокоуважаемый доктор Иван Енев, расскажите нам, пожалуйста, о клиническом использовании этого метода.**

– Есть гомеопатия классическая и клиническая, их объединяет то, что назначаются гомеопатические лекарства. Однако есть и различия: если в классической гомеопатии нозологический диагноз и стадия болезни не имеют значения, то для клинической гомеопатии их необходимо знать. Классическая гомеопатия используется врачом, прошедшим специальную подготовку, для него диагноз – это то, что пациент *Belladonna* или *Cactus*, причем лекарство всегда одно, и оно не может быть использовано с препаратами обычной медицины. Клиническую гомеопатию может использовать врач любой специальности, даже не знающий основ гомеопатии; он назначает препарат, в состав которого входят несколько гомеопатических компонентов согласно разработанным показаниям. При этом данный способ можно сочетать с препаратами общепринятой медицины, что расширяет возможности использования гомеопатического метода лечения. Приведу пример, медицинский диагноз: ОРВИ. Индивидуальная реактивность: температура 38 °С, насморк, частое чихание, дышит через рот, постоянный кашель до рвоты. Назначение средств клинической гомеопатии: *Оциллококцинум*® (показания: ОРВИ и грипп); *Коризалия*® (насморк); сироп *Стодаль*® (кашель – сухой и влажный) помогают пациенту выздороветь.

Назначение *Оциллококцинума* при ОРВИ и гриппе способствует быстрому уменьшению симптомов заболевания – уже через 48 ч практически в три раза снижается выраженность интоксикации, боль в горле, быстрее купируются проявления ринита

Рисунок 2. *Оциллококцинум*® достоверно эффективнее плацебо в лечении ОРВИ и гриппа [1]

Автор и год	Тип исследования и публикации	Страна	Количество участников	Основные результаты
Casanova et al., 1988 Франция	a, c	Франция	300	В группе <i>Оциллококцинума</i> более быстрое снижение температуры, значительное уменьшение озноба и мышечной боли
Ferley et al., 1989	a, b	Франция	478	Клиническое выздоровление через 48 ч и степень уменьшения температуры выше в группе, принимающей <i>Оциллококцинум</i> ®
Papp et al., 1998	a, b	Германия	372	<i>Оциллококцинум</i> ® быстрее купирует симптомы и позволяет вернуться к работе большему количеству пациентов через 48 ч от начала лечения

(a): Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование

(b) статья в авторитетной медицинской литературе

(c) статья, опубликованная в неиндексируемой медицинской литературе

Прием Оциллококцинума важно начать как можно быстрее при первых симптомах ОРВИ. В 1-й день заболевания Оциллококцинум® принимается по 1 дозе 3–4 раза в день с интервалом в 6 ч (для малышей гранулы можно растворить в воде), со 2-го дня – по 1 дозе гранул 2 раза в день, утром и вечером в течение 1–3 дней.

Оциллококцинум® применяется и для профилактики ОРВИ и гриппа у всех членов семьи, в том числе у детей раннего возраста. Прием Оциллококцинума по 1 дозе в неделю в период повышенной заболеваемости ОРВИ и гриппом защищает 9 человек из 10

Если пациент получил травму, у него ушиб, синяк или воспаление – хорошо поможет Арнигель®. Если у малыша болезненно прорезываются зубки, надо дать Камилию, у вас в России это Дантинорм Бэби®.

– Спасибо большое, Иван, за интересную беседу и Ваш бесценный опыт.

О практике применения гомеопатических препаратов в педиатрии мы попросили рассказать российских врачей-педиатров – профессора Заплатникова А.Л. и профессора Холодову И.Н. (кафедра педиатрии РМАНПО, г. Москва).

– Глубокоуважаемый Андрей Леонидович, Вы ведь не являетесь врачом-гомеопатом, так почему Вы используете данные препараты в своей практике?

– Да, я не врач-гомеопат, но препараты, которые я использую, может использовать врач любой специальности, даже не имеющий подготовки по гомеопатии. Они называются «комплексные гомеопатические лекарственные средства» и назначаются по разработанным показаниям, например ангина, артрит, кашель, что очень привычно и удобно для врача общей практики. В своей практической деятельности я использую в основном препараты для лечения ОРВИ и ее осложнений. Например, при кашле, с первых дней заболевания часто используем сироп Стодаль® – это комплексный препарат, в состав которого входит целый ряд природных активных веществ, обладающих комбинированным противовоспалительным, противоотечным и муколитическим действием, что особенно актуально при острых респираторных заболеваниях.

Стодаль® имеет большую доказательную базу и в России, и за рубежом. В 2011 г. на нашей кафедре было проведено клиническое исследование, в котором мы оценили эффективность сиропа Стодаль® при лечении кашля у детей. Результат показал высокую клиническую эффективность сиропа Стодаль® в терапии непродуктивного кашля. При этом было установлено, что при использовании препарата Стодаль® динамика и темпы снижения интенсивности кашля не отличались от аналогичных показателей группы сравнения, в которой применяли комбинированный препарат, содержащий кодеин, а также экстракты отхаркивающих и противовоспалительных трав. Важно отметить, что в группе пациентов, принимающих сироп Стодаль®, уже через 3 дня

терапии достоверно увеличивалось число детей с продуктивным (влажным) кашлем, что благоприятно влияло на течение заболевания. Также на фоне лечения сиропом Стодаль® более быстро уменьшились эпизоды кашля в ночное время, что позволило скорее нормализовать сон.

Сироп Стодаль® хорошо переносится детьми, и важно, что высокая эффективность сочетается с высоким профилем безопасности. Сироп Стодаль® можно назначать даже самым маленьким пациентам. Он не угнетает дыхание, предупреждает застойные явления в дыхательных путях, сочетается с приемом любых других лекарственных препаратов. Кстати, сироп Стодаль® успешно применяется в 27 странах мира уже более 30 лет. Уверен, и наши врачи по достоинству оценят его эффективность и безопасность.

– Большое спасибо, Андрей Леонидович, за Ваш ответ.

Далее мы обратились к доктору медицинских наук, профессору, врачу-гомеопату Холодовой И.Н.

– Ирина Николаевна, расскажите, пожалуйста, о Вашем опыте использования гомеопатических лекарственных средств.

– Все больше пациентов интересуются гомеопатией: так, один из независимых опросов показал, что более 60% населения России желают знать больше о данном методе [7].

Кроме этого, гомеопатию можно использовать не только у взрослых, но и у детей и младенцев, а также у пациентов, страдающих аллергией и функциональными расстройствами, когда выбор общепринятой терапии затруднен из-за вероятности получить побочное действие от назначаемых аллопатических лекарств. Если врач не имеет подготовки по гомеопатии, то он может использовать готовые лекарственные формы, в аннотации к которым есть показания к назначению, такие привычные для врача. Например, охриплость голоса в зависимости от этиологии этого состояния можно лечить двумя разными препаратами: если голос стал охрипшим вследствие длительной работы голосовых связок (у певцов, у педагогов), назначается Гомеовокс®, а если у пациента пропал голос на фоне тяжелого стресса (например, смерть близкого), то правильнее назначить Гомеострес®. Гомеовокс® также будет показан детям с ларингитами, а Гомеострес® будет лечить бессонницу, возбуждение, неврозы.

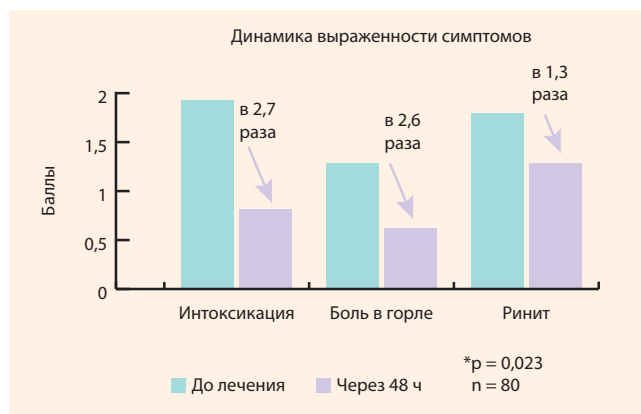
Аденоидиты, которые сейчас являются частой проблемой у маленьких детей, отлично лечатся препаратом Коризалия®. Природные компоненты таблеток Коризалия® регулируют секрецию, нормализуя вязкость слизи, тем самым восстанавливая мукоцилиарный клиренс. Оказывают противоотечное и противовоспалительное воздействие на слизистую оболочку, снижая отек, тем самым восстанавливая дренаж и вентиляцию. На фоне приема таблеток Коризалия® также нормализуется защитная функция эпителия дыхательных путей, за счет сохранения слизистой носа. К 3-му дню приема препарата Коризалия® отмечается достоверно быстрая и эффективная динамика снижения основных симптомов ринита (Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., 2017).

Применение Коризалии позволяет отказаться от деконгестантов уже к 3–4-му дню лечения. С учетом этих и других данных можно полагать, что применение таблеток

Коризалия® при ринитах любой этиологии позволит сократить потребность в длительном применении сосудосуживающих средств и, таким образом, снизить потенциальный риск формирования медикаментозного ринита [8].

В заключение хотелось бы отметить, что все комплексные гомеопатические средства, которые продаются в российских аптеках, прошли клинические испытания, зарегистрированы Фармкомитетом России и на основании приказа №335 от 1995 г. могут использоваться врачом любой специальности на всей территории России.

Рисунок 3. Оциллококцинум: быстрое уменьшение симптомов ОРВИ уже через 48 ч [4]



Я также хотела бы выразить свою глубокую благодарность академику А.И. Коновалову за великолепную лекцию о наноассоциатах. Проводимые его научной группой исследования помогают врачам понять механизм действия сверхмалых доз, что, безусловно, важно в наше время, когда ставится под сомнение учение великого Г.-Х. Ганемана, открывшего гомеопатический метод лечения.

– Спасибо, уважаемая Ирина Николаевна, за участие в нашей беседе.



ЛИТЕРАТУРА

1. Luigi Alberto Marrari, Laurence Terzan, Gilles Chauferin. Oscillocockcinum for influenza treatment. *Ann Ist Super Sanità*, 2012, 48(1): 105-109.
2. Клинические рекомендации МЗ РФ от 2016, «Острый тонзиллофарингит», проект, <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=17#/part/7>.
3. Методические рекомендации. Возможности клинической гомеопатии в комплексной терапии острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Коллектив авторов, Москва-Санкт-Петербург, 2017.
4. https://www.comb.cat/cat/collegi/seccions/homeopates/pdf/01Conventional_medicines_versus_homeopathy_the_epi3_study_begaud.pdf.
5. Гепле Н.А., Крылова Н.А., Тюрина Е.Н., Яблокова Е.А. Направление совершенствования терапии ОРВИ у детей. *Доктор.Ру*, 2016, 6(123): 47–51.
6. Казюкова Т.В., Панкратов И.В., Самсыгина Г.А. и др. Возможности семейной профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. *Педиатрия*, 2010, 89 (6).
7. Всероссийское социальное исследование об отношении россиян к здоровью, 2016г, опрос 700 человек из 20 городов России, <http://www.gfk.com/ru/insaity/press-release/issledovanie-gfk-chto-potrebiteli-dumajut-o-gomeopatii>.
8. Карпова Е.П. и др. Особенности терапии аллергического ринита у детей. *Вестник оториноларингологии*, 2009, 2.

ЛЕЧЕНИЕ И ЗАЩИТА ОТ ОРВИ* И ГРИППА

Скорее Оциллококцинум®




Включен в методические рекомендации¹

РЕКЛАМА

Рег. № П N014236/01

- Мировое признание – **70 лет** более чем в **30** странах
- Способствует быстрому уменьшению симптомов¹
- Ускоряет выздоровление²,³



ОРВИ* – острая респираторная вирусная инфекция

1. Гепле Н.А., Крылова Н.А., Тюрина Е.Н., Яблокова Е.А. Направление совершенствования терапии ОРВИ у детей. Доктор.Ру. 2016;6(123):47-51. 2. Papp R., Schuback G., Beck E. Oscillocockcinum in patients with influenza-like syndromes. Br Homeopathic J. 1998;87:69-76. 3. Самсыгина Г.А., Казюкова Т.В., Дудина Т.А. и соавт. Новые технологии в профилактике острых респираторных инфекций и гриппа у детей младшего возраста. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского, 2008;87(5):102-107. 4. Возможности клинической гомеопатии в комплексной терапии острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей: метод.рек., коллектив авторов, Москва-Санкт-Петербург, 2017.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

С.В. РЯЗАНЦЕВ, д.м.н., профессор, Н.В. ЕРЕМИНА, д.м.н., профессор, К.Ю. ЩЕРБАНЬ
Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Минздрава России

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА

В статье отражены вопросы эпидемиологии, этиопатогенеза и классификации хронического тонзиллита. Последовательно рассматриваются современные методы лечения, в частности использования препарата Тонзилотрен в схемах терапии. Приводятся результаты международных многоцентровых рандомизированных контролируемых клинических исследований, целью которых являлось определение и оценка эффективности и переносимости препарата Тонзилотрен. Сделаны выводы о том, что Тонзилотрен является эффективным, современным средством для патогенетического лечения больных с хроническим тонзиллитом, и он может быть рекомендован в современной схеме лечения хронического тонзиллита.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, восстановление структуры и функций миндалин, Тонзилотрен.

S.V. RYAZANTSEV, MD, Prof., N.V. EREMINA, MD, Prof., K.Y. SCHERBAN
Saint-Petersburg Scientific and Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Health of Russia

MODERN METHODS TO TREAT CHRONIC TONSILLITIS

This article presents the epidemiology, etiopathogenesis and classification of chronic tonsillitis. It consistently discusses the modern methods of treatment, particularly the use of Tonsilotren in drug therapy regimens. The results of multicenter randomized controlled clinical trials, the purpose of which was to identify and evaluate the effectiveness and tolerability of Tonsilotren are being given. It is concluded that Tonsilotren is an efficient, modern tool for pathogenetic treatment of patients with chronic tonsillitis, and it can be recommended in the modern scheme of treatment of chronic tonsillitis.

Keywords: chronic tonsillitis, restoration of tonsils structure and functions, Tonsilotren.

Актуальность проблемы лечения хронического тонзиллита (ХТ) остается на достаточно высоком уровне, что обусловлено высокой распространенностью данной нозологии. Во взрослой популяции ХТ диагностируется от 5–6 до 37%, в детской – от 15 до 63% [1] (необходимо принимать во внимание тот факт, что указанные цифры могут быть занижены в связи с тем, что в компенсированной форме ХТ часто выявляется лишь на профилактическом осмотре либо при осмотре во время обращения пациента по поводу другого заболевания). Кроме того, значимость проблеме придает большое количество осложнений ХТ с гетеро- и аутоиммунным патогенезом, такие как острая ревматическая лихорадка, артриты, васкулиты, гломерулонефриты и т. д. [2].

Функциональная несостоятельность лимфоцитов, и особенно макрофагов, приводит к незавершенному фагоцитозу, внутриклеточному (преимущественно в макрофагах) персистированию патогенных микроорганизмов, развитию оппортунистических инфекций

ХТ занимает одно из ведущих мест в структуре ЛОР-заболеваемости [3] и рассматривается, согласно Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), как заболевание, ассоциирован-

ное с бактериями вида *Streptococcus pyogenes* [4]. Другие микроорганизмы – *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* [5], β-гемолитические стрептококки группы А, несколько реже – стрептококки группы С и G [6], активно вырабатывающие β-лактамазы, рассматриваются как копатогены – микроорганизмы, колонизирующие верхние отделы дыхательных путей, но не играющие доминирующую этиологическую роль в развитии воспаления [7]. Обращает на себя внимание тот факт, что в 80% случаев идентифицируются ассоциации микроорганизмов. Так, в 28,2% случаев были обнаружены грибково-бактериальные ассоциации с представителями рода *Candida spp.* (показатель микробной обсемененности 10^3 КОЕ/мл) [8]. Кроме того, накопившиеся в последние десятилетия факты свидетельствуют о способности микробов, и в частности В-гемолитического стрептококка группы А, формировать так называемые биопленки – популяции, сообщества – с другими бактериями [9].

Высказывается мнение, что первичным звеном в патогенезе ХТ является иммунодефицитное состояние организма [10]. Функциональная несостоятельность лимфоцитов, и особенно макрофагов, приводит к незавершенному фагоцитозу, внутриклеточному (преимущественно в макрофагах) персистированию патогенных микроорганизмов, развитию оппортунистических инфекций [11]. Образующиеся в ткани миндалин иммунные комплексы антиген-антитело, обладая хемотаксической активностью, повышают протеолитическую способность ферментов макрофагов, что приводит

к лизису ткани миндалин, денатурации тканевых белков, приобретающих антигенные свойства. Секвестрированные антигены миндалин в очагах микронекроза и мимикрирующие антигены возбудителя индуцируют иммунопатологический фон, который проявляется формированием аутоиммунных реакций гуморального и клеточного типа по отношению к тканям миндалин и пролиферирующей соединительной ткани, что неизбежно приводит к нарушению иммунологической толерантности с формированием аутоиммунного патологического статуса [12].

Степень интенсивности и тактика лечения ХТ во многом зависит от его формы и степени декомпенсации процесса. Изучается роль наследственности. Фенотипирование по HLA-антигенам позволило выявить генетически обусловленную группу риска и прогнозировать течение ХТ [13]. Установлена закономерность развития ХТ в поколениях по женской линии и предрасположенность к возникновению заболевания у пробандов с O(I) и A(II) группами крови [14]. Нередко отмечается «семейный» характер хронического тонзиллита, который связывают с сочетанием наследственных особенностей ребенка и влиянием сходных условий внешней среды [15].

Способствуют развитию заболевания многие экзогенные факторы – общее и местное переохлаждение, нерациональное питание, в частности недостаток витаминов группы В, неблагоприятные условия труда и быта, профессиональные и бытовые загрязнения воздуха. Среди эндогенных факторов имеют значение нарушение носового дыхания при искривлении перегородки носа, аденоидах, хронических ринитах, хронические воспалительные процессы соседних областей – аденоидит, риносинусит, воспалительные заболевания зубов и десен, вегетативная дисфункция и аллергия [16].

При всем многообразии факторов, способствующих развитию ХТ, определяющими являются наличие местных изменений в виде хронического воспалительного процесса небных миндалин и измененная реактивность организма.

Выбор лечебной тактики напрямую зависит от той формы, в которой протекает ХТ у данного пациента. Для этого используется клиническая классификация хронического тонзиллита.

ХТ занимает одно из ведущих мест в структуре ЛОР-заболеваемости и рассматривается, согласно Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), как заболевание, ассоциированное с бактериями вида Streptococcus pyogenes

Классификация хронического тонзиллита
И.Б. Солдатов предусматривает выделение двух форм заболевания – компенсированной и декомпенсированной.

При **компенсированной форме** хронического тонзиллита у пациента имеются только местные признаки хронического воспалительного процесса в небных миндалинах, а симптоматика может даже отсутствовать.

Декомпенсированная форма хронического тонзиллита предполагает проявления в виде связанных с хроническим тонзиллитом заболеваний или видов декомпенсации:

- рецидивов ангин (в предшествующий осмотру период);
- паратонзиллитов и паратонзиллярных абсцессов (в предшествующий осмотру период);
- тонзиллогенной интоксикации в виде длительной субфебрильной температуры, недомогания и снижения трудоспособности;
- тонзиллогенных функциональных нарушений со стороны внутренних органов;
- заболеваний отдельных органов и систем, связанных с хроническим тонзиллитом – тонзиллогенных заболеваний (некоторые авторы используют термин «сопутствующие заболевания»).

Установлена закономерность развития ХТ в поколениях по женской линии и предрасположенность к возникновению заболевания у пробандов с O(I) и A(II) группами крови

Классификация хронического тонзиллита
Б.С. Преображенского – В.Т. Пальчуна выделяет также две формы заболевания – простую и токсико-аллергическую.

Простая форма хронического тонзиллита характеризуется только местными признаками и у 96% – наличием ангин в анамнезе.

Токсико-аллергическая форма характеризуется токсико-аллергическими проявлениями, соответственно которым эта форма подразделяется на две степени:

Признаки токсико-аллергической формы I степени:

- периодические эпизоды субфебрильной температуры тела;
- эпизоды слабости, разбитости, недомогания; быстрая утомляемость, сниженная работоспособность, плохое самочувствие;
- периодическая боль в суставах;
- увеличение и болезненность при пальпации регионарных лимфатических узлов (при отсутствии других очагов инфекции);
- функциональные нарушения сердечной деятельности непостоянны, могут проявляться при нагрузках и в покое, в период обострения хронического тонзиллита;
- отклонения от нормы лабораторных данных могут быть неустойчивыми и непостоянными.

Признаки токсико-аллергической формы II степени:

- периодические функциональные нарушения сердечной деятельности (больной предъявляет жалобы, нарушения регистрируют на ЭКГ);
- сердцебиение, нарушение сердечного ритма;
- боли в области сердца или суставов бывают как во время ангины, так и вне обострения хронического тонзиллита;
- субфебрильная температура тела (может быть длительной);

■ функциональные нарушения инфекционной природы в работе почек, сердца, сосудистой системы, суставов, печени, других органов и систем, регистрируемые клинически и с помощью лабораторных методов.

Перед началом любого вида лечения рекомендовано провести лечение кариеса и другой воспалительной патологии зубочелюстной системы, а также проводить мероприятия по улучшению носового дыхания, санацию слизистой оболочки полости носа, околоносовых пазух и носоглотки

По мнению авторов этой классификации, при II степени токсико-аллергической формы хронического тонзиллита у пациентов могут быть диагностированы «сопряженные», имеющие с хроническим тонзиллитом общие инфекционные причины заболевания:

- паратонзиллярный абсцесс;
- парафарингит;
- острый и хронический (нередко с завуалированной симптоматикой) тонзиллогенный сепсис;
- ревматизм;
- артрит;
- приобретенные пороки сердца;
- инфекционно-аллергическая природа заболеваний мочевыделительной системы, суставов, других органов и систем.

Таким образом, на современном этапе лечение больных ХТ подразделяется на консервативное и хирургическое. Выбор определяется формой заболевания и проявлениями декомпенсации. Перед началом любого вида лечения рекомендовано провести лечение кариеса и другой воспалительной патологии зубочелюстной системы, а также проводить мероприятия по улучшению носового дыхания, санацию слизистой оболочки полости носа, околоносовых пазух и носоглотки.

Консервативное лечение проводится:

- пациентам с клиническими диагнозами: «Хронический тонзиллит, компенсированная форма», «Хронический тонзиллит, простая форма» (курсовое лечение – 2 раза в год весной и осенью);
- пациентам с клиническими диагнозами: «Хронический тонзиллит, декомпенсированная форма – рецидивы ангины», «Хронический тонзиллит, токсико-аллергическая форма I степени» (курсовое лечение – до 4 раз в год, осуществляется за 1–1,5 месяца до ожидаемого рецидива острого тонзиллита),
- пациентам с хроническим тонзиллитом декомпенсированной формы с другими видами декомпенсации, а также при токсико-аллергической форме II степени, если к выполнению хирургического лечения имеются противопоказания.

Консервативное лечение является комплексным, включает назначения медикаментов общего (пункты 1–4) и местного (пункт 5) действия (Солдатов И.Б., 1997):

■ средства повышения естественной резистентности организма: правильный режим дня, рациональное витаминизированное питание, регулярные физические упражнения; периодическое курортно-климатическое лечение – аэротерапия, гелеотерапия, талассотерапия, грязелечение; назначение биостимуляторов, витаминотерапии;

■ гипосенсибилизирующие препараты: препараты кальция, аскорбиновая кислота, антигистаминные средства, кортикостероиды, вакцины, специфическая иммунотерапия;

■ иммунокорригирующие средства: аутосеротерапия, иммуномодулирующие препараты и физические методы воздействия;

■ средства рефлекторного воздействия: физические методы, рефлексотерапия;

■ местные saniрующие воздействия на небные миндалины и регионарные лимфатические узлы: промывание лакун небных миндалин, миндаликовых складок, карманов между миндалинами и дужками, лучше с использованием активной аспирации, а также местное лекарственное и физиотерапевтическое воздействия.

Кроме того, в комплекс курсового лечения, рекомендуется включать средства, воздействующие на многие звенья патологического процесса.

Системная антибиотикотерапия показана при хронической стрептококковой инфекции при т.н. «безангинной форме» хронического тонзиллита и высоких значениях АСО-О, а также при обнаружении в посевах из миндалин гемолитических стрептококков групп А, В, С, G, F и негруппируемых как наиболее опасных в развитии стрептококковых осложнений. При положительных посевах предпочтение отдается ингибиторзащищенным β-лактамам, а при отрицательных – макролидам, учитывая их действие на внутриклеточные микроорганизмы [17].

Эффективность консервативного лечения составляет 71–85%. Членам семьи пациентов, у которых выявлен ХТ, также целесообразно проводить консервативное лечение в одни и те же сроки. Ряд авторов, отмечая временный, нестойкий эффект консервативного лечения, невозможность полного излечения хронического тонзиллита консервативными методами, более склонны использовать радикальный хирургический способ лечения. Однако, учитывая важную роль миндалин в формировании местных и общих иммунных реакций, значимость консервативного лечения хронического тонзиллита высока, особенно в детском и молодом возрасте.

Эффективность консервативного лечения составляет 71–85%. Членам семьи пациентов, у которых выявлен ХТ, также целесообразно проводить консервативное лечение в одни и те же сроки

Одним из современных препаратов, действующих системно и оказывающих комплексное действие на ключевые звенья патогенеза хронического тонзиллита, является Тонзилотрен (Регистрационный

№ 013519/02-231009). Препарат Тонзилотрен специально разработан для комплексного лечения острых и хронических воспалительных заболеваний структур лимфоглоточного кольца. Тонзилотрен содержит комбинацию из 5 природных компонентов, каждый из которых обладает выраженной тропностью к лимфоидной ткани миндалин. Действуя синергически, компоненты препарата обеспечивают эффективное системное лечение и комплексную профилактику обострений хронических тонзиллитов. Результатом действия препарата в целом является восстановление структуры небной миндалины и, как следствие, этого – усиление ее защитных функций. Определяя алгоритм применения Тонзилотрена в лечении хронических тонзиллитов, следует использовать результаты исследований, обладающих большой доказательной силой.

В 2016 и 2017 гг. завершились международные рандомизированные клинические исследования терапевтической эффективности препарата Тонзилотрена при хронических и рецидивирующих тонзиллитах. В ходе исследований было продемонстрировано значительное снижение частоты рецидивов (более чем в 2 раза) и увеличение среднего времени ремиссии (практически в 3 раза) при применении Тонзилотрена в комплексной терапии. Кроме того, использование Тонзилотрена позволило сократить частоту применения антибиотиков в 1,6 раза [18, 19].

Из отечественных исследований последних лет наиболее фундаментальной является работа Н.В. Терсковой и соавт. (2006), на большом иммунобиохимическом материале доказавшая, что Тонзилотрен повышает активность ферментов антиоксидантной системы, благодаря чему ликвидируется свободнорадикальное повреждение клеток и усиливаются процессы клеточной регенерации. Все эти данные позволяют рекомендовать включение Тонзилотрена в современные стандарты лечения хронических тонзиллитов [20].

В открытом многоцентровом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании была про-

демонстрирована эффективность и безопасность курсового применения Тонзилотрена (три курса) в комплексе с местной терапией компенсированной и декомпенсированных форм хронического тонзиллита: рецидивы ангины; тонзиллокардиальный синдром у детей в возрасте 6–18 лет [21].

После завершения 2-го курса в группе детей с хроническим компенсированным тонзиллитом, принимавших препарат Тонзилотрен, снижение суммарного балла проявлений хронического тонзиллита было значительно больше, чем в контрольной группе (2 раза против 1,3 раза соответственно, $p < 0,01$). После проведения полного курса лечения данный показатель статистически значительно сократился в 3,5 раза и в 1,7 раза в группе Тонзилотрена и в контрольной группе соответственно, $p < 0,01$.

У пациентов с декомпенсированными формами хронического тонзиллита в основной и контрольной группах снижение общей выраженности жалоб по завершению полного курса составило 3,7 против 1,6 для формы с рецидивами ангины и 2,8 против 1,6 для формы с тонзиллокардиальным синдромом соответственно.

Выраженность отдельных типичных симптомов хронического тонзиллита в основной группе снизилась у пациентов с компенсированной формой в 1,3–6,5 раза больше, чем в группе сравнения (в отношении всех показателей межгрупповые различия были статистически значимы, $p < 0,01$). Наибольшее различие отмечалось в отношении уменьшения содержания казеозного детрита в лакунах миндалин (6,5 раза) и в отношении признаков регионарного лимфаденита (2,1 раза). Дети, принимавшие Тонзилотрен, достигали в 1,3–2 раза большего восстановления структуры миндалин по сравнению с контрольной группой.

Аналогичные результаты регистрировались у пациентов с декомпенсированными формами хронического тонзиллита. Улучшение показателей, характеризующих структуру миндалин (утолщение и гиперемия дужек, разрыхленность,



Тонзилотрен

Базисная терапия ТОНЗИЛЛИТОВ

- ✓ Способствует восстановлению структуры и функций миндалин
- ✓ Снижает частоту рецидивов* хронического тонзиллита




Официальный представитель в России: ООО «Альпен Фарма»
Тел./факс: +7 (495) 609-65-72, www.alphenpharma.com
info.russia@alphenpharma.com





Реклама

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

* Palm J et al. Complement Ther Clin Pract. 2017 Aug; 28:181-191.

склерозирование, рубцы и спайки), в группе Тонзилотрена превышало результаты контрольной группы в 1,5–1,8 раза, $p < 0,01$. Проявления регионарного лимфаденита уменьшались в 1,9 раза больше под влиянием Тонзилотрена ($p < 0,01$), а объем гноя и детритных масс снижался в 7 раз по сравнению с группой контроля, $p < 0,01$.

Системная антибиотикотерапия показана при хронической стрептококковой инфекции при т.н. «безангинной форме» хронического тонзиллита и высоких значения АСО-О, а также при обнаружении в посевах из миндалин гемолитических стрептококков групп А, В, С, G, F и негруппируемых как наиболее опасных в развитии стрептококковых осложнений

В группе детей с тонзиллокардиальным синдромом, получавших лечение препаратом Тонзилотрен, было выявлено достоверное улучшение в отношении метаболических нарушений, деформации комплекса QRS и изменений зубца Т, превосходившее положительную динамику в контрольной группе.

Интегральным показателем эффективности лечения всех форм хронического тонзиллита служило купирование симптома повышенной утомляемости у больных. После завершения курса лечения в группе Тонзилотрена было зарегистрировано статистически значимое снижение доли детей с данным симптомом с 63 до 7,2%.

Проведение терапии сравнения позволило примерно на 30% снизить долю детей с утомляемостью.

Во всех исследованиях отмечалась хорошая переносимость препарата и высокая удовлетворенность лечением Тонзилотреном, исходя из оценок по Интегративной шкале IMPSS.

Анализируя данные зарубежных и отечественных исследований, а также собственный опыт применения Тонзилотрена, можно констатировать, что Тонзилотрен является эффективным и безопасным средством и может использоваться как базисный препарат для терапии различных форм ХТ. Благодаря своему составу Тонзилотрен оказывает терапевтическое действие на основные ключевые звенья патогенеза хронического тонзиллита. Это дает основания рекомендовать Тонзилотрен для применения в современных схемах лечения ХТ как взрослым, так и детям.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Радикальным хирургическим методом лечения ХТ является двусторонняя тонзиллэктомия.

Двусторонняя тонзиллэктомия проводится:

- пациентам с клиническим диагнозом: «Хронический тонзиллит, декомпенсированная форма – рецидивы ангины», если консервативное противорецидивное лечение оказалось неэффективным;
- пациентам с декомпенсированной формой ХТ с другими видами декомпенсации (кроме рецидивов ангины).

ЛИТЕРАТУРА

- Пальчун В.Т. Оториноларингология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
- Карпищенко С.А., Свистушкин С.М. Хронический тонзиллит и ангина. Иммунологические и клинические аспекты. СПб.: Диалог, 2017.
- Лукань Н.В., Самбулов В.И., Филатова Е.В. Консервативное лечение различных форм хронического тонзиллита. *Альманах клинической медицины*, 2010, 23: 37–41.
- Белов, Б.С., Шербакова М.Ю. А-стрептококковый тонзиллит: современные аспекты. *Педиатрия*, 2009, 88(5): 127–135.
- Извин А.И., Катаева Л.В. Микробный пейзаж слизистой оболочки верхних дыхательных путей в норме и патологии. *Вестник оториноларингологии*, 2009, 2: 64–68.
- Бухарин О.В., Вальшев А.В., Гильмутдинова Ф.Г. Экология микроорганизмов: монография. Екатеринбург: УрОРАН, 2006.
- Русецкий Ю.Ю., Седых Т.К., Чернышенко И.О. Сравнительное бактериологическое исследование микрофлоры поверхности и биоптатов миндалин у детей с патологией лимфаденоидного глоточного кольца. *Педиатрия*, 2012, 91(2): 52–56.
- Михайлова Е.А., Фомина М.В., Киргизова С.Б. Микробная экология небных миндалин у больных с хроническим тонзиллитом. *Вестник Оренбургского государственного университета*, 2015, 185(10): 270–272.
- Тец В.В. Клеточные сообщества. СПб.: СПбГМУ, 1998.
- Черныш А.В., Гофман В.Р., Мелконян Э.Р. К вопросу о патогенезе хронического тонзиллита. Сборник статей Всероссийской конференции «Лимфоэпителиальные образования верхних дыхательных путей в норме и патологии». Белокурха, 2002: 151–162.
- Цветков Э.А. Аденоидиты и их осложнения у детей. Лимфоэпителиальное глоточное кольцо в норме и патологии. СПб, ЭЛБИ, 2003.
- Туровский А.Б., Колбанова И.Г. Хронический тонзиллит -- современные представления. *Доктор.РУ*, 2009, 49(5): 16–21.
- Черныш А.В. Клинико-иммунологические аспекты хронического тонзиллита: Автореферат диссертации доктора медицинских наук. СПб., 1996. 36 с.
- Извин А.И. Генетические аспекты хронического тонзиллита. *Новости оториноларингологии и логопатологии*, 2002, 2: 90–92.
- Тихомирова И.А. Предпосылки поиска генетических факторов, влияющих на развитие хронического тонзиллита у детей. *Российская оториноларингология*, 2006, 24(4): 23–26.
- Плужников М.С., Лавренова Г.В., Никитин К.А. Ангина и хронический тонзиллит. СПб:Диалог, 2002.
- Мальцева Г.С. Современные этиологические, патогенетические и клинические основы диагностики и лечения хронического тонзиллита: автореферат диссертации доктора медицинских наук. СПб, 2008. 46с.
- Palm J, Kishchuk V, Keller T, Weber S, De Jaegere S, Klement P. Tonsilotren in chronic tonsillitis: Results of a randomised, international, controlled clinical trial. *European Journal of Integrative Medicine*, 2016, 8S: 37.
- Palm J, Kishchuk VV, Ulied A et al. Effectiveness of an add-on treatment with the homeopathic medication SilAtro-5-90 in recurrent tonsillitis: An international, pragmatic, randomized, controlled clinical trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 2017, 28: 181–191.
- Боброва С.В., Мельников М.Н., Титова Н.М., Терскова Н.В. Биохимические основы патологического процесса при хроническом аденоидите у детей и динамика на фоне терапевтической коррекции. *Российская ринология*, 2006, 4: 12–17.
- Крючко Т.А., Шпехт Т.В. Результаты клинических исследований по применению Тонзилотрена у детей с хроническими тонзиллитами. *Дитячий Лікар*, 2010, 5(7): 54–58.

ПОВЫШЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ КАШЛЯ У ДЕТЕЙ

С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕСТНОРАЗДРАЖАЮЩИХ И СОГРЕВАЮЩИХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ

Симптомы заболеваний верхних дыхательных путей складываются из проявлений общей интоксикации и местных патологических изменений, таких как насморк и кашель, причем именно кашель занимает одно из первых мест по обращаемости. В статье приведены результаты исследования клинической эффективности лечения кашля с применением согревающего геля для детей Дыши. В исследовании приняли участие 90 детей в возрасте 3–7 лет с инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей (ВДП). При сохранении непродуктивного кашля после пяти дней лечения детям назначалась дополнительная терапия согревающими средствами. У детей 1-й группы (основной) в дополнение к стандартной терапии применялся согревающий гель Дыши для детей. Во 2-й группе (сравнения) дети получали Доктор Мом фито мазь. В 3-й группе (контрольной) – только стандартную терапию, без использования других гелей и мазей на основе эфирных масел с согревающим действием. Эффективность лечения оценивали по данным клинического обследования. На 8–11-й день после первого осмотра в 1-й группе по сравнению со 2-й отмечалось снижение выраженности дневного и ночного кашля по ВАШ более чем на 4 балла. Отмечалось сокращение длительности терапии заболевания на 4 дня (28,6%) в группе, применявшей согревающий гель Дыши для детей, по сравнению с группой контроля. Регрессия выраженности дневного и ночного кашля в исследуемых группах достоверно наблюдалась только у пациентов 1-й группы.

Ключевые слова: дети, кашель, согревающая терапия, согревающий гель Дыши.

E.I. DANILOVA, PhD in medicine, O.Y. TRUSOVA, PhD in medicine, V.V. SUMENKO, PhD in medicine

FSBEI HE Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Orenburg

IMPROVAL OF CLINICAL EFFICIENCY OF COUGH THERAPY FOR CHILDREN USING ETHER OIL-BASED LOCALLY IRRITATING AND WARMING PRODUCTS

Symptoms of diseases of the upper respiratory tract are manifestations of general intoxication and local pathological changes such as running nose and coughing, and it is the cough that takes the first place as the reason for applying to the doctor. This article shows the results of a clinical performance study of cough therapy, using Dyshi warming gel for children. Ninety children aged 3–7 years with infectious diseases of the upper respiratory tract (URT) participated in the study. When the unproductive cough persisted after five days of treatment additional therapy by warming products was indicated for children. The children of Group 1 (basic), in addition to standard therapy, used the Dyshi warming gel for children. Children of Group 2 (comparison group) received Dr. Mom Phyto Ointment. In Group 3 (control) – only standard therapy, without the use of other ether oil-based gel and ointments with warming effect. The effectiveness of treatment was assessed according to the clinical survey. On days 8–11 after the first examination in Group 1 compared to Group 2 a decrease in the day and night cough was noted by the Visual Analogue Scale by more than 4 points. There was a decrease of the duration of the disease therapy by 4 days (28.6%) in the group that used the Dyshi warming gel for children as opposed to the control group. The regression of daytime and night cough in the studied group was only reliably observed in Group 1 patients.

Keywords: children, cough, warming therapy, Dyshi warming gel.

Инфекционные заболевания верхних дыхательных путей (ВДП) и ЛОР-органов занимают первое место в структуре общей заболеваемости не только в нашей стране, но и в мире [1]. По данным ВОЗ, патология дыхательных путей вошла в пятерку основных причин летальных исходов у населения Земли [2]. Согласно статистическим отчетам Минздрава России, ежегодно регистрируется до 50 млн инфекционных заболеваний, из них 90% – острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ). В структуре амбулаторно-поликлинического звена пациенты с патологией ВДП и ЛОР-органов составляют 15% [3]. Основной причиной большинства случаев разви-

тия острого воспаления в верхнем отделе респираторного тракта являются вирусы, среди которых наиболее значимые – вирусы парагриппа, гриппа, риновирусы [4]. Вирусы – это пусковой механизм в цепи патологических изменений, которые впоследствии могут приводить к развитию тяжелых бактериальных поражений верхних и нижних отделов дыхательных путей [5]. Достаточно часто встречаются риновирусы и коронавирусы, которые ответственны за значительную часть случаев так называемой «обычной простуды». Аденовирусы служат причиной менее 10% от всех респираторных заболеваний, большинство из которых протекают в легкой форме или бессимптомно.

Вирусы Коксаки типа А и В вызывают преимущественно заболевания носоглотки [5]. В последние годы отмечена возрастающая роль «атипичных» бактериальных возбудителей, таких как микоплазма и хламидии, в этиологии острых респираторных заболеваний и других инфекций дыхательных путей, в т. ч. фарингита, тонзиллита, среднего отита, бронхита, пневмонии и т. д. [5]. В зависимости от этиологического агента и локализации воспаления симптомы заболеваний ВДП могут сильно отличаться и складываются из симптомов общей интоксикации и местных патологических изменений, таких как насморк и кашель [6], причем именно кашель является основной причиной обращения за врачебной помощью и занимает одно из первых мест в структуре обращаемости [7, 14].

Согласно определению медицинской энциклопедии, кашель – это рефлекторный процесс, характеризующийся резким нарастанием внутригрудного давления за счет одновременного напряжения дыхательной и вспомогательной мускулатуры при закрытой голосовой щели с последующим ее открытием и толчкообразным быстрым выдохом, при котором из дыхательных путей активно удаляется их содержимое.

Выделяют три фазы кашля [7, 8]:

1. *Инспираторная фаза*, которой предшествует кашлевое раздражение. Во время рефлекторного открытия голосовой щели происходит глубокий форсированный вдох с участием всех инспираторных мышц. Объем вдыхаемого воздуха может варьироваться от 50% дыхательного объема до 50% жизненной емкости легких. Длительность этой фазы около 2 секунд.
2. *Компрессионная фаза*: рефлекторно закрываются верхние дыхательные пути – голосовые связки и голосовая щель. Затем происходит резкое сокращение экспираторных мышц – внутренних межреберных и брюшных, что характеризуется быстрым повышением внутригрудного и внутрибрюшного положительного давления, которое остается повышенным приблизительно 0,5 секунды.
3. *Экспираторная фаза* – фаза собственно откашливания. Приблизительно через 0,2 секунды после завершения компрессии голосовая щель рефлекторно открывается, создается перепад давления, и турбулентный поток воздуха резко выбрасывается из дыхательных путей, увлекая за собой содержимое бронхов. Происходит толчкообразный стремительный выдох, как правило, через рот (носовая полость закрывается мягким небом и язычком). Мокрота, вибрируя в дыхательных путях, вызывает характерный кашлевой звук, при этом скорость движения воздуха в дыхательных путях в 20–30 раз превышает таковую при обычном дыхании.

Кашель – один из наиболее важных компонентов легочного клиренса, представляющий второй уровень защиты бронхов, и появляется тогда, когда «эскалаторный» механизм перестает справляться со своей функцией. Нарушение мукоцилиарного клиренса в детском возрасте может быть обусловлено: гиперплазией слизистой бронхов под влиянием инфекционного, аллергического или иного воспаления; отеком слизистой бронхиального

дерева; повышением секреции слизи; увеличением вязкости секрета; снижением образования сурфактанта; бронхоспазмом; дискинезией бронхов, т.е. уменьшением их калибра на выдохе более чем на 25% по сравнению с калибром на вдохе; утратой эластической тяги легочной ткани, удерживающей просвет бронхов [7, 9].

Кашель различают и классифицируют:

- по интенсивности – сильный, легкий и покашливание;
 - по продолжительности – периодический и постоянный;
 - по характеру – сухой или с выделением мокроты [10].
- По характеру сухого кашля выделяют:
- сухой, громкий, отрывистый (лающий) – при заболеваниях гортани, трахеи;
 - резкий кашель – при остром трахеобронхите, плеврите;
 - мелкое частое покашливание характерно для раздражения плевры;
 - конвульсивный (судорожный) кашель с быстро следующими друг за другом толчками, прерывающимися шумным выдохом, приводящий к рвоте, – при коклюше;
 - битональный кашель – при туморозном бронхоадените у детей;
 - сухой рефлекторный кашель – при раздражении рефлексогенных зон вне дыхательных путей: например, при заболеваниях наружного слухового прохода («ушной» кашель);
 - упорный кашель – при диссеминированных и фиброзирующих процессах в легких (туберкулез, саркоидоз, пневмокониозы, коллагенозы и др.);
 - надсадный сухой или малопродуктивный кашель – при патологических процессах в окружности бронхов (сдавление опухолью, лимфатическими узлами, аневризмой аорты и др.);
 - на фоне свистящего дыхания – при бронхиальной астме;
 - ночной «сердечный» кашель – при сердечной недостаточности;
 - кашель, регулярно повторяющийся во время или же сразу после еды, – при грыже пищеводного отверстия диафрагмы, дивертикулах пищевода, трахеопищеводном свище, неврогенных расстройствах;
 - кашель, связанный с изменением положения тела, – при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, синдроме постназального затекания [7, 10, 11].

По длительности кашель классифицируется как острый (< 3 нед.) и хронический (> 8 нед.) [11, 12]; кашель длительностью 3–8 недель рассматривается как подострый [10]. В рекомендациях Американской коллегии специалистов по заболеваниям органов грудной клетки (American College of Chest Physicians – ACCP) кашель после перенесенной острой инфекции респираторного тракта считается постинфекционным при его продолжительности от 3 до 8 нед., если же кашель длится более 8 нед., необходимо рассматривать другой диагноз [11]. По данным зарубежной литературы, хронический кашель как единственная жалоба отмечается в 10–38% случаев всех обращений к специалистам [12].

Причин и механизмов возникновения кашля в детском возрасте существует достаточно много, а характеристики кашля являются мощным инструментом в практике клинициста, который помогает определить возможный уровень поражения и формирует диагностический алго-

ритм медикаментозного выбора противокашлевого препарата. Болезни органов дыхания до настоящего времени представляют не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему, поэтому разработка и внедрение современных технологий диагностики и терапии являются чрезвычайно важными [13].

На сегодняшний день можно найти несколько десятков лекарственных средств, обладающих противокашлевым эффектом, среди которых традиционно выделяют собственно противокашлевые средства (центрального и периферического действия), препараты с опосредованным противокашлевым действием (бронхорасширяющие, противоотечные и др.), а также комбинированные препараты [15].

Одной из главных проблем лечения кашля у детей является поиск оптимально эффективных и безопасных средств терапии, комплаентной для ребенка. При инфекционных заболеваниях ВДП у детей целесообразно использовать препараты, влияющие одновременно на несколько компонентов патологического процесса.

Все более широко используются лекарственные формы для местного воздействия, способствующие терапии кашля, в виде ингаляций эфирных масел (ароматерапия), а также применение раздражающих и местноразогревающих средств. При вдыхании пары эфирных масел оказывают бактерицидное, противовоспалительное и антисептическое воздействие, улучшают качественный состав микрофлоры верхних дыхательных путей и их проходимость, повышают местный иммунитет. Проникая через слизистую дыхательных путей, эфирные масла производят непосредственное спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру бронхов, а также резорбтивное и муколитическое действие, обеспечивая в целом отхаркивающий эффект, который усиливается благодаря повышению активности реснитчатого эпителия. Всасываясь через слизистую дыхательных путей, ароматические масла поступают в общий кровоток, также проявляя муколитический, отхаркивающий, бронхолитический и противомикробный эффекты [16, 17]. Кроме того, эфирные масла служат прекрасными транспортными средствами для других лекарственных веществ, помогая им проникать в различные органы и ткани человека, обеспечивая достаточный и точно направленный терапевтический эффект [18].

Ароматерапия улучшает качественный состав микрофлоры верхних дыхательных путей и их проходимость, повышает местный иммунитет [19–21].

Еще одним немаловажным компонентом местной терапии кашля является разогревающее воздействие на кожные покровы, в результате чего происходит усиление кровотока, улучшение реологических свойств бронхиального секрета и восстановление бронхиального дренажа. Подобным действием, например, обладают терпентиновое масло и барсучий жир.

Одним из таких средств, сочетающих эффект ароматерапии и местное воздействие, является согревающий гель Дыши для детей для нанесения на кожу, представляющий композицию натуральных эфирных масел, левоментола и барсучьего жира (произведен по заказу ЗАО «АКВИОН»). Гель разрешен к применению с 1 года.

Компоненты, входящие в его состав:

- левоментол,
- жир барсучий,
- эфирное масло эвкалипта,
- эфирное масло мяты,
- масло терпентиновое,
- эфирное масло лаванды,
- эфирное масло пихты.

В качестве вспомогательных компонентов используются масло вазелиновое, кремния диоксид коллоидный, ванилина бутиловый эфир.

Компоненты согревающего геля Дыши для детей имеют следующие свойства:

■ Левоментол и мятное масло обладают бодрящим и болеутоляющим эффектом. Облегчают дыхание при насморке. Применяются в качестве анальгетика при простудных заболеваниях. Левоментол обладает умеренным спазмолитическим действием, уменьшает выраженность симптомов острого ринита, фарингита, ларингита и бронхита.

■ Масло эвкалиптовое обладает антибактериальным и противовирусным эффектом, оказывает противовоспалительное действие. Прекрасно поддерживает иммунитет. Применяется при простуде и гриппе. При распылении в закрытых помещениях угнетает жизнедеятельность болезнетворных бактерий.

■ Лавандовое масло оказывает бактерицидное, антисептическое, противовоспалительное действие, обладает седативными свойствами, благодаря которым его используют во время простуды. Лавандовое эфирное масло способно блокировать процессы аллергического воспаления в дыхательных путях и снижать реактивность бронхов.

■ Терпентиновое масло оказывает разогревающее, антисептическое отвлекающее, раздражающее, обезболивающее действие.

■ Пихтовое масло обладает противовоспалительным, бактерицидным и противовирусным действием.

■ Барсучий жир активизирует кровоток в месте нанесения. В результате улучшается теплообмен как в коже, так и в более глубоких тканях обменно-трофических процессов, направленных на уменьшение воспаления в поврежденных тканях и органах.

При нанесении на кожу вещества, входящие в состав геля, оказывают длительное согревающее и местнораздражающее действие.

Цель нашего исследования: оценить клиническую эффективность лечения кашля у детей с применением согревающего геля для детей Дыши.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели было проведено открытое сравнительное рандомизированное исследование в амбулаторных условиях на базе ГАУЗ ГКБ №5, детской поликлиники №7 (Оренбург).

В исследовании участвовали пациенты (n = 90), дети в возрасте 3–7 лет с инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей (ИЗ ВДП). На фоне положительной динамики и купирования симптомов интоксикации и

катаральных проявлений сохранялась жалоба на непродуктивный кашель. Отбор детей в группы наблюдения осуществлялся по следующим критериям:

■ Наличие письменного согласия родителей на проведение исследования.

■ Дети 3–7 лет с установленным диагнозом ИЗ ВДП и сохраняющимся кашлем, после купирования симптомов интоксикации и нормализации температуры тела.

Критерии не включения:

■ Склонность к ларинго- и бронхоспазму.

■ Ложный круп.

■ Коклюш.

■ Повреждения кожных покровов и кожные заболевания в области предполагаемого нанесения препарата.

■ Возраст до 3 лет.

■ Указания на непереносимость компонентов согревающего геля Дыши для детей и мази Доктор Мом в анамнезе.

■ Наличие клинически значимых аллергических реакций в анамнезе.

■ Наличие острого тонзиллита любой степени выраженности.

■ Наличие физикальных изменений в бронхах и легких во время отбора больных.

■ Наличие тяжелых клинически значимых неврологических, эндокринологических, сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, печеночных, почечных заболеваний в анамнезе.

■ Пациенты, страдающие хроническими инфекционными заболеваниями (туберкулез, вирусные гепатиты, ВИЧ и т.п.).

■ Пациенты, страдающие бронхиальной астмой.

■ Участие в другом клиническом исследовании.

Первый этап включал первичный отбор детей, приходящих в поликлинику с клиническими проявлениями инфекционного заболевания ВДП, постановку диагноза, наблюдение и лечение в течение первых пяти дней заболевания. При осмотре в первый день заболевания у всех пациентов отмечалось повышение температуры тела до 37,2–38,7 °С. Аускультативно у 77 из 90 детей (85,5%) в легких определяли жесткое дыхание. Кроме того, у всех детей, находившихся под наблюдением, имелись жалобы на заложенность носа или ринорею, боли в горле, кашель. В качестве терапии использовались препараты антител к гамма-интерферону человека, препараты для ирригационной терапии, антисептики для орошения горла, сосудосуживающие препараты в стандартных возрастных дозировках. При сохранении непродуктивного кашля после пяти дней лечения дети отбирались на второй этап, который заключался в получении письменного согласия на лечение детей согревающими средствами для лечения кашля. Терапия согревающими средствами проводилась с 5-го или 6-го дня от начала заболевания после купирования симптомов интоксикации и нормализации температуры тела.

Во второй части исследования все пациенты были разделены на три группы. У 30 детей 1-й группы (основной) в дополнение к стандартной терапии применяли согревающий гель Дыши для детей. Гель наносился на сухую чистую кожу грудной клетки ребенка 3 раза в день. После нанесения геля надевалась теплая одежда. 30 пациентов 2-й груп-

пы (группы сравнения) в дополнение к стандартной терапии получали Доктор Мом фито мазь (производитель Unique Pharmaceutical Laboratories, Индия). В состав данной мази входят ментол, камфора, тимол, скипидарное масло, эвкалиптовое масло, мускатное масло и парафин. Мазь втирали в кожу грудины ребенка 3 раза в сутки, затем надевали теплую одежду. 30 детей 3-й (контрольной) группы получали только стандартную терапию без использования других гелей и мазей на основе эфирных масел. Характеристика участников исследования приведена в таблице.

Таблица. Характеристика участников исследования

Показатель	1-я группа n = 30	2-я группа n = 30	3-я группа n = 30	p
Возраст (в годах) ± стандартное отклонение	5,07 ± 1,12	5,14 ± 1,07	5,04 ± 1,18	>0,05
Пол (муж/жен), абс.	17/13	18/12	16/14	>0,05
День начала применения исследуемых препаратов от начала ИЗ ВДП	6 ± 0,61	6 ± 0,59	6 ± 0,41	>0,05

Эффективность лечения оценивали по данным клинического обследования.

Оценка заложенности носа и ринореи проводилась пациентами (или их родителями) с использованием 10-балльной ВАШ, где 0 баллов – отсутствие симптома, 10 баллов – его максимальная выраженность. Оценка дневного и ночного кашля выполнялась по 5-балльной ВАШ, где 0 баллов – отсутствие симптома, 5 баллов – его максимальная выраженность. Также оценивалась динамика нарушений сна, связанных с проявлением симптомов инфекционного заболевания ВДП.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 10.0. Анализ полученных данных проводился с помощью параметрических и непараметрических методов статистики, с представлением средней арифметической (M), моды (Mo). Для оценки распределения качественных признаков в группах применялся частотный анализ. Межгрупповые различия при сравнении частот выявлялись по критерию χ^2 Пирсона. Величина ошибки первого рода (α) была установлена при $p = 0,05$. Определялся показатель отношения шансов и доверительный интервал. Отношение шансов (odds ratio) определяется как отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой группе.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В начале исследования клиническая картина у детей исследуемых групп характеризовалась одинаковой степенью выраженности всех анализируемых характеристик.

Исходно у всех пациентов был сухой (непродуктивный) кашель днем и ночью на фоне ИЗ ВДП (фарингита, ларингита, ларинготрахеита, трахеита, трахеобронхита, бронхита), признаки ринореи или заложенности носа, а также нарушение сна.

Контрольные осмотры пациентов проводились на 5, 8, 11 и 15-й день заболевания.

Длительность терапии инфекционного заболевания ВДП у пациентов 1-й группы составила в среднем 10 ± 1 дней, а у пациентов 2-й и 3-й группы – $14 \pm 1,2$ дней. Длительность терапии в первой группе была на 28,6% короче ($p < 0,02$).

Оценка затруднения носового дыхания по ВАШ до начала лечения показала отсутствие статистически значимых различий между пациентами трех исследуемых групп, в среднем составив 8,3 балла ($Mo = 8$). На 5-й день среднее значение данного симптома составило 6,1 балла ($Mo = 6$), достоверных различий между группами не выявлено. При осмотре на 8-й день от начала лечения более выраженная положительная динамика отмечалась в первой группе детей – 3,8 балла ($Mo = 4$) по сравнению со 2-й – 4,3 балла ($Mo = 5$) ($OШ = 5,7$; $ДИ = 1,7-18,9$; $\chi^2 = 7,3$; $p = 0,007$) и 3-й группой – 5,7 балла ($Mo = 6$) ($OШ = 20$; $ДИ = 5,4-74,3$; $\chi^2 = 21,6$; $p < 0,001$). На 11-й день лечения в 1-й группе среднее значение составило 0,3 балла ($Mo = 0$), во 2-й группе – 2,4 балла ($Mo = 2$), в 3-й группе – 2,8 балла ($Mo = 3$), при этом в 1-й группе по сравнению со 2-й ($OШ = 11,4$; $ДИ = 2,4-54,2$; $\chi^2 = 10,8$; $p < 0,001$) и 3-й ($OШ = 13,6$; $ДИ = 3,6-51,6$; $\chi^2 = 17,2$; $p < 0,001$) группами достоверно чаще отмечалось снижение показателя ВАШ более чем на 5 баллов по отношению к первому дню. На 15-й день лечения клиника затруднения носового дыхания купировалась у всех пациентов, разница оценки по ВАШ для трех групп не была достоверно значимой.

Выраженность ринореи до начала лечения по ВАШ не имела статистически значимых различий: ее среднее значение составило 8,2 балла ($Mo = 8$) в первой группе, 8,1 балла ($Mo = 8$) – во второй и 8,2 балла – в третьей группе. На 5-й день отмечается снижение выраженности ринореи во всех группах, которая в среднем составила 6,8 балла ($Mo = 7$), достоверных различий между группами не выявлено. На 8-й день лечения выраженность ринореи снизилась до 4,8 балла ($Mo = 5$) в первой группе, во второй – до 5,8 балла ($Mo = 6$) и в третьей – до 6,4 балла ($Mo = 6$); при этом у детей 1-й группы по сравнению со 2-й и 3-й группами достоверно чаще регистрировалось снижение исходного показателя ВАШ более чем на 2 балла ($OШ = 22,2$; $ДИ = 2,7-184,8$; $\chi^2 = 11,3$; $p = 0,001$). На

11-й день лечения в 1-й группе среднее значение оценки ринореи по ВАШ составило 0,37 балла ($Mo = 0$), во второй – 2,1 балла ($Mo = 2$), в третьей – 2,2 балла ($Mo = 2$); при этом в 1-й группе статистически значимо чаще отмечалось снижение исходного показателя по отношению к первому дню, ВАШ более чем на 6 баллов ($OШ = 11,4$; $ДИ = 2,4-54,2$; $\chi^2 = 10,8$; $p < 0,001$) по сравнению со 2-й ($OШ = 12,4$; $ДИ = 1,5-105,7$; $\chi^2 = 5,9$; $p = 0,015$) и 3-й группами ($OШ = 14,5$; $ДИ = 1,7-122,4$; $\chi^2 = 7,1$; $p = 0,008$). На 15-й день лечения у всех пациентов ринорея была купирована, оценка выраженности этого симптома по ВАШ не показала достоверно значимых различий между группами.

Сравниваемые нами группы по частоте как дневного, так и ночного кашля на момент начала заболевания не имели достоверных отличий.

Оценивая динамику выраженности дневного и ночного кашля в исследуемых группах, можно говорить о достоверно более быстрой регрессии данных симптомов у пациентов 1-й группы (рис. 1).

На 5-й день от начала лечения достоверных различий выраженности дневного и ночного кашля между группами не отмечалось, в то время как на 8-й день более выраженная положительная динамика уменьшения дневного и ночного кашля отмечалась в 1-й группе детей по сравнению со 2-й и 3-й группами.

На 11-й день лечения по отношению к первому дню осмотра в 1-й группе по сравнению со 2-й ($OШ = 9$; $ДИ = 2,8-29,1$; $\chi^2 = 13,1$; $p < 0,001$) и 3-й ($OШ = 13,8$; $ДИ = 3,9-48,3$; $\chi^2 = 17,2$; $p < 0,001$) достоверно чаще отмечалось снижение выраженности дневного кашля по ВАШ более чем на 4 балла. Выраженность ночного кашля по ВАШ в 1-й группе в сравнении со 2-й ($OШ = 10,8$; $ДИ = 3,3-35,7$; $\chi^2 = 15$; $p < 0,001$) и 3-й ($OШ = 13,1$; $ДИ = 3,8-45$; $\chi^2 = 17,1$; $p < 0,001$) достоверно чаще снижалась более чем на 4 балла.

На 15-й день лечения дневной и ночной кашель были купированы и оценка по ВАШ не показала достоверно значимых различий между группами.

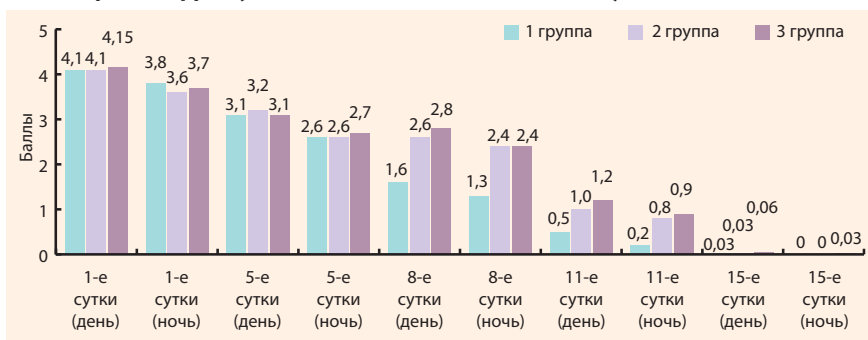
У всех пациентов в начале заболевания были отмечены нарушения сна на фоне ИЗ ВДП. Достоверных отличий частоты встречаемости данного симптома между группами на 5-й день заболевания не выявлено, в среднем она составила 85,5%.

Достоверная положительная динамика в частоте встречаемости нарушений сна отмечается на 8-й день от начала лечения только у детей в 1-й группе ($\chi^2 = 12,6$; $p < 0,001$), в то время как во 2-й и 3-й группах регистрируется только незначительная тенденция к снижению.

На 11-й день от начала лечения во всех группах выявлено достоверное снижение частоты встречаемости нарушения сна, но наиболее значимое – в 1-й группе детей.

На 15-й день лечения нарушение сна было устранено практически у

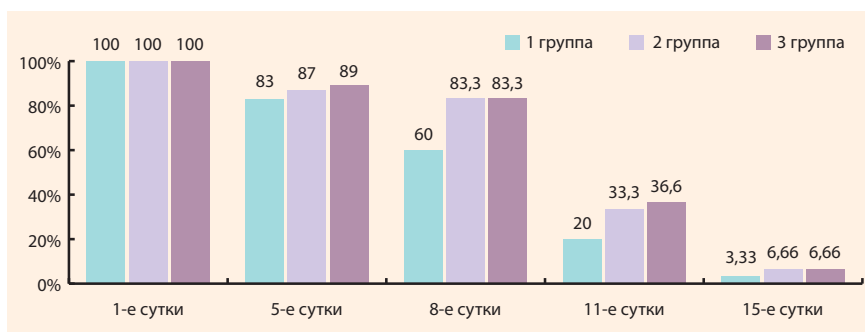
Рисунок 1. Динамика выраженности дневного и ночного кашля у детей исследуемых групп (оценка по 5-балльной шкале ВАШ)



всех детей, поэтому оценка не показала достоверно значимых различий между группами (рис. 2).

В клиническом исследовании за весь период применения согревающего геля Дыши для детей отмечалась хорошая переносимость и отсутствие значительных побочных реакций. Его применение для лечения кашля у детей можно оценивать как достаточно безопасное. Побочные реакции при применении согревающего геля Дыши для детей и мази Доктор Мом не зарегистрированы.

Рисунок 2. Динамика нарушения ночного сна у детей в исследуемых группах



ОБСУЖДЕНИЕ

Препараты на растительной основе содержат биологически активные вещества, которые в отличие от синтетических препаратов естественным путем включаются в обменные процессы организма, что позволяет рекомендовать их для лечения детей и взрослых. Согревающий гель Дыши для детей может успешно применяться совместно с другими лекарствами, включая антибиотики, симптоматические препараты.

В детской практике рекомендуется отдавать предпочтение препаратам растительного происхождения, что позволяет уменьшить лекарственную нагрузку на организм, сократить вероятность развития побочных эффектов. Если же применять комплексную фитотерапию, эффект будет более быстрым и полным.

ВЫВОДЫ

Полученные нами данные позволяют говорить о том, что оба исследуемых препарата оказались эффективными в терапии кашля, однако применение согревающего геля Дыши для детей в комплексном лечении детей с инфекционными заболеваниями ВДП, и в частности в терапии кашля, дает возможность быстрее купировать симптомы,

облегчает откашливание мокроты, уменьшает ее вязкость. Согревающий гель Дыши для детей может применяться в терапии как непродуктивного (сухого), так и продуктивного (влажного) кашля, ночного или дневного. Отмечается сокращение длительности терапии заболевания на 4 дня (28,6%) в группе, применявшей согревающий гель Дыши для детей, по сравнению с группами контроля.

На фоне применения согревающего геля Дыши для детей быстрее устраняются такие симптомы, как заложенность носа и ринорея. Выраженность данных симптомов достоверно чаще по сравнению со второй и третьей группой снижается к 11-му дню лечения более чем на 60 и 73% соответственно.

Согревающий гель Дыши для детей начинает действовать с первого дня терапии и уже к 11-му дню лечения снижает интенсивность и частоту кашля (выраженность дневного и ночного кашля достоверно чаще снижается более чем на 94% в группе, применявшей согревающий гель Дыши), улучшается качество ночного сна ребенка.

Проведенное нами исследование доказало, что согревающий гель Дыши для детей зарекомендовал себя эффективным и безопасным препаратом для применения в комплексной терапии инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей у детей, который способствует быстрому купированию кашля.



ЛИТЕРАТУРА

- Афанасьева И.А. Комплексная терапия ОРВИ. *РМЖ*, 2007, 15(18), С. 125–130.
- Информационный бюллетень ВОЗ № 310 (июль 2015 г.). Банк данных Глобальной обсерватории здравоохранения.
- Лучихин Л.А., Миронов А.А., Гуров А.В. Медикаментозная терапия при тяжелых гнойно-воспалительных поражениях ЛОР-органов и их осложнениях. *Вестник оториноларингологии*, 2001, 4, С. 66–68.
- Белевский А.С. Возможности противовоспалительной терапии при острых респираторных вирусных инфекциях. *Лечебное дело*, 2005, 1, С. 50–54.
- Белов Б.С. Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов. Рациональная антимикробная фармакотерапия. Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. М., 2003, С. 208–209.
- Гуров А.В. Отек слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Как с ним бороться? *РМЖ*, 2009, 17, 18, С. 1–4.
- Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. М.: Эхо, 2012, 128 с.
- Rubin B.K. Physiology of Airway Mucus Clearance. *Respir. Care*. 2001. 47(7). 761–768.
- Randell S.H. et al. Effective Mucus Clearance Is Essential for respiratory. *Health Am.J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2006, July 1, 35 (1), 20–28.
- Бунятян Н.Д. Диагностика и лечение кашля в практике врача общей практики. *РМЖ*, 2009, 18, 18, С. 1145–1147.
- Синопальников А.И. Дифференциальный диагноз. Кашель. *Consilium medicum*, 2004, 6.
- Morise A.H., Fontana G.A., Sovijarvi A.R. et al. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur. Respir. J.*, 2004, 24, 481–492.
- Зайцева О.В., Локшина Э.Э. Рекуррентные респираторные инфекции у детей. М., 2015, 72 С.
- ERS Task Force. Morise A. H., Fontana G. A., Belvisi M. G. et al. ERS guidelines on the assessment of cough. *Eur Respir J.* 2007, 29: 1256–1276.
- Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М.: Видаль Рус, 2014, 1480 с.
- Снегочкая М. Н. Использование лечебных масел в симптоматической терапии острых респираторных заболеваний. *Практика педиатра*, 2005, 1, С. 13–17.
- Данилова Е.И., Трусова О.Ю., Суменко В.В., Игнатова Т.Н., Азарова Е.В. Эффективность использования ингаляций эфирных масел у детей с острыми респираторными заболеваниями. *Доктор.Ру*, 2017, 4 (133), С. 22–27.
- Солдатченко С.С., Кашенко Г.Ф., Пидяев А.В. Ароматерапия. Профилактика и лечение заболеваний эфирными маслами. Симферополь: Таврида, 2002, 109.
- Cermelli C., Fabio A., Fabio G., Quaglio P. Effect of eucalyptus essential oil on respiratory bacteria and viruses. *Curr Microbiol.* 2008, Jan, 56 (1): 89–92.
- Chaieb K., Hajlaoui H., Zmantar T., Ben Kahla-Nakbi A., Rouabhi M., Mahdouani K., Bakhrouf A. The Chemical Composition and Biological Activity of Clove Essential Oil, *Eugenia caryophyllata* (Syzgium aromaticum L. Myrtaceae): A Short Review. *Phytother. Res.* 2007, 21, 501–506.
- Данилова Е.И., Трусова О.Ю., Суменко В.В., Рошупкин А.Н., Конева Е.К. Эффективность использования композиции эфирных масел для профилактики острых респираторных инфекций в организованных детских коллективах. *Лечащий врач*, 2017, 1, 71–74.

Масло Дыши

Композиция эфирных масел
для пассивных ингаляций

ОДОБРЕНО
ОБЪЕДИНЕНИЕМ
ЛОП-ПЕДИАТРОВ



10 КЛИНИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ,
БОЛЕЕ 900
УЧАСТНИКОВ



с 3
МЕСЯЦЕВ

- На 65 % уменьшает вероятность заболевания ОРВИ¹.
- На 63 % сокращает количество дней, пропущенных по болезни в ДОУ².
- Сокращает количество осложнений ОРИ³.

Дыши напиток с липой для детей

Обильное питье
без парацетамола при простуде



с 7
ЛЕТ

Применение в комплексной терапии при ОРВИ⁵ позволяет:

- Уменьшить клинические проявления заболевания в 2 раза по сравнению с группой контроля к 5-му дню терапии.
- Снизить потребность в сосудосуживающих средствах на 20 % и сократить длительность их применения в 2 раза.



здоровьем в сезон простуд!



Дыши Пластырь-ингалятор

Содержит 5 эфирных масел
и левоментол.



с 2
ЛЕТ

- Способствует быстрому устранению симптомов ринита и ОРИ^{3,4}:
- Эффективно купирует отек слизистой полости носа.
 - Облегчает дневной и ночной кашель.
 - Улучшает качество ночного сна при насморке.
 - Сокращает потребность в сосудосуживающих средствах на 48 %.⁴

Дыши согревающий гель для детей

Композиция из пяти эфирных масел, левоментола и барсучьего жира



с 1
ГОДА

Применение геля позволяет⁶:

- облегчить симптомы риносинуситов,
- сократить сроки терапии,
- снизить потребность в топических деконгестантах.

Дыши пастилки с медом и ромашкой

Пастилки на основе
натуральных компонентов



с 3
ЛЕТ

Натуральный состав усилен
витаминами и микроэлементами:

- Мед и эфирное масло мяты в качестве антисептиков.
- Экстракт корня алтея для смягчения и защиты слизистых.
- Экстракты ромашки и липы для уменьшения раздражения слизистой и разжижения мокроты.
- Витамин С и цинк для укрепления защитных сил организма.

#дышиздоровьем #дышиинеболей #защитавсезонпростуд

1. Петрушина А. Д., Николосян А. С., Кайб И. Д. и др. Использование ингаляций эфирными маслами в комплексной терапии и для профилактики ОРВИ у детей. // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11. – № 2.
2. Данилова Е. И. и др. Эффективность использования композиции эфирных масел для профилактики острых респираторных инфекций в организованных детских коллективах. // Педиатрия. – 2017. – № 1.
3. Радиг Е. Ю., Брицкова Н. В., Заваровин С. И., Евсикова М. М. Инфекционный ринит: можно ли ускорить нормализацию носового дыхания? // Педиатрия. – 2015. – № 25. – С. 43–45.
4. Данилова Е. И., Трусова С. Ю., Буженин В. В., Игнатьева Т. Н. и др. Эффективность использования ингаляций эфирных масел у детей с острыми респираторными заболеваниями. // Доктор.Ру. – 2012. – № 4 (133).
5. Ковригина Е. С., Панков Д. Д., Ключникова И. В. Значение фитотерапии и микроэлементов в комплексном лечении острых респираторных инфекций у детей. // Вопросы практической педиатрии. – 2016. – № 11(4).
6. Карпова Е. П., Вагина Е. Е. Лечение риносинусита у детей. // Вопросы практической педиатрии. – 2015. – Т. 10. – № 5.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ.
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА

В статье представлен сравнительный анализ клинико-морфологических особенностей течения хронического полипозного риносинусита, выявлены статистически значимые различия в разных возрастных группах. Различия были выявлены в жалобах пациентов – среди взрослых больший удельный вес составили пациенты с жалобами на затруднение носового дыхания (98,2 и 78,1% соответственно, $p < 0,05$), выделения из полости носа слизистого или слизисто-гнойного характера (84,1 и 41,1% соответственно, $p < 0,05$), снижение остроты обоняния (гипо- и anosmia) (58,5 и 11,1% соответственно, $p < 0,05$). Среди взрослых преобладали пациенты со 2-й и 3-й стадиями распространенности (42,7 и 34,1% соответственно), среди детей – с 1-й и 2-й стадиями (29,1 и 56,6% соответственно), $p < 0,05$. Таким образом, в детском возрасте наблюдается более благоприятное течение полипозного процесса, что обосновывает приоритет консервативного лечения для данной группы пациентов с благоприятным прогнозом эффективности.

Ключевые слова: хронический полипозный риносинусит, детский возраст, особенности течения.

Y.E. EREMENKO, PhD in medicine

Republican Scientific and Research Center of Otorhinolaryngology of the Ministry of Health of the Republic of Belarus

AGE-RELATED PECULIARITIES OF CHRONIC POLYPOUS RHINOSINUSITIS COURSE

The article presents a comparative analysis of the clinical morphologic features of chronic polypous rhinosinusitis, statistically significant differences in different age groups are identified. Differences were detected in complaints among adults, the greater proportion comprised patients with complaints of difficulty in nasal breathing (98.2% and 78.1%, respectively, $p < 0.05$), discharge from the nasal cavity of mucous or muco-purulent character (84.1 and 41.1%, respectively, $p < 0.05$), decrease in acuity of smell (hypo – or anosmia) (58.5 and 11.1% respectively, $p < 0.05$).

Prevalence of Stage 2 and 3 dominated among adults (42.7% and 34.1%, respectively), among children - Stages 1 and 2 (29.1 and 56.6%, respectively), $p < 0.05$.

Thus, in children a more favorable course of the polypous process was identified in children that justifies the priority of conservative treatment for this group of patients with favorable prognosis of the effectiveness.

Keywords: chronic polypous rhinosinusitis, pediatric age, course peculiarities

Повышенный интерес к проблеме хронического полипозного риносинусита (ХПРС) объясняется низкой эффективностью этиологической и патогенетической диагностики и лечения этого заболевания, нередким сочетанием с аллергическим ринитом, бронхиальной астмой, муковисцидозом, синдромом Картагенера и т. д., следствием чего является значительное снижение качества жизни пациентов [1]. Несмотря на множество работ, посвященных выяснению различных аспектов этиологии и патогенеза, хронический полипозный риносинусит остается неразрешенной проблемой для врачей, поскольку в настоящее время радикальных методов лечения этого заболевания не существует. В условиях нарастающих изменений окружающей среды, поступления в организм различных поллютантов и ксенобиотиков, к числу которых относят и лекарственные препараты, патоморфоз хронического полипозного риносинусита достаточно разнообразен, как и его клиническое течение [2, 3].

В патогенезе полипообразования большую роль играют глубокие наследственные генетические изменения [3, 4]. Эти изменения имеют место на уровне клеточного метаболизма гистохимических процессов, отражающих конституциональные дефекты (муковисцидоз, синдром Картагенера), при которых полипообразование предопределено из-за нарушений функции слизистой оболочки полости носа. Полипоз рассматривается как заболевание, которое раз-

вивается при стечении нескольких неблагоприятных условий: инфицированность в раннем детстве ДНР-вирусами, совпадающая с возрастными физиологическими иммунодефицитами или иммунным диатезом с чрезмерной нагрузкой аллергенами, токсинами и т. д. [4]. С другой стороны, полипоз может быть неизбежным следствием грубых конституциональных дефектов. Лица, имеющие варианты кариотипа, отличные от нормы, подвержены риску развития тех или иных заболеваний, зависящих от гипо-, гипер- или нормочувствительности наследственного аппарата. В генетических исследованиях в последние годы большое внимание уделяется изучению HLA-системы как генетического маркера некоторых заболеваний. У пациентов с ХПРС была выявлена значительная наследственная предрасположенность (61%) к этому заболеванию и другим аллергическим проявлениям, отмечена повышенная частота антигенов A1, A10 и B35, что предполагает вероятность связи этиопатогенеза полипозного риносинусита и бронхиальной астмы на основании схожести распределения HLA-антигенов [4].

Средний возраст пациентов с ХПРС составляет $41 \pm 1,2$ года ($M \pm m$), в детском возрасте данная патология в большинстве наблюдений является проявлением генетических нарушений (синдром Картагенера, муковисцидоз и др.) [1, 4]. Течение ХПРС имеет возрастные особенности, которые обуславливают определенную лечебную тактику, однако в литературе отсутствуют сведения о диф-

ференцированных схемах лечения пациентов с ХПРС в зависимости от возраста.

Целью исследования явилось определить особенности клинического течения ХПРС в детском возрасте для последующей разработки дифференцированной лечебной тактики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для проведения сравнительного анализа сформировано 2 выборочные группы пациентов среди различных возрастных групп. В 1-ю группу включены 35 пациентов в возрасте 25–55 лет ($44,12 \pm 0,63$ года, $M \pm m$), во 2-ю – 33 пациента в возрасте 7–15 лет ($13,10 \pm 0,45$ года, $M \pm m$).

Формирование выборки осуществлялось по типологическому признаку (наличие у пациентов ХПРС) на основании критериев включения:

1. Установленный впервые диагноз «Хронический полипозный риносинусит».
2. Длительность заболевания не более 2-х лет.

Критерии исключения пациентов из исследуемых групп были следующими:

1. Наличие острых воспалительных заболеваний в момент проведения клинических исследований.
2. Наличие тяжелой соматической сопутствующей патологии.
3. Хронический полипозный риносинусит на фоне генетической патологии (синдром Картагенера, муковисцидоз и др.).
4. Проведенное ранее консервативное или хирургическое лечение ХПРС.

Пациентам обеих групп проведено одномоментное поперечное исследование, включающее:

- сбор жалоб пациентов и анамнеза;
- эндоскопическое исследование полости носа. Проводилось по стандартной методике при помощи жесткого торцевого эндоскопа (0° , 30° , 70°) (Medicon EG, Германия). На основании эндоскопических исследований полости носа выделяли 4 стадии распространенности полипозного процесса по Солдатову:

I стадия – стойкий диффузный отек слизистой оболочки в среднем носовом ходу;

II стадия – полипы, не выходящие за границы среднего носового хода;

III стадия – полипы, выходящие за границы среднего носового хода, или полипозные изменения слизистой оболочки на медиальной поверхности средней носовой раковины;

IV стадия – наличие полипов в общем носовом ходе, исходящих из среднего носового хода, средней носовой раковины, а также слизистой оболочки верхней или нижней раковины и перегородки носа;

- компьютерная томография околоносовых пазух. Срезы толщиной 0,6–0,8 мм выполнялись в аксиальной и коронарной проекциях. Оценка данных проводилась по стадиям выраженности поражения околоносовых пазух:

I стадия – пристеночное утолщение слизистой оболочки околоносовых пазух;

II стадия – одиночные полипы в полости пазухи;

III стадия – поражение околоносовой пазухи на 2/3 ее объема;

IV стадия – тотальное поражение околоносовой пазухи;

- передняя активная риноманометрия (риноманометр Heinemann, Германия);

■ определение уровня содержания иммуноглобулина (Ig) класса E (спектрофотометр вертикального сканирования STATFAX 3200, США). Исследования проведены путем твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Постановку реакции выполняли согласно прилагаемой производителем инструкции. Принцип метода заключается в образовании комплекса антиген – антитело, состоящего из иммобилизованных моноклональных антител и исследуемого вещества. Иммунный комплекс выявляли цветной ферментативной реакцией с использованием тетраметилбензидина в качестве субстрата. Измерение оптической плотности раствора в лунках планшета проводилось с помощью спектрофотометра вертикального сканирования STATFAX 3200 (США). Интенсивность окрашивания была пропорциональна концентрации исследуемого вещества в анализируемом образце. На основании калибровочного графика определяли концентрацию исследуемого вещества в анализируемых образцах сывороток;

■ патоморфологическое исследование полипозной ткани (микроскоп Leica DM 2500, Германия, окраска гематоксилином и эозином). Фиксация биопсийного материала выполнена в жидкости Карнуа и 10% растворе нейтрального формалина по Лили, затем материал проведен через парафиновые блоки. Срезы толщиной 5–8 мкм окрашены гематоксилином и эозином. При микроскопической оценке микропрепаратов (микроскоп Leica DM 2500, Германия) изучено состояние покровного эпителия и стромы полипа, выполнены измерение толщины базальной мембраны эпителия (мкм) и подсчет плотности воспалительного инфильтрата и его отдельных клеточных форм (лимфоцитов, плазмочитов, эозинофилов, макрофагов). Определена степень выраженности воспаления и фиброза с описанием основных видов гисто-архитектурных изменений, цитологического состава воспалительного инфильтрата и некоторых индивидуальных особенностей.

Далее выполнен сравнительный анализ по всем определенным признакам с последующим обоснованием дифференцированной лечебной тактики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основными жалобами, предъявляемыми пациентами обеих групп, являлись: затруднение носового дыхания, выделения из полости носа слизистого или слизистогнойного характера, снижение остроты обоняния (гипо- и аносмия).

Удельный вес пациентов 1-й группы с жалобами на затруднение носового дыхания составил 98,2%, 2-й – 78,1% ($p < 0,05$). Меньший удельный вес пациентов детского возраста с жалобами на затрудненное носовое дыхание

объясняется, с нашей точки зрения, не всегда адекватной оценкой ребенком своего состояния, иногда данная жалоба озвучивалась родителями (опекунами) ребенка.

В ряде случаев пациентов беспокоили периодическая или постоянная головная боль, дискомфортные ощущения в проекции околоносовых пазух у пациентов обеих групп (31,7 и 29,2% соответственно, $p > 0,05$). Также встречались жалобы на выделения из полости носа слизистого или слизисто-гнойного характера (84,1 и 41,1% соответственно, $p < 0,05$), снижение остроты обоняния (гипо- и аносмия) (58,5 и 11,1% соответственно, $p < 0,05$).

При проведении эндоскопического исследования пациентам обеих групп выделены следующие стадии распространенности полипозного процесса (табл. 1).

Таблица 1. Удельный вес пациентов исследуемых групп в зависимости от стадии полипозного процесса (n = 35 и n = 33)

Стадия процесса	1-я группа (%)	2-я группа (%)	P
1-я	13,4	29,1	<0,05
2-я	42,7	56,6	>0,05
3-я	34,1	13,1	<0,05
4-я	9,8	1,2	<0,05

Удельный вес пациентов в зависимости от стадии распространенности полипозного процесса по данным эндоскопического исследования был различен в сравниваемых группах. Среди взрослых преобладали пациенты со 2-й и 3-й стадиями распространенности (42,7 и 34,1% соответственно), среди детей – с 1-й и 2-й стадиями (29,1 и 56,6% соответственно), $p < 0,05$.

При оценке дыхательной функции у пациентов с ХПРС были получены следующие результаты (табл. 2).

Таблица 2. Удельный вес пациентов исследуемых групп в зависимости от показателей дыхательной функции (n = 35 и n = 33)

Степень обструкции	1-я группа (%)	2-я группа (%)	p
Нет	0	9,8	<0,05
Слабая	20,7	43,2	<0,05
Умеренная	47,6	31,6	<0,05
Выраженная	31,7	15,4	<0,05

Анализ удельного веса пациентов исследуемых групп в зависимости от выраженности назальной обструкции показал статистически значимые различия: среди взрослых пациентов не выявлено отсутствие назальной обструкции, в отличие от 9,8% пациентов детского возраста; удельный вес пациентов со слабой и средней сте-

пенями назальной обструкции был статистически значимо выше среди детей ($p < 0,05$), тогда как удельный вес пациентов с выраженной степенью обструкции был статистически значимо выше среди пациентов взрослой группы ($p < 0,05$).

При проведении компьютерной томографии пациентам с ХПРС получены следующие результаты (табл. 3).

Таблица 3. Удельный вес пациентов исследуемых групп в зависимости от стадии полипозного процесса по данным КТ ОНП (n = 35 и n = 33)

Стадия процесса	1-я группа (%)	2-я группа (%)	P
1-я	23,2	38,1	<0,05
2-я	42,7	56,2	<0,05
3-я	28,0	2,7	<0,05
4-я	6,1	2,0	<0,05

Удельный вес пациентов в зависимости от стадии распространенности полипозного процесса по данным КТ был различен в сравниваемых группах. Среди взрослых преобладали пациенты со 2-й и 3-й стадиями распространенности (42,7 и 28,0% соответственно), среди детей – с 1-й и 2-й стадиями (38,1 и 56,2% соответственно), $p < 0,05$.

Проведенное иммунологическое исследование выявило статистически значимые различия удельного веса пациентов с уровнем IgE выше нормы в исследуемых группах. Удельный вес пациентов с уровнем IgE выше нормы в 1-й группе составил 44,3%, во 2-й группе – 77,1% наблюдений, что свидетельствует о возможной приоритетной роли аллергии в развитии ХПРС в детском возрасте.

Оценка патоморфологического строения полипозной ткани у включенных в исследование пациентов выявила следующее.

Так называемые «молодые» формы полипов были выявлены у 46,4% пациентов 1-й группы: отечный (эозинофильный) тип строения полипозной ткани – у 37,8%, железистый тип – у 8,6%; «старые» формы строения полипозной ткани – фиброзно-воспалительный тип – у 53,6%. Удельный вес пациентов 2-й группы с «молодыми» формами был статистически значимо выше и составил 86,7% ($p < 0,05$), так называемые «старые» формы были выявлены в 13,3% наблюдений. Выявление среди пациентов детского возраста значительного количества пациентов с «молодыми» формами обосновывает приоритет консервативного лечения для данной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный анализ клинко-морфологических особенностей течения ХПРС выявил статистически значимые различия в разных возрастных группах. Различия были выявлены в жалобах пациентов – среди взрослых больший удельный вес составили пациенты с жалобами

на затруднение носового дыхания (98,2 и 78,1% соответственно, $p < 0,05$), выделения из полости носа слизистого или слизисто-гнойного характера (84,1 и 41,1% соответственно, $p < 0,05$), снижение остроты обоняния (гипо- и anosmia) (58,5 и 11,1% соответственно, $p < 0,05$).

Среди взрослых преобладали пациенты со 2-й и 3-й стадиями распространенности (42,7 и 34,1% соответственно), среди пациентов детского возраста – с 1-й и 2-й стадиями (29,1 и 56,6% соответственно), $p < 0,05$.

Среди взрослых пациентов не выявлено отсутствие назальной обструкции, в отличие от 9,8% пациентов детского возраста; удельный вес пациентов со слабой и средней степенями назальной обструкции был статистически значимо выше среди детей ($p < 0,05$), тогда как удельный вес пациентов с выраженной степенью обструкции был статистически значимо выше среди взрослых ($p < 0,05$).

Среди взрослых преобладали пациенты со 2-й и 3-й стадиями распространенности полипозного процесса по

данным КТ ОНП (42,7 и 28,0% соответственно), среди детей – с 1-й и 2-й стадиями (38,1 и 56,2% соответственно), $p < 0,05$.

Удельный вес пациентов с уровнем IgE выше нормы в 1-й группе составил 44,3%, во 2-й группе – 77,1% наблюдений, что свидетельствует о возможной приоритетной роли аллергии в развитии ХПРС в детском возрасте.

Удельный вес пациентов 2-й группы с «молодыми» формами был статистически значимо выше и составил 86,7% ($p < 0,05$), так называемые «старые» формы были выявлены в 13,3% наблюдений.

Таким образом, в детском возрасте наблюдается более благоприятное течение полипозного процесса – преобладание первых стадий распространенности, назальной обструкции, «молодых» форм по данным патоморфологического исследования, что обосновывает приоритет консервативного лечения для данной группы пациентов с благоприятным прогнозом эффективности.



ЛИТЕРАТУРА

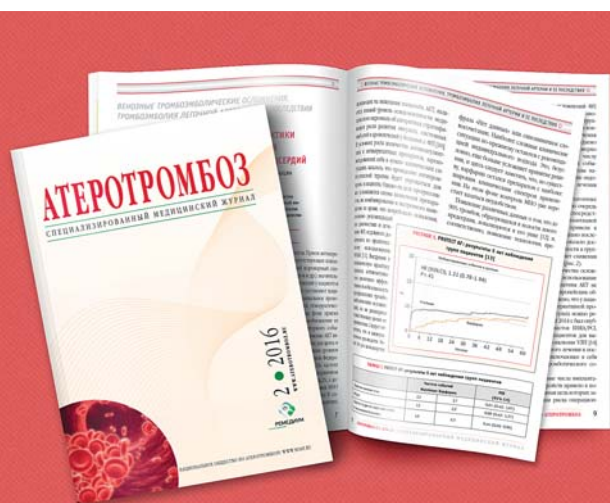
1. Marshall KG, Attia EL, Danoff D. Disorders of the Nose and Paranasal Sinuses: Diagnosis and Management. PSG Publishers. Massachusetts, 2008: 223-227.
2. Bachert C, van Cauwenberge PB. Inflammatory mechanisms in chronic sinusitis. *Acta Otorhinolaryngol. Belg.*, 1997, 51(4): 209-217.
3. Gulomov ZS, Nihmonova ZA, Bozorov NI. Bar'ernaya funktsiya slizistoi obolochki verhnih dihatel'nykh putei [Barrier function of upper airways mucous membrane]. *Russian otorhinolaryngology*, 2005, 1: 60-63.
4. Ryazantsev SV. Etiopatogeneticheskaya teoriya polipoznih rinosinusitov [Etiopatogenetic theory of polypoid rhinosinusitis]. *Russian rhinology*, 1999, 1: 21-23.

Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.

Реклама

www.asurgery.ru

• НОВОСТИ
• АРХИВ ВЫПУСКОВ

РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО

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

КАК СНИЗИТЬ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ?

Изобретение антибактериальных препаратов стало одним из величайших открытий прошлого столетия. Эффективное противодействие возбудителям инфекционных заболеваний позволило сохранить жизнь многим и многим больным. Однако в современной действительности мы сталкиваемся с оборотной стороной широкого использования данных лекарственных препаратов: с ростом резистентности к ним и увеличением количества побочных действий. Это не может не беспокоить медицинскую общественность. С одной стороны, остро данная проблема встала еще в конце 1990-х гг., когда в силу различных причин замедлился процесс разработки и внедрения новых антимикробных препаратов. С другой стороны, широкое бесконтрольное использование антибиотиков за счет их доступности и неадекватности назначения привело к усилению формирования резистентности к ним различных микроорганизмов.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, вирусные инфекции, антибиотикорезистентность, растительные препараты, Умкалор.

I.N. KHOLODOVA, MD, Prof., D.I. KHOLODOV

Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

HOW TO REDUCE RESISTANCE TO ANTIBACTERIAL THERAPY?

Development of antibacterial agents became one of the greatest inventions of the previous century. The effective counteraction to infectious disease agents allowed saving lives of many patients. But in our day-to-day activities we face the reverse side of the widespread use of such drugs: growth of resistance to them and increase of side effects. This can't but cause concern of the medical community. On the one hand, this problem was urgent at the end of the 90s when due to various reasons a process of development and implementation of new antimicrobials reduced. On the other hand, wide uncontrolled use of antibiotics due to their availability and low adequacy of prescription led to increase of resistance development to them of various microorganisms.

Keywords: acute respiratory infections, antibiotic resistance, botanical origin drugs, Umcalor.

В 2001 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) приняла документ «Глобальная стратегия по сдерживанию резистентности», в котором были предложены конкретные меры по сдерживанию антибактериальной резистентности на государственном уровне, признавая тем самым, что данная проблема приобретает особое значение. Однако в глобальном плане предпринятые меры оказались недостаточными. Ежегодно в Европе антимикробная резистентность приводит к 2 049 442 заболеваниям, которые заканчиваются летальностью в 25 тыс. случаев, требуют дополнительных 2,5 млн койко-дней, 900 млн дополнительных госпитальных затрат и 1,5 млрд дополнительных затрат на здравоохранение [1]. В 2015 г. на 1-м Евразийском экспертном совете по рациональному использованию антибиотиков в амбулаторной практике были приняты основополагающие решения для сдерживания антибиотикорезистентности [2]. Было отмечено, что антибиотикорезистентность представляет собой междисциплинарную и межгосударственную проблему, имеющую важное медицинское и социальное значение. Для разработки эффективной стратегической программы по ограничению антибиотикорезистентности и рационализации применения антибактериальных препаратов нужны усилия врачей различных специальностей из разных стран. В качестве первоочередной задачи рассматривается внедрение единых

Евразийских рекомендаций по рациональному использованию антибиотикотерапии в амбулаторных условиях. В 2016 г. на совещании Экспертного совета были приняты дополнения к существующей программе. В глобальном плане наибольшее количество антимикробных препаратов назначается врачами первичного звена, прежде всего для лечения острых респираторных инфекций (ОРИ). Поэтому определяющим составляющим сдерживания антибиотикорезистентности является ограничение потребления антибиотиков в амбулаторной практике и рационализация их использования [2]. Анализируя причины частого назначения данной группы препаратов при ОРИ, в документе перечисляются следующие [3]:

- Недостаточное обучение в медицинских вузах вопросам рационального использования антибиотиков и проблеме антибиотикорезистентности.
- Недостаточная осведомленность врачей об этиологии респираторных заболеваний.
- Переоценка эффективности антибактериальной терапии при острых инфекциях верхних дыхательных путей (ОИВДП), имеющих склонность к спонтанному разрешению.
- Настойчивость пациентов или родителей – более 90% при визите к врачу ожидают назначения антибиотиков.
- Недооценка нежелательных лекарственных реакций при применении антибиотиков.

Рисунок 1. Побочные эффекты антибактериальной терапии

- » **Макролиды** – удлинение интервала QT: 5-дневный курс азитромицина повышает риск сосудистой смерти в 2,88 раза
- » **Пенициллины:** аллергические реакции в 5% случаев
- » **Фторхинолоны:** хондро-и артротоксичность, гепатотоксичность
- » **Ко-тримоксазол** – синдром Стивена – Джонсона
- » Любые АБП – **антибиотикоассоциированные диареи, псевдомембранозный колит**, вызванный *C. difficile*
- » Избыточное применение антибиотиков способствует возникновению **резистентных штаммов микроорганизмов**, в частности, к наиболее значимым патогенам: *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*

- Роль аптечных работников, способствующих приобретению пациентами антибиотиков.
- Безрецептурный отпуск данных средств в аптеке.
- Взаимодействие с врачами фармацевтических компаний.
- Недостаточное информирование населения об опасностях самолечения антибиотиками.

Каждый врач должен понимать, что в структуре ОРИ чаще доминируют вирусные инфекции. Переоценка практическими врачами эффективности антибактериальной терапии при ОИВДП связана с ошибочным мнением многих врачей о том, что антибиотики способны остановить развитие бактериальной суперинфекции при вирусных заболеваниях [4]. 46% населения России убеждены в том, что антибиотики убивают вирусы так же, как и бактерии, поэтому назначают себе антибиотики при первых симптомах ОРИ [5], что в совокупности приводит к избыточному неадекватному назначению антибактериальных препаратов.

Ряд плацебо-контролируемых исследований у взрослых пациентов и детей с ОИВДП не выявил существенных преимуществ антибиотиков как в частоте выздоровления, так и в сроках исчезновения симптомов заболевания [6, 7]. Доказано, что антибиотики при вирусных инфекциях не предотвращают бактериальные осложнения, такие как пневмония или острый средний отит.

Если польза при лечении антибиотиками многих ОИВДП представляется сомнительной, то вот потенциальный вред от неоправданного их применения очевиден: чаще всего страдает желудочно-кишечный тракт (функциональные расстройства, влияние на микрофлору кишечника, развитие антибиотикоассоциированной диареи, токсическое повреждение печени, поджелудочной железы); могут развиваться различные аллергические реакции, особенно при применении группы пенициллинового ряда; для макролидов описаны сердечные нарушения (рис. 1, 2). Кроме того, возникают антибиотикорезистентные штаммы микроорганизмов, которые являются основными возбудителями респираторных инфекций (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*). В то же время ограничение применения антибиотикотерапии при ОИВДП способствует уменьшению частоты образования антибиотикорезистентных штаммов респираторных аллергенов. Так, в

Японии наблюдали выраженное снижение частоты обнаружения резистентных эритромицину штаммов *S. pyogenes* с 61,8 до 1–3% после сокращения использования макролидов с 170 до 65–85 т ежегодно [8].

Большинство случаев неадекватного использования антибактериальных препаратов связано с назначением их без показаний в амбулаторной практике, в связи с чем одной из главных составляющих снижения глобальной резистентности к антибиотикам является ограничение их применения в амбулаторном звене здравоохранения и рационализация их назначения.

Ряд плацебо-контролируемых исследований у взрослых пациентов и детей с ОИВДП не выявил существенных преимуществ антибиотиков как в частоте выздоровления, так и в сроках исчезновения симптомов заболевания

Десять принципов рационального применения анти-микробных средств (АМС) в амбулаторной практике [2].

1. АМС следует назначать только при наличии обоснованных показаний: документированная или предполагаемая бактериальная инфекция (кроме ограниченных случаев антибиотикопрофилактики).
2. Выбор оптимального режима антибиотикотерапии следует осуществлять с учетом фармакокинетики и фармакодинамики антибиотика и подразумевает назначение адекватного антибиотика в адекватной дозе при планируемой адекватной длительности терапии.
3. При выборе АМС необходимо знать региональную ситуацию с антибиотикорезистентностью наиболее актуальных возбудителей и учитывать наличие у пациента риска инфицирования данными устойчивыми возбудителями.

Рисунок 2. Антибактериальная терапия ОРИ

Потенциальная польза	Потенциальный вред
» Исчезновение симптомов и предупреждение осложнений у ряда пациентов	» Аллергические реакции
» Потенциальная эффективность у ряда пациентов	» Нарушение в составе микробиоты, грибковые инфекции
» Более быстрое исчезновение симптомов и сроков выздоровления в ряде случаев	» Диспепсические расстройства
	» Селекция и распространение резистентных штаммов бактерий как у самого пациента, так и в целом в популяции
	» Повышенный риск формирования бронхиальной астмы
	» Иммунодепрессивное действие
	» Необоснованное увеличение стоимости лечения

4. Избегать назначения АМС низкого качества с недоказанной эффективностью.
5. Избегать необоснованного профилактического назначения антибактериальных, антифунгальных и противовирусных средств.
6. Первичную оценку эффективности АМС следует проводить в интервале 48–72 часа после начала лечения.
7. Объяснять пациентам вред несоблюдения предписанного режима антибиотикотерапии и опасности самолечения.
8. Способствовать соблюдению пациентами предписанного режима применения АМС (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.

Показаниями к применению препарата Умкалор являются острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей и лор-органов (синусит, ринофарингит, тонзиллит, бронхит)

Таким образом, строгое выполнение правил назначения АМС, снижение полипрагмазии, т.е. уменьшение количества назначаемых препаратов ребенку, должны будут способствовать уменьшению побочных действий от антибиотикотерапии. В случае отсутствия показаний для назначения антибиотиков при лечении ОИВДП необходимо шире использовать эффективные, проверенные временем препараты, применение которых не сопровождается развитием осложнений и нежелательных явлений.

Сегодня врачи все чаще и чаще обращают свое внимание на средства природного происхождения [9–11]. При использовании растительных средств необходим строжайший контроль сбора сырья, его хранения и способа приготовления. Безопасными и эффективными могут считаться только растения, выращенные в экологически чистых условиях, прошедшие специальную обработку при соблюдении технологии производства [12]. Одним из препаратов, который соответствует всем требованиям, предъявляемым сегодня к средствам природного происхождения, является растительный препарат Умкалор, экстракт корней пеларгонии сидовидной EPs® 7630 (производство компании Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Германия). Умкалор является прекрасным примером стандартизированного и зарегистрированного фитопрепарата с доказанным на высоком уровне действием у детей и взрослых и может быть использован врачом в ежедневной практике.

Показаниями к применению препарата Умкалор являются острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей и лор-органов (синусит, ринофарингит, тонзиллит, бронхит).

Все эти заболевания имеют бактериальную и/или вирусную этиологию, вследствие чего терапия должна быть направлена в первую очередь на подавление соответствующей патогенной флоры.

Благодаря компонентам, входящим в его состав (танины, кумарины, фенольные соединения, галловая кислота, флавоно-3-олы, микроэлементы: железо, цинк, марганец, медь, стронций), препарат обладает противовирусным, антибактериальным, секретомоторным эффектами. Противовирусное действие Умкалора проявляется в ингибировании репликации широкого спектра вирусов, вызывающих развитие инфекций респираторного тракта: вирусы гриппа H1N1, H3N2; РС-вирус, парагрипп, вирус Коксаки, корона-вирус. Это действие осуществляется за счет подавления жизненного цикла вирусов на ранних стадиях, взаимодействия с поверхностными белками вируса, снижения гемагглютинации, а также снижения активности нейраминидазы [13, 14]. Кроме этого, хотелось бы отметить, что препарат обладает и цитопротективным действием, т.е. способен защитить клетку от проникновения в нее вируса, тем самым снижая степень инвазии и тяжесть воспалительного процесса [14].

Есть у препарата и антибактериальное действие: он предупреждает присоединение вторичной инфекции [15, 16]. Умкалор действует в отношении следующих бактерий: грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pneumoniae*, β -гемолитический *Streptococcus*) и грамотрицательных микроорганизмов (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Hemophilus influenzae*). Антибактериальное действие препарата обусловлено:

- прямым бактериостатическим эффектом (меньше, чем у антибиотиков),
- ингибированием адгезии бактерий к здоровым клеткам слизистой,
- подавлением пенетрации бактерий в клетки слизистой (уменьшает рецидивы),
- увеличением адгезии бактерий к мертвым клеткам слизистой,
- усилением фагоцитоза, оксидативного взрыва и внутриклеточного лизиса [17].

Наличие у препарата секретомоторного действия [17, 18] обуславливает его применение при бронхитах и цилиарных дисфункциях. Причем отмечено, что действие Умкалора сопоставимо с действием препарата Ацетил-

Рисунок 3. Умкалор сопоставим по эффективности с ацетилцистеином

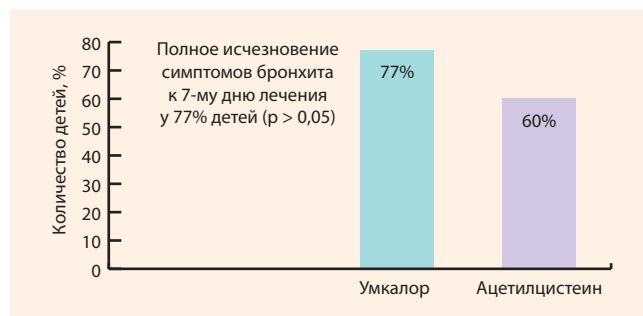


Таблица 1. Эффективность при острых бронхитах. Постмаркетинговые исследования

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 лет) 78 младенцев (возраст < 3), 420 детей (возраст 3–18)	Параметр: Шкала изменения тяжести бронхита	Доза в соответствии с возрастом	Достоверное уменьшение тяжести, прекрасная переносимость 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

цистеин, который часто используют при лечении бронхитов и кашля у детей и взрослых (рис. 3).

Совокупность антивирусного, иммуномодулирующего действия, антибактериального и секретомоторного действий обуславливает многофункциональность препарата Умкалор, которая способствует как подавлению и элиминации вирусов из органа-мишени и организма в целом, сдерживанию бактериального процесса, так и повышению его неспецифической врожденной резистентности.

Экстракт EPs® 7630 подвергался интенсивному изучению начиная с 1974 г. Проведено 27 клинических исследований по всему миру, более 10 000 пациентов приняло участие в исследованиях (65% взрослых и 35% детей до 12 лет), 180 млн доз экстракта EPs® 7630 было использовано. Исследования показали превосходный профиль безопасности препарата, что позволяет использовать Умкалор в течение длительного времени.

Проведенные многочисленные клинические исследования показали эффективность и безопасность данного препарата при лечении ОРИ, бронхитов, нестрептококковых тонзиллитов, катаральных синуситов у взрослых и детей (табл. 1, 2, рис. 3–5). При этом побочных и нежелательных эффектов от назначения препарата отмечено не было.

Назначая фитотерапевтический препарат, врач, несомненно, опасается развития у ребенка аллергического процесса. Оказывается, что при назначении Умкалора не только не отмечается аллергических реакций на сам препарат, но и не обостряются те аллергические заболевания, которые есть у ребенка (атопический дерматит, респираторный аллергоз) [18]. В работах зарубежных авторов показано, что при назначении препарата для лечения ОРИ детям, страдающим бронхиальной астмой, Умкалор снижает выраженность и длительность симптомов ОРИ, а также предупреждает возникновение приступов бронхиальной астмы при ОРИ [19].

Препарат имеет хорошие органолептические свойства и хорошую переносимость как у детей, так и у взрослых.

Препарат может назначаться на любой стадии ОРИ. При первых признаках ОРИ он борется с инфекцией и облегчает симптомы; совместно с симптоматическими противогриппозными средствами используется в качестве базовой терапии, предотвращает присоединение бактериальной инфекции; совместно с антибиотиками повышает эффективность лечения, сокращает сроки заболевания. Назначается детям с 1 года до 5 лет по 5–10 капель на прием; с 6 до 12 лет – по 10–20 капель; старше 12 лет – по 20–30 капель на прием 3 раза в день в небольшом количестве воды. Курс лечения 7–10 дней. При риносинуситах – 21 день.

Таким образом, комбинированное антивирусное, антибактериальное, иммуномодулирующее, противовоспалительное, муколитическое и секретомоторное дей-

Таблица 2. Умкалор сопоставим по эффективности с ацетилцистеином. 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 недели 200 взрослых	3 × 30 капель

ствие Умкалор обуславливает его назначение для терапии проявлений ОРИ и его осложнений (бронхитов, тонзиллитов и риносинуситов), сдерживает развитие бактериального процесса, тем самым способствует уменьшению частоты назначения антибактериальной терапии, следствием чего будет снижение резистентности антибактериальных препаратов.

В заключение приводим клинический случай, который демонстрирует, как рациональное отношение к терапии ОРИ способствовало снижению частоты назначения антибактериальных препаратов.

Родители мальчика А., 5 лет, обратились с жалобами на частые респираторные заболевания у их ребенка, которые практически всегда сопровождались назначением антибактериальных препаратов. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от молодых здоровых родителей,

от 1-й беременности, протекавшей без особенностей, при самостоятельных родах в срок родился с весом 3250 г, ростом 52 см. Грудное вскармливание – до 2 мес., далее в связи с гипогалактией у матери переведен на молочную смесь. Прикорм по возрасту. Прививался согласно национальному календарю. До 3 лет болел 1 раз ОРИ, легкое течение, был контакт с больным папой. В 3 года стал посещать детский сад и стал непрерывно болеть ОРИ, в связи с чем ребенка забрали из детского сада. В возрасте 4 лет и 3 месяца вновь стал посещать детский сад. ОРИ 1–2 раза в месяц, причем за период с сентября по март получил 5 курсов антибактериальной терапии по поводу бронхолита, обструктивного бронхита, отита. Лечился всегда амбулаторно. При осмотре обращает на себя внимание бледность кожных покровов, выражены симптомы перенесенного рахита, признаки лимфатико-гипопластического типа конституции (избыток

веса, пастозность, лимфоаденопатия). Вес 24 кг, рост 94 см. По органам и системам – без патологии. Общие анализы крови и мочи – без явной патологии. Учитывая, что родители обратились в июне (при этом планировалось, что ребенок будет 2 мес. находиться на даче), было рекомендовано проведение общеоздоровительных мероприятий и прием витаминов. В случае возникновения заболевания – повторный визит к врачу. Повторное обращение состоялось в августе, когда у ребенка поднялась температура до 38 °С и появился сухой кашель. Был рекомендован прием препарата Умкалор по 10 капель 3 раза в день. На третий день приема препарата мать заметила, что ребенок не дает дотронуться до левого уха. Осмотрен лор-врачом. Назначен амоксициллин на 7 дней. При осмотре на 12-й день болезни ребенок здоров, жалоб нет. Матери было рекомендовано давать ребенку Умкалор при первых признаках простуды (снижение активности, аппетита, капризность). Доза препарата была увеличена с учетом массы тела ребенка до 20 капель на один прием.

Следующий визит к врачу состоялся в сентябре, когда ребенок стал посещать детский сад, при этом мать уже в течение двух дней давала Умкалор. При осмотре ребенок активный, температура 37,6 °С, незначительное выделение из носа, кашля нет. По органам и системам – без грубой патологии. На 7-й день от начала приема препарата Умкалор состояние удовлетворительное,

Рисунок 4. Изменение значений Шкалы тяжести бронхита (BSS) (ITT – анализ; n = 399)

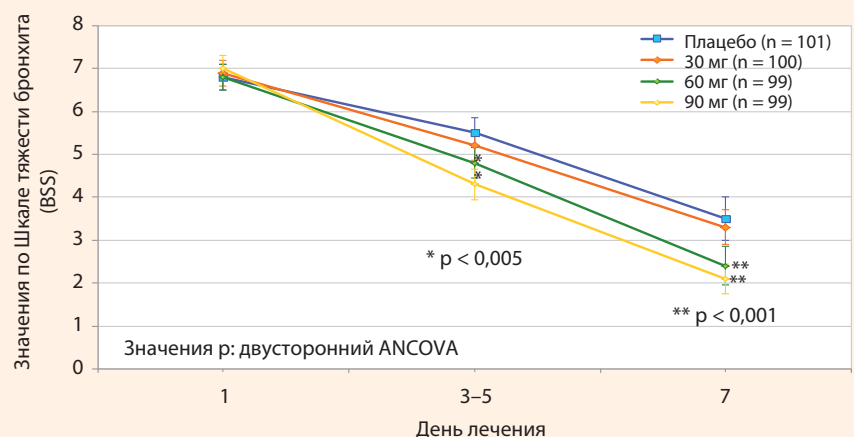
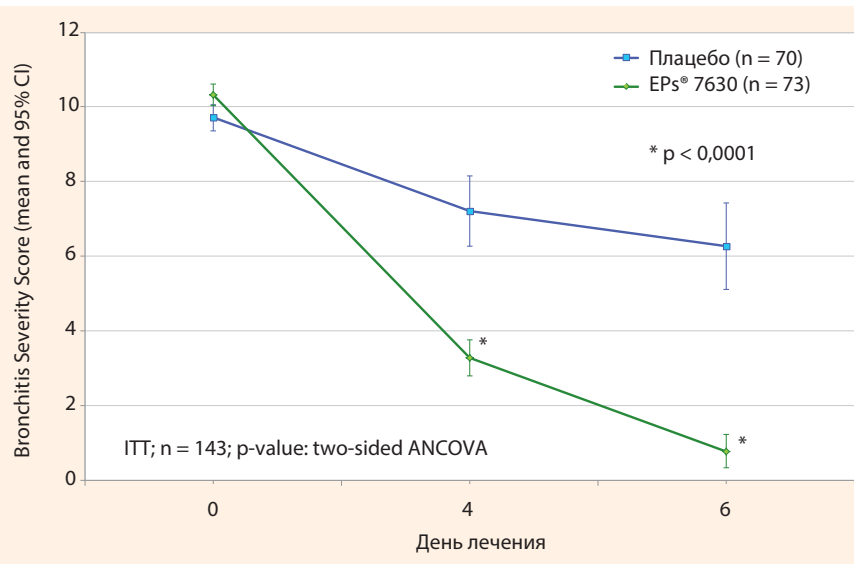


Рисунок 5. Снижение общего балла типичных симптомов тонзиллита на фоне EPs 7630 и плацебо (Heger and Bereznoy. In: Schulz et al. (ed.) Phytopharmaka VII. Darmstadt: Steinkopff. 2002: 13–25)



жалоб нет, лечение было закончено. Примерная картина отмечалась у ребенка 4 раза за период сентябрь – ноябрь. Однако мать сразу начинала давать Умкалор, что способствовало быстрой ликвидации воспалительного процесса без назначения антибактериальной терапии. В декабре ребенок переносит острую кишечную инфекцию, по поводу чего участковый педиатр назначает ему фуразолидон, Бак-Сет Беби и Смекту. При катamnестическом наблюдении через 6 месяцев: 4 эпизода ОРИ и 1 раз кишечная инфекция. При этом антибактериальные препараты назначались всего 2 раза: 1 раз амоксициллин и 1 раз фуразолидон. Таким образом, назначение препарата Умкалор при первых признаках ОРИ способствовало снижению частоты и тяжести ОРИ, профилактировало наличие осложнений, следствием чего было снижение частоты назначения антибактериальных препаратов.



ЛИТЕРАТУРА

1. ECDC/EMA Joint Technical Report: The bacterial challenge: Time to react, September, 2009.
2. Сидоренко С.В., Яковлев С.В., Спичак Т.В. и др. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. *Consilium Medicum. Педиатрия (приложение)*, 2016, 4: 10-20.
3. Сидоренко С.В., Яковлев С.В., Спичак Т.В. и др. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. *Consilium Medicum. Педиатрия (приложение)*, 2017, 1: 17-25.
4. Schlemmer B. Impact of registration procedures on antibiotic policies. *Clin Microbiol Infect Dis*, 2001, 7 (Suppl.6): 5-8.
5. Рейтинг научных заблуждений Россиян, ВЦИОМ, 2011.
6. Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infection, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA*, 1997, 278: 901-4.
7. Hickner JM, Bartlett JG, Besser RE et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. *Ann Intern Med*, 2001, 134 (6): 498-505.
8. Fujita K, Murono K, Yoshikawa M, Murai T. Decline of erythromycin resistance of group A streptococci in Japan. *Pediatr Infect Dis J*, 1994, 13: 1075-8.
9. Захарова И.Н., Холодова И.Н. Новые технологии в лечении ОРИ у детей. *Медицинский Совет*, 2016, 7: 50-56.
10. Холодова И.Н., Сырцева Т.Н. Средства природного происхождения при лечении кашля у детей. *ММА «МедиаМедика. Участковый педиатр*, 2015, 4: 24.
11. Привалова Т.Е., Шадрин С.А., Шадрин Э.М. Новые фитопрепараты при лечении кашля у детей младших возрастных групп с острыми респираторными инфекциями. *Вопросы современной медицины*, 2007, 6(4): 128-131.
12. Brendler T, van Wyk BE. A historical, scientific and commercial perspective on the medical use of Pelargonium sidoides (Geraniaceae). *J. Ethnopharmacol.*, 2008, 119: 420-433.
13. Kolodziej H, Kiderlen AF. In vitro evaluation of antibacterial and immunomodulatory activities of Pelargonium reniforme, Pelargonium sidoides and related herbal drug preparation EPs 7630. *Phytomedicine*, 2007, 14: 18-26.
14. Григорян С.С., Гаращенко Т.И., Исаева Е.К., Притчина Е.К., Бакалов В.В. Противовирусное действие препарата Умкалор на продукцию вируса *in vitro*. *Детская оториноларингология*, 2014, 2: 1-4.
15. Bereznoy V, Riley D, Wassmer G, Heger M. Efficacy of extract of Pelargonium sidoides in children with acute non-group A beta-hemolytic Streptococcus tonsillopharyngitis, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alternative Therapies*, 2003, 9(5): 68-79.
16. Conrad A et al. *Phytomedicine*, 2007, 14(Suppl. VI): 52-59.
17. Matthys H, Heger M. Treatment of acute bronchitis with liquid herbal drug preparation from Pelargonium sidoides (EPs 7630): A randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre study. *Curr. Res. Opin.*, 2007, 23: 323-331.
18. Ёлкина Т.Н., Грибанова О.А. Монотерапия острых респираторных инфекций препаратом «Умкалор». *РМЖ*, 2008, 16(29).
19. Tahan F, Yaman M. *Phytomedicine*, 2013, 20(2): 148-50.

УМКАЛОР

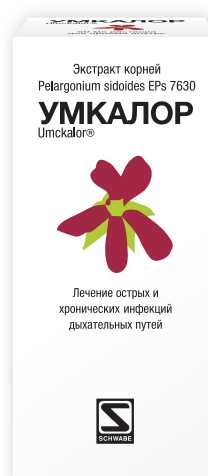
Первый выбор. Быстрое выздоровление

**Клинически доказанная
эффективность при
респираторных
инфекциях**

Тройной механизм действия:

противовирусный,
антибактериальный
и секретомоторный
эффекты

**Для взрослых и
детей с 1 года**



Представительство командитного 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
www.umkalor.ru

РЕКЛАМА

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОСТРЫХ РИНОСИНУСИТОВ У ДЕТЕЙ

Лидирующие позиции среди заболеваний детского возраста занимают острые респираторные вирусные инфекции. В большинстве случаев они сопровождаются лихорадкой, катаральными явлениями, отделяемым из носа, кашлем. Основным методом их лечения является поддерживающая симптоматическая терапия, чего, как правило, бывает достаточно для купирования симптомов заболевания. Однако детям с длительно сохраняющимися симптомами, развитием поствирусного или бактериального риносинусита требуется назначение активных и в то же время безопасных препаратов, способствующих купированию отека слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, уменьшению вязкости слизи и облегчающих ее эвакуацию.

Применение интраназальных глюкокортикостероидов, с одной стороны, ограничено возрастом до 12 лет, а с другой – не все родители согласны на назначение этих препаратов, несмотря на доказанную эффективность и безопасность.

Все большее предпочтение отдается фитотерапии, которая на сегодняшний день способна конкурировать с другими средствами, активными в отношении острых и хронических риносинуситов, и рекомендована к применению международными согласительными документами.

Ключевые слова: острый риносинусит, фитотерапия.

A.S. POLYAKOVA, PhD in medicine, National Medical Research Center of Children Health, Pirogov Russian National Research Center, Moscow

APPROACHES TO THERAPY OF ACUTE RHINOSINUSITES IN CHILDREN

Acute respiratory viral infections take leading positions among diseases of the pediatric age. In the majority of cases they are accompanied by fever, catarrhal manifestations, nasal discharge, coughing. The major method to treat them is supportive symptomatic therapy, which is sufficient to relieve symptoms of the disease. But children with long-term persistent symptoms, development of post-viral or bacterial rhinosinusitis require prescription of active and at the same time safe drugs contributing to relief of edema of the mucous tunic of the nasal cavity and paranasal sinuses, reduction of the mucus viscosity and simplifying its evacuation.

Use of intranasal glucocorticosteroids, on the one hand, is limited by the age 12 years, and on the other hand, not all the parents agree to the prescription of these drugs in spite of the proved effectiveness and safety.

Phytotherapy that today can compete with other products active against acute and chronic rhinosinusitis and is recommended for application by international approvals gains greater popularity.

Keywords: acute rhinosinusitis, phytotherapy.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции респираторного тракта, обычные для детского возраста, в большинстве случаев (до 90%) представляют собой самоограничивающуюся вирусную инфекцию. Клинические рекомендации и тактика их лечения в основном сводятся к улучшению самочувствия и купированию симптомов, при этом осложнения возникают достаточно редко. Однако большая часть детей с этими инфекциями после консультации педиатров первичного звена начинает получать системную антибактериальную терапию [1, 2].

Это тем более важно, что нет строгих доказательств эффективности антибиотиков в предотвращении бактериальных осложнений острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) [3].

Степень увлеченности в назначении антибиотиков колоссальна. В Якутии на амбулаторном этапе 37–43% детей с ОРВИ назначается антибактериальная терапия [4].

В США за период с 2001 по 2010 г. из 126 млн обращений за неотложной помощью по поводу ОРВИ в 61% случаев был выписан рецепт на антибиотик [5].

Данные ретроспективного анализа заболеваний ОРВИ в Норвегии показали, что из 6 757 пациентов 2 310 (34,2%) получили системный антибиотик, при этом большей частью по поводу острого тонзиллита и риносинусита [6].

В Шри-Ланке более чем в 70% случаев ОРВИ на амбулаторном этапе назначается противомикробный препарат [7].

В Греции было проведено масштабное исследование, показавшее, что за период с 2010 по 2013 г. на амбулаторном этапе было назначено более 20 млн антибиотиков, т.е. ежегодно до 768 назначений на 1000 взрослых пациентов. Более 33,5% из них пришлось на ОРВИ. Большая часть этих препаратов (89%) были антибиотиками широкого спектра действия. При этом затраты на такое лечение составили 185 млн евро [8].

Есть исследование, показавшее, что в поликлинике за 28 календарных дней на ОРВИ пришлось 49,4% назначений антибиотиков, в 8,9% случаев антибиотик назначался повторно и в 0,7% – в третий раз [9].

Достоверно чаще антибактериальная терапия проводится в случае госпитализации пациента, даже если она необоснованна [10].

ОРВИ – самая частая инфекция человека. Большая часть детей в возрасте до 5 лет переносит 6–8 эпизодов в год [11], а некоторые – до 10–12. В России ежегодно регистрируется около 70 тыс. случаев ОРВИ на 100 тыс. детского населения [4, 12].

Избыточное назначение антибиотиков широкого спектра действия, помимо нежелательных последствий для самого пациента и повышения стоимости лечения, приводит к глобальному росту резистентности бактериальной флоры [2].

Избыточное назначение антибиотиков широкого спектра действия, помимо нежелательных последствий для самого пациента и повышения стоимости лечения, приводит к глобальному росту резистентности бактериальной флоры

Поэтому при такой заболеваемости, особенно среди детей, необходимо постоянное обучение врачей и родителей, ознакомление с обновлениями клинических рекомендаций, активностью антибиотиков, а также рынком активных и безопасных препаратов для симптоматической терапии.

Наиболее типичными проявлениями ОРВИ являются насморк, кашель и повышение температуры. Однако даже в такой ситуации необходимо проведение дифференциальной диагностики с бактериальной инфекцией и теми же проявлениями. Это позволяет своевременно выявить пациентов с тяжелой бактериальной инфекцией с проведением им этиотропного лечения, а при подтверждении вирусной этиологии заболевания – снизить количество необоснованных назначений не только антибактериальных, но и других неэффективных препаратов.

Известно, что поддерживающая и симптоматическая терапия являются основой лечения ОРВИ. Кроме того, рекомендуется проведение адекватной регидратации, которая в т. ч. способствует разжижению секретов и облегчает их отхождение [2]. Любой педиатр это знает. Трудности возникают, если симптомы заболевания сохраняются более 3 дней. Тогда, как правило, родители пациентов младшего возраста начинают бить тревогу, почему ребенок продолжает болеть и практически не получает лечения. Врачи в свою очередь назначают антибиотик.

В 2014 г. опубликованы данные, обобщившие результаты 23 клинических и 25 наблюдательных исследований, а также материалы 22 182 источников по длительности течения симптомов ОРВИ. У 90% детей боль в ухе сохраняется 7–8 дней, боль в горле – от 2 до 7 дней, симптомы крупы – 2 дня, бронхолита – 21 день, обычная простуда – до 15 дней, неспецифические симптомы респираторной инфекции – 16 дней, а острый кашель может длиться до 25 дней, сохраняясь даже после завершения основных симптомов ОРВИ [1].

Поэтому помимо выслушивания жалоб необходимо обобщать данные анамнеза, возраст, самочувствие пациента и клинико-лабораторные показатели, а лечение,

даже симптоматическое, назначать строго в соответствии с российскими и зарубежными авторитетными клиническими рекомендациями по соответствующей нозологии.

В силу единства эпителия, выстилающего полость носа и околоносовые пазухи (ОНП), не бывает изолированного воспаления одного без другого. Под действием вируса происходит повреждение мерцательного эпителия верхних дыхательных путей, развивается отек слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, что, в свою очередь, приводит к усилению продукции секрета в бокаловидных клетках и серозно-слизистых железах с обструкцией естественных соустьев околоносовых пазух. Такая ситуация приводит к ухудшению мукоцилиарного клиренса и эвакуации слизи клетками мерцательного эпителия с нарушением аэрации, дренажа ОНП и развитию острого синусита. Поэтому в англоязычной литературе принят обобщающий термин «острый риносинусит» (ОРС), что и отражается в большинстве авторитетных руководств [13, 14].

Согласно европейской классификации, течение острого заболевания ограничивается 12 неделями с полным разрешением клинической симптоматики [13], американские клиницисты острым называют риносинусит длительностью не более 4 недель [14].

ДИАГНОСТИКА

Острым риносинуситом у детей называется воспаление слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, характеризующееся острым началом с наличием двух или более симптомов, одним из которых должны быть: заложенность носа или отделяемое (из носа или по задней стенке глотки), а также боль или чувство давления в области проекции ОНП и/или кашель. Кроме того, могут учитываться эндоскопические признаки и данные компьютерной томографии [13].

Европейская классификация подразделяет ОРС на вирусные, поствирусные и бактериальные риносинуситы [13].

В силу единства эпителия, выстилающего полость носа и околоносовые пазухи, не бывает изолированного воспаления одного без другого

Основная часть синуситов вирусная и является проявлением банальной ОРВИ с течением клинической картины менее 10 дней. Острые поствирусные риносинуситы сопровождаются усилением симптоматики после 5-го дня болезни или сохранением симптомов после 10-го дня [13]. Таким образом, абсолютное большинство ОРС провоцируется самыми распространенными респираторными вирусами: рино-, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус, коронавирус и т. д.

Лишь небольшая часть, от 2 до 5% случаев, представляет собой острые бактериальные риносинуситы (ОБРС) [13]. Их возбудителями в течение последних десятилетий остаются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *M. catarrhalis* и *S. aureus* [13]. Анаэробная флора чаще приводит к ОРС у взрослых.

Заподозрить наличие бактериального синусита, с одной стороны, помогает совокупность таких симптомов, как гнойное содержимое в полости носа (с преобладанием одной половины носа), выраженная локальная боль в проекции ОНП (также обычно с одной стороны), фебрильная лихорадка и повышение уровня маркеров бактериального воспаления (СОЭ, С-реактивного белка) [13]. С другой – вариант клинического течения, когда заболевание начинается с изначально тяжелой симптоматики с высокой температурой, гнойным отделяемым из носа, наличием лицевой боли, продолжающимися 3–4 дня подряд, или, наоборот, когда персистирующие симптомы ОРС сохраняются при отсутствии какой-либо положительной динамики 10 и более дней [14]. «Ухудшение после улучшения» клинической симптоматики или «вторая волна болезни» также позволяет заподозрить присоединение бактериального процесса [13, 14].

ЛЕЧЕНИЕ

Так как большая часть ОРС является проявлением обычной простуды, то основой лечения будут мероприятия, показанные при течении ОРВИ, т. е. поддерживающая симптоматическая терапия с повышенной регидратацией и возможным назначением парацетамола или ибупрофена в качестве жаропонижающего средства или при наличии болевого синдрома.

Патогенетическая терапия, направленная на купирование назальной обструкции, опосредованной множеством факторов, подразумевает санацию полости носа и использование сосудосуживающих препаратов из группы адреномиметиков.

Санация достигается проведением ирригационной терапии посредством назального душа или туалета полости носа физиологическим раствором с регулярным отсмаркиванием ребенка, а при невозможности – аспирацией слизи из носа электроаспиратором или другими вспомогательными средствами. Для купирования отека слизистой оболочки полости носа с улучшением носового дыхания, раскрытием соустьев околоносовых пазух и восстановлением функции слуховой трубы используются деконгестанты. Они могут назначаться в виде капель или спреев для местного применения, а также препаратов системного действия, которые обычно используются в составе комбинированных средств против простуды [15].

Назальные сосудосуживающие препараты обладают достаточно быстрым, хотя и кратковременным эффектом с улучшением носового дыхания и продаются без рецепта, что обусловило активное их самостоятельное применение пациентами и лидирующие позиции в рейтинге продаж среди лекарственных средств для лечения ОРВИ.

Большинству детей для купирования симптомов вирусной инфекции вышеперечисленных мероприятий бывает достаточно. Назначение назальных деконгестантов входит в российские и зарубежные стандарты оказания медицинской помощи при ОРС и острых средних отитах в качестве как симптоматической, так и патогенетической терапии. Однако бесконтрольное применение

этих препаратов чревато развитием побочных эффектов, иногда серьезных, которые, в свою очередь, могут усугублять течение ОРС [16].

Препараты этой группы способны вызвать как местные, так и системные побочные эффекты. Назальные деконгестанты обладают местно раздражающим действием, токсическим влиянием на мерцательный эпителий с замедлением скорости мукоцилиарного клиренса, вызывают синдром «рикошета» (т.н. rebound-effect), медикаментозный ринит. Возможны отравления, а также системные симптоматические эффекты, такие как седация, повышение артериального давления, тахикардия, ощущение сердцебиения, расстройство зрения, головная боль и т. д. [17].

Поэтому, с одной стороны, непосредственное действие вирусов оказывает негативное влияние на слизистую оболочку полости носа и работу мукоцилиарного транспорта, с другой – препараты патогенетической терапии, в свою очередь, могут усугублять этот процесс.

Еще одним важным компонентом в лечении ОРС, особенно при затянувшемся течении, являются топические глюкокортикостероиды. Эти препараты способствуют купированию отека слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, восстанавливая функциональную способность естественных соустьев. Интраназальные глюкокортикостероиды (ИНГКС) рекомендованы для лечения небактериальных ОРС, а также в качестве адъювантной терапии с системными антибиотиками [18]. Эффективность и безопасность назальных стероидов в лечении как острых, так и хронических заболеваний верхних дыхательных путей давно доказана [19]. Однако ИНГКС могут вызывать такие побочные эффекты, как зуд, ощущение жжения в носу, носовые кровотечения. Кроме того, имеется значимое ограничение в применении этих препаратов при ОРС – детский возраст до 12 лет. Это тем более важно, что основной контингент пациентов с ОРВИ – дети до 5 лет, которые к тому же зачастую не умеют эффективно сморкаться, усугубляя течение банального насморка. Более того, даже относительно детей старшего возраста, среди родителей до сих пор распространен феномен «гормонофобии», что заставляет их искать любые другие пути решения проблемы лечения ОРС вплоть до назначения антибиотика.

Патогенетическая терапия, направленная на купирование назальной обструкции, опосредованной множеством факторов, подразумевает санацию полости носа и использование сосудосуживающих препаратов из группы адреномиметиков

В последнее время все больше родителей отдают предпочтение натуральным лекарственным веществам. Поэтому столь актуальным стал поиск активного препарата на основе натурального сырья и разрешенного к применению у детей.

За 2007 г. количество научных работ по теме «фитотерапия» в глобальной медицинской базе данных

Medline Национальной медицинской библиотеки США превысило 15 000, и на сегодняшний день фитотерапия является одним из наиболее быстроразвивающихся направлений в поиске активных субстанций для применения в терапии [20].

Синупрет® значительно активизирует регулятор трансмембранного транспорта, в т. ч. ответственный за развитие муковисцидоза, увеличивает секрецию хлоридов и скорость биения ресничек мерцательного эпителия, тем самым стимулируя секрецию жидкости и электролитов, а также мукоцилиарный клиренс

Германские авторы представили результаты обзора опубликованных исследований (базы Cochrane, PubMed, Scopus) до сентября 2015 г. по применению фармацевтических препаратов на основе растительного сырья в лечении ОРС и сделали заключение, что фитотерапия может стать альтернативой традиционному лечению [21].

На сегодняшний день имеется достаточно оснований говорить о плюсах фитопрепаратов, исходя из их противовоспалительного, противоотечного и секретолитического действия. Отрицательными аспектами их применения могут быть: возможная неэффективность и возможная индукция аллергической реакции.

На сегодняшний день фитопрепараты с доказанным дифференцированным действием на продукцию секрета, уменьшением вязкости слизи и улучшением функции ресничек рекомендованы к применению Европейским консенсусом по лечению острых риносинуситов и назального полипоза (EPOS) [13].

Одним из наиболее изученных препаратов натурального происхождения, показанных для лечения ОРС, является Синупрет® (Bionorica, Германия). Активность препарата связана с синергизмом его активных составляющих: корень генцианы, цветки первоцвета, трава щавеля, цветки бузины и вербена. Благодаря такой комбинации он обладает выраженным противовоспалительным, противоотечным и секретолитическим действием, с нормализацией вязкости секрета околоносовых пазух.

Кроме того, доказана его противовирусная и иммуномодулирующая активность, что также делает обоснованным его назначение при ОРВИ и эффективным в предупреждении осложнений (бактериальный риносинусит, острый средний отит и т. д.) [22].

Существует несколько лекарственных форм с возможностью удобного дозирования для взрослых и детей: драже и капли для приема внутрь.

Эффективность и безопасность его применения в лечении острых и хронических риносинуситов как у детей, так и у взрослых многогранно изучена [20].

Вязкость слизи в значительной степени определяется секрецией ионов хлора эпителием дыхательных путей. Стимуляция подобной секреции представляет возможность улучшения клиренса слизи при наличии риносинусита [23].

БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ И ЛОР


Bionorica®

Заложен нос? Риносинусит?

Лекарственный растительный препарат

Синупрет®

Для детей
от 2 лет
и взрослых*




- Устраняет заложенность носа
- Обладает противовирусным действием
- Предупреждает развитие осложнений

Природа. Наука. Здоровье.



Трава вербены



Корни генцианы



Цветки бузины



Трава щавеля



Цветки первоцвета

www.bionorica.ru

*Синупрет® капли - для взрослых и детей от 2-х лет
Синупрет® драже - для взрослых и детей старше 6 лет

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

Синупрет® значительно активирует регулятор трансмембранного транспорта, в т. ч. ответственный за развитие муковисцидоза, увеличивает секрецию хлоридов и скорость биения ресничек мерцательного эпителия, тем самым стимулируя секрецию жидкости и электролитов, а также мукоцилиарный клиренс [23–25].

Таким образом, патогенетическое действие препарата связано с блокированием фазы экссудации и уменьшением проницаемости сосудистой стенки, что вкупе с торможением выработки медиаторов воспаления и активацией фагоцитоза приводит к уменьшению выраженности отека слизистой оболочки. А повышение активности реснитчатого эпителия и улучшение реологических свойств экссудата оказывает как муколитическое, так и мукокинетическое действие, способствуя облегчению эвакуации секрета из ОНП [26].

В сравнительном исследовании эффективности антибактериальной терапии ОРС у взрослых и ее сочетания с Синупретом® показано достоверное снижение времени мукоцилиарного транспорта в основной группе

Восстановление дренажной и вентиляционной функции ОНП, ликвидация мукостаза, в свою очередь, также способствуют купированию воспалительного процесса со стороны слизистой оболочки носа и ОНП [27].

У пациентов с ОРС Синупрет® в сравнении с плацебо показывает статистически достоверное улучшение состояния ($p = 0,0001$) с прогрессивным регрессом всех основных симптомов синусита. При этом нежелательные явления отмечались у 9,8% пациентов основной группы, но чаще они регистрировались в группе плацебо – 14,1% случаев. Серьезных нежелательных явлений не наблюдалось [28].

Исследование, проведенное в Италии, позволило сделать выводы, что при оральном применении Синупрет® оказывает выраженный противовоспалительный эффект и может быть использован при лечении не только синуситов, но и других заболеваний носа, сопровождающихся воспалением [29].

А по данным ряда авторов, активность препарата сопоставима с эффективностью назальных кортикостероидов относительно ОРС, в частности флутиказона фуората. При этом в основной группе в отличие от группы ИНГКС, где отмечались легкие побочные эффекты, нежелательных явлений зарегистрировано не было [30].

Д.М. Савватеева и А.С. Лопатин в своей работе показали не только быстрое снижение выраженности основных симптомов ОРС на фоне терапии Синупретом® (заложенность носа, выделения из носа, головная боль), но и достоверное улучшение значений порогов обоняния с регрессом обонятельных расстройств ($p < 0,05$), а также нормализацию аудиологических показателей [31].

В другом исследовании назначение препарата способствовало уменьшению отека слизистой оболочки ОНП, улучшению оттока отделяемого ($p < 0,0001$), что

приводило к купированию головной боли, улучшению общего состояния и качества жизни ($p = 0,0015$) у пациентов с ОРС при отсутствии аллергических или других побочных реакций [28, 32].

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОБРС

С учетом спектра возбудителей и чувствительности флоры стартовым антибиотиком является амоксициллин в дозе от 45 мг/кг/сут, в большинстве случаев стандартная доза амоксициллина эффективна. Наличие тяжелого течения, предшествующая антибактериальная терапия в течение последних 6 недель, посещение пациентом или его sibсами детских дошкольных учреждений, а также неэффективность стартовой терапии предполагают назначение защищенного амоксициллин/клавуланата, активного в отношении микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазу (до 36% случаев), в той же дозе, что и амоксициллин [33].

Однако циркуляция и неуклонный рост резистентных штаммов *S. pneumoniae* заставляют быть настороженным в плане вероятности их этиологической значимости, поэтому при таковой дозе как амоксициллина, так и амоксициллин/клавуланата (с использованием формы ЕС) должна быть увеличена до 90 мг/кг/сут [33].

В случае доказанной аллергической реакции на препараты пенициллинового ряда приоритет отдается другим β-лактамам – цефалоспорином, т.к. перекрестная аллергия между ними встречается крайне редко.

И только наличие противопоказаний к применению обеих групп препаратов становится поводом для назначения макролидов.

Длительность антибактериальной терапии ОБРС в случае впервые возникшего заболевания составляет 7–14 дней [13].

Помимо лечения антибиотиком, дети с ОБРС нуждаются в том же спектре симптоматических препаратов и мероприятий, что и при вирусной этиологии заболевания.

Для купирования отека слизистой оболочки полости носа с улучшением носового дыхания, раскрытием соустьев околоносовых пазух и восстановлением функции слуховой трубы используются деконгестанты

В сравнительном исследовании эффективности антибактериальной терапии ОРС у взрослых и ее сочетания с Синупретом® показано достоверное снижение времени мукоцилиарного транспорта в основной группе. На 7-й день лечения у 73,3% пациентов отмечался практически полный регресс всех основных симптомов синусита (затруднение носового дыхания ($p = 0,038$), болезненность в проекции ОНП, головная боль), с наступлением полного выздоровления у 100% пациентов к 14-му дню, что подтверждалось данными риноскопического, эндоскопического исследований и контрольной компьютерной томографией ОНП [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациент с признаками инфекции респираторного тракта нуждается в проведении грамотной дифференциальной диагностики вирусной или бактериальной этиологии заболевания. Подавляющее большинство болезней верхних дыхательных путей имеет вирусное происхождение и не требует назначения системного антибиотика. В то же время этим пациентам показан определенный спектр симптоматических мер, призванных не только облегчить состояние ребенка и реабилитацию его в короткие сроки, но и максимально снизить риск развития осложненного течения, в т. ч. с присоединением бактериальной суперинфекции.

Поэтому для педиатра очень важно знание как основных позиций российских и международных согласительных документов относительно диагностики и дифференциальной диагностики нозологий, так и спектр лекарственных средств, ускоряющих восстановление пациентов, и безопасность которых, в т. ч. у детей, подтверждена с позиций доказательной медицины.

Назначая препараты на основе растительного сырья, необходимо быть уверенным в соблюдении фирмой-производителем критериев качества первичного материала, тщательного контроля, строгих требований к составу и чистоте компонентов, а также стандартизованности процесса его производства.



ЛИТЕРАТУРА

- Thompson M, Cohen HD, Vodička TA et al. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ*, 2013, 347. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f7027> (Published 11 December 2013).
- Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадящий ребенок. Протоколы диагностики и лечения. 3-е изд. М.: Педиатр, 2017. 304 с.
- Таточенко В.К. Антибиотико- и химиотерапия инфекций у детей. ИПК Континент пресс, М., 2008. С. 253.
- Акимова Л.С. Частота применения антибактериальной терапии при острых назофарингитах (ЮО) среди детей дошкольного возраста в амбулаторных условиях г. Якутска. *Педиатрическая фармакология*, 2015, 12(3): 335-339. DOI:10.15690/pf.v12i3.1362.
- Donnelly JP, Baddley JW, Wang HE. Antibiotic utilization for acute respiratory tract infections in U.S. emergency departments. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(3): 1451-7. doi: 10.1128/AAC.02039-13. Epub 2013 Dec 16.
- Lindberg BH, Gjelstad S, Foshaug M, Høye S. Antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in Norwegian primary care out-of-hours service. *Scand J Prim Health Care*, 2017 Jun, 35(2): 178-185. doi: 10.1080/02813432.2017.1333301. Epub 2017 Jun 1.
- Tillekeratne LG, Bodinayake CK, Dabrera T, Nagahawatte A, Arachchi WK, Sooriyaarachchi A, Stewart K, Watt M, Østbye T, Woods CW. Antibiotic overuse for acute respiratory tract infections in Sri Lanka: a qualitative study of outpatients and their physicians. *BMC Fam Pract*, 2017 Mar 16, 18(1): 37. doi: 10.1186/s12875-017-0619-z.
- Kourlaba G, Gkrania-Klotsas E, Kourkouni E, Mavrogeorgos G, Zaoutis TE. Antibiotic prescribing and expenditures in outpatient adults in Greece, 2010 to 2013: evidence from real-world practice. *Euro Surveill*, 2016 Jun 30, 21(26). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.26.30266.
- Ebell MH, Radke T. Antibiotic use for viral acute respiratory tract infections remains common. *Am. J. Manag. Care.*, 2015 Oct 1, 21(10): e567-75.
- Barlam TF, Soria-Saucedo R, Cabral HJ, Kazis LE. Unnecessary Antibiotics for Acute Respiratory Tract Infections: Association With Care Setting and Patient Demographics. *Open Forum Infect Dis*, 2016 Feb 23, 3(1): ofw045. doi: 10.1093/ofid/ofw045. eCollection 2016 Jan.
- Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *Lancet*, 2003, 361: 51.
- Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией (острый назофарингит). Под ред. А.А. Баранова, Ю.В. Лобзина. 2015: 1-12.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Nasal Polyps 2012. *Rhinology*, 2012, 50(Suppl. 23): 1-298.
- Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults. *Clinical Infectious Dis*, 2012, 54(8): e72-e112.
- Лопатин А.С. Назальные деконгестанты: старые препараты и новые формы. *Доктор.ру*, 2011, 6 (65): 17-23.
- Поляков Д.П. Вред и польза назальных деконгестантов: пути снижения рисков. *Consilium medicum*, 2015, 17(11): 94-98.
- Naclerio RM, Bachert C, Baraniuk JN. Pathophysiology of nasal congestion. *Int J Gen Med*, 2010, 3: 47-57.
- Шиленкова В.В. Что мы знаем о безопасности интраназальных кортикостероидов? *Вопросы современной педиатрии*, 2012, 11(2): 122-126. ошь врач
- Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. Клинические рекомендации. Рекомендации подготовлены: д.м.н. проф. Рязанцев С.В. д.м.н. проф. Гаращенко Т.А., д.м.н. Гуров А.В., д.м.н., проф. Карнеева О.В., д.м.н. проф. Карпова Е.П., д.м.н. проф. Свистушкин В.М., д.м.н. проф. Абдулкеримов Х.Т., д.м.н. проф. Кошель В.И., д.м.н. проф. Лопатин А.С., к.м.н. Поляков Д.П., д.м.н. проф. Косяков С.Я., д.м.н. Кириченко И.М. М.; СПб., 2014.
- Golusiński W. Recommendation for Sinupret as a supplementary specimen in pharmacological treatment of rhinosinusitis. *Otolaryngol Pol*, 2013 Sep-Oct, 67(5): 223-7. doi: 10.1016/j.otpol.2013.08.001. Epub 2013 Aug 8.
- Koch AK, Klose P, Lauche R, Cramer H, Baasch J, Dobos GJ, Langhorst JA. Systematic Review of Phytotherapy for Acute Rhinosinusitis. *Forsch Komplementmed*, 2016, 23(3): 165-9. doi: 10.1159/000447467. Epub 2016 Jun 23.
- Машкова Т.А., Мальцев А.Б. Селективная профилактика риносинуситов у детей при острой респираторной вирусной инфекции. *Вопросы современной педиатрии*, 2012, 11(2): 106-108.
- Virgin F, Zhang S, Schuster D et al. The Bioflavonoid Compound, Sinupret, Stimulates Transepithelial Chloride Transport In Vitro and In Vivo. *The Laryngoscope*, 2010 May, 120: 1051-1056.
- Kreindler JL, Chen B, Kreitman Y, Kofonow J, Adams KM, Cohen NA. The novel dry extract BNO 1011 stimulates chloride transport and ciliary beat frequency in human respiratory epithelial cultures. *Am J Rhinol Allergy*, 2012 Nov-Dec, 26(6): 439-43. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3821.
- Zhang S, Skinner D, Hicks SB, Bevensee MO, Sorscher EJ, Lazrak A, Matalon S, McNicholas CM, Woodworth BA. Sinupret activates CFTR and TMEM16A-dependent transepithelial chloride transport and improves indicators of mucociliary clearance. *PLoS One*, 2014 Aug 12, 9(8): e104090. doi: 10.1371/journal.pone.0104090.
- Савватеева Д.М., Лопатин А.С. Диагностика и лечение обонятельной дисфункции у больных острым риносинуситом. *Российская ринология*, 2010, 2: 8-11.
- Лопатин С.Б., Власова А.С. Применение оригинального растительного препарата в комплексном лечении воспалительных заболеваний околоносовых пазух. *Вестник оториноларингологии*, 2010, 6: 60-61.
- Jund R, Mondigler M, Steindl H, Stammer H, Stierna P, Bachert C. Clinical efficacy of a herbal drug combination in acute viral rhinosinusitis. *MMW Fortschr Med*, 2015 Apr, 157(157 Suppl 4): 6-11. doi: 10.1007/s15006-015-2934-4. Epub 2015 Apr 8.
- Rossi A, Dehm F, Kieselbach C, Haunschild J, Sautebin L, Werz O. The novel Sinupret® dry extract exhibits anti-inflammatory effectiveness in vivo. *Fitoterapia*, 2012 Jun, 83(4): 715-20. doi: 10.1016/j.fitote.2012.02.008. Epub 2012 Mar 2.
- Passali D, Loglisci M, Passali GC, Cassano P, Rodriguez HA, Bellussi LM. A prospective open-label study to assess the efficacy and safety of a herbal medicinal product (Sinupret) in patients with acute rhinosinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2015, 77(1): 27-32. doi: 10.1159/000370123. Epub 2015 Jan 30.
- Савватеева Д.М., Лопатин А.С. Диагностика и лечение обонятельной дисфункции у больных острым риносинуситом. *Российская ринология*, 2010, 2: 8-11.
- Шахова Е.Ф. Препарат Синупрет в лечении и профилактике осложненной острой респираторной инфекции у детей. *ПМЖ*, 2011, 19(4).
- Pichichero ME, Doern GV, Kuti JL, Nicolau DP. Probability of achieving requisite pharmacodynamic exposure for oral beta-lactam regimens against *Haemophilus influenzae* in children. *Paediatr Drugs*, 2008, 10(6): 391-7.

А.Л. ЗАПЛАТНИКОВ^{1,2}, д.м.н., профессор, А.А. ГИРИНА³, к.м.н., Е.И. БУРЦЕВА⁴, д.м.н., И.В. ЛЕПИСЕВА⁵, И.Д. МАЙКОВА², Н.В. КОРОИД², Е.С. КИРИЛЛОВА⁴, к.м.н., Е.А. МУКАШОВА⁴, Е.С. ОБЛОГИНА¹

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

²Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы

³Ханты-Мансийская государственная медицинская академия

⁴Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва

⁵Детская республиканская больница Республики Карелия, Петрозаводск

ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА СТАРТОВОЙ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

ПРИ ОСТРЫХ ИНФЕКЦИЯХ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

Острые инфекции верхних дыхательных путей по-прежнему занимают ведущее место в структуре общей заболеваемости населения Российской Федерации. При этом наиболее высокая распространенность острых респираторных инфекций имеет место в педиатрической популяции. Так, если в целом в России в 2016 г. было зарегистрировано 21 703,38 случаев острых инфекций верхних дыхательных путей на 100 000 населения, то у детей в возрасте до 14 лет уровень заболеваемости был в 4,1 раза выше и составил 88 621,04 на 100 000 [1].

Ключевые слова: ОРВИ, гриппозная инфекция, острый средний отит, антибактериальная терапия.

A.L. ZAPLATNIKOV^{1,2}, MD, Prof., A.A. GIRINA³, PhD in medicine, E.I. BURTSEVA⁴, MD, I.V. LEPISEVA⁵, I.D. MAIKOVA², N.V. KOROID², E.S. KIRILLOVA⁴, PhD in medicine, E.A. MUKASHOVA⁴, E.S. OBOGINA¹

¹ Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

² Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital of the Moscow Health Department

³ Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk

⁴ Ivanovsky Research Institute of Virology, Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

⁵ Children's Republican Hospital of the Republic of Karelia, Petrozavodsk

SELECTION PRINCIPLES OF INITIAL ETIOTROPIC THERAPY FOR ACUTE UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS IN CHILDREN

Acute upper respiratory tract infections maintain leadership in the overall morbidity patterns of the Russian Federation population. The highest prevalence of acute respiratory infections is reported in the pediatric population. For example, if in 2016 there were 21,703.38 cases of acute upper respiratory tract infections per 100,000 population nationwide, the incidence rate in children aged 0–14 years was 4.1 times higher and amounted to 88,621.04 per 100,000 [1].

Keywords: acute respiratory viral infection, influenza infection, acute otitis media, antibacterial therapy.

Наиболее часто острые инфекции верхних дыхательных путей вызываются респираторными вирусами, на долю которых приходится до 65–95% всех случаев. При этом основными этиологическими агентами острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) являются аденовирусы, риновирусы, вирусы РС-инфекции, гриппа и парагриппа, коронавирусы и др. [2]. ОРВИ характеризуются сезонным подъемом заболеваемости. Наиболее высокий уровень заболеваемости отмечается в холодное время года. При этом ОРВИ определенной этиологии имеют некоторые эпидемиологические особенности. Так, пик заболеваемости гриппом, как правило, отмечается в январе-феврале. В этот период удельный вес гриппа составляет 1/2–2/3 среди всех острых респираторных заболеваний, а инфицированность гриппом детей в организованных коллективах, где не проводилась вакцинапрофилактика, может даже превышать этот уровень. В летние месяцы грипп практически не регистрируется, тогда как для ОРВИ энтеровирусной этиологии (вирусы Коксаки А (серовары 2–6, 8, 10) и В (серовары 2, 3, 5),

ЕСНО-вирусы (серовары 8–11, 20) типичен подъем заболеваемости в летне-осенние месяцы, а вспышки аденовирусных ОРВИ возможны в течение всего года [2].

В большинстве стран Северного полушария рост активности вирусов гриппа начали регистрировать в октябрь-ноябре и их пиковую активность к декабрю 2016 г.-январю 2017 г. Этиологию эпидемических подъемов заболеваемости в этот период определяли штаммы вирусов гриппа А(Н3N2), на смену которым в последующие недели сезона (февраль-апрель 2017 г.) пришли вирусы гриппа В; активность вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 была крайне низкой. Снижение числа положительных проб на грипп до пороговых показателей (менее 10%) регистрировали к 17–20 недели 2017 г. В странах европейского региона активность была более ранней по сравнению с предыдущим сезоном и отмечена уже в период 52 нед. 2016 г.-4 нед. 2017 г.; в то время как в США – в период 6–10 нед. 2017 г., что было значительно позже по сравнению с предыдущими сезонами. В странах Азии регистрировали высокую активность вируса гриппа А(Н3N2) в период декабря 2016 г.- февраля

2017 г., на смену которому пришел вирус гриппа В. Его высокую активность регистрировали до начала марта 2017 г. Некоторый рост активности вируса гриппа А(Н1N1) pdm09 отмечали страны Юго-Восточной и Южной Азии в марте 2017 г. [3].

При анализе особенностей эпидемического сезона 2016–2017 гг. в России и в других странах Северного полушария отмечено, что в этиологической структуре гриппозной инфекции преобладали вирусы гриппа А(Н3N2). При этом на территориях, сотрудничающих с Центром экологии и эпидемиологии гриппа (ЦЭЭГ) Института вирусологии Д.И. Ивановского, было отмечено, что превышение эпидемического порога заболеваемости ОРВИ по отношению к среднему показателю по РФ (69,5 на 10 000 населения) имело место в более ранние сроки по сравнению с предыдущим сезоном. Так, уже на 49 нед. 2016 г. показатель заболеваемости ОРВИ составил 73,8 на 10 тыс. населения с последующим быстрым ростом. Пиковых значений уровень заболеваемости достиг уже через 2 нед. и на 51-й нед. составлял 98,8 на 10 тыс. населения. Новогодние праздники (каникулы, отпуска и выходные дни), по-видимому, позитивно повлияли на снижение показателей заболеваемости гриппом и ОРВИ, что подтверждает их динамика: снижение до 53,4 в период 1 нед. 2017 г. с последующим ростом в период 2–7 нед. 2017 г. (с 77,0 до 93,9 соответственно). Тенденция к стойкому снижению показателей ниже пороговых значений была отмечена начиная с 13 нед. 2017 г. Следует также отметить, что наиболее вовлеченными в эпидемию были дети первых шести лет жизни. Так, заболеваемость у детей в возрасте 0–2 лет составила 403,2 на 10 тыс. населения, в возрасте 3–6 лет – 363,3 на 10 тыс. населения, в то время как у взрослого населения была значительно ниже и не превышала 23,9 на 10 тыс. населения.

В настоящее время (начало октября 2017), по данным Роспотребнадзора, заболеваемость ОРВИ на территории Российской Федерации находится на обычном сезонном уровне и оценивается как неэпидемическая [4, 5]. Аналогичные уровни заболеваемости ОРВИ и гриппом в настоящее время отмечаются в Европе и США. Так, по данным FluNewsEurope, за период 28.08–01.10.17 регистрировалось спорадическое распространение гриппа и были выявлены 8 вирусов гриппа А(Н1N1)pdm09, 34 – подтипа А(Н3), 34 – несубтипированные А и 36 вирусов гриппа В [6]. В США, по данным CDC, с 25.09.2017 по 01.10.2017 заболеваемость также была ниже уровня порогового значения. При этом были выявлены 8 вирусов гриппа А(Н1N1)pdm09, 54 – подтипа А(Н3), 122 – несубтипированные А и 56 вирусов гриппа В. Следует отметить, что в указанный период в США были зарегистрированы 9 случаев заболевания новым вариантом гриппа А, из них 6 вирусов полностью охарактеризованы как вирусы гриппа А(Н3N2v). Среди заболевших 8 – дети до 18 лет и 1 – старше 50 лет. Все заболевшие полностью выздоровели, за неделю до заболевания все контактировали со свиньями, передачи от человека к человеку не выявлено [3]. Принимая во внимание эпидемиологическую обстановку по гриппу, в настоящее время целесообразно активизировать работу

по противогриппозной вакцинации. Очевидно, что временные резервы для этого остаются весьма ограниченными, что и определяет необходимость максимально использовать представившуюся возможность эпидемиологического благополучия для иммунизации детского населения против сезонного гриппа.

В тех случаях, когда ребенок заболевает ОРВИ, необходимо рационально подойти к выбору этиотропной терапии. Следует отметить, что для этиотропного лечения гриппа и других ОРВИ у детей используются различные противовирусные лекарственные средства [2, 7–10]. При этом эффективная и безопасная специфическая этиотропная терапия ОРВИ доказана только для препаратов противогриппозного действия (производные адамантана и ингибиторы вирусной нейраминидазы). К неспецифическим противовирусным лекарственным средствам относятся интерфероны и их индукторы. Учитывая высокую резистентность эпидемических вирусов гриппа к производным адамантана (амантадин, римантадин), эти препараты потеряли свою значимость для лечения гриппозной инфекции. На современном этапе основными этиотропными лекарственными средствами при гриппе являются осельтамивир и занамивир, которые ингибируют нейраминидазу всех вирусов гриппа А и В. Ингибиторы вирусной нейраминидазы (осельтамивир, занамивир) являются высокоэффективными противогриппозными средствами. Так, результаты исследований в России, других странах европейского региона, США, Китае и других северных странах азиатского региона, проведенные в сезоне 2016–2017 гг., свидетельствуют о сохраняющейся очень высокой чувствительности эпидемических вирусов гриппа А и В к осельтамивиру и занамивиру [3]. При этом следует подчеркнуть, что ингибиторы вирусной нейраминидазы (осельтамивир, занамивир) не действуют на другие – негриппозные – респираторные вирусы, поэтому их назначение оправдано только при установлении гриппозной этиологии ОРВИ или при типичной клинической картине гриппа в условиях эпидемического подъема заболеваемости.

В связи с ограничением вирусологической экспресс-диагностики в широкой практике предпочтение при лечении ОРВИ у детей отдается препаратам хотя и неспецифического, но широкого противовирусного спектра действия (интерфероны и индукторы эндогенного интерферона). При этом выбор неспецифических противовирусных препаратов для лечения ОРВИ у детей должен основываться не только на их эффективности и безопасности, но и на возрастных ограничениях. Так, у детей раннего возраста официально разрешены лишь препараты интерферона (природные и рекомбинантные) и индукторы эндогенного интерферона, в основе фармакодинамики которых лежит феномен релиз-активных антител. Следует помнить, что максимальный терапевтический эффект противовирусных препаратов, независимо от механизма действия, достигается только при их своевременном назначении с первых часов заболевания [2, 9, 10].

Учитывая, что в ряде случаев при гриппе и ОРВИ у детей развиваются бактериальные осложнения, практическому врачу крайне важно знать факторы риска

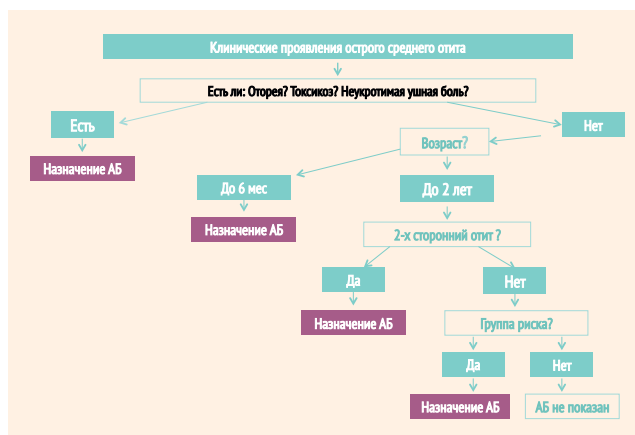
и основные клинические маркеры этих заболеваний для своевременного назначения антибиотиков (АБ). При этом рациональное применение антибиотиков – одна из актуальнейших проблем современного здравоохранения, что обусловлено быстрым и повсеместным формированием устойчивости микробов к АБ. При этом установлено, что резистентность бактерий к противомикробным препаратам многократно ускоряется при их необоснованном и избыточном применении [11]. В связи с этим считаем целесообразным рассмотреть ключевые положения об использовании АБ при таких частых осложнениях ОРВИ, как острый средний гнойный отит и острый бактериальный синусит.

Острый средний отит (ОСО) у детей дошкольного возраста является одним из наиболее частых бактериальных осложнений ОРВИ. Назначение антибиотиков (АБ) при ОСО долгие годы считалось обязательным из-за опасений развития при этом таких серьезных осложнений, как мастоидит, бактериемия, отогенный бактериальный менингит и абсцесс мозга. Однако в дальнейшем было установлено – риск системных осложнений ОСО не превышает 1%, что в корне изменило терапевтическую тактику [12–19, 21, 22]. Так, в соответствии с современными рекомендациями назначение АБ при ОСО показано только при четко обозначенных состояниях. Так, АБ должны применяться в тех случаях, когда ОСО развивается у детей первых 6 месяцев жизни, у детей в возрасте до 2 лет – при двустороннем поражении, и независимо от возраста, если заболевание сопровождается оторей, выраженной ушной болью и/или фебрильной лихорадкой и симптомами интоксикации (рис. 1).

Кроме этого, назначение АБ может быть оправданным, если симптомы ОСО сохраняются более 48 ч [12–19]. Особо следует отметить, что пациентам группы риска (подтвержденные иммунодефициты, синдром Дауна, синдромы цилиарной дискинезии, муковисцидоз, пороки развития верхней челюсти), проведение АБ-терапии показано даже в случаях легкого течения ОСО [12–19, 21, 22].

В последние годы аналогичным образом решены и вопросы с определением четких показаний для назначения АБ при развитии у детей острого синусита. При этом в соответствии с современными рекомендациями проведение АБ-терапии показано только в тех случаях

Рисунок 1. Терапевтическая тактика при остром среднем отите у детей



острого синусита, когда уже в дебюте заболевания отмечаются выраженная интоксикация, фебрильная лихорадка, гнойное отделяемое, локализованная боль [12, 13, 20–22]. 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.

Основными бактериальными возбудителями ОСО и острого синусита являются пневмококки и гемофильная палочка. Реже этиологическими факторами становятся моракселла, пиогенный стрептококк, золотистый стафилококк и другие микроорганизмы [12–22]. Результаты многоцентровых исследований, проводимых в рамках программы ПеГАС, свидетельствуют о том, что в большинстве регионов России амоксициллин, амоксициллин/клавулат и цефалоспорины 3-го поколения по-прежнему демонстрируют высокую активность в отношении пневмококка, – основного возбудителя ОСО и острого синусита [23]. В связи с этим АБ выбора при нетяжелых формах бактериального ОСО и острого бактериального синусита, при отсутствии аллергии к пенициллинам является амоксициллин. Амоксициллин при этом назначают в средних терапевтических дозах (30–60 мг/кг/сут) в 3 приема.

Таблица. Вопросы, которые необходимо уточнить при выборе конкретного АБ-препарата

Вопросы	Комментарии
1. Имеется ли возможность бактериологического исследования для уточнения возбудителя и его чувствительности к антибиотикам?	В подавляющем большинстве случаев выбор стартовой АБ-терапии проводится эмпирически
2. Имеются ли актуальные региональные данные о распространенности АБ-резистентных штаммов?	Необходимо проводить бактериологический мониторинг для уточнения этиологии респираторных инфекций и уточнения чувствительности возбудителей к АБ
3. Имеются ли у ребенка реакции на антибиотики?	При непереносимости определенных антибиотиков – противопоказано
4. Принимал ли ребенок «незащищенные» антибиотики в предшествующие 3 месяца?	Если «незащищенные» бета-лактамы ребенок принимал, то их использовать нецелесообразно. Стартовая терапия должна проводиться цефалоспорины 3-го поколения или бета-лактамаза-защищенными антибиотиками

В тех случаях когда ребенок в предшествующие 3 месяца до заболевания принимал природные пенициллины или амоксициллин, или ампициллин, или цефалоспорины 1-го поколения, то при отсутствии аллергии к пенициллинам стартовая терапия должна проводиться амоксициллином/клавуланатом или цефалоспорином III поколения. В этих ситуациях, при нетяжелых формах ОСО и острого синусита, стартовая терапия проводится пероральными формами амоксициллина/клавуланата или цефалоспоринов III поколения цефиксим (рис. 2). Обычно амоксициллин/клавуланат при этом назначают в суточной дозе 30–60 мг/кг/сут (расчет по амоксициллину). При указании на циркуляцию в регионе пенициллинрезистентных пневмококков (как это было установлено в Москве и Санкт-Петербурге [24, 25]), доза амоксициллина должна быть увеличена до 90 мг/кг/сут.

В детской практике особенно важно, в случае назначения цефиксима отдавать предпочтение препаратам с доказанной терапевтической эффективностью и биоэквивалентностью. Так, например, в США за качеством лекарственных препаратов следит управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными веществами FDA. В России это Государственный центр экспертизы и контроля лекарственных средств Минздрава России и Фармакологический Комитет, в Европе – Европейское управление по контролю за новыми веществами для людей (EMA). Наиболее строгие требования к лекарственным веществам предъявляются у FDA, а результаты положительного решения публикуются в издании, называемом «оранжевая книга» – Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (Orange Book). Как пример, Иксим Люпин в «Оранжевой книге» занимает лидирующую позицию. С точки зрения FDA, Иксим Люпин обладает доказанной безопасностью и эффективностью [28].

Следует отметить, что цефиксим высокоактивен по отношению ко всем основным бактериальным возбудителям синусита и среднего отита (пневмококк, гемофильная палочка, моракселла катаралис), а также по отношению к стафилококкам. При назначении цефиксима (Иксим Люпин и др.) необходимо, также как и при назначении других АБ, строго придерживаться официальных рекомендаций по режиму дозирования. Так, цефиксим (Иксим Люпин и др.) детям в возрасте от 6 месяцев до 12 лет назначают в виде суспензии в дозе 8 мг/кг/сут. При этом всю суточную дозу можно принимать за один прием или разделить ее на 2 приема. В этом случае цефиксим (Иксим Люпин и др.) ребенку по 4 мг/кг каждые 12 ч. Детям старше 12 лет с массой тела более 50 кг и подросткам цефиксим (Иксим Люпин и др.) назначают в суточной дозе 400 мг (1 раз в сутки или по 200 мг 2 раза в сутки) [26–28].

В целом для решения вопроса о выборе конкретного АБ-препарата необходимо обсудить несколько ключевых вопросов (табл.). Во-первых, уточняется вероятная этиология заболевания и чувствительность возбудителей к антибиотикам. Обязательно обращают внимание на анамнез – есть ли аллергия на пенициллины, получал ли ребенок в течение ближайших 3 месяцев бета-лактамаза-незаци-

ПРОСТОЕ РЕШЕНИЕ сложных проблем [1]

**ИКСИМ
ЛЮПИН**
цефиксим

порошок для
приготовления
суспензии
(5 мл соответствуют 100 мг)

ПРОСТО:

с ВЫПИСАТЬ

с ПРИГОТОВИТЬ

с ПРИНЯТЬ

- Острый бронхит и обострение хронического бронхита
- Фарингит, тонзиллит, синусит
- Средний отит
- Неосложненные инфекции мочевыводящих путей
- Неосложненная гонорея



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ИКСИМ ЛЮПИН
ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Иксим Люпин. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: цефиксим.
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: порошок для приготовления суспензии для приема внутрь. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: верхних и нижних дыхательных путей (фарингит, тонзиллит, синуситы, острый бронхит и обострение хронического бронхита); средний отит; инфекции мочевыводящих путей (неосложненные); неосложненная гонорея мочеиспускательного канала и шейки матки. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность, в т. ч. к пенициллинам, пенициллинам, детский возраст (до 6 мес.). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутрь. Доза препарата и длительность лечения устанавливаются индивидуально с учетом тяжести течения заболевания, локализации инфекции, чувствительности возбудителя, возраста и массы тела, функции почек. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: диарея, тошнота, рвота, нарушения пищеварения, боли в животе. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: при беременности применение препарата возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

1. См. Инструкцию по применению препарата Иксим Люпин (в одной форме в одной дозировке).



* Lupin Annual Report 2017, Lupin.com.

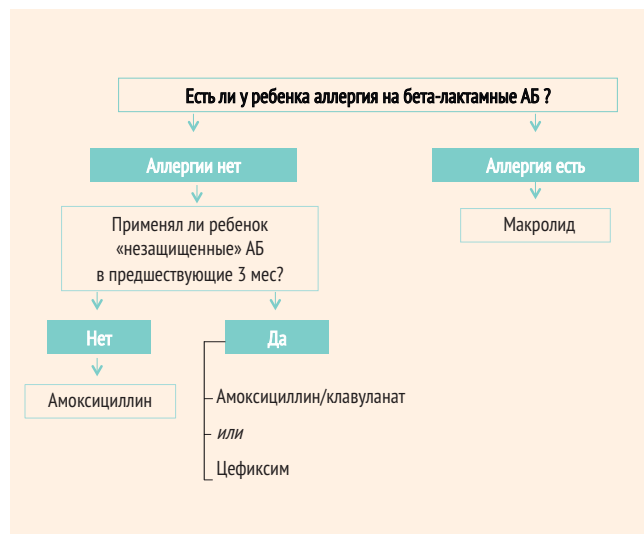
«Лупин Лимитед» (Индия), 117246, Москва, Научный проезд, д. 17. Тел./факс +7 (495) 988 42 36.



Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Реклама

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ
С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.**

Рисунок 2. Алгоритм стартового выбора антибиотика при остром среднем гнойном отите и остром бактериальном синусите у детей



щенные АБ. Учитывая этиологию острого среднего бактериального отита и острого бактериального синусита (основной возбудитель в обоих случаях – пневмококк, реже – гемофильная палочка, моракселла катаралис, стафилококк и др.), тактика выбора стартовой АБ-терапии при нетяжелых формах данных заболеваний не имеет принципиальных различий. Так, если у пациента нет аллергии на пенициллины, и он в течение последних 3 месяцев не использовал незащищенные бета-лактамы АБ, то препаратом выбора является пероральный амоксициллин. В тех же случаях, когда АБ уже принимались, то терапию необходимо начинать с амоксициллина/клавуланата или цефиксима. Если же у пациента в анамнезе имеются указания на аллергию к бета-лактамам АБ, то терапию проводят макролидами (рис. 2).

Внедрение в практику представленных подходов к выбору этиотропной терапии при острых респираторных инфекциях позволяет существенно снизить частоту необоснованного назначения АБ у детей, что является одним из ключевых звеньев программы сдерживания глобального нарастания резистентности микробов к антибиотикам. 

ЛИТЕРАТУРА

- Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь – декабрь 2016 г. - Роспотребнадзор (форма №1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях») [Электронный ресурс], (http://www.rospotreb-nadzor.ru/activities/statistical-materials/static-tic_details.php?ELEMENT_ID=7804) (Дата обращения: 15.09.2017).
- Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей. М.: Гэотар Медиа, 2013. 688 с.
- WHO FluNet Summary, 02 October 2017 [Электронный ресурс], (http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/updates/summary-report/en/) (Дата обращения: 13.10.2017).
- Ситуация по гриппу в России и мире (данные за неделю с 02.10.2017 по 08.10.2017) ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России. [Электронный ресурс], http://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/situation_on_a_flu/ (Дата обращения: 13.10.2017)
- О ситуации по заболеваемости гриппом и ОРВИ и ходом иммунизации населения. Роспотребнадзор, 11.10.2017. [Электронный ресурс], http://www.rospotreb-nadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=9054 (Дата обращения: 13.10.2017).
- Flu News Europe/ European Centre for Disease Prevention and Control/ Week 40/2017 (2–9 October 2017). [Электронный ресурс], <https://flunews.euro.who.org/> (Дата обращения: 13.10.2017).
- Стандарт специализированной медицинской помощи детям при острых респираторных заболеваниях средней степени тяжести. [Электронный ресурс], (<https://www.rosminzdrav.ru/documents/6136-standard-ot-30-yanvar-ya-2013-g>) (Дата обращения: 15.09.2017).
- Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией (острый назофарингит). [Электронный ресурс], (<https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/5/1/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii-po-okazaniyu-meditsinskoy-pomoschi-detyam-s-orvi>) (Дата обращения: 15.09.2017).
- Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста. Под ред. Самсыгиной Г.А. М.: Пульс, 2013. 260 с.
- Заплатников А.Л., Короид Н.В., Гирина А.А. и др. Лечение гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Вопросы практической педиатрии*, 2013, 8(5): 51-57.
- WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization, 2001. [Электронный ресурс], (http://www.who.int/emc/amrpdfs/WHO_Global_Strategy_English.pdf) (Дата обращения: 10.09.2017).
- Стречунский Л.С., Козлов С.Н., Белоусов Ю.Б. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ, 2007, 464 с.
- Болезни уха, горла и носа в детском возрасте: Национальное руководство. Под ред. М.Р. Богомилского, В.Р. Чистяковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008, 736 с.
- 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.
- 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.
- Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. Практическое руководство. М.: «ПедиатрЪ», 2012.
- 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.
- Venekamp RP, Sanders S, Glasziou PP, Del Mar CB, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2013, 1: CD000219.
- Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*, 2013, 131(3): 964-999.
- 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.
- 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.
- Спичак Т.В., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. и др. Об изменениях в педиатрическом разделе Российских практических рекомендаций по выбору антибиотиков у детей при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей в амбулаторной практике. *Consilium Medicum. Педиатрия*, 2016, 2: 6-9.
- 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.
- 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.
- Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Лазарева А.В., Катосова Л.К.. Серотиповое разнообразие и резистентность пневмококков. *Вестник РАМН*, 2014, 7–8: 38-45.
- Иксим Люпин. Инструкция по медицинскому применению препарата. Государственный реестр лекарственных средств РФ. [Электронный ресурс], URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/>. (Обращение: 12.09.2017).
- Lupin Pharma. Cefixime tablets, capsules, chewable tablets, and powder for oral suspension prescribing information. Baltimore, 2013.
- Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (Orange Book). [Электронный ресурс], URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm> (Обращение: 12.09.2017).

В медицине главным лекарством
является сам врач



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Журнал для практикующих
врачей различных
специальностей

Каждый номер посвящен
одному из разделов медицины

- Как лечить?
- Чем лечить?
- Эффективность лечения
- Экономическая приемлемость лечения



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.

Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426

www.remedium.ru

remedium@remedium.ru

www.med-sovet.pro

ТЕРАПИЯ КАШЛЕВОГО СИНДРОМА

ПРИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ

В статье приведены данные о причинах сухого кашля у детей при различных нозологических формах заболеваний и целесообразности назначения ненаркотических противокашлевых лекарственных средств центрального действия.

Ключевые слова: кашель, сухой кашель, противокашлевая терапия.

V.K. KOTLUKOV, PhD in medicine, T.V. KAZYUKOVA, MD, Prof., N.V. ANTIPOVA, Pirogov Russian National Medical University, Moscow

THERAPY OF COUGHING SYNDROME IN RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN

The article provides the data on reasons of the dry coughing in children in various nosological forms of diseases and practicability of prescription of non-narcotic drugs of central action.

Keywords: coughing, dry coughing, anti-coughing therapy

По данным ВОЗ, ежегодно острыми респираторными вирусными инфекциями болеет каждый третий житель планеты. В России регистрируется от 27,3 до 41,2 млн случаев ОРВИ. Одним из ведущих симптомов респираторной инфекции у детей является кашель.

Ненаркотические противокашлевые лекарственные средства не уступают по эффективности кодеин-содержащим препаратам и при этом не оказывают угнетающего влияния на дыхательный центр, не вызывают привыкания

Согласно некоторым данным [1], именно кашель является ведущим симптомом ОРЗ, требующим похода в аптеку за препаратами «от кашля». Кашель, наряду с лихорадкой и насморком, – состояние, наиболее часто требующее назначения симптоматической терапии врачом-педиатром амбулаторного звена [2, 3]. В начальных стадиях респираторного заболевания в большинстве случаев наблюдается сухой кашель. Однако сухой кашель может отмечаться при пороках развития бронхолегочной системы, опухолевидных образованиях органов средостения, тимомегалии или кисте тимуса, увеличении щитовидной железы. Сухой мучительный кашель – ведущая жалоба при бронхите, трахеите, фарингите. Сухой кашель может быть вызван также гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Причиной развития сухого кашля может стать высокая концентрация вредных веществ в воздухе (загазованность, наличие табачного дыма), а также слишком сухой и перегретый воздух в комнате. Частой причиной кашля у детей является воспаление ЛОР-органов (риниты/ринофарингиты, синуситы, аденоидиты, ларингиты). Врожденные аномалии аорты и легочной артерии вызывают сдавление ДП снаружи и кашель, связанный или нет со стридором или свистящим дыханием. Несмотря на видимое многообразие причин кашля (особенно хронического), приводятся данные [4], что его точную причину можно установить у 88–100% пациентов, при этом успеш-

ное лечение может быть проведено у 84–98% из них. Ключ к успеху в данном случае – установление точного диагноза и устранение причины кашля.

При повышенной чувствительности дыхательных путей кашель теряет свою защитную функцию и не только не способствует выздоровлению, но и приводит к развитию осложнений. При сухом, интенсивном, мучительном кашле, нарушающем качество жизни пациента, показано симптоматическое лечение, то есть назначение противокашлевых средств. Если поводом для назначения препарата является собственно кашель, всегда лучше использовать один препарат и в полной дозе, но препарат, действующий на специфическую для данного случая причину кашля. Выбор такого средства должен проводиться индивидуально с учетом механизма действия, противокашлевой активности препарата, риска возникновения побочных эффектов, наличия сопутствующей патологии и возможных противопоказаний.

Противокашлевые препараты отличаются по локализации своего действия – периферической или центральной. Чтобы снять приступ сухого раздражающего кашля, возникает необходимость воздействовать на кашлевый центр, который находится в продолговатом мозге. Наркотические противокашлевые препараты обладают выраженным терапевтическим противокашлевым эффектом, но имеют низкий профиль безопасности, так как характеризуются серьезными побочными явлениями: вызывают привыкание, угнетают дыхательный центр и могут уменьшать дыхательный объем. Негативными эффектами опиатов являются также возможность замедления моторики кишечника и возникновение запоров, сонливость, нарушение когнитивных функций. С учетом перечисленных эффектов наркотические препараты центрального действия крайне редко применяются у детей и только в стационарных условиях под пристальным врачебным наблюдением. Ненаркотические противокашлевые препараты центрального действия лишены указанных выше побочных эффектов, при этом эффективность современных средств из этой группы не уступает наркотическим препаратам.

К противокашлевым лекарственным средствам центрального действия относят наркотические (коделак, кодтерпин и др.) и ненаркотические препараты (бутамирата цитрат (Синекод), окселадин, глауцин декстрометорфан и др.). Ненаркотические противокашлевые лекарственные средства не уступают по эффективности кодеинсодержащим препаратам и при этом не оказывают угнетающего влияния на дыхательный центр, не вызывают привыкания. Среди ненаркотических противокашлевых препаратов следует выделить бутамират цитрат (Синекод).

При приеме Синекода происходит быстрое наступление максимального эффекта препарата: по данным нескольких клинических исследований, уже через 2 ч после однократного применения Синекода наступает максимальный противокашлевый эффект и полностью подавляется сухой кашель у 75–86% пациентов

Известно, что гидролиз бутамирата начинается уже в плазме крови, и его метаболиты также обладают противокашлевым действием, интенсивно (95%) связываясь с плазмой крови; действие центральное, противокашлевое, эффективность сходна с таковой кодеина и, по некоторым данным, даже превышает ее. Бутамирата цитрат – основное действующее вещество препарата Синекод. Бутамирата цитрат не является ни химически, ни фармакологически родственным с алкалоидами опия и обладает прямым влиянием на кашлевой центр. Бутамирата цитрат быстро гидролизруется в плазме в 2-фенилмасляную кислоту и диэтиламиноэтокситанол. Оба эти метаболита, обладающие также противокашлевым действием, в значительной степени связываются с белками плазмы, что объясняет их длительное нахождение в плазме. В дальнейшем главный метаболит 2-фенилмасляная кислота окисляется до 14С-р-гидрокси-2-фенилмасляной кислоты. Все три метаболита выводятся почками, причем кислые метаболиты в основном связаны с глюкуроновой кислотой. Установлено, что Синекод обладает отхаркивающим, умеренным бронхоспазмолитическим и противовоспалительным действием, улучшает показатели спирометрии и насыщение крови кислородом.

После приема внутрь бутамирата цитрат быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в плазме достигается примерно через 1,5 ч. При повторном назначении препарата концентрация в крови остается линейной, то есть

не происходит накопления активного вещества. При приеме Синекода происходит быстрое наступление максимального эффекта препарата: по данным нескольких клинических исследований, уже через 2 ч после однократного применения Синекода наступает максимальный противокашлевый эффект и полностью подавляется сухой кашель у 75–86% пациентов [5]. Необходимо отметить, что при длительном приеме препарата не происходит отрицательного влияния на функцию внешнего дыхания у детей, а при хронических воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей может значительно улучшать показатели спирометрии [6].

Наряду с высокой клинической эффективностью препарата Синекод, важно отметить безопасность его применения, которая убедительно была доказана при использовании у детей начиная с 2-месячного возраста.

Однако необходимо отметить ряд редких побочных эффектов, не превышающих 1%. Со стороны центральной нервной системы – головокружение, проходящее после снижения дозы препарата; со стороны желудочно-кишечного тракта – тошнота и диарея; аллергические реакции: кожная сыпь и зуд.

Показаниями для применения препарата Синекод являются: сухой кашель при респираторных инфекциях, коклюш, подавление кашля при хирургических вмешательствах, проведение бронхоскопического исследования, подавление кашля в пред- и послеоперационном периодах.

Препарат Синекод представлен следующими фармакологическими формами: детские капли и сироп для детей и взрослых. В детской практике важное значение имеет удобная форма выпуска препарата. Синекод в виде раствора-капель назначают детям от 2 мес. до 1 года – по 10 кап. 4 р/сут; детям от 1 года до 3 лет – по 15 кап. 4 р/сут; детям 3 лет и старше – по 25 кап. 4 р/сут. При использовании Синекода в виде сиропа рекомендованы дозы: детям 3–6 лет – по 5 мл 3 р/сут; детям 6–12 лет – по 10 мл 3 р/сут; детям 12 лет и старше – по 15 мл 3 р/сут. Препарат назначают перед едой.

Таким образом, учитывая вышеизложенное, препарат Синекод можно рекомендовать в качестве симптоматической терапии сухого кашля у детей с ОРЗ и при других состояниях, сопровождающихся проявлениями сухого кашля, как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими ЛС. В педиатрической практике, при соблюдении рекомендуемых режимов дозирования, Синекод характеризуется хорошей переносимостью и высоким профилем безопасности.



ЛИТЕРАТУРА

1. Исследование мнения провизоров и фармацевтов России. *Pharma-Q*, 2009.
2. Самсыгина Г.А. Противокашлевые препараты в педиатрии. *Consilium Medicum. Педиатрия, Приложение*, 2002: 13–16.
3. Ключников С.О. Препараты от кашля в амбулаторной практике педиатра. *РМЖ*, 2011, 3: 134–138.
4. Sih T, Clement PAR. Pediatric Nasal and Sinus Disorders. In: *Lung Biology in Health and Disease*. Taylor and Francis Group, USA, 2005, 199: 451.
5. Materazzi F, Capano P, D'Urso B, Visco A. Note terapeutiche sul butamirato citrato. *Gazz. med. ital.*, 1984, 143(4): 229–232.
6. Santos A. and Nacpil N. Comparative clinical evaluation of the antitussive activity of butamirato citrate versus dextromethorphan. Manila (Philippines): Lung Center of the Philippines. 1994.

Н.Г. СУГЯН, к.м.н., И.Н. ЗАХАРОВА, д.м.н., профессор

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Детская городская поликлиника №133 Департамента здравоохранения г. Москвы

МУЛЬТИПРОБИОТИК БАК-СЕТ

РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКИХ И ЗАРУБЕЖНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Микрофлора пищеварительного тракта – это динамично развивающаяся экосистема. Одним из эффективных способов воздействия на состав кишечной микробиоты и восстановление ее метаболической активности является применение пробиотиков. В последние годы все большую популярность приобретают мультиштаммовые и мультивидовые пробиотики. Российский и зарубежный опыт применения мультиштаммового и мультивидового синбиотика Бак-Сет Беби и Бак-Сет Форте подтверждают его эффективность в коррекции нарушений кишечной микробиоты при функциональных нарушениях ЖКТ, запорах, диарее у детей. Данные исследований у детей и взрослых пациентов позволяют рассматривать мультипробиотик Бак-Сет Форте в качестве вспомогательного средства при метаболическом синдроме, неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольном стеатогепатите.

Ключевые слова: микробиота, мультиштаммовый пробиотик.

N.G. SUGYAN, PhD in medicine, I.N. ZAKHAROVA, MD, Prof.

Russian Medical Academy of the Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Children Municipal Polyclinic No.133 of the Moscow Healthcare Department

BAC-SET MULTIPROBIOTIC: RESULTS OF RUSSIAN AND FOREIGN CLINICAL RESEARCH

Gut microflora is a dynamically developing ecosystem. One of the most effective methods to influence to the composition of intestinal microbiota and to restore its metabolic activity is probiotics use. Lately, multi-strain and multi-species probiotics gain greater popularity. The Russian and foreign experience of multi-strain and multi-species sinbiotic Bac-Set Baby and Bac-Set Forte application proves their effectiveness in correction of intestinal microbiota misbalance in functional GIT disorders, constipation and diarrhea in children. The results of studies in children and adult patients allow concluding the fact that Bac-Set Forte multiprobiotic is an auxiliary remedy in the treatment of metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis.

Keywords: microbiota, multi-strain probiotic.

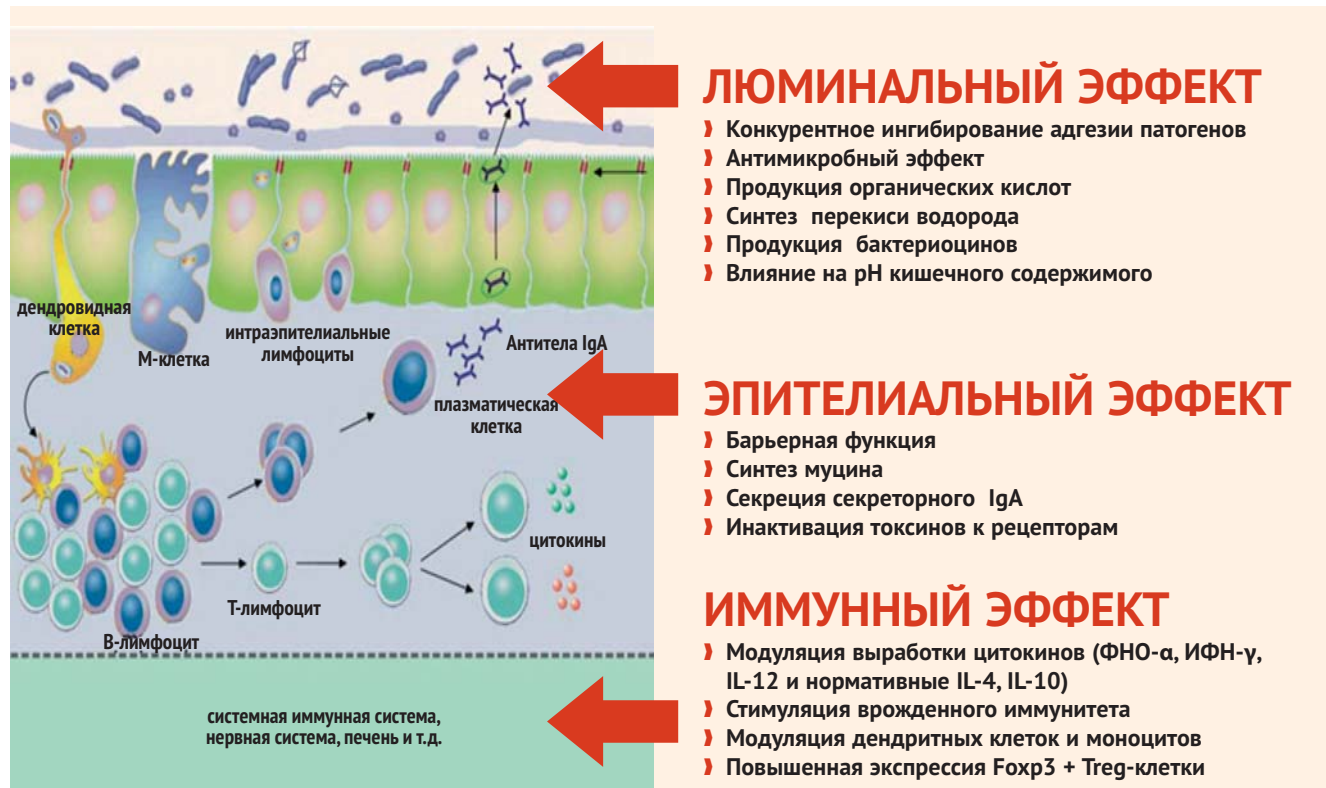
Микрофлора пищеварительного тракта – динамично развивающаяся экосистема. Опираясь на современные представления, микробиота желудочно-кишечного тракта рассматривается как отдельный орган человека, обладающий четко сбалансированными саморегулирующимися функциями, благодаря чему создается стабильное равновесие между макроорганизмом, микрофлорой и окружающей средой [1]. Одним из эффективных способов воздействия на состав кишечной микробиоты и восстановление ее метаболической активности является применение пробиотиков [2]. Последние оказывают воздействие на кишку опосредованно, через люминальный, эпителиальный и иммунный эффекты (рис. 1). В настоящее время разработка новых пробиотиков, и заявка об их благополучном влиянии на здоровье человека является очень актуальной проблемой [3]. Например, в США показанием для назначения пробиотиков является нарушение частоты опорожнения кишечника, но не восстановление кишечной микрофлоры, хотя этот вопрос до сих пор обсуждается [4]. Европейское агентство по безопасности пищевых продуктов (EFSA), опираясь на научные исследования, отмечает, что прием пробиотиков должен оказывать доказанное положительное физиологическое воздействие на организм человека, например влияние на время транзита каловых масс по кишечнику, консистенцию стула, устранение желудочно-кишечного дискомфорта, защита от инфекции и др. Европейское агентство по безопасности пищевых продуктов не рекомендует назначе-

ние пробиотиков с целью нормализации кишечной микробиоты, так как до сих пор не существует понятия стандартного нормального ее профиля.

В человеческом организме резидентная часть микробиоты представлена более чем 1000 видами; общее ее количество составляет порядка 10^{14} микробных клеток. Исследования последних лет показали, что микробное разнообразие крайне важно для обеспечения здоровья человека, адекватного иммунного ответа, предотвращения развития аллергических реакций, профилактики ожирения. Известно, что нарушения микробной колонизации кишечника могут провоцировать развитие существенных изменений в иммунной системе человека и повышать риск развития аллергической патологии [5]. В настоящее время, благодаря современным исследованиям, открываются новые области применения пробиотиков. Кроме того, с учетом полученных знаний, в XXI веке пробиотики рекомендуется назначать с учетом их штаммоспецифичности. То есть эффективность каждого пробиотического штамма должна быть доказана результатами клинических исследований и в большей части случаев опосредована через иммунитет (рис. 2, 3, 4).

В последние годы все большую популярность приобретают мультиштаммовые и мультивидовые пробиотики. Биотехнологи стремятся подобрать оптимальное сообщество отдельных штаммов для пробиотических препаратов, сбалансированное по видовому составу и функциональному распределению его членов, благодаря чему возможно

Рисунок 1. Способы воздействия пробиотиков на состав кишечной микробиоты



ожидать появление конкретного клинического эффекта (например, усиление антагонистического эффекта пробиотиков в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, ускорение колонизации биотопов ЖКТ, влияние на его моторику, уменьшение кишечной проницаемости и др.) [6]. Мультивидовые пробиотики обладают рядом преимуществ над одноштабными и даже над мультиштабными, так как способны воспроизводить сложную экосистему и оказывать действие на всех уровнях в различных биотопах желудочно-кишечного тракта. Одними из современных мультиштабных пробиотиков являются Бак-Сет Беби и Бак-Сет Форте, созданные в Великобритании. В состав Бак-Сет Беби включены *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, 3 вида бифидобактерий – *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, а также термофильный стрептококк (*Streptococcus thermophilus*), способствующий усвоению лактозы. В качестве стимулятора роста собственной полезной микрофлоры кишечника добавлены пребиотики – фруктоолигосахариды. В Бак-Сет Форте входят 14 штаммов пробиотических культур: *L. Casei*, *L. Plantarum*, *L. Rhamnosus*, *B. Bifidum*, *B. Breve*,

B. Longum, *L. Acidophilus*, *Lactococcus lactis ssp. lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *B. Infantis*, *L. delbrueckii ssp. bulgaricus*, *L. Helveticus*, *L. Salivarius*, *L. Fermentum*, не менее 2 млрд пробиотических микроорганизмов (2×10^9) КОЕ в одной капсуле. Необходимо подчеркнуть тот факт, что все штаммы, входящие в состав препарата, имеют оригинальное происхождение и включены в перечень европейского качества, что доказывает высокий уровень безопасности.

Рисунок 2. Штаммоспецифичность пробиотиков

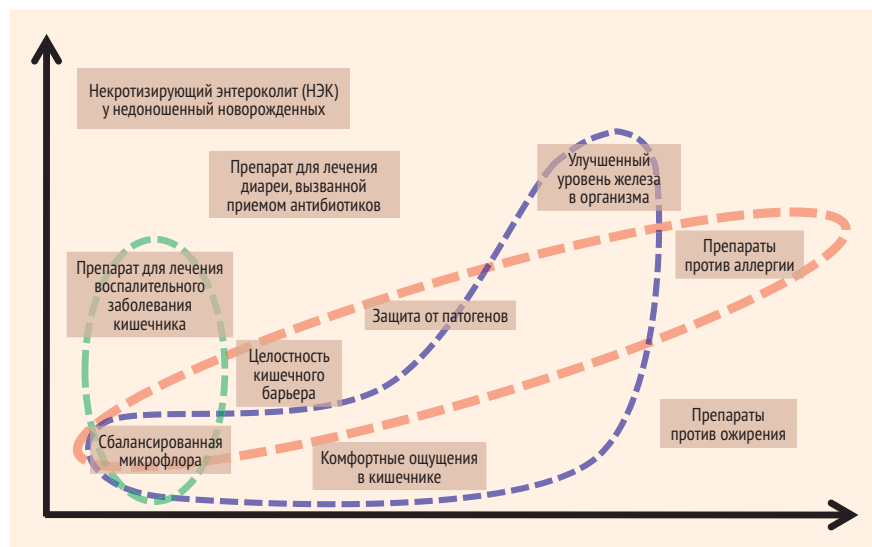
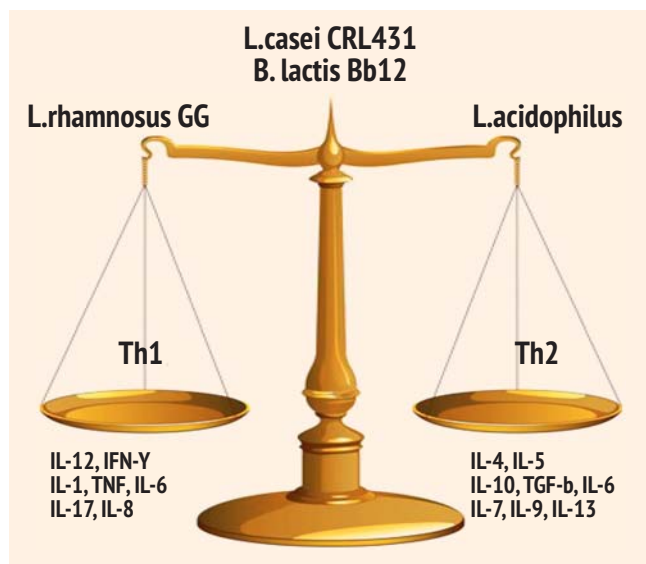


Рисунок 3. Доказанная эффективность пробиотических штаммов



В пилотном исследовании N. Bekkali (2007) была выдвинута гипотеза о том, что смесь бифидобактерий и лактобацилл способствует продукции лактата, ацетата и других короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), в результате чего снижается pH толстой кишки, что влияет на кишечную моторику [7]. Таким образом, авторами было показано, что смесь разных пробиотических штаммов бифидобактерий и лактобацилл способствует увеличению частоты опорожнения кишечника у детей с хроническим запором, также снижает вероятность эпизодов недержания кала.

В плацебо-контролируемом исследовании *Sadeghzadeh M. с соавт. (2014)* показана клиническая эффективность пробиотика Бак-Сет Форте у детей в возрасте от 4 до 12 лет с функциональным запором [8]. В исследование были включены 56 детей в возрасте 4–12 лет с установленным диагнозом функционального запора на основании Римских

критериев III. Дети **основной группы** получали Бак-Сет Форте в сочетании с лактулозой. Дети **контрольной группы** – плацебо с лактулозой. Через 4 недели курса лечения статистически достоверная разница зарегистрирована по частоте опорожнения кишечника ($p = 0,042$), консистенции стула ($p = 0,049$) в группе, где принимали Бак-Сет Форте, по сравнению с группой плацебо (табл.). В группе, принимающей Бак-Сет Форте, было также зарегистрировано уменьшение болей в животе ($p = 0,017$) и эпизодов недержания кала ($p = 0,03$).

Таблица. Динамика клинических симптомов в группах

		Основная группа	Группа плацебо	p
Частота стула	7-й день терапии	1,67 $\pm$ 0,82	0,79 $\pm$ 0,83	0,042
	28-й день терапии	2,08 $\pm$ 0,65	1,54 $\pm$ 0,98	
Консистенция стула*	7-й день терапии	0,42 $\pm$ 0,50	0,21 $\pm$ 0,41	0,049
	28-й день терапии	0,88 $\pm$ 0,45	0,63 $\pm$ 0,50	

*1 – плотная, 2 – нормальная, 3 – мягкая.

В другом плацебо-контролируемом исследовании сравнивали эффективность Бак-Сет Беби и плацебо при младенческих кишечных коликах. Согласно полученным данным, эффективность лечения в группе Бак-Сет Беби на седьмой день терапии была значительно выше, чем в группе плацебо: 82,6 и 35,7% соответственно ($p < 0,005$) (рис. 5).

Авторы показали, что разница в эффективности лечения между исследуемыми группами сохранялась в течение месяца. К 30-му дню терапии кишечные колики купировались у 87% детей в группе Бак-Сет Беби, в то время как в группе плацебо только у 46% детей.

Иранскими исследователями *Ahmad K. с соавт. (2013)* проведено исследование, посвященное возможности при-

менения английского мультипробиотика Бак-Сет Форте у детей в дополнение к стандартной терапии инфекции, вызванной *Helicobacter pylori* [9]. Авторы показали, что эрадикация *H. pylori* была достоверно выше ($p = 0,04$) в группе пациентов, получавших антихеликобактерную терапию с дополнительным применением мультипробиотика (90 против 69%). Кроме того, у детей, получавших вместе со стандартной терапией Бак-Сет Форте, реже регистрировался диспептический синдром (тошнота, рвота) ($p = 0,02$), а также диарея ($p = 0,039$) при отсутствии серьезных нежелательных явлений.

В турецком исследовании *Fallahi G. с соавт. (2013)* изучалось влияние Бак-Сет Беби на уровень фекального каль-

Рисунок 4. Свойства пробиотических штаммов

1. *Lactobacillus casei* – стимуляция синтеза IL-12, TGF β
2. *Lactobacillus rhamnosus GG* – стимуляция синтеза IL 10
3. *Lactobacillus rhamnosus GG* – снижение концентрации TNF α в кале у больных АД и АБКМ
4. *Bifidobacterium longum* – снижение синтеза IgE

Жгутиковая бактерия увеличивает экспрессию Th17-клеток в ЖКТ

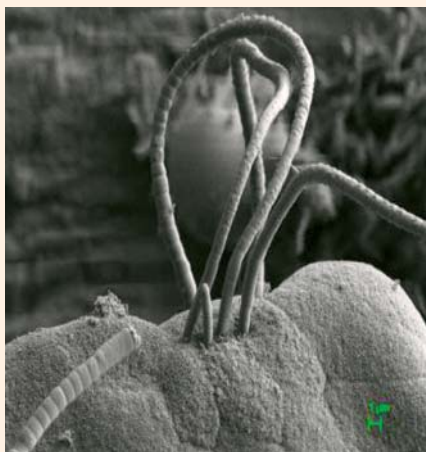
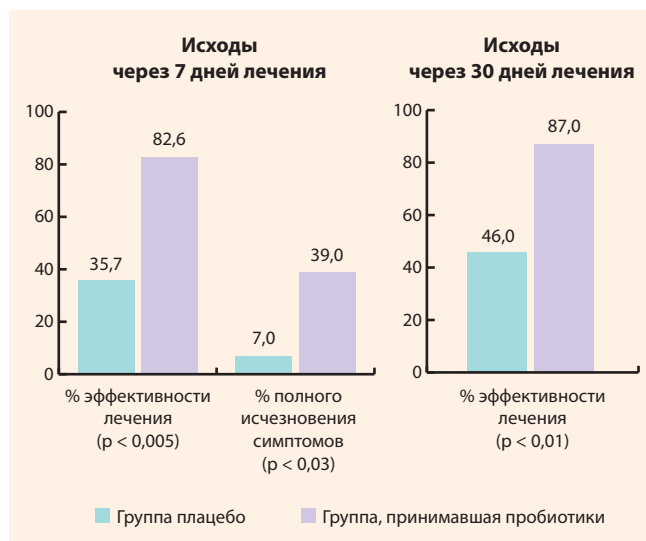


Рисунок 5. Эффективность Бак-Сет Беби при лечении младенческих кишечных колик



протектина у детей с кистозным фиброзом поджелудочной железы (муковисцидозом). Авторы показали, что уровень фекального кальпротектина был повышен у 65,9% пациентов, что свидетельствовало о наличии воспаления в кишке [10]. Согласно полученным данным, в динамике уровень кальпротектина существенно снизился (<50 мг/г) у 29 детей: у 21 пациента из группы мультипробиотика и только у 8 пациентов из группы плацебо. Таким образом, авторы сделали вывод, что прием пробиотика Бак-Сет Беби снижает интестинальное воспаление у детей с муковисцидозом.

В настоящее время возрос интерес исследователей к проблеме влияния кишечной микробиоты на формирование метаболических нарушений в организме, и главным образом ожирения. Отдельные виды микроорганизмов, составляющие микробиоту кишки, через специальные сигнальные пути оказывают влияние на метаболизм человеческого организма, провоцируя развитие хронического воспаления, инсулинорезистентности, а также накопление энергии в виде отложения жира. Восстановление нормального состава кишечной микробиоты существенно ограничивает условия для развития ожирения, нормализует метаболизм человеческого организма и способствует снижению избыточной массы тела. В настоящее время, исключая эффекты, связанные с перевариванием пищи и усвоением энергии, информации о метаболических сигнальных путях, которые регулируются микробиотой кишечника, недостаточно. Последние исследования, посвященные патофизиологии ожирения и метаболических нарушений в организме, позволили выдвинуть совершенно новую гипотезу, которая предполагает, что кишечная микробиота играет ключевую роль в развитии этих состояний [11, 12]. В ряде исследований последних лет высказано предположение, что состояние кишечной микробиоты является определяющим фактором в развитии ожирения и наборе избыточного веса [13]. В клинических испытаниях показано, что субъекты, страдающие ожирением, имеют значительные отклонения в составе

микробиоты толстой кишки. Выявленные изменения характеризуются значительным снижением количества бактерий группы *Bacteroidetes* в микробиоте тучных индивидуумов по сравнению с людьми, имеющими нормальный вес [14]. Вместе с тем показано, что потеря избыточного веса увеличивает количество *Bacteroidetes* в толстой кишке похудевших индивидуумов [15]. Учитывая потенциальную роль кишечной микробиоты в развитии метаболических нарушений, уместно предположить, что восстановление или восполнение определенных микробных популяций оказывает позитивный эффект.

Оценке влияния мультиштаммового и мультивидового пробиотика Бак-Сет на инсулинорезистентность и липидный профиль крови в составе комплексной терапии у лиц с метаболическим синдромом было посвящено несколько рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. В работу были включены 38 детей с метаболическим синдромом. Дети основной группы получали мультипробиотик Бак-Сет Форте в дополнение к базовой терапии метаболического синдрома – диетотерапии и физической активности. Пациенты контрольной группы получали только базовую терапию в течение 7 недель. Длительность наблюдения составила 28 недель. Статистически значимые различия между группами через 28 недель были выявлены на основании анализа показателей углеводного и липидного обмена, а именно сахара крови ($p < 0,001$), триглицеридов ($p < 0,001$), липопротеидов высокой оптической плотности (ЛПВП) ($p < 0,001$) и общего холестерина ($p = 0,010$) (рис. 6). Как показали результаты проведенного исследования, длительный прием Бак-Сет Форте совместно со стандартными рекомендациями по модификации образа жизни в лечении метаболического синдрома увеличивает эффективность терапии частично через ослабление инсулинорезистентности и нормализацию уровня сывороточных липидов [16].

В другом исследовании *Eslamparast T.* с соавт. (2014) изучали возможности мультипробиотика Бак-сет Форте в качестве вспомогательного средства при лечении неалкогольной жировой дистрофии печени (НЖБП) [17]. В работу были включены 52 пациента с НЖБП. Пациенты основной группы в дополнение к модификации образа жизни и питания получали мультипробиотик Бак-Сет Форте 2 раза в день на протяжении 28 недель. Первичным критерием эффективности была активность печеночных

Рисунок 6. Изменения уровня сахара в крови натощак между двумя группами

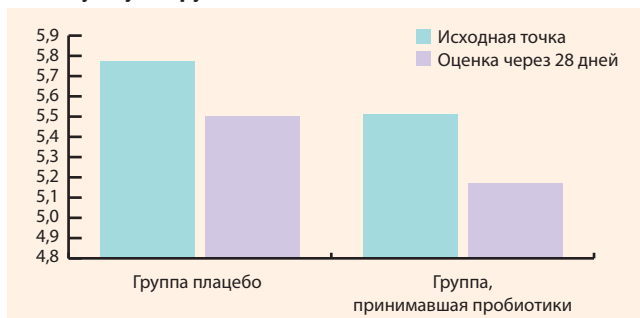
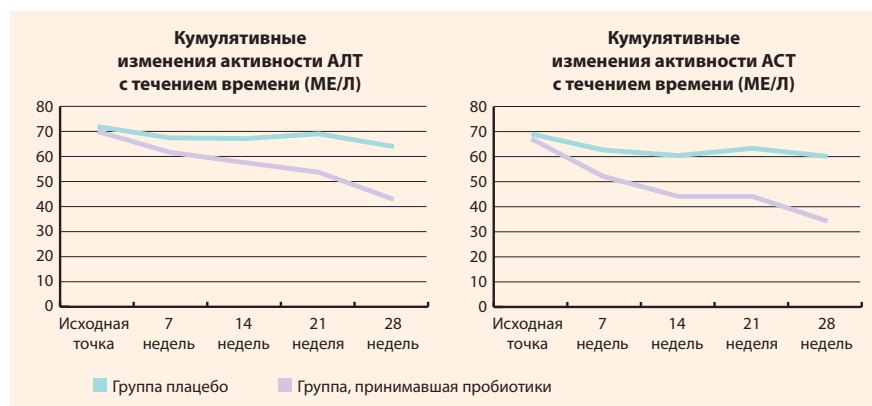


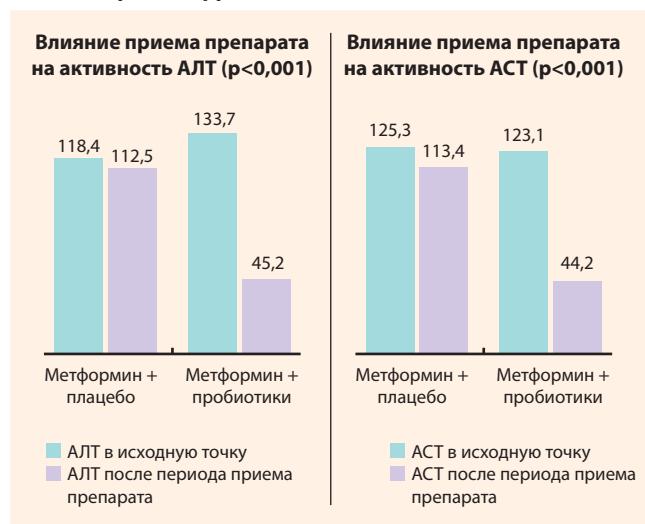
Рисунок 7. Динамика активности АЛТ и АСТ в исследуемых группах



ферментов аланинаминотрансферазы и аспартатамино-трансферазы (АЛТ и АСТ), которые определялись каждые 7 недель на протяжении 28 недель наблюдения. По истечении 28 недель у пациентов обеих групп отмечалась нормализация активности АЛТ, но в группе, получавшей Бак-Сет Форте, среднее снижение активности АЛТ было более значимым, чем в группе плацебо. Различия между группами были статистически значимы ($p < 0,001$). Аналогичные результаты получены и в отношении снижения активности АСТ (рис. 7). Обнаруженные изменения регистрировались уже на 1–2 визитах (через 7 или 14 недель), и эта тенденция сохранялась до конца 28-недельного периода наблюдения. При этом изменения индекса массы тела (BMI) и соотношения талия/бедро в обеих группах не были статистически значимыми ($p = 0,13$).

Полученные данные продемонстрировали, что использование пробиотических добавок в дополнение к изменению образа жизни и диеты при НЖБП способствует более существенному улучшению некоторых функциональных параметров печени, по всей вероятности, за счет ослабления воспаления.

Рисунок 8. Влияние на активность АСТ и АЛТ в исследуемых группах



Shavakhi A. с соавт. (2013) оценили эффективность пробиотика Бак-Сет Форте в сочетании с метформином при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ). В исследование были включены 64 пациента от 18 до 72 лет с НЖБП (подтвержденной на основании биопсии печени) [18]. Авторами продемонстрировано преимущество комплексного лечения НАСГ метформинком с мультипробиотиком перед монотерапией метформинком в отношении снижения активности АЛТ, АСТ, а также динамики эхо-признаков стеатоза печени (рис. 8, 9). Исследователи сделали вывод, что мультиштаммовый и мультивидовой

пробиотик Бак-Сет Форте позволяет повысить эффективность терапии НАСГ, в том числе благодаря влиянию на потерю веса и индекс массы тела.

В группе пациентов, принимавших мультипробиотик Бак-Сет Форте в сочетании с метформинком по окончании 6 месяцев терапии, 38,7% пациентов имели нормальную ультразвуковую картину печени, а 61,3% – 1-ю степень стеатоза. Пациентов со 2-й или 3-й степенью в основной группе пациентов не было. Различия с контрольной группой были статистически значимы ($p = 0,01$).

На кафедре педиатрии РМАНПО проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с целью оценить клиническую эффективность мультиштаммового пробиотика Бак-Сет Беби на проявления функциональных нарушений ЖКТ, а также метаболическую активность кишечной микрофлоры у детей раннего возраста [19]. В исследование были включены 45 детей в возрасте от рождения до 6 месяцев, у которых было выявлено нарушение характера стула на фоне введения прикорма или перехода на искусственное вскармливание. 30 детей были включены в основную группу, они получали пробиотик Бак-Сет Беби по одному саше один раз в день за 15 минут до еды в течение 14 дней.

Группу плацебо составили 15 детей, которые получали мальтодекстрин по одному саше один раз в день, за 15 минут до еды также в течение 14 дней.

Прием мультиштаммового пробиотика Бак-Сет Беби в течение 14 дней у детей первого года жизни с ФН ЖКТ позволял купировать нарушения характера и частоты стула в 80% случаев ($p < 0,05$ по сравнению с показателем до и после коррекции), проявления кишечных колик у 85,7% детей, срыгивания у 70% и метеоризма у 78% детей (рис. 10).

Кроме того, оценена метаболическая активность кишечной микрофлоры на основании изменений уровня короткоцепочечных жирных кислот до и после коррекции. На фоне приема отмечена тенденция к восстановлению активности облигатной толстокишечной микрофлоры, в частности бифидо- и лактобактерий, за счет изменения качественного состава микроорганизмов, характеризующегося снижением активности факультативных и остаточных анаэробных (при анаэро-

Бак-сет®

Английский мульти-пробиотик
нового поколения для взрослых
и детей **с рождения**



Награда Королевы Великобритании
Елизаветы II в 2011 и 2016 гг.

НЕ СОДЕРЖИТ ЛАКТОЗУ



- ▼ Мультивидовый состав обеспечивает микробное разнообразие кишечника
- ▼ Повышение биологической активности за счет синергии разных видов бактерий
- ▼ Возможность выбора для заселения наиболее адекватным видом микроорганизмов



www.bac-set.ru,
www.pharmamed.ru

Консультация специалиста: (495) 744-06-27

РЕКЛАМА
БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

бизации внутрикишечной среды) и аэробных (при аэробизации внутрикишечной среды) популяций микрофлоры, и восстановления внутрипросветной среды обитания. Кроме этого, отмечена тенденция к нормализации процессов протеолиза и элиминация остаточных (условно-патогенных) микроорганизмов под воздействием лечения.

Таким образом, расширение представлений о функциях микробиоты кишечника способствует развитию новых возможностей клинического применения мультипробиотиков, состав и биологические свойства которых приближены к таковым облигатной микрофлоры человеческого организма.

Рисунок 9. Динамика эхо-признаков стеатогепатита в исследуемых группах

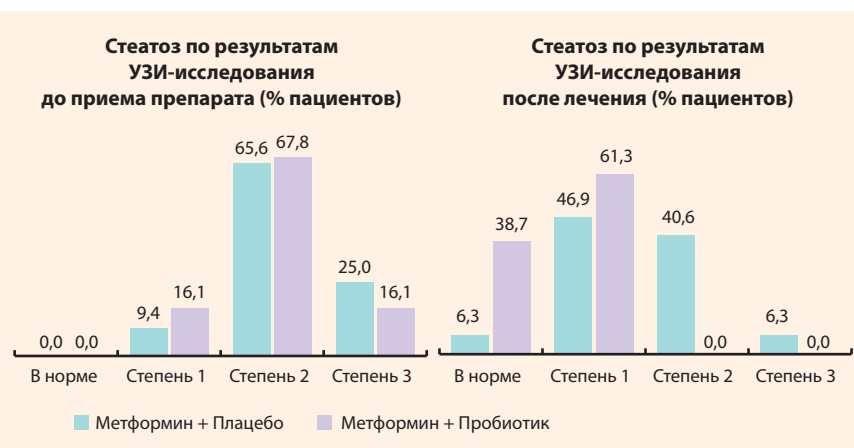
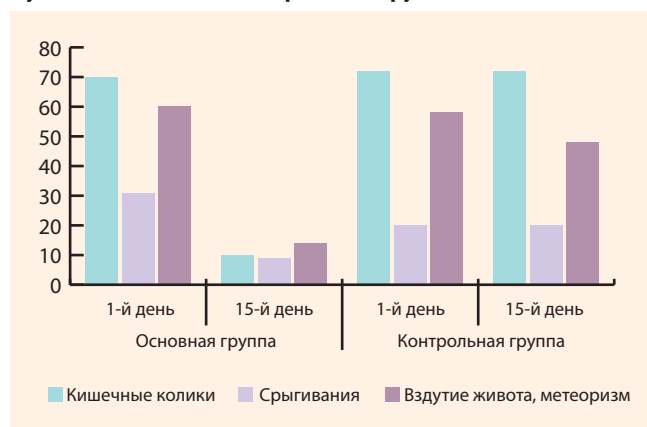


Рисунок 10. Динамика клинической симптоматики у детей основной и контрольной групп

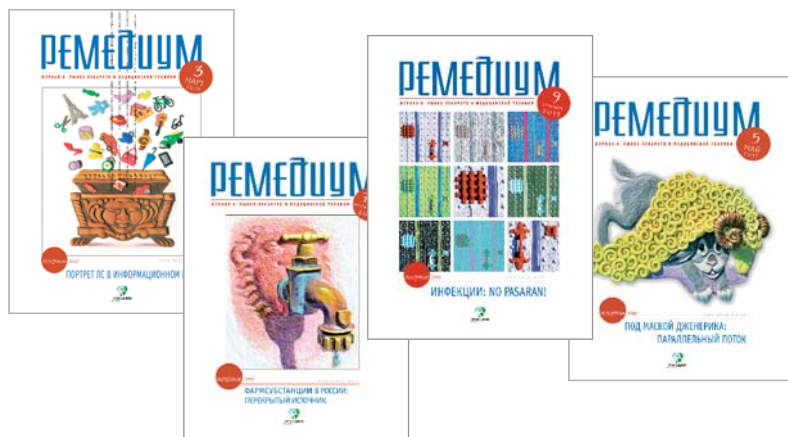


Представителем мультипробиотиков нового поколения с доказанной клинической эффективностью является препарат Бак-Сет. Бак-Сет Беби – единственный мультивидовой синбиотик, одобренный к применению у детей с рождения. Бак-Сет Форте – единственный мультипробиотик, содержащий 14 видов пробиотических микроорганизмов. Российский и зарубежный опыт применения мультиштаммового и мультивидового синбиотика Бак-Сет Беби и Бак-Сет Форте подтверждает его эффективность в коррекции нарушений кишечной микробиоты при функциональных нарушениях ЖКТ, запорах, диарее у детей. Данные исследований у детей и взрослых пациентов позволяют рассматривать мультипробиотик Бак-Сет Форте в качестве вспомогательного средства при метаболическом синдроме, неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольном стеатогепатите. Мультипробиотик Бак-Сет характеризуется высоким профилем безопасности: на фоне его применения не зарегистрировано нежелательных явлений или признаков непереносимости.

ЛИТЕРАТУРА

- Ho JT, Chan GC, Li JC. Systemic effects of gut microbiota and its relationship with disease and modulation. *BMC Immunol*, 2015 March, 16(1).
- Underwood MA, German JB, Lebrilla CB. Bifidobacterium longum subspecies infants: champion colonizer of the infant gut. *Pediatr Research*, 2015, 77(0): 229–235.
- Guarner F, Khan AG, Garisch J, et al. World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46: 468–81.
- United States Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition. Dietary Supplements Guidance Documents and Regulatory Information. 2008. <http://www.fda.gov/food/guidanceregulation/guidancedocumentsregulatoryinformation/dietarysupplements/default.htm>
- Patterns of Early Gut Colonization Shape Future Immune Responses of the Host (Camilla Hartmann Friis Hansen et al; <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0034043>).
- Захарова И.Н. Микробиота кишечника ребенка и здоровье: есть ли связь? *Медицинский совет*, 2015, 6: 47–51.
- Bekkali N, Bongers M, vanden Berg M, Liem O, Benninga M. The role of probiotics mixture in the treatment of childhood constipation: a pilot study. *Nutrition Journal*, 2007, 4(6): 17.
- Sadeghzadeh M, Rabieefar A, Khoshnevisasl P et al. The effect of probiotics on childhood constipation: a randomized controlled double blind clinical trial. *Int. J. Pediatr.*, 2014.
- Ahmad K, Fatemeh F, Mehri N, Maryam S. Probiotics for the treatment of pediatric helicobacter pylori infection: a randomized double blind clinical trial. *Iran J. Pediatr.*, 2013, 23(1): 79–84.
- Fallahi G, Motamed F, Yousefi A et al. The effect of probiotics on fecal calprotectin in patients with cystic fibrosis. *Turk. J. Pediatr.*, 2013, 55(5): 475–478.
- Power ML, Schulkin J. The evolution of obesity. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press, 2009.
- Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest*, 2011, 121(6): 2126–32.
- Backhed F et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2004, 101: 15718–15723.
- Furet JP et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*, 2010, 59: 3049–3057.
- Di Baise JK, Zhang H, Crowell MD, et al. Gut microbiota and its relationship with obesity. *Mayo Clin. Proc.*, 2008, 83(4): 460–469.
- Eslamiparast T, Zamani F, Hekmatdoost A et al. Effects of synbiotic supplementation on insulin resistance in subjects with the metabolic syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Br. J. Nutr.*, 2014, 112(3): 438–445.
- Poustchi H, Zamani F et al. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2014, 99(3): 535–542.
- Shavakhi A, Minakari M, Firouzian H et al. Effect of a Probiotic and Metformin on Liver Aminotransferases in Non-alcoholic Steatohepatitis: A Double Blind Randomized Clinical Trial. *Int. J. Prev. Med.*, 2013, 4(5): 531–537.
- Захарова И.Н., Ардастская М.Д., Сугян Н.Г. Влияние мультиштаммового пробиотика на метаболическую активность кишечной микрофлоры у детей грудного возраста с функциональным нарушением желудочно-кишечного тракта: результаты плацебоконтролируемого исследования. *Вопросы современной педиатрии*, 2016, 15(1): 68–73.

ПОДПИСКА НА 2018 ГОД



**АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА**

**ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИЮ ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ
С ЛЮБОГО НОМЕРА, В Т. Ч. НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ**

Стоимость подписки на I полугодие 2018 г. — 6 360 руб.

Стоимость годовой подписки на 2018 г. — 12 000 руб.

За дополнительной информацией обращайтесь в отдел подписки
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ».

Наш адрес: 105082, Москва, Бакунинская ул., 71, стр. 10.

Для корреспонденции: 105082, г. Москва, а/я 8.

ТЕЛЕФОН: (495) 780-34-25. ФАКС: (495) 780-34-26.

E-MAIL: PODPISKA@REMEDIUM.RU, WWW.REMEDIUM.RU



**ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ ВЫ МОЖЕТЕ
В ЛЮБОМ ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ
РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:**

- «Роспечать», индекс 47277
- «Пресса России», индекс 43043

У НАШИХ ПАРТНЕРОВ:

• Официальный дилер Ремедиум Приволжье,
Нижний Новгород, т.: (831) 411-19-83

В ПОДПИСНЫХ АГЕНТСТВАХ

• ООО «Информнаука»,
т.: (495) 787-38-73, (499) 152-54-81
www.informnauka.com

• ООО «Руспресса»,
т.: (495) 369-11-22, (495) 651-82-19

• ЗАО «МК-Периодика», т.: (495) 672-70-89

• ООО «Урал-пресс» (филиалы в 52 регионах РФ),
т.: (495) 789-86-36, www.ural-press.ru

• «Прессинформ», т.: (812) 786-58-29

ПОДПИСКА В БЕЛАРУСИ

• «Белпочта», т.: (37517) 226-01-73, 205-41-81

ПОДПИСКА В КАЗАХСТАНЕ

• «Казпочта», www.kazpost.kz

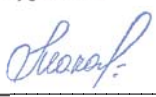
• «Дауыс», Алматы, т.: (727) 277-10-37

СЧЕТ № РМ/900-18

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена, руб.	Сумма, руб.
1	Подписка на журнал «Ремедиум» № 1—12 (январь — декабрь) 2018 г.	комплект	1	12 000,00	12 000,00
Итого:					12 000,00
В том числе НДС					1090,91
Всего к оплате:					12 000,00



К оплате: двенадцать тысяч рублей 00 коп.

Руководитель предприятия  (Макарова Е. К.)

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ

Получатель: ИНН 7701669956\770101001	Сч. №	40702810438000059976
Банк получателя:	БИК	044525225
ПАО «Сбербанк» г. Москва	Сч. №	30101810400000000225

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

И МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

В статье описана типичная клиническая ситуация, которая часто наблюдается в педиатрической практике и, вероятно, будет встречаться еще чаще, поскольку распространенность метаболического синдрома продолжает расти. Представлены современные данные, свидетельствующие о том, что изменения в количественном и качественном составе кишечной микробиоты приводят к драматическим нарушениям метаболизма в организме, способствуя развитию и прогрессированию ожирения и различных функциональных и хронических заболеваний пищеварительной системы. Обсуждаются перспективы соответствующих методов лечения метаболических расстройств, в том числе с помощью принципиально нового класса мультиштаммовых пробиотиков.

Ключевые слова: метаболический синдром, дети, кишечная микробиота, пробиотики, Аципол.

N.I. URSOVA, MD, Prof.

Vladimirsky Moscow Regional Scientific and Research Institute

METABOLIC SYNDROME AND METABOLISM-ASSOCIATED DISEASES OF THE DIGESTIVE SYSTEM

The article described a typical clinical situation that is frequently observed in the pediatric practice and probably will be more prevalent as the incidence of the metabolic syndrome continues to grow. Modern data testifying that changes in the qualitative and quantitative composition of the intestinal microbiota result in dramatic changes of the metabolism in the body contributing to development and progression of obesity and various functional and chronic diseases of the digestive system. Prospects of corresponding methods of metabolic disease management are discussed, including those with use of a totally new class of multi-strain probiotics.

Keywords: metabolic syndrome, children, intestinal microbiota, probiotics, Acipol.

Новый термин, относительно недавно появившийся в современной отечественной педиатрической литературе, «метаболический синдром» (МС) все чаще становится предметом научных дискуссий. Сейчас появляется большое количество доступных данных, подтверждающих отношение МС к мультифакториальным заболеваниям, этиопатогенетическую основу которых определяют функционально ослабленные варианты определенных генов, повреждающий эффект которых реализуется на фоне разнообразных средовых факторов [1]. Особый интерес вызывает диалектика сложных и нарастающих отношений наследственной предрасположенности и средовой обусловленности в снижении возраста реализации МС и его составляющих [2].

На основании детального обзора клинических и экспериментальных исследований с анализом материнского питания во время внутриутробного онтогенеза удалось установить, что неполноценное питание может приводить к риску развития возрастзависимых заболеваний (МС, рак, сахарный диабет, нейродегенеративная и кардиоваскулярная патология) у детей [2, 3]. Термин «внутриутробное программирование» появился в медицинской литературе более 20 лет назад, он был предложен английским ученым David J Barker [4]. Сегодня уже существуют доказанные причинно-следственные связи между потенциально неблагоприятными эпигенетическими воздействиями, вызванными негативными условиями среды и фенотипическими изменениями у плода [5]. Обсуждается вопрос о ключевом

участии эпигенома на импринтированные гены с изменением их функционального состояния, причем на протяжении всей жизни или даже нескольких поколений живых существ [6]. Большинство специалистов единодушно признают исключительное многообразие акушерской патологии (хроническая плацентарная недостаточность, заболевания и осложнения беременности, ухудшение питания и т. д.) на формирование фенотипических особенностей и изменений в онтогенетическом программировании, и именно этот факт стал теоретическим обоснованием профилактической и превентивной перинатологии [7–12].

Рост распространенности МС в детской популяции ставит перед системой здравоохранения серьезные проблемы, так как требует комплексных моделей медицинской помощи. В реальной педиатрической практике при обслуживании пациентов со сложными медицинскими потребностями по-прежнему используется модель неотложной или эпизодической медицинской помощи. Что касается больных МС, то для улучшения функционального статуса и качества жизни пациента и предотвращения госпитализаций необходимо регулярное наблюдение, обеспечивающее непрерывность медицинской помощи, социально-психологическая поддержка не только ребенку, но и его семье и более широкие возможности направления к узким специалистам. Курировать процесс медицинского обслуживания больных и координировать его, опираясь на индивидуальные планы лечения, должен участковый врач-педиатр.

Клинический пример. Мальчик 12 лет. Жалобы на повышенный аппетит, нестабильность артериального давления, головные боли, слабость, утомляемость, потливость, метеоризм, постоянное вздутие живота, неустойчивый характер стула с преобладанием диареи. Наследственность по эндокринным заболеваниям отягощена – по отцовской и материнской линии ожирение и сахарный диабет 2-го типа. Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне гестоза (сочетанных отеков, протеинурии, артериальной гипертензии) и угрозы прерывания в III триместре, преждевременных родов на 32-й неделе. Масса тела при рождении 2900, рост 49 см. Грудное вскармливание до одного года. Рос и развивался соответственно возрасту, перенесенные заболевания ветряная оспа, краснуха, ОРВИ, бронхит. Профилактические прививки проведены по календарю, нежелательных реакций не отмечено.

На основании детального обзора клинических и экспериментальных исследований с анализом материнского питания во время внутриутробного онтогенеза удалось установить, что неполноценное питание может приводить к риску развития возрастзависимых заболеваний (МС, рак, сахарный диабет, нейродегенеративная и кардиоваскулярная патология) у детей

Впервые обратились к эндокринологу в 10-летнем возрасте с жалобами на избыточную массу тела и нарушение пищевого поведения (экстернальное и эмоциогенное). После объективного осмотра специалистом выставлен диагноз: ожирение I степени, экзогенно-конституционального генеза, назначены диетические мероприятия, которые семьей и ребенком игнорировались. Через год появились первые эпизоды повышения артериального давления, сопровождающиеся головной болью, слабостью, вялостью, прибавка в массе тела постепенная. Еще через год – периодические абдоминальные боли без четкой локализации, повышенное газообразование, отрыжка, неоформленный стул с примесью слизи и стеатореей. После обращения родителей ребенка в Московский областной клинико-диагностический центр для детей последовала госпитализация в педиатрическое отделение МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Состояние при поступлении средней тяжести, гиперстенического телосложения, повышенного питания, рост 174 см, масса тела 105 кг, индекс массы тела (ИМТ) = 35, 49 кг/м², избыток массы тела 72%, индекс NОМА = 3,2. Кожные покровы розовые с явлениями фолликулита в области плечевого пояса, стрии багрово-розового цвета на животе и бедрах, гиперпигментация кожи в естественных складках, дистальный гипергидроз. Подкожно-жировая клетчатка распределена равномерно, развита избыточно. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Зев спокойный, язык густо обложен сероватым налетом. В легких везикулярное дыхание. Тоны сердца ритмичные, ясные, тахикардия до 92 ударов в минуту. Артериальное

давление 140 и 90 мм рт. ст. Живот умеренно вздут, при пальпации печень и селезенка не определяются, болезненность в околопупочной зоне, стул неустойчивый, чаще разжиженный с неприятным запахом, с примесью слизи и непереваренными остатками пищи до 2–3 р/сут.

При обследовании: общий анализ крови и мочи – в норме. Результаты копрологии: стеаторея, умеренное количество слизи, мыла, обнаружен крахмал. Биохимический и гормональный анализ крови – повышены уровни глюкозы (7,0 ммоль/л), СРБ (9,59 мг/л), АлАТ (43 ед/л), мочевой кислоты (543 мкмоль/л), значительно повышен сыровоточный инсулин (235 пмоль/л – при норме до 160) и С-пептид (7,81 нг/мл – при норме до 3,3), другие показатели в пределах референсного диапазона. Сахарная кривая с физиологической нагрузкой: натощак – 7,3 ммоль/л, постпрандиальная через час – 6,9 ммоль/л, через два часа – 7,4 ммоль/л. Сахарная кривая с нагрузкой глюкозы (75 г): натощак – 6,4 ммоль/л, через час – 10,7 ммоль/л, через два часа – 9,4 ммоль/л. По данным УЗИ органов брюшной полости – признаки гепатоза, дисформии и дисфункции желчного пузыря (S-образная деформация, много осадка с мелкими гиперэхогенными включениями, без акустической тени), вторичных изменений поджелудочной железы. По результатам ЭГДС установлен умеренно выраженный дуоденит, дуодено-гастральный рефлюкс. При проведении водородного дыхательного теста с лактулозой установлено, что имеет место усиленное выделение водорода в выдыхаемом воздухе и увеличение времени транзита углеводов по желудочно-кишечному тракту. Сделано заключение об избыточном росте бактерий во всех отделах кишечника (СИБР, дисбактериоз толстой кишки) и сниженной моторной функции как тонкой, так и толстой кишки.

При исследовании суточного мониторирования артериального давления (СМАД) выявлена стабильная систолическая артериальная гипертензия в дневное время суток и лабильная – в ночное время. ЭКГ – признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса. Эхо-КГ – камеры сердца не расширены, систолическая и диастолическая функция левого желудочка не изменены, клапанный аппарат интактен.

В настоящее время существуют объективные доказательства тому, что устойчивые системные метаболические и физиологические расстройства при МС являются факторами индукции, принимающими участие в реализации ключевых путей развития болезней органов пищеварения, а также оказывающими влияние на характер течения гастроинтестинальных синдромов

Исходя из результатов лабораторных и инструментальных исследований, был выставлен диагноз: Метаболический синдром (ожирение III степени, гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия I степени, жировая дистрофия печени, гиперурикемия), хронический дуоденит, дуодено-гастральный

рефлюкс, дисформия, дисфункция желчного пузыря, вторичные изменения поджелудочной железы, СИБР, дисбактериоз толстой кишки, дискинезия тонкой и толстой кишки.

Оценивая результаты представленной истории болезни, следует исходить из современных представлений МС, в частности, выделение его как отдельной нозологической единицы. Кроме того, большое клиническое значение имеет адекватный учет его компонентов, так как их патогенный потенциал наиболее четко коррелирует с клиническими проявлениями и риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ожирение III степени, гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия I степени, жировая дистрофия печени, гиперурикемия).

Благодаря результатам представленного стандарта обследования больного возможно получить и дополнительные данные, например о функциональных нарушениях и заболеваниях желудочно-кишечного тракта. В настоящее время существуют объективные доказательства тому, что устойчивые системные метаболические и физиологические расстройства при МС являются факторами индукции, принимающими участие в реализации ключевых путей развития болезней органов пищеварения, а также оказывающими влияние на характер течения гастроинтестинальных синдромов [13–15]. Важным с практической точки зрения является вопрос одновременного нарушения нормального функционирования системы пищеварения. Известны несколько фундаментальных причин, содействующих этому процессу: желудочно-кишечный тракт – это единый канал с органами, во-первых, имеющими общность нейрогуморальной регуляции, во-вторых, системный характер метаболизма и, в-третьих, очевидное взаимозависимое участие в процессе пищеварения.

Универсальными маркерами лабораторных признаков метаболических и структурных повреждений гепатоцитов считаются отклонения от физиологической нормы сывороточных ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ), гипергликемия, гипертриглицеридемия и гиперурикемия

Детальное изучение результатов диагностических мероприятий представленного больного позволило определить полиорганность, то есть топически выделить пять локализаций поражений органов пищеварения. Это заболевания печени (жировая дистрофия печени – стеатоз), тонкой кишки (хронический дуоденит, дуоденогастральный рефлюкс, дискинезия тонкой кишки, СИБР), желчного пузыря (дисформия, дисфункция с формированием, возможно, билиарного сладжа), поджелудочной железы (вторичные изменения, возможно, стеатоз), толстой кишки (дискинезия, дисбактериоз). Значение данных компонентов в свете кооперативного взаимодействия состоит в том, что вместе взятые они образуют единую очень сложную функциональную систему желудочно-кишечного тракта,

постоянство (стабильность) которой является основным определяющим фактором здоровья человека. Какие-либо отклонения в этой целостной системе приведут к нарушению ее функций, поэтому выявленные расстройства, несомненно, нужно корректировать с помощью индивидуальной терапевтической тактики.

В цепи патогенетических процессов, обуславливающих метаболические особенности клинических проявлений абдоминального ожирения, ключевую роль играет печень [16–18]. Манифестность жировой дистрофии органа представлена широким спектром диагностических критериев: вялость, слабость, дискомфорт или абдоминальные боли без четкой локализации, появляющиеся с разной периодичностью и не имеющие связи с какими-либо провоцирующими факторами, диспепсические признаки и изменение характера стула. При физикальном обследовании пациентов, как правило, пальпируется увеличенная печень, при этом ее размеры и плотность не могут воспроизводить степень жировой инфильтрации, что диктует необходимость проведения визуализирующих методов обследования (УЗИ или эластография печени). Универсальными маркерами лабораторных признаков метаболических и структурных повреждений гепатоцитов считаются отклонения от физиологической нормы сывороточных ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ), гипергликемия, гипертриглицеридемия и гиперурикемия [19]. Биохимическая диагностика морфологического состояния печени дополняется наиболее значимым циркулирующим специфическим маркером воспаления – С-реактивным белком (СРБ). Повышенный уровень сывороточного СРБ при МС часто недооценивается специалистами, хотя показатель потенциально характеризует состояние хронического слабовыраженного воспаления не только печени, но и жировой ткани. К настоящему времени появились научные доказательства того, что высокий СРБ в сыворотке крови отражает клинические особенности течения МС и сахарного диабета 2-го типа, определяет прогноз жизни этих больных, а также считается предиктором смерти от ишемической болезни сердца без достоверной корреляционной взаимосвязи от возраста, пола, уровня холестерина, продолжительности сахарного диабета, гликемии, артериального давления, курения, ИМТ [17, 18].

В настоящее время благодаря эпидемиологическим исследованиям, серии экспериментальных работ с лабораторными животными и пилотным исследованиям на людях получены достоверные данные о том, что микрофлора желудочно-кишечного тракта оказывает существенное влияние практически на все физиологические, метаболические, молекулярно-генетические и поведенческие реакции [20]. Ученые единодушно признают тот факт, что каждый индивидум обладает личной микробиотой, и эта специфичность – весомое доказательство того, что факторы, сопряженные с хозяином, имеют большое значение в цепи патогенетических процессов, обуславливающих микробиологические и функциональные нарушения тех или иных органов желудочно-кишечного тракта. Сегодня не оспаривается подтвержденная зависи-

мость между дисбиозом и реализацией целого ряда заболеваний и патологических состояний, как, например, аллергия, ожирение, диабет, синдром раздраженного кишечника, язвенный колит, аутизм и др. [21–24]. Вместе с тем мало документальных доказательств диалектики сложных взаимоотношений как внутри микробного сообщества, так и с организмом хозяина, по этим позициям приобретает особое значение окончательная точка в вопросе, что именно является причиной, а что – следствием в этих кооперативных взаимодействиях [25–30].

Последние исследования обнаружили, что такая микробная популяция, как *Akkermansia muciniphila*, относящаяся к типу *Verrucomicrobia*, являясь индикатором состояния слизистого барьера, запускает различные лечебные и профилактические механизмы действия в борьбе с ожирением

Накопленная убедительная информация показывает, что у больных с метаболическими расстройствами (ожирение, диабет 2-го типа) наблюдается другой состав микрофлоры тонкой и толстой кишки, отличный от того, что имеется у здоровых людей [13, 29, 30]. Последние исследования обнаружили, что такая микробная популяция, как *Akkermansia muciniphila*, относящаяся к типу *Verrucomicrobia*, являясь индикатором состояния слизистого барьера, запускает различные лечебные и профилактические механизмы действия в борьбе с ожирением. Хорошо спланированными и организованными исследованиями с модельными по ожирению животными была изучена функциональная активность этих бактерий. Изначально кишечный эпителий лабораторных мышей подвергался метаболическому стрессу, при этом происходила дестабилизация белков цитоскелета, участвующих в формировании плотных контактов, последние становились несостоятельными, а кишечный барьер – проницаемым. При подселении физиологических бактерий рода *Akkermansia muciniphila* в желудочно-кишечный тракт микроорганизмы индуцировали сигналы к ротации эпителиальных клеток, увеличению числа бокаловидных секреторных клеток, изменяли химические сигналы эндоканабиоидной системы с транссудацией высокомолекулярных субстанций. В результате этого процесса усугублялось нарушение всасывания жиров, их биологическая доступность, что в итоге приводило к восстановлению энергетического гомеостаза организма в целом и желудочно-кишечного тракта в частности. Полагают, что *Akkermansia muciniphila* претендует на место в составе ключевой микробиоты, так как является важной для организма человека муцин-деградирующей и пропионат-продуцирующей бактерией [31, 32]. Есть сообщения о том, что при трансплантации микробиоты кишечника от здоровых людей реципиентам с МС через 6 недель после проведенной процедуры обнаруживалось существенное улучшение чувствительности к инсулину [30].

Существуют также пилотные исследования на людях с использованием самых точных методов идентификации

микроорганизмов (ПЦР, секвенирование генов 16S рНК), доказывающие, что соотношение таких доминирующих таксонов, как *Firmicutes/Bacteroidetes*, во многом определяет стабильность и метаболизм кишечной микрофлоры и ее симбиоз с организмом хозяина. Целесообразно обратить внимание клиницистов на тот факт, что указанные таксоны являются ключевыми комменсальными бактериальными видами. Однако, и это важно, они имеют разную характеристику. Первые относятся к протективным, вторые – к агрессивным микроорганизмам, при этом неконтролируемая избыточная пролиферация последних может спровоцировать любой патологический процесс. Что касается проблемы ожирения, то применение современных диагностических методов показало, что у худых людей соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* находится в пределах 3,3, а у больных с МС – 1,2, что выражается в достоверном увеличении содержания *Bacteroidetes*, снижении популяционного уровня бифидо- и метанообразующих бактерий [33, 34]. Такой бактериальный дисбаланс, с доказанным сдвигом микробных сообществ в сторону ассоциативного роста грамотрицательных бактерий, бесспорно, влияет (посредством тканевых протеаз, протеолитических ферментов) на ключевые сигнальные пути в клетках эпителия хозяина (ядерного фактора κ B, митоген-активируемой протеинкиназы), которые регулируют барьерную функцию плотных контактов и персистирующее воспаление [35, 36]. Местная клеточная воспалительная реакция делает муциновый слой менее вязким и плотным, увеличивая таким образом степень проницаемости кишечного барьера для бактерий и эндотоксинов. Клинически это проявляется рецидивирующими ощущениями дискомфорта и боли в животе с идиопатической диареей, на что указывалось выше при описании истории болезни больного ребенка.

Безусловно важным с практической точки зрения является установленный при ожирении факт формирования уменьшения численности и разнообразия целого ряда «полезных» микроорганизмов, прежде всего, бифидобактерий и лактобацилл. С одной стороны, при недостаточном их количестве, происходит значительное снижение естественных защитных систем организма, осуществляемых с помощью таких механизмов, как микрофлора и барьерный эффект, эпителий/слизь и иммунитет [20]. С другой стороны, долговременные последствия дефицита бактерий-пробиотиков способствуют развитию и прогрессированию адекватного функционирования холестерина метаболизма. Накоплено достаточное количество доказательств в пользу того, что бифидобактерии, и в меньшей степени ацидофильные палочки, выделяют активные ферменты деконъюгазы, за счет которых амиды желчных кислот переходят в нерастворимый копростанол, экскретируемый в дальнейшем с калом. Отрицательный аспект дефицита бактерий-пробиотиков заключается в том, что холестерин из толстой кишки не выводится, а всасывается в кровь [37]. Этот процесс сопровождается гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией, в результате чего достоверно увеличивается риск развития таких неблагоприятных клинических исхо-

дов, как гиперхолерез желчи и стеатоз печени, что мы и наблюдаем в вышеописанном разборе больного с МС.

Самые последние исследования показали, что кишечные бактерии, бактериальный эндотоксин и фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α) модулируют метаболическое воспаление печени. Структурные повреждения гепатоцитов могут быть описаны следующими патофизиологическими последовательностями и исходами: нарушение гастроинтестинальной микрофлоры с избыточным ростом условно-патогенных микроорганизмов; усиленный синтез эндотоксина; попадание эндотоксина в портальный кровоток с помощью феномена бактериальной транслокации; ускоренная стимуляция активности купферовских клеток, провоспалительных цитокинов, Т-клеток, звездчатых клеток; формирование хронического воспаления и далее – его прогрессирование. В перечне патологических процессов, развивающихся в печени и во внепеченочной билиарной системе, обусловленных транслокацией кишечной микрофлоры и ее токсинов во внутреннюю среду макроорганизма, представлены: неалкогольный стеатоз, стеатогепатит, неспецифический реактивный гепатит, внутрипеченочный интралобулярный холестаз, печеночно-клеточная дисфункция, воспалительные процессы и дискинетические нарушения внепеченочного билиарного тракта.

Применение современных диагностических методов показало, что у худых людей соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* находится в пределах 3,3, а у больных с МС – 1,2, что выражается в достоверном увеличении содержания *Bacteroidetes*, снижении популяционного уровня бифидо- и метанообразующих бактерий

В медицинской литературе приводятся и широко обсуждаются некоторые длительные негативные изменения микробиоценоза тонкой кишки. Прежде всего, это синдром избыточного бактериального роста (СИБР), основу которого составляет реализация патологического действия неестественных потенциально патогенных бактерий для тонкой кишки [38–41]. В такой весьма существенной ситуации очень важно предполагать долговременные неблагоприятные патофизиологические последствия в работе органов пищеварительной системы, которые в дальнейшем будут связаны с высокой манифестацией хронических заболеваний. Представлены доказательства в пользу того, что вследствие имплантации эндогенных фекальных бактерий в двенадцатиперстной кишке, уменьшения исходной популяционной численности и функциональной активности тонкокишечных комменсалов происходит ослабление бактерицидности дуоденального содержимого с модуляцией различных метаболических реакций, в том числе гепатоэнтеральной циркуляции желчных кислот. Возникает преждевременная бактериальная деконъюгация желчных кислот, их гидроксирование нарушает природный механизм холестерина гомеостаза, сти-

Рисунок 1. Этапы нарушения функционального состояния гепатобилиарной системы при ожирении

ПЕЧЕНЬ – избыточный липогенез, перенаполнение гепатоцитов липидами, нарушения в системе синтеза ЖК, накопление токсичных ЖК в гепатоцитах

- » **ЖЕЛЧНЫЕ ПУТИ** – нарушение секреции, физико-химического состава желчи
- » **ЖЕЛЧНЫЙ ПУЗЫРЬ** – нарушение моторики, формирование билиарного сладжа и холереза
- » **ТОНКАЯ КИШКА** – нарушение моторики, СИБР, нарушение метаболизма ЖК, энтерогепатической циркуляции
- » **ТОЛСТАЯ КИШКА** – нарушение моторики, дисбактериоз
- » **ПЕЧЕНЬ** – развитие холестатического синдрома, хронической гипергликемии < функциональной активности гепатоцита

мулирует интестинальную секрецию воды и электролитов с развитием водянистой диареи [38, 39]. Эту клиническую ситуацию всегда связывают с явлениями тягостного метеоризма.

Кроме того, одно из неблагоприятных воздействий избыточного роста потенциально патогенной флоры в тонкой кишке обусловлено тем, что в биотопе происходит изменение ферментативной активности поджелудочной железы за счет микробного гидролиза и снижения концентрации ферментов, трактуемое специалистами как «феномен разведения». При определенных обстоятельствах (хроническое течение секреторной недостаточности поджелудочной железы) возникает нарушение процессов пищеварения, что достаточно опасно для ребенка [39–42]. Соответственно, врачи-педиатры констатируют неблагоприятные последствия СИБР в работе желудочно-кишечного тракта, клинически проявляющиеся гастроинтестинальными дисфункциями: диареей, мальабсорбцией и метеоризмом [38, 42]. Рассматривая вопрос о ключевом значении того или иного патогенетического механизма достоверного увеличения газообразования, необходимо отметить, что у больных с МС на первом этапе из-за миграции фекальных микроорганизмов в тонкую кишку с развитием гнилостных процессов развивается дисбиотический метеоризм. Далее, на фоне устойчиво измененной бактериальной экологии и метаболизма в тонкой и толстой кишке развивается дигестивный метеоризм, который всегда сопровождает хронические дуодениты, воспалительные заболевания печени и поджелудочной железы, что и подтверждается результатами обследования ребенка с МС.

В свою очередь, описанные изменения гастроинтестинальной физиологии отрицательно сказываются на состоянии органов пищеварительной системы, которые, пре-

терпевшая определенную эволюцию, приводят к трансформации различных функциональных расстройств в клиническую стадию дуоденита, колита, рефлюкс-эзофагита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Имеются доказательства, что дуодениты, сопровождаясь дуоденальной дискинезией, функциональной дуоденальной недостаточностью, гипертензией, регургитацией дуоденального содержимого с измененными бактерицидными свойствами в общий желчный и панкреатический проток, могут быть важным определяющим фактором в увеличении риска развития воспалительных заболеваний желчного пузыря и поджелудочной железы у детей [42].

Наш собственный многолетний опыт позволил схематизировать некоторые патофизиологические этапы нарушений функционального состояния гепатобилиарной системы при ожирении. В результате, как видно на рисунке 1, формируется патологический круг, имеющий в итоге массу вышеизложенных долговременных негативных последствий в работе пищеварительной системы ребенка.

На сегодняшний день существуют общие подходы к лечению ожирения и МС, рекомендованные ВОЗ, Шотландской группой, Национальным институтом здоровья США [19]. Эксперты считают, что в повседневной клинической практике должны использоваться структурированные программы, отвечающие следующим принципам: пожизненность и систематичность (непрерывность медицинской помощи); реальность поставленных целей; поэ-

тапность лечения; постепенное снижение массы тела; индивидуальный подход; контроль факторов риска или сопутствующих заболеваний; комплексность терапии. Всесторонние меры по сокращению множественных факторов риска включают, прежде всего, снижение веса, здоровое питание и физическую активность [19]. Объем данной публикации не позволяет провести полный анализ этих многокомпонентных подходов, так как они содержат поведенческие, структурные, коммуникативные и даже государственные действия. Что касается лечебных мероприятий, которые должны быть направлены на лечение МС, то их назначают только после верификации диагноза с уточнением всех входящих туда компонентов. Этиотропная терапия подразумевает назначение метформина- инсулиносенситайзера, который повышает печеночную и периферическую чувствительность к инсулину, не стимулируя его секрецию. Доказано, что в реализации этих эффектов важную физиологическую роль играют аффинность и увеличение числа инсулиновых рецепторов, стимуляция тирозинкиназной активности последних, а также активация транспортеров глюкозы. Целенаправленное назначение метформина больным с МС способствует достоверному устранению инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Терапевтическую дозу препарата подбирают индивидуально, начиная с минимальной (250 мг) с последующим увеличением, длительность курса определяется эффектом устранения признаков гиперинсулинемии.

АЦИПОЛ® – ВЫБОР ПЕДИАТРОВ*





Хранится в холодильнике, который надежно сохраняет силу бактерий!



Разрешен при аллергических проявлениях**



Натуральный, не содержит генно-модифицированных компонентов



Включен в отраслевой стандарт лечения дисбактериоза кишечника***



Благоприятный профиль безопасности. Рекомендован к применению у детей с 3-х месяцев**

РЕКЛАМА

Информация предназначена для специалистов здравоохранения

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

** Инструкция по медицинскому применению препарата Аципол® РУ ЛС-001915
* 437 назначений педиатров за 7 рабочих дней. Синовейт Комкон Приндекс, весенняя волна 2016г. "Мониторинг назначения ЛП"
*** Приказ Минздрава РФ от 9 июня 2003 г. № 231 об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника».

Рисунок 2. Сравнительная эффективность гепатопротекторов

Механизм действия	УДХК	Липоевая кислота	Адеметионин	ЭФЛ	Силимарин	Артишок
Блокирует пол	+++	+++	+	++	++	++
Восстанавливает мембраны гепатоцитов	+++	+	+++	+++	+++	+
Разрешает холестаз	++	-	+++	-	-	++
Блокирует иммунные реакции	+++	-	-	-	+++	-
Обратное развитие ЖТ	++	+++	+	+	+++	?
Обратное развитие фиброза	+	+	-	++	++	-

Учитывая тот факт, что практически все компоненты МС являются факторами риска, приводящими к формированию жировой дистрофии печени, лечение нарушений функционального состояния гепатобилиарной системы должно включать в себя не только продолжительное использование инсулиносенситайзера, но и назначение гепатопротекторов [19]. Как видно из *рисунка 2*, лучшие позиции из тестируемых препаратов имеет урсодезокси-холевая кислота (УДХК). Более того, УДХК оказывает позитивный эффект на все звенья энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Дозу следует титровать, начиная с минимальной (250 мг) после еды, с дальнейшим повышением до максимально эффективной.

Кишечные антисептики назначаются перорально, в желудочно-кишечном тракте они практически не всасываются, не вызывают системных побочных эффектов, имеют антибактериальную силу исключительно в просвете тонкой и толстой кишки, не нарушают жизнедеятельность симбионтной микрофлоры

Следующим патогенетически обоснованным подходом коррекции функциональных расстройств гепатобилиарного тракта при МС является рекомендованное употребление антимикробных средств (энтерол, инттрикс, нифуроксазид, энтерофурил, макмирор, рифаксимин). Кишечные антисептики назначаются перорально, в желудочно-кишечном тракте они практически не всасываются, не вызывают системных побочных эффектов, имеют антибактериальную силу исключительно в просвете тонкой и толстой кишки, не нарушают жизнедеятельность симбионтной микрофлоры. Несмотря на это, технологию селективной деконтаминации обязательно нужно сочетать с применением пробиотиков, причем имеющих статус лечебных препаратов. В настоящее время мультиштаммовые (мультивидовые) пробиотики представляются наиболее удачными по соотношению эффективности и хорошей переносимости [43]. Из важных характеристик этих пробиотиков следует отметить целенаправленную селекцию штаммов, их физиологическое состояние без деструкции клеточной стенки бакте-

рий, наблюдающейся в процессе лиофилизации микроорганизмов и потери большей части экзогенных метаболитов в ходе приготовления этих препаратов. В Российской Федерации представлен принципиально новый мультиштаммовый комплекс – Аципол. При его создании использовались стандартные критерии отбора производственных штаммов, основанных на анализе многолетнего всестороннего изучения биологии перспективных штаммов *Lactobacillus acidophilus*. Здесь необходимо обратить особое внимание на понятие «стандартные критерии отбора», хорошо известное в микробиологии как комплекс следующих составляющих: антибиотикоустойчивость; устойчивость к стрессовому действию желудочного, панкреатического сока и желчи; высокий уровень адгезии к энтероцитам; широкий спектр антагонистической активности; модуляция микробно-тканевого барьера кишечника. Благодаря масштабным и детальным исследованиям у детей были расшифрованы следующие механизмы действия *L. Acidophilus*: участие в процессе ферментации *gob* и сохранение жизнеспособности при прохождении верхних отделов желудочно-кишечного тракта; повышение иммунной защиты против потенциальных патогенов (значительное повышение общего уровня IgA, антитоксических IgA-антител); восстановление проницаемости эпителиального клеточного барьера и, соответственно, подавление свободной миграции кишечной аутофлоры и ее токсинов в лимфу и системный кровоток. Штаммы *L. acidophilus* широко используются в качестве пробиотиков [44–46], потому что в составе рода *Lactobacillus* они обеспечивают стабильность микробного биоценоза тонкой и толстой кишки. Накоплено достаточное количество доказательств в пользу применения данного консорциума бактерий-пробиотиков (Аципол) в качестве дополнения к схемам лечения и профилактики острой и антибиотик-ассоциированной диареи у детей, при других дисбиотических нарушениях [47–59]. Приведенные факты помогут врачам определить выбор оптимального биопрепарата для нужд конкретного ребенка, в том числе представленного клинического случая, так как восстановление состава кишечной микробиоты входит в основу патогенетического подхода к комплексной терапии МС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roytberg GE, Dorosh JV, Sharkhun OO. The influence of insulin resistance on the formation and progression of metabolic syndrome components. *Ration Pharmacother Cardiol*, 2015, 11(2): 132-138.
2. Цыбульская И.С. Медико-социальные аспекты формирования здоровья детей. Тверь. 2013. 277с.
3. Fernandez-Twinn DS, Ozanne SE. Early life nutrition and metabolic programming. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1212: 78-96.
4. Barker DJP. Fetal programming of coronary heart disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2002, 13(9): 364-368.
5. Silvera PP, Portella AK, Goldani MZ, Barbieri MA. Developmental origins of health and disease (DOHaD). *J Pediatr (Rio J)*, 2007, 83: 494-504.
6. Calvanese V, Lara E, Kahn A, Fraga MF. The role of epigenetics in ageing and in age-related diseases. *Aging Res Rev*, 2009, 8: 268-276.
7. Chmurzynska A. Fetal programming: link between early nutrition, DNA methylation, and complex diseases. *Nutr Rev*, 2010, 68(2): 87-98.
8. Cottrel E. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of adult disease. *Behav Neurosci*, 2009, 3(19): 1-9.
9. Maltepe E, Bakardjiev AV, Fisher SG. The placenta: transcriptional, epigenetic, and physiological integration during development. *J Clin Invest*, 2010, 120(4): 1016-1025.
10. Manyaka P, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Frontiers in Pediatrics*, 2014, 2: 109-124.
11. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippen LJM, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes*, 2010, 1: 367-382.
12. Koren O. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*, 2012, 150: 470-480.
13. Eslick GD. Gastrointestinal symptoms and obesity: a meta-analysis. *Obes Rev*, 2012, 13: 469-79.
14. Wu YW, Tseng PH, Lee YC, Wang SY, Chiu HM, Tu CH, Wang HP, Lin JT, Wu MS, Yang WS. Association of esophageal inflammation, obesity and gastroesophageal reflux disease: from FDG PET/CT perspective. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92001.
15. Mapel DW, Schum M, Von Warley A. The epidemiology and treatment of anal fissures in a population-based cohort. *DVC Gastroenterol*, 2014, 14(1): 129.
16. Stefan N, Haring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013, 1: 152-162.
17. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*, 2010, 28: 155-161.
18. Pais R, Ratzliff V. Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Rev Prat*, 2012, 62: 1416-1421.
19. Harrison SA. Повышение активности печеночных ферментов и жировая дистрофия печени. *Клиническая Гастроэнтерология и Гепатология. Русское издание*, 2009, 42(3): 233-235.
20. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days-intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol*, 2014, 25: 428-438.
21. Pflughoeft KJ, Versalovich J. Human microbiome in health and disease. *Ann Rev Pathol Mech Dis*, 2012, 7: 99-122.
22. Zapata HJ, Quagliarello VI. The microbiota and microbiome in aging: potential implications in health and age-related diseases. *J Am Geriatr Soc*, 2015, 63(4): 776-781.
23. Prakash S, Rodes L, Coussa-Charley M, Tomarouchesneau C. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics*, 2011, 5: 71-86.
24. Laniro G, Bibbo S, Gasbarrini A, Cammarota G. Therapeutic modulation of gut microbiota: current clinical applications and future perspectives. *Curr Drug Targets*, 2014, 15(8): 762-770.
25. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, De Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr*, 2011, 6: 209-240.
26. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, Knol J, Blant M, Khlebnikov A, Dore J. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr*, 2010, 103: 1539-44.
27. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol*, 2013, 21: 167-73.
28. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol*, 2013, 6: 295-308.
29. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*, 2013, 500: 541-546.
30. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterol*, 2012, 143: 913-916.e7.
31. Lukovac S, Belzer C, Pellis L, Keijser BJ, de Vos WM, Montijn RC, Roeselers G. Differential modulation by Akkermansia muciniphila and Faecalibacterium prausnitzii of host peripheral lipid metabolism and histone acetylation in mouse gut organoids. *MBio*, 2014, 5(4): pii: e01438-14. Doi: 10.1128/mBio.01438-14.
32. Bradlow HL. Obesity and the gut microbiome: pathophysiological aspects. *Hormone Mol Biol Clin Invest*, 2014, 17(1): 53-61.
33. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 2006, 444(7122): 1022-1023.
34. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, Gordon JI. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*, 2009, 457(7228): 480-484. Doi: 10.1038/nature07540.
35. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, Almeida M, Quinquis B, Levenez F, Galleron N, Gougis S, Rizkalla S, Batto JM, Renault P. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*, 2013, 500(7464): 585-588. Doi: 10.1038/nature12480.
36. Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, Mondot S, Blottiere HM, Raes J, Ehrlich D, Dore D. A metagenomics insight into our gut's microbiome. *Gut*, 2013, 62(1): 146-158.
37. Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, 2012, 489: 242-249.
38. Урсова Н.И. Синдромы нарушенного микробиоценоза у детей: причины, диагностика, терапия. *Consilium Medicum. Педиатрия*, 2015, 2: 58-63.
39. Белоусова Е.А. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки при хроническом панкреатите. *РМЖ*, 2009, 17(15): 317-322.
40. Пасечников В.Д., Литвиненко И.Л. Оптимизация терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы посредством комбинации панкреатина в энтеросолюбильной оболочке и ингибитора протонной помпы. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2010, 2: 37-41.
41. Маев И.В., Свиридова А.В., Кучерявый Ю.А., Гончаренко А.Ю., Самсонов А.А., Оганесян Т.С., Устинова Н.Н., Казюлин А.Н., Трошина А.Н., Москалева А.Б. Длительная заместительная ферментная терапия у больных хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. *Фарматека*, 2011, 2: 64-71.
42. Урсова Н.И. Функциональные нарушения билиарного тракта у детей как мультидисциплинарная проблема. *Альманах клинической медицины*, 2014, 33: 39-48.
43. Applegate JA, Christa LFW, Ramya A, Robert EB. Systematic review of probiotics for the treatment of community-acquired acute diarrhea in children. *BMC Public Health*, 2013, 13(3): 16.
44. Kumari A, Catanzaro R, Marotta F. Clinical importance of lactic acid bacteria: a short review. *Acta Biomed*, 2011: 82(3): 177-180.
45. Turpin W, Humblot C, Thomas M, Guyot JP. Lactobacilli as multifaceted probiotics with poorly disclosed molecular mechanisms. *Int J Food Microbiol*, 2010, 143(3): 87-102.
46. Iqbal MZ, Qadir MI, Hussain T, Janbaz KH, Khan YH, Ahmad B. Review: probiotics and their beneficial effects against various diseases. *Pak J Pharm Sci*, 2014, 27(92): 405-415.
47. Кладова О.В., Ивашкина Н.Ю. Профилактическая и терапевтическая эффективность Аципола при антибиотико-ассоциированной диарее у детей. *Детские инфекции*, 2009, 2: 44-47.
48. Маев И.В., Ивашкина Н.Ю., Самсонов А.А. Возможности профилактики идиопатической антибиотикоассоциированной диареи у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2009, 2: 75-78.
49. Феклисова Л.В. Применение лактосодержащих пробиотиков: оценка многолетнего использования Аципола в педиатрической практике. *Педиатрия*, 2007, 2: 123-127.
50. Новокосов А.А., Соколова Н.В., Бережкова Т.В., Сахарова А.А. Клиническая эффективность пробиотика «Аципол» в комплексной терапии ОКИ бактериальной, вирусной и вирусно-бактериальной этиологии у детей. *Детские инфекции*, 2009, 4: 61-65.
51. Бармина О.С., Горелов А.В., Усенко Д.В., Ардатская М.Д. Клинико-лабораторная эффективность мультипробиотического препарата Аципол в комплексной терапии «инвазивных» ОКИ у детей. *Инфекционные болезни*, 2009, 7(1): 76-79.
52. Савенкова М.С., Афанасьева А.А. Лечение инфекций: антибактериальное и пробиотическое воздействие. *Педиатрия*, 2008, 1: 38-40.
53. Гордец А.В., Пискунова С.Л., Черникова А.А. Оптимизация терапии ОРВИ у детей в период пандемии гриппа. *Детские инфекции*, 2011, 4: 52-56.
54. Володько Н.А., Константинова А.В., Клименко Н.Ю. Сравнительная эффективность препаратов с различным действием на биоценоз кишечника у пациентов с туберкулезом органов дыхания. *Международный журнал по иммунореабилитации*, 2010, 12(2): 120-121.
55. Гурова М.М. Применение пробиотических препаратов для оптимизации лечения хронических гастродуоденитов у детей и подростков. *Педиатрия*, 2010, 89(2): 81-85.
56. Никитина Л.В., Калущий П.В., Лазарев А.И., Беседин А.В. Эффективность применения пробиотика (Аципол) в комплексной терапии хронического гастродуоденита, ассоциированного с H.pylori у детей. *Международный журнал по иммунореабилитации*, 2010, 12(2): 220-221.
57. Орешко Л.С., Матвеева И.И. К вопросу об иммуномодулирующем действии препарата Аципол в комплексной патогенетической терапии у больных целиакией. *Болезни органов пищеварения*, 2009, 2: 63-66.
58. Ревнова М.О. Эффективность применения Аципола в лечении детей, больных целиакией. *Consilium medicum*, 2009, 1: 58-59.
59. Кушнарева М.В., Дементьева Г.М., Феклисова Л.В., Черногор И.Н. Влияние зуботонических препаратов на местный иммунитет кишечника у недоношенных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями. *Педиатрия*, 2003, 3: 11-14.

А.Н. ГОРЯЙНОВА¹, к.м.н., М.А. АНЦУПОВА², И.Н. ЗАХАРОВА¹, д.м.н., профессор

¹Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования Минздрава России, Москва

²Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой, Москва

ЖЕЛТУХИ ЗДОРОВОГО НОВОРОЖДЕННОГО: ПРИЧИНЫ, ТЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ

Желтуха у новорожденных является самым частым симптомом и в подавляющем большинстве случаев отражает особенности билирубинового обмена в неонатальном периоде. У здоровых новорожденных возможны два варианта желтух, не требующих лечения и обусловленных гипербилирубинемией: физиологическая и естественного вскармливания. В основе желтух здорового новорожденного лежит транзиторное нарушение билирубинового клиренса (конъюгации непрямого билирубина), не оказывающее влияние на развитие ребенка. Желтуха естественного вскармливания отличается пролонгированным, до 2–3 мес, течением, при этом физическое и психомоторное развитие ребенка не страдают. Тем не менее затяжное (более 14 дней жизни) течение желтухи требует определения уровня билирубина и его фракций в динамике для исключения более серьезных причин гипербилирубинемии.

Ключевые слова: неонатальные желтухи, билирубин, билиарный печеночный клиренс.

A.N. GORYAYNOVA¹, PhD in medicine, M.A. ANTUPOVA², I.N. ZAKHAROVA¹, MD, Prof.

¹Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia

²Bashlyayeva Children Municipal Clinical Hospital, Moscow

HEALTHY NEWBORN JAUNDICES: CAUSES, COURSE, PROGNOSIS

Jaundice in newborns is the most common symptom and in the vast majority of cases reflects the characteristics of bilirubin metabolism in the neonatal period. In healthy newborns there are two kinds of jaundice that do not require treatment and are caused by hyperbilirubinemia: physiologic and breastfeeding ones. Transient disturbance of the bilirubin clearance (indirect bilirubin conjugation) not affecting the child development lies at the core of a healthy newborn jaundice. Jaundice of breastfeeding differs by prolonged course (up to 2–3 months) while physical and psychomotor development of the child is not affected. However prolonged course (over 14 days of life) of jaundice requires determination of bilirubin and its fractions in dynamics to rule out more serious causes of hyperbilirubinemia.

Keywords: neonatal jaundice, bilirubin, biliary hepatic clearance.

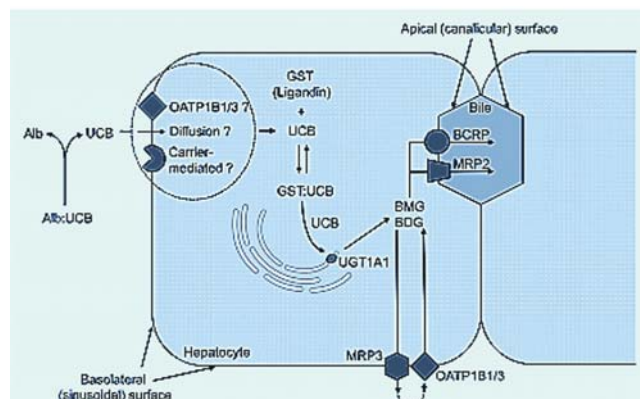
Желтуха, вызванная гипербилирубинемией, является самым частым симптомом у новорожденных, особенно в раннем неонатальном периоде – до 80% новорожденных имеют желтуху в первые 5–7 дней жизни [1]. В подавляющем большинстве случаев врач-педиатр сталкивается с желтухой здорового новорожденного – физиологической гипербилирубинемией и желтухой естественного вскармливания, не оказывающих отрицательного влияния на развитие ребенка. В отличие от физиологической желтухи, сохраняющейся только в раннем неонатальном периоде, желтуха, связанная с естественным вскармливанием, сохраняется до 2 мес. жизни, а у части детей может продолжаться до 3-го мес.. Именно в этот период наблюдается самое большое количество диагностических ошибок, когда под маской желтухи естественного вскармливания скрываются более серьезные причины гипербилирубинемии.

Известно, что образование билирубина связано с двумя основными источниками: естественным процессом разрушения стареющих эритроцитов в клетках ретикуло-эндотелиальной системы и гемолизом эритроцитов при гемолитических анемиях и неэффективном гемопоэзе. В развитии желтух здорового новорожденного (физиологической и естественного вскармливания) ведущую роль играет нарушение конъюгации непрямого (свободного)

билирубина в гепатоцитах, а именно билиарного печеночного клиренса [2].

Билиарный печеночный клиренс (рис. 1) включает 4 важнейшие ступени: 1 – захват и накопление непрямого билирубина гепатоцитами, 2 – конъюгация непрямого свободного билирубина до билирубина глюкуронида (конъюгированного прямого билирубина), 3 – экскреция конъюгированного билирубина в желчь и частично в синусоидальную кровь, 4 – перезахват конъюгированного билирубина гепатоцитами из синусоидальной крови.

Рисунок 1. Схема печеночного клиренса билирубина [2].



Alb – альбумин, UCB – неконъюгированный билирубин, BCRP – опухоле-резистентный протеин, BMG – билирубин моноглюкуронид, BDG – билирубин диглюкуронид, GST – глутатион-S-трансфераза, MRP – протеин, ассоциированный с лекарственной мультирезистентностью, OATP – транспортный протеин органических анионов, UGT – уридин-дифосфат-глюкуронилтрансфераза. Apical (canalicular) surface – апикальная (каналикулярная) поверхность гепатоцита. Basolateral (sinusoidal) surface – базолатеральная (синусоидальная) поверхность гепатоцита.

Все составные части печеночного клиренса билирубина у новорожденного развиваются по мере роста ребенка, и поначалу имеет место выраженное снижение активности транспортных белков и ферментов, участвующих в захвате, конъюгации и экскреции билирубина

До настоящего времени неизвестно, осуществляется ли захват свободного билирубина из крови гепатоцитом с помощью переносчика или является результатом пассивной диффузии. Тем не менее все больше исследований подтверждают роль мембран-ассоциированных протеинов, участвующих в транспорте органических анионов, в переносе непрямого билирубина в гепатоцит. Сразу же после поступления в гепатоцит непрямого билирубин связывается с цитоплазматическим транспортным протеином лигандином, который относится к семейству глутатион-S-трансфераз. Лигандин обладает более выраженной, чем альбумин, способностью связываться с билирубином, что облегчает процесс аккумуляции и накопления билирубина гепатоцитами.

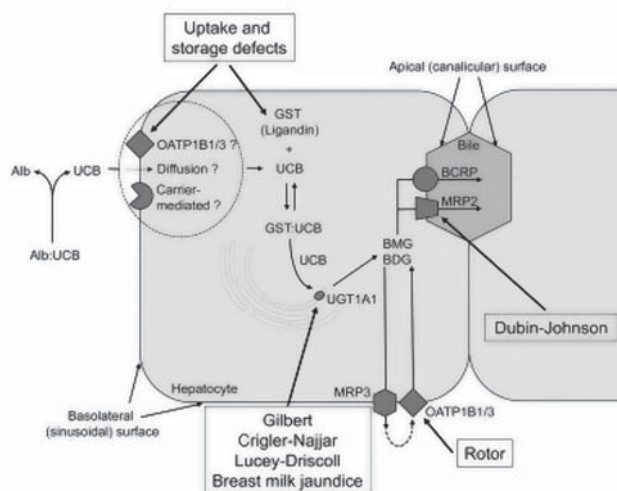
После связывания с лигандином непрямого билирубин транспортируется в эндоплазматический ретикулум, в зону локализации конъюгирующего фермента, уридиндифосфат-глюкуронозил-трансферазы 1A1 (uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1 – UGT1A1). UGT1A1 имеет два активных центра: один – для захвата билирубина, второй – для захвата уридиндифосфат-глюкуроновой кислоты. Конъюгация билирубина состоит из двух последовательных шагов: вначале UGT1A1 катализирует перенос одной молекулы глюкуроновой кислоты к одной из карбоксильных групп билирубина, формируя моноглюкуронид билирубина. Следующая молекула глюкуроновой кислоты связывается со второй карбоксильной группой билирубина, формируя диглюкуронид билирубина. Моноглюкуронид и диглюкуронид билирубина водорастворимы и могут сразу же секретироваться в желчь. Прямой билирубин дает прямую реакцию в тесте Ван ден Берга, откуда и произошло название «прямой».

После конъюгации билирубин сразу же покидает эндоплазматический ретикулум и транспортируется в цитоплазму, где он может диффундировать в двух направлениях: к апикальной (каналикулярной) поверхности гепатоцита или к базолатеральной (синусоидальной) поверхности. С каналикулярной поверхности гепатоцита

билирубин активно секретировается в желчь с помощью мембран-ассоциированных транспортных белков. Доминирующую транспортную роль в секретиции билирубина играет протеин ABCG2/MRP2, обладающий мультирезистентностью по отношению к медикаментам и наркотикам. В экскреции билирубина участвует и опухоле-резистентный протеин ABCG2/BCRP.

Часть билирубина глюкуронида секретировается в синусоидальную кровь с базальной поверхности гепатоцита и затем вновь перезахватывается гепатоцитами с последующей экскрецией в желчь. Процесс секретиции конъюгированного билирубина с базолатеральной поверхности гепатоцита опосредуется транспортным протеином ABCG3/MRP3, а перезахват осуществляется с помощью протеинов-переносчиков SLCO1B1/OATP1B1 и SLCO1B3/OATP1B3. Экспрессия OATP1B1 и OATP1B3 очень высока в гепатоцитах, расположенных вокруг центральной вены. Это позволяет с уверенностью говорить о своеобразном механизме защиты гепатоцитов, расположенных в области портального тракта, от блокирования их способности к билиарной секретиции. Нарушения печеночного клиренса билирубина лежат в основе желтухи естественного вскармливания, синдромов Жильбера, Crigler – Najjar, Люси – Дрисколла, Dubin – Johnson и Ротора (рис. 2).

Рисунок 2. Схема врожденных нарушений печеночного клиренса билирубина [2]



Синдром Rotor – нарушение перезахвата билирубина из синусоидальной крови и возврат его в гепатоцит; синдром Gilbert, Crigler – Najjar, Lucey – Driscoll, желтуха естественного вскармливания – нарушение конъюгации билирубина; синдром Dubin – Johnson – нарушение секретиции конъюгированного билирубина в желчные капилляры

Большая часть конъюгированного билирубина поступает в 12-перстную кишку и элиминируется со стулом. Около 10–15% конъюгированного билирубина в 12-перстной кишке подвергается обратному процессу гидролиза кишечной глюкуронидазой с образованием непрямого билирубина, который может реабсорбиро-

ваться. Эта особенность метаболизма билирубина получила название энтеропеченочной (кишечно-печеночной) рециркуляции билирубина.

Функциональная активность транспортных протеинов ABCC2/MRP2, непосредственно участвующих в экскреции конъюгированного билирубина, в 200 раз ниже у новорожденных и в 100 раз – у детей первого года жизни

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА БИЛИРУБИНА В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Физиологические особенности метаболизма билирубина в неонатальном периоде объясняют высокую частоту желтух в этой возрастной группе. Все составные части печеночного клиренса билирубина у новорожденного развиваются по мере роста ребенка, и поначалу имеет место выраженное снижение активности транспортных белков и ферментов, участвующих в захвате, конъюгации и экскреции билирубина. В частности, активность транспортных белков SLC01B1/OATP1B1 и SLC01B3/OATP1B3 у новорожденных в 500 раз ниже по сравнению со взрослыми, а у детей до года – в 100 раз [2]. Уровень транспортных протеинов семейства глутатион-S-трансфераз (GST), прежде всего класса GST-A, обладающего способностью прочно связываться с непрямым билирубином для его распределения внутри гепатоцита, у новорожденных в 1,5–4 раза ниже и достигает уровня взрослого человека только к первому-второму году жизни. Активность фермента конъюгации уридин-дифосфат-глуконилтрансферазы (UGT1A1) у плода находится на нулевом уровне и включается только в процессе родов, составляя не более 1% от уровня взрослого в течение неонатального периода, и не достигает нормальной активности даже к 3-месячному возрасту ребенка [3]. Функциональная активность транспортных протеинов ABCC2/MRP2, непосредственно участвующих в экскреции конъюгированного билирубина, в 200 раз ниже у новорожденных и в 100 раз – у детей первого года жизни.

Ключевыми моментами обмена билирубина в неонатальном периоде являются:

У новорожденных образование билирубина в 2–3 раза больше, чем у взрослых: от 6 до 10 мг/кг/сут против 3 мг/кг/сут у взрослых [1]. Это связано с большой эритроцитарной массой у новорожденных и укороченной продолжительностью жизни эритроцитов – от 70 до 90

дней, тогда как у взрослых длительность жизни эритроцитов составляет 120 дней.

У новорожденных, особенно недоношенных, концентрация глутатион-S-трансферазы и глюкуронилтрансферазы ниже, чем у детей старшего возраста, что замедляет процесс конъюгации билирубина в гепатоцитах и способствует появлению физиологической желтухи, пролонгированной непрямой гипербилирубинемии у недоношенных и маловесных новорожденных, резкому нарастанию желтухи при гемолитических анемиях.

В кишечнике новорожденного бактерии конвертируют билирубин в уробилиноген и стеркобилиноген, которые экскретируются с мочой и стулом, что ограничивает реабсорбцию билирубина. Однако при задержке пассажа мекония, который содержит билирубин, может возрастать процесс энтеропеченочной рециркуляции билирубина.

Более высокий уровень билирубина отмечается у новорожденных, находящихся на естественном вскармливании, с большой потерей массы после рождения ($\geq 8\%$), рожденных от матерей с сахарным диабетом, с низким гестационным возрастом, при медикаментозной стимуляции родов окситоцином, с геморрагиями, азиатских национальностей, мальчиков

Активной энтеропеченочной рециркуляции билирубина у новорожденного способствует преобладание моноглюкуронидов билирубина, которые легче подвергаются гидролизу по сравнению с диглюкуронидом. Кроме этого, в кишечнике новорожденных повышена концентрация фермента β -глюкуронидазы, вызывающей гидролиз прямого билирубина, и имеется дефицит бактериальной кишечной флоры, под воздействием которой билирубин катаболизируется в уробилиноген и стеркобилин.

Более высокий уровень билирубина отмечается у новорожденных, находящихся на естественном вскармливании, с большой потерей массы после рождения ($\geq 8\%$), рожденных от матерей с сахарным диабетом,

Таблица 1. Неонатальные желтухи, вызванные непрямой (неконъюгированной) гипербилирубинемией

Сроки появления желтухи	Причины желтухи	Шифр по МКБ-10
Первые 2 дня жизни	Гемолитическая болезнь новорожденного	P55
3–7 дни жизни	Физиологическая желтуха	P58, P59
1–8 недели жизни	Желтуха естественного вскармливания	P59.3
	Врожденные гемолитические анемии	P58.8; P58.9
	Синдром Люси – Дрискола (преходящая семейная гипербилирубинемия)	E80.6
	Кефалогематома	P12
	Гипербилирубинемия Криглера – Найяра	E80.5

Таблица 2. Основные биохимические показатели, необходимые для проведения дифференциального диагноза желтухи (по Ш. Шерлок, Дж. Дули, 1999)

№ п/п	Показатель
1	Билирубин общий
2	Билирубин связанный (прямой)
3	Щелочная фосфатаза
4	АсАт
5	АлАт
6	γ-глутамилтранспептидаза (ГГТП)
7	Альбумин
8	Протромбиновое время

с низким гестационным возрастом, при медикаментозной стимуляции родов окситоцином, с геморрагиями, азиатских национальностей, мальчиков [4, 5].

Получены доказательства того, что в неонатальном периоде существует и экстрапеченочная конъюгация билирубина, участие в которой принимают тонкий кишечник и кожный покров [6].

Желтухи здоровых новорожденных (физиологическая желтуха и желтуха естественного вскармливания) входят в структуру не прямых гипербилирубинемий. Всемирно известным английским гепатологом Шейлой Шерлок [7] была предложена классификация неонатальных желтух, основанная на определении типа гипербилирубинемии: не прямой (вызванной повышением уровня непрямого билирубина, при котором его уровень составляет 90% и более от уровня общего билирубина) и прямой (при которой имеет место повышение уровня прямого билирубина свыше 15% от уровня общего, но его уровень никогда не достигает 90%). Разделение желтух по типу гипербилирубинемии привязано к причинам, которые могут вызвать данный вариант желтухи, и срокам ее появления (табл. 1). У новорожденных с затяжной желтухой (сохраняющейся после 14-го дня жизни) рекомендуется определение основных биохимических показателей, позволяющих провести дифференциальный диагноз и уточнить причину гипербилирубинемии (табл. 2).

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ЖЕЛТУХА

Транзиторная не прямая (неконъюгированная) гипербилирубинемия, существующая у новорожденных с 3 по 7 сут жизни, получила название физиологической желтухи. В развитии физиологической гипербилирубинемии (или физиологической желтухи) играют роль несколько факторов: большой объем эритроцитарной массы и, как следствие, повышенный уровень образования билируби-

на, более короткая продолжительность жизни эритроцитов, незрелость печеночных ферментов, участвующих в конъюгации билирубина (глутатион-S-трансферазы и глюкуронилтрансферазы).

Характерной особенностью физиологической желтухи у доношенных новорожденных является подъем билирубина на 3-е сут жизни (максимум до 204 мкмоль/л), у недоношенных пик подъема билирубина отмечается на 5-е сут жизни и может достигать 255 мкмоль/л. Уровень билирубина при физиологической желтухе выше у новорожденных, с рождения получающих женское молоко: при естественном вскармливании показатели билирубина могут достигать 255–289 мкмоль/л. Более высокий уровень билирубина в условиях естественного вскармливания в первые дни жизни можно объяснить недостаточным объемом жидкости, поступающей с женским молоком при раннем дебюте грудного вскармливания.

Желтуха не может считаться физиологической при следующих условиях:

- появляется в первые сутки жизни;
- уровень билирубина составляет более 8,5 мкмоль/л/ч;
- пик подъема билирубина превышает 221 мкмоль/л у доношенных новорожденных;
- нарастает фракция прямого билирубина;
- отмечаются гепатоспленомегалия и анемия.

Кроме перечисленных показателей необходимо учитывать уровень билирубина в первые 3 дня жизни ребенка. Желтуха у новорожденных, по данным Ш. Шерлок и Дж. Дули [7], не может считаться физиологической, если:

- в 1-й день жизни концентрация билирубина – более 86 мкмоль/л;
- во 2-й день жизни уровень билирубина в сыворотке крови – более 171 мкмоль/л;
- на 3-й день жизни и в последующие дни концентрация билирубина – более 206 мкмоль/л.

ЖЕЛТУХА ЕСТЕСТВЕННОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Подробное описание связи естественного вскармливания и пролонгированной неонатальной желтухи было дано A.J. Newman и S.D. Gross в 1963 г. и I.M. Arias, L.M. Gartner, S. Seifter M. Furman в 1964 г. [8, 9]. Однако сведения о возможности пролонгированной желтухи у новорожденных, получавших исключительно грудное молоко, еще в 1861 г. в своих трудах привел Фридрих Теодор Фрерихс, немецкий клиницист и директор клиники Шарите в Берлине.

Согласно данным L.M. Gartner et al. [10], у здоровых доношенных новорожденных, находящихся на искусственном вскармливании, уровень сывороточного билирубина достигает пика на 4–5-е сут жизни и полностью нормализуется в среднем на 13-й день, тогда как при естественном вскармливании возможны два пика подъема билирубина (на 3–5 и 10–15 сут жизни) с медленным снижением. На 3–4-й нед. жизни около 40% новорожденных, получающих женское молоко, имеют билирубин ниже 25 мкмоль/л, 18% – от 25 до 50 мкмоль/л, 11% – от 50 до 100 мкмоль/л, у оставшихся 30% новорожденных

уровень билирубина составляет от 100 до 300 мкмоль/л. Если же естественное вскармливание на короткий срок прекращается (24–48 ч), уровень билирубина резко идет вниз и после возобновления кормления грудью не превышает 80–85 мкмоль/л с полной нормализацией к 3-й нед. жизни. Как правило, максимальный уровень билирубина не превышает 250 мкмоль/л, но в редких случаях может достигать 425 мкмоль/л. Очень важно, что уровень билирубина у всех детей, находящихся на естественном вскармливании, всегда возвращается к норме.

В течение последних 5 лет представлены доказательства того, что имеется связь между желтухой естественного вскармливания и вариантами гена, кодирующего синтез фермента уридин-дифосфат-глюкуронилтрансферазы (UDP-glucuronosyl-transferase family 1, polypeptide A1 [UGT1A1]), участвующего в конъюгации непрямого билирубина

Рисунок 3. Фридрих Теодор Фрерихс (Friedrich Theodor von Frerichs), немецкий клиницист и патолог, давший клиническое описание желтухи от материнского молока (1861)



Интенсивность желтухи при естественном вскармливании определяется следующими факторами:

- гестационным возрастом (чем меньше гестационный возраст, тем больше выраженность желтухи);
- дегидратацией;
- потерей массы (ярче желтуха представлена у новорожденных с потерей массы 8–10% и более);

- активностью enteroпеченочной рециркуляции билирубина;
- дефицитом главного фермента конъюгации – уридин-дифосфат-глюкуронилтрансферазы (UGT 1A1).

Причины желтухи естественного вскармливания.

Причины желтухи естественного вскармливания до настоящего времени не совсем ясны. Предполагается, что в развитии этого варианта желтухи могут участвовать несколько факторов:

- необычный метаболит прогестерона pregnane-3(α),20(β)-diol, который ингибирует печеночную глюкуронилтрансферазу, препятствуя конъюгации билирубина;
- высокая концентрация свободных жирных кислот в молоке матери, обусловленная активностью липазы женского молока;
- повышение активности β-глюкуронидазы женского молока, что приводит к нарастанию роли enteroпеченочной циркуляции билирубина.

Ни одна из перечисленных гипотез не является ведущей. В течение последних 5 лет представлены доказательства того, что имеется связь между желтухой естественного вскармливания и вариантами гена, кодирующего синтез фермента уридин-дифосфат-глюкуронилтрансферазы (UDP-glucuronosyl-transferase family 1, polypeptide A1 [UGT1A1]), участвующего в конъюгации непрямого билирубина [11]. При желтухе от материнского молока в неонатальном периоде наиболее часто встречается аллель UGT1A1*6. Это позволяет предполагать, что желтуха естественного вскармливания является генетически детерминированным состоянием. Известно, что кроме конъюгации билирубина фермент UGT1A1 играет роль в метаболизме медикаментов, активируя процессы глюкуронизации многих эндобиотиков и ксенобиотиков, переводя гидрофобные субстанции в гидрофильные, что способствует детоксикации [12]. Мутации гена, кодирующего синтез UGT1A1, генерируют врожденные неконъюгированные гипербилирубинемии (синдром Криглера – Найяра 1 и 2 типа, синдром Жильбера).

Считается, что желтуха естественного вскармливания – это нормальное физиологическое состояние для младенца, находящегося на естественном вскармливании, которое следует относить к пролонгированной физиологической желтухе новорожденных [10]. Желтуха естественного вскармливания вызывает беспокойство не только у родителей, но и у врачей-педиатров, нередко становится причиной необоснованной госпитализации. Доказано, что желтуха естественного вскармливания не может стать причиной билирубиновой энцефалопатии, но обязательно должны быть исключены гемолиз и другие причины не прямой гипербилирубинемии [10].

Диагноз желтухи естественного вскармливания должен строиться на следующих параметрах:

- особенностях вскармливания (только естественное!);
- наличии не прямой гипербилирубинемии;
- физических параметрах младенца (хорошая прибавка массы, нормальное психомоторное развитие).

Диагноз «желтуха естественного вскармливания» должен вызывать сомнения, если отмечается персистенция желтухи в течение 3 и более месяцев жизни.

Клинический пример. Мальчик, возраст 5 нед., поступил в отделение реанимации для инфекционных больных ДГКБ им. З.А. Башляевой 17.02.2017 г. с признаками дыхательной недостаточности II–III степени. Из анамнеза известно, что ребенок родился от второй, нормально протекавшей беременности, вторых срочных родов. Масса при рождении – 3700,0 г, длина – 54 см. С рождения находится на естественном вскармливании, сосет хорошо, за 1-й мес. жизни прибавка массы составила 1150,0 г. За 3 дня до поступления ребенка в клинику в семье заболела ОРВИ старшая сестра, девочка 5 лет, посещающая детский сад. На следующий день у мальчика появился сухой кашель, затем подъем t до 37,5–38 °С. Проводилась симптоматическая терапия, но к вечеру 17.02.2017 г. состояние ухудшилось, появилась одышка, отказывался от груди. Бригадой скорой помощи доставлен в клинику. При поступлении тахипноэ до 80–84/мин, по всем легочным

полям выслушиваются мелкопузырчатые хрипы, на рентгенограмме органов грудной клетки выявлено усиление легочного рисунка, сатурация кислорода составила 83,5%. Ребенку был поставлен диагноз «острый бронхиолит». Врач-реаниматолог обратил внимание на умеренную желтушность кожного покрова (рис. 4). Со слов мамы мальчика, желтуха появилась в роддоме, на 3-й день жизни и сохраняется до настоящего времени. В поликлинике по месту жительства определение уровня билирубина и его фракций не проводилось.

Рисунок 4. Ребенок М., 5 недель жизни. Диагноз: острый бронхиолит. Желтуха естественного вскармливания



В биохимическом анализе крови от 17.02.2017 г. получены следующие результаты: общий белок – 56 г/л, альбумин – 39 г/л, общий билирубин – 207 мкмоль/л, прямой билирубин – 10 мкмоль/л (4,8% от уровня общего билирубина), АлАт – 20 ед/л, АсАт – 31 ед/л. В общем

анализе крови эритроциты – $4,6 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 141 г/л, СОЭ – 5 мм/час. В данном случае имеет место непрямая гипербилирубинемия, позволяющая диагностировать желтуху естественного вскармливания, с учетом того, что ребенок получает исключительно грудное молоко, имеет хорошую прибавку массы, отсутствуют признаки гемолиза.

Характерной особенностью физиологической желтухи у доношенных новорожденных является подъем билирубина на 3-е сут жизни (максимум до 204 мкмоль/л), у недоношенных пик подъема билирубина отмечается на 5-е сут жизни и может достигать 255 мкмоль/л. Уровень билирубина при физиологической желтухе выше у новорожденных, с рождения получающих женское молоко: при естественном вскармливании показатели билирубина могут достигать 255–289 мкмоль/л

Желтухи здорового новорожденного (физиологическая и естественного вскармливания) не представляют угрозы для жизни и здоровья новорожденных и детей раннего возраста. В основе данных вариантов желтух лежат особенности билиарного печеночного клиренса, характерные для неонатального периода и первых месяцев жизни ребенка. Однако пролонгированное течение, характерное для желтухи естественного вскармливания, требует определения уровня билирубина и его фракций в динамике для исключения диагностических ошибок.



ЛИТЕРАТУРА

1. Nelson Textbook of Pediatrics, 20th Edition. Edited by Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF. 2016. 3474 p.
2. Memon N, Weinberger BI, Hegyi T and Aleksunes LM. Inherited Disorders of Bilirubin Clearance. *Pediatr Res*, 2016 March, 79(3): 378–386. doi:10.1038/pr.2015.247.
3. Onishi S, Kawade N, Itoh S et al. Postnatal development of uridine diphosphate glucuronyltransferase activity towards bilirubin and 2-aminophenol in human liver. *Biochem J*, 1979, 184: 705–7.
4. Maisels MJ. Chapter in effective care of the newborn infant. In: Sinclair JC, Bracken MA, editors. Oxford, UK: Oxford Medical Publications, 1992: 507–61.
5. Maisels MJ, Gifford K, Antle CE, Leib GR. Jaundice in the Healthy Newborn Infant: A New Approach to an Old Problem. *Pediatrics*, 1988 Apr, 81(4): 505–11.
6. Fujiwara R, Maruo Y, Chen S, Tukey RH. Role of extrahepatic UDP-glucuronosyltransferase 1A1: Advances in understanding breast milk-induced neonatal hyperbilirubinemia. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015 Nov 15, 289(1): 124–132.
7. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Пер с англ. М.: ГЭОТАР, 1999. 860 с.
8. Newman AJ and Gross S. Hyperbilirubinemia in breast-fed infants. *Pediatrics*, 1963, 32: 995.
9. Arias IM, Gartner LM, Seifter S and Furman M. Prolonged Neonatal Unconjugated Hyperbilirubinemia Associated with Breast Feeding and a Steroid, Pregnane-3 (Alpha), 20 (Beta) -Diol, in Maternal Milk That Inhibits Glucuronide Formation In Vitro. *Journal of Clinical Investigation*, 1964, 43(11): 2037–2047.
10. Gartner LM. Breastfeeding and Jaundice. *J Perinatol*, 2001 Dec, 21(Suppl 1): S25–29, discussion S35–39.
11. Maruo Y, Morioka Y, Fujito H et al. Bilirubin Uridine Diphosphate-Glucuronosyltransferase Variation Is a Genetic Basis of Breast Milk Jaundice. *J Pediatr*, 2014 July, 165(1): 36–41.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2014.01.060.
12. Lucey J, Ferreiro M, Hewitt J. Prevention of hyperbilirubinemia of prematurity by phototherapy. *Pediatrics*, 1968, 41: 1047.

АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННЫЕ ДИАРЕИ У ДЕТЕЙ: ЧТО НОВОГО?

В статье представлены данные по распространенности инфекционных заболеваний у детей в России и частоте применения антибактериальной терапии. Уделено особое внимание бесконтрольному применению антибиотиков, что приводит к антибиотикорезистентности, нарушению равновесия симбиотной микробиоты, развитию острых аллергических реакций и других заболеваний. Приведена современная тактика лечения детей с антибиотик-ассоциированной диареей согласно международным рекомендациям ESPGHAN и ESPID.

Ключевые слова: дети, антибиотик-ассоциированная диарея, *Clostridium difficile*, лечение, Смекта®, *Lactobacillus GG*.

I.N. ZAKHAROVA, MD, Prof., I.V. BEREZHNYAYA, PhD in medicine, N.G. SUGYAN, PhD in medicine
Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

ANTIBIOTIC ASSOCIATED DIARHEAS IN CHILDREN: WHAT'S NEW?

The article presents data on the prevalence of infectious diseases in children in Russia and the frequency of use of antibiotic therapy. Special attention is given to the uncontrolled use of antibiotics that leads to antibiotic resistance, disruption of the symbiotic equilibrium of the microbiota, development of acute allergic reactions and other diseases. The modern tactics of treatment of children with antibiotic-associated diarrhea according to the international recommendations of ESPGHAN and ESPID is provided.

Keywords: children, antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*, treatment, Smecta®, *Lactobacillus GG*.

Тысячелетия человечество живет в тесном контакте с микроорганизмами, в результате сформировалась неразрывная взаимовыгодная связь между макроорганизмом и симбиотной микробиотой. Согласно современным представлениям, количество микроорганизмов, населяющих человеческое тело, в 10 раз превышает количество клеток организма человека, а суммарный микробиом содержит более 5 млн генов, что в десятки раз превышает геном человека [1, 2]. Человеческий организм находится в постоянном взаимодействии не только с синбиотной микрофлорой, но и с большим числом микроорганизмов внешней среды, часть из которых являются патогенными для человека. Для защиты от агрессивного влияния патогенной микрофлоры в арсенале медиков с древности использовались антисептические средства и асептические повязки для лечения ран, затем появились вакцины и позже антибиотики.

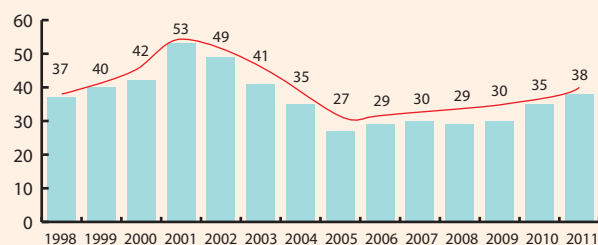
Закономерно возникает вопрос: с улучшением социальных условий и развитием медицинских технологий человек лучше защищен от инфекций? По данным Роспотребнадзора, в России инфекционными заболеваниями страдают около 30 млн человек в год, и цифра эта прослеживается год от года с незначительными вариациями [3], большая часть из которых дети (рис. 1).

Появление антибиотиков позволило справиться со множеством тяжелых угрожающих жизни инфекций и спасти большое число человеческих жизней. Широкое и бесконтрольное применение различных групп антибактериальных препаратов, особенно в амбулаторных условиях, привело к развитию множества нежелательных эффектов. За десять лет частота использования антибиотиков во всем мире выросла на 36%. В связи с антибиотикорезистентностью все чаще используются антибиотики резерва.

Например, использование карбопенемов выросло на 45%, полимиксинов на 13% [4]. Нарушение равновесия симбиотной микробиоты на фоне антибиотикотерапии влияет на развитие не только острых аллергических реакций и антибиотикорезистентности, но и сахарного диабета II типа, метаболического синдрома, атопического дерматита, бронхиальной астмы, синдрома раздраженной кишки, онкозаболеваний и даже инфаркта миокарда [5–8]. Одним из частых осложнений антибиотикотерапии может быть развитие антибиотик-ассоциированной диареи (ААД).

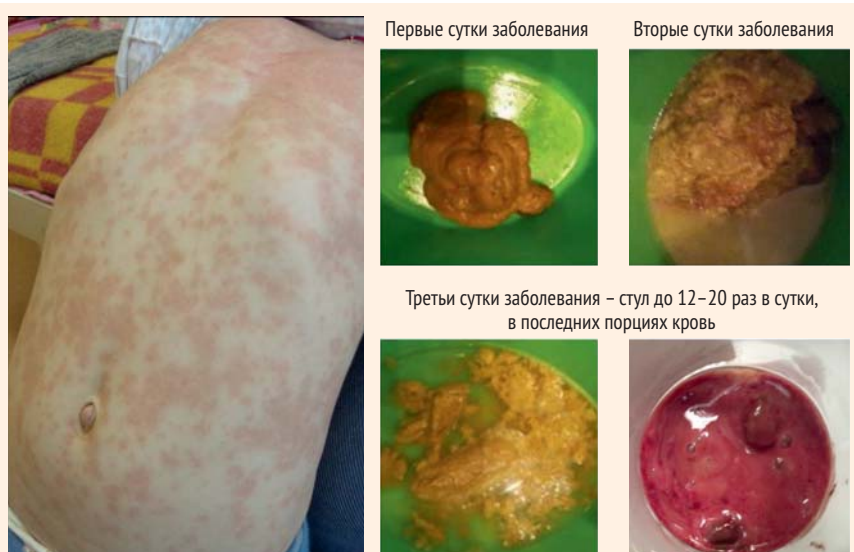
Непосредственное влияние антибиотиков на состав и метаболическую активность микробиоты снижает колонизационную резистентность кишки и формирует появление резистентных штаммов симбиотных микроорганизмов. Это особенно ярко проявляется у иммунокомпрометированных пациентов. Клинические проявления могут варьировать от умеренно выраженных интестинальных расстройств до тяжелых форм поражения кишечника.

Рисунок 1. Заболеваемость инфекционными болезнями в России с 2005 по 2011 г.



После 2005 года в России рост числа инфекционных заболеваний: с 29 млн в 2006 г. до 35 млн в 2010 г. и 38 млн в 2011 г.

Рисунок 2. Клинические проявления антибиотик-ассоциированной диареи у ребенка 3,5 лет



В анализе крови на 4-е сутки отмечался лейкоцитоз до $21 \cdot 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы 6%, сегментоядерные нейтрофилы 78%, СОЭ 28 мм/ч. Антитела к вирусу Эпштейна – Барр – отрицательные. В кале: АТ к токсинам *clostridium difficile* A&B – положительно. ПЦР кала на ротавирус, калицивирус, норовирус – отрицательно
 Диагноз: АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННЫЙ КОЛИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*-ИНФЕКЦИЕЙ. ОСТРАЯ ТОКСИКОАЛЛЕРГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ. ОСТРАЯ РЕСПИРАТОРНАЯ ИНФЕКЦИЯ: НАЗОФАРИНГИТ

роксазида отмечался подъем температуры тела до фебрильных цифр ($39,8^\circ\text{C}$), появление сыпи по всему телу, рвоты до 3 раз, диареи до 20 раз в сутки с примесью крови в последних порциях (рис. 2).

Согласно определению ВОЗ, ААД характеризуется учащением стула (более 3 раз в сутки), возникающим на фоне антибиотикотерапии или в течение 8 недель после ее окончания, и сопровождается увеличением его объема, изменением консистенции, появлением патологических примесей в виде слизи, зелени и крови [9]. По данным различных эпидемиологических наблюдений, в среднем ААД развивается у 5–30% лиц, получающих антибиотик [10,11]. У детей частота регистрации антибиотик-ассоциированных осложнений составляет более 11% после применения антибиотиков широкого спектра действия, а у иммунокомпromетированных увеличивается до 42% [12, 13].

Клинический пример: девочка 3,5 года, посещает детский сад с 1 года 9 месяцев. С этого времени у ребенка отмечаются частые респираторные инфекции (до 10–12 раз в год), с применением антибиотиков до 4–5 раз в год. На фоне проведения антибиотикотерапии на 2–3 сутки отмечается развитие диареи, которая купируется через 5–10 дней после отмены препарата.

Для защиты от агрессивного влияния патогенной микрофлоры в арсенале медиков с древности использовались антисептические средства и асептические повязки для лечения ран, затем появились вакцины и позже антибиотики

Ребенок заболел остро, заболевание началось с фебрильной лихорадки, ринита и увеличения шейных лимфоузлов. В клиническом анализе крови отмечено снижение гемоглобина до 107 г/л , цв. показатель 0,71, лейкопения умеренная $4,0 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные клетки 2%, сегментоядерные клетки 38%, эозинофилы 12%, лимфоциты 32%, моноциты 16%, СОЭ 17 мм/ч. Назначен амоксициллина клавуланат в дозе 100 мг/кг в сутки по амоксициллину, капли ксимелин в нос, умифеновира гидрохлорида моногидрат (арбидол), суппозитории с интерфероном, бромгексина гидрохлорид. На 2-е сутки болезни появились интенсивные боли в животе, метеоризм, диарея до 8 раз в сутки, тошнота. Состояние ребенка расценено как развитие норовирусной инфекции, и в терапию добавлен нифуроказид. На третьи сутки болезни и приема амоксициллина-клавуланата и в первые сутки приема нифу-

В стационарах частота развития ААД достигает 20–25%, но в последние годы свободный отпуск лекарственных средств, в том числе и антибиотиков, приводит к увеличению числа ААД у амбулаторных пациентов. У части пациентов ААД может иметь легкое течение, и при отмене антибиотика симптомы исчезают. Клинические симптомы могут проявиться даже через 8 недель от окончания курса антибиотикотерапии и иметь стертое течение, что значительно затрудняет интерпретацию диагноза. Однако существуют тяжелые угрожающие жизни формы ААД, проявляющиеся псевдомембранозным колитом (ПМК).

ПМК – острое, тяжелое заболевание толстой кишки, связанное с применением АБ и/или хирургическим вмешательством на кишечнике. ПМК характеризуется инфекционным воспалением слизистой толстой кишки и появлением на ней округлых фибриновых бляшек, сливающихся между собой на фоне воспалительно-геморрагических изменений (рис. 3).

Рисунок 3. Эндоскопическая картина ПМК у ребенка 3,5 лет



Рисунок 4. Частота развития ААД в зависимости от группы антибиотика

До 20%	Менее 20%	Редкие
Ампициллин Клиндамицин ЦФ III поколения	Амоксициллин Кларитромицин Ко-тримоксазол Хинолоны Линкомицин Эритромицин Пенициллин	Аминогликозиды Доксициклин Бацитрацин Рифампицин Изиниазид Метронидазол Ванкомицин

ААД развивается у 5–30% больных, получающих АБ

Путь введения АБ не влияет на частоту диареи

Sherin Justin, Beena Antony, K Varadaraj Shenoy, Rekha Boloor. J Clin Diagn Res, 2015 Feb 1, 9(2): DC04-7. Epub 2015 Feb 1.

Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS. Am J Gastroenterol. 2013 Apr, 108(4): 478-98.

Hania Szajewska, генеральный секретарь ESPGHAN (Москва, 2016).

Оказать влияние на развитие ААД может прием абсолютно любого антибактериального препарата, с еще большей вероятностью при его высокой активности в отношении анаэробов. Наибольший риск развития ААД при использовании клиндамицина, линкомицина, аминопенициллинов, цефалоспоринов II и III поколения. В работах L. Mc Farland (1993) отмечено, что 5–10% случаев ААД развивается при воздействии ампициллина, в 10–25% – цефалоспоринов II поколения и лишь в 2–5% случаев – при использовании других антибиотиков (тетрациклин, макролиды, нитрофурантоин, ко-тримоксазол, фторхинолоны, аминогликозиды) [14]. Важно отметить, что доза, способ и кратность введения антибиотика не влияют на риск развития антибиотик-ассоциированных осложнений (рис. 4). Особое внимание нужно обращать на применения антибиотиков широкого спектра действия с наименьшим всасыванием в просвете кишки или выделяемый желчью в просвет кишки (например, цефтриаксон).

Этиологически развитие ААД можно разделить на две группы. Примерно у 75–80% пациентов с ААД – основные факторы воздействия неинфекционного генеза (рис. 5). И только у 20–25% в основе заболевания лежит инфекционная природа.

Механизмы развития диареи на фоне применения АБ:

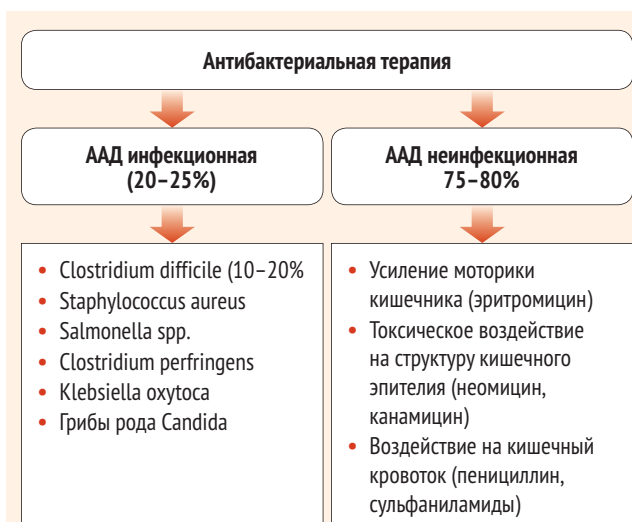
1. Собственные побочные эффекты АБ (например, усиление перистальтики кишечника при приеме амоксициллина с клавулановой кислотой, макролидов, которые обладают мотилиноподобным действием на рецепторы кишечника) [15].
2. Осмотическая диарея в результате нарушения метаболизма желчных кислот и углеводов в кишечнике (например, при приеме фосфомицина трометамола) [16].
3. Избыточный рост бактерий в результате подавления облигатной интестинальной микрофлоры кишечника [17].

ААД, развившаяся в первые дни приема антибиотика, с большей вероятностью связана с непосредственным действием антибиотика на микрофлору кишечника с нарушением синтеза короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), уменьшением абсорбции жидкости в просвете кишки и усилением ее моторики. Чем позднее возникают клинические проявления ААД у пациента, тем больше вероятность влияния инфекционного фактора на ее развитие.

За десять лет частота использования антибиотиков во всем мире выросла на 36%. В связи с антибиотикорезистентностью все чаще используются антибиотики резерва. Например, использование карбопенемов выросло на 45%, полимиксинов на 13%

Развитие ААД может быть этиологически связано с условно-патогенными микроорганизмами: *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella oxytoca*, грибы рода *Candida* и др. В работе Boyce J.M. с соавт. (2005) отмечено, что *S. aureus*, в частности метициллин-резистентные штаммы, провоцируют развитие нозокомиальной ААД, так как способны продуцировать энтеротоксин [18]. Роль *Candida spp.* в развитии ААД обсуждается в течении многих лет. По данным Шевякова М.А. (2004), нередко в результате антибиотикотерапии возникает нарушение микробиоты кишки с избыточным ростом *Candida spp.* Он отмечает достоверное увеличение количества *Candida spp.* в стуле больных с ААД по сравнению со здоровыми людьми, особенно у иммунокомпрометированных пациентов [19]. По другим данным отмечается, что частота выделения грибов рода *Candida spp.* в кале у пациентов с ААД и у пациентов с диарей другого генеза, не принимавших антибактериальные препараты, сопоставимы [20]. До настоящего момента гипотетически обсуждается возможность влияния на стенку кишки ток-

Рисунок 5. Основные этиологические факторы развития ААД



синов и токсиноподобных веществ (аспартил протеиназа – Saps и фосфолипазы) *Candida spp.* В проведенных исследованиях не получено доказательств влияния *Candida spp.* и фосфолипазы на развитие ААД у иммуностабильных пациентов.

Joaning M., Gorkiewicz G. et al. в 2010 г. провели экспериментальное исследование токсичности *Kl. oxytoca* в различных клеточных линиях (Her2, Vero, CHO K1), выделенных от больных ААД в значительном количестве ($>10^6$ КОЕ/мл). В ходе исследования было установлено, что в пределах вида *Kl. oxytoca* существуют два подвида: *токсин-продуцирующий 04/10* и *токсин-непродуцирующий ATCC 13182*. Оба вида могут вызывать ААД. Токсин-продуцирующие штаммы *Kl. oxytoca* рассматриваются как оппортунистический патоген, так как выделяются и у здоровых людей. В результате угнетения собственной микрофлоры антибактериальными препаратами начинается активный рост *Kl. oxytoca* с развитием ААД. Кроме того, авторы исследования установили интересный факт: через 42 ч после начала роста бактерий продукция токсина резко падает, но это количество *Kl. oxytoca* не снижается, и клинический эффект остается выраженным [21]. Доказано, что токсин-продуцирующие виды *Kl. oxytoca* чаще ассоциированы у пациентов с антибиотик-ассоциированным гемоколитом, но не антибиотик-ассоциированной диареей без крови в стуле [22].

На сегодняшний день наиболее важным этиологическим фактором в развитии ААД считается *Clostridium difficile* (*C. difficile*). Она ответственна за развитие 10–30% всех случаев ААД, и этот процент возрастает при развитии антибиотик-ассоциированных колитов (ААК) до 50–70% и 100% случаев псевдомембранозных колитов (ПМК) [23].

Нарушение равновесия симбиотной микрофлоры на фоне антибиотикотерапии влияет на развитие не только острых аллергических реакций и антибиотикорезистентности, но и сахарного диабета II типа, метаболического синдрома, атопического дерматита, бронхиальной астмы, синдрома раздраженной кишки, онкозаболеваний и даже инфаркта миокарда

К факторам риска развития ПМК, обусловленного наличием *C. difficile*, относятся [11, 24, 25]:

- использование антибиотика с длительным нахождением в просвете кишки (чаще препараты, выводящиеся с желчью, например, цефтриаксон). Имеют значение длительность антибактериальной терапии, повторные курсы, комбинированная терапия разными группами антибиотиков;
- возраст больных (у больных до 5 лет и старше 60 лет частота обнаружения *C. difficile* увеличивается);
- длительная госпитализация больного (прямо пропорциональна частоте колонизации *C. difficile*), пребывание в одной палате с больным, имеющим манифестную форму или являющимся носителем инфекции;

- наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (патология ЖКТ, иммунодефицитные состояния, почечная недостаточность, онкология);
- проводимые медицинские манипуляции (операции, инвазивные процедуры).

Непосредственное влияние антибиотков на состав и метаболическую активность микробиоты снижает колонизационную резистентность кишки и формирует появление резистентных штаммов симбиотных микроорганизмов

C. difficile является грамположительным спорообразующим анаэробом с высокой устойчивостью к воздействию алкогольсодержащих антисептиков [26]. Данный патоген существует в 2 формах – вегетативной и в форме спор, которые чрезвычайно устойчивы к различным внешним агрессивным воздействиям и могут оставаться жизнеспособными в течение многих лет в окружающей среде [27]. Особенностью вегетативных форм является способность продуцировать экзотоксины, среди которых идентифицированы три [28]. На сегодняшний день доказано, что энтеротоксин (токсин А) повышает секрецию жидкости в просвет кишечника, способствуя развитию диареи. Цитотоксин (токсин В) ингибирует процессы синтеза белка в энтероцитах и колоноцитах, оказывает выраженное цитопатогенное действие, нарушая функции клеточных мембран и приводя к потере калия и развитию выраженных электролитных нарушений. Токсин В действует только в присутствии токсина А, повреждая мембраны в тысячу раз сильнее (рис. 6).

Рисунок 6. Особенности строения токсинов *Clostridium difficile*

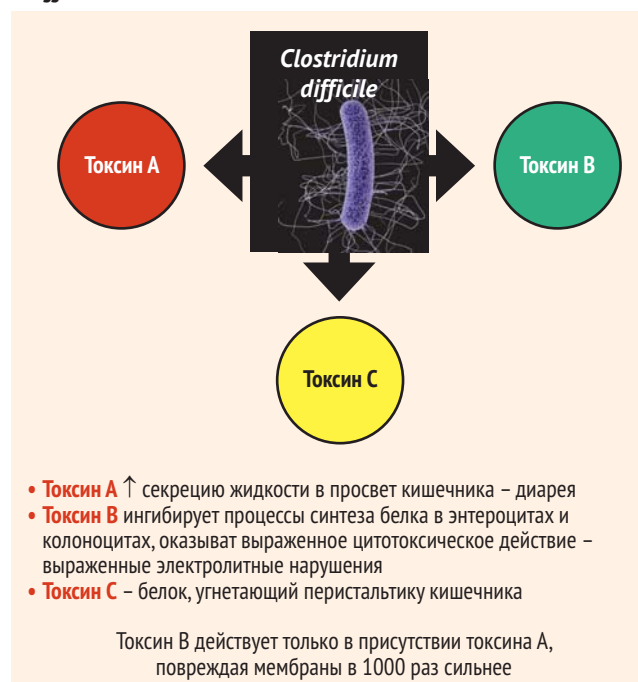


Таблица 1. Критерии тяжести состояния ААД (ААК)

Легкое течение	Среднетяжелое течение (умеренная активность процесса)	Тяжелое течение	Осложненное течение:	Рецидив болезни
Диарея (неоформленный стул 3 или более раз в сутки) в сочетании с болью в животе	Диарея (неоформленный стул три или более раз в сутки) в сочетании с болью в животе, лихорадкой до субфебрильных цифр, умеренная интоксикация	Водянистая диарея с кровью ↓ уровня альбумина <30г/л в сочетании с одним из следующих симптомов: – лейкоцитоз >15 × 10 ⁹ /л – выраженная болезненность при пальпации живота, метеоризм	Водянистая диарея с кровью + один из нижеперечисленных симптомов: – 1. гипотензия 2. лихорадка выше 38,5 °C 3. илеус 4. изменение сознания 5. лейкоциты >25 × 10 ⁹ /л или <2 × 10 ⁹ /л 6. полиорганная недостаточность (необходимость искусственной вентиляции легких, почечная, печеночная недостаточность и др.)	Повторное развитие менее чем через 8 недель после окончания терапии

Токсин С является сложной белковой структурой и угнетает перистальтику кишечника, однако на данный момент его свойства изучены недостаточно.

Существуют два пути реализации энтеротоксичности *C. difficile*: непосредственное действие токсинов на энтероциты и нервный аппарат кишечной стенки и опосредованный за счет активации макрофагов, тучных клеток и увеличения продукции провоспалительных цитокинов.

В стационарах частота развития ААД достигает 20–25%, но в последние годы свободный отпуск лекарственных средств, в том числе и антибиотиков, приводит к увеличению числа ААД у амбулаторных пациентов

Инфицирование *C. difficile* осуществляется фекально-оральным путем, резервуаром могут быть бактерионосители, пациенты и медработники, а также загрязненные поверхности в стационарах и амбулаториях [29, 30]. С учетом различных факторов контактно-бытовой путь передачи *C. difficile* создает очень серьезный риск развития внутрибольничной инфекции, особенно у пациентов, получающих массивную антибактериальную терапию. Кроме этого, дети раннего возраста, ослабленные, а также пациенты, длительно находящиеся в стационаре, являются контингентами высокого риска по развитию тяжелых форм нозокомиальной *C. difficile*-инфекции [31, 32]. В исследованиях, проведенных в Европе и Америке, отмечается, что токсигенные штаммы *C. difficile* связаны с госпитальными вспышками и являются причиной генерализации инфекции, продуцируя значительно больше токсинов [33, 34]. На фоне общего роста клостридиозной инфекции в Европе участились случаи фульминантной и упорно рецидивирующей формы заболевания [35]. Данные тенденции отмечены в Финляндии, Испании, Дании и Германии, США, Канаде [36–41]. Штамм *C. difficile* с очень высокой сте-

пенью вирулентности назван NAP1 (North American pulsed-field gel electrophoresis type 1), характеризуется увеличенной выработкой токсинов А, В и бинарного токсина. Отмечено, что во всех возрастных группах инфицирование штаммом BI/NAP1/027 приводит к более тяжелому течению заболевания до летальных случаев [42, 43].

Оценить тяжесть клинических проявлений заболевания можно по критериям, предложенным российской гастроэнтерологической ассоциацией, которые основаны на опыте и рекомендациях ведущих экспертов Европы, США и России (табл. 1) [27, 44, 45].

Диагностика заболеваний, ассоциированных с *C. difficile*, основывается на характерных жалобах, анамнезе и лабораторной диагностике. Если клинические симптомы и анамнез достаточно рутинные методы и помогают практическому врачу только заподозрить заболевание, то лабораторные методы позволяют выявить токсины *C. difficile* или токсигенные штаммы в фекалиях пациента.

Выявление токсинов *C. difficile* необходимо проводить у всех пациентов с хронической диареей (сила рекомендаций А) [44, 45].

На данный момент существует довольно широкий спектр различных лабораторных методов диагностики клостридиозной инфекции, каждый из которых имеет свои особенности и преимущества.

1. Иммуноферментный анализ кала для определения токсинов А/В *C. difficile*. Чувствительность 75–95%, специфичность 83–98% [46]. ИФА тест-системы различаются по чувствительности и специфичности, но обладают высокой сходимостью результатов [47]. Достаточно низкая себестоимость диагностических наборов, стандартизованность и воспроизводимость позволяют использовать этот метод как скрининг.
2. Выявление глутаматдегидрогеназы (GDH) *C. difficile* в кале. GDH – фермент, который превращает глутамат в α-кетоглутарат. Имеет чувствительность – 86,7% и относительную специфичность – 91,7%. Однако так

как фермент глутаматдегидрогеназа присутствует у всех штаммов *C. difficile* вне зависимости от выработки токсинов, этот метод трудно использовать с диагностически-лечебной целью. Но учитывая низкую себестоимость возможно использовать его как скрининг при диагностике инфекции *C. difficile*.

3. Тест амплификации нуклеиновых кислот (полимеразная цепная реакция – ПЦР) для токсигенного штамма *C. difficile*. Используются несколько различных модификаций ПЦР (например, тест-система Becton Dickinson (BD) MaxCdiff) для выявления токсигенного штамма *C. Difficile*. Чувствительность – 95,5% и специфичность – 99,0%. Однако не все лаборатории обладают возможностью использовать данный метод. При использовании метода BD Max Cdiff, корреляция между положительным результатом и выявлением токсигенного штамма *C. difficile* составляет 98,5% [48].
4. «Золотым стандартом» лабораторной диагностики *C. difficile* инфекции – выделение токсигенной культуры с определением ее цитотоксичности. Чувствительность и специфичность этой методики >97%. С помощью культурального метода возможно идентифицировать возбудителя и определить его токсигенность. Одним из преимуществ является возможность определения чувствительности к антибактериальным препаратам. Недостатком метода является его высокая себестоимость (анаэробное оборудование) и трудоемкость, так же длительность ожидания результатов (от 2 до 7 дней). Культуральный метод используют для диагностики *C. difficile* и для эпидемиологического надзора.

Согласно рекомендациям ESPGHAN и ESPID по применению противодиарейных препаратов, обновленным в 2014 г., диоктаэдрический смектит (Смекта®) в сочетании с пробиотиками *Lactobacillus GG* эффективен в терапии острой диареи у детей раннего возраста

На данный момент в России зарегистрировано четыре коммерческих ИФА тест-системы и одна ИХА тест-система для идентификации токсинов А и В в фекалиях (данные Государственного реестра медицинских изделий и организаций осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий (www.roszdravnadzor.ru/services/misearch)). Любую из них возможно использовать для скрининга. Многими авторами рекомендуется не проводить дальнейшего обследования при отрицательном результате [49]. Индикация токсигенных штаммов *C. difficile* продуцирующих бинарный токсин проводится с использованием ПЦР тест-системы для анализатора GeneXpert DX. Заключительный этап микробиологической диагностики CDI – выделение токсигенной культуры и определение ее чувствительности к антибактериальным препаратам.

В зарубежных и российских клинических рекомендациях предлагается использовать алгоритм двух- или

смекта®
смектит диоктаэдрический

**экспресс
ФОРМА***

**Удобная!
Новая!
Готовая!**

НАДЕЖНАЯ ПОМОЩЬ
ПРИ ДИАРЕЕ, ИЗЖОГЕ, ВЗДУТИИ,
ГДЕ БЫ ВЫ НИ НАХОДИЛИСЬ**

Если Вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобе на препарат направляйте, пожалуйста, свои претензии лечащему врачу, в регуляторные органы или в Московское представительство компании «Ипсен Фарма»: 109147, г. Москва, ул. Таганская 17-23, тел: +7 (8) 495 258-54-00, факс: +7 (8) 495 258-54-01, pharmacovigilance.russia@ipsen.com. В нерабочие часы круглосуточные телефоны: 8 (916) 999-30-28 (для приема сообщений о нежелательных явлениях и претензиях на качество препарата компании Ипсен); 8 (800) 700-40-25, medical.information.russia.cis@ipsen.com (служба медицинской информации по препаратам компании).

* Готовая к употреблению, не требует разведения в воде, форма в виде суспензии.
Рег. Уд. № ЛП-003401-311215 RUS.SME.06092017
** Препарат Смекта® подходит для домашней аптечки для взрослых и детей

IPSEN
Innovation for patient care

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

Таблица 2. Терапия клостридиозной инфекции в зависимости от тяжести заболевания [27, 45]

	Метронидазол	Ванкомицин	Дополнительная терапия
Легкая степень			<i>Saccharomyces boulardii</i> 250 мг × 2 р/сут 10 дней Смектит диэктоэдрический
Среднетяжелая степень	Взрослым 500 мг × 3 р/сут 10 дней Детям: 30 мг/кг в сутки 3–4 р/сут 10 дней	Взрослым при отсутствии положительной динамики от метронидазола к 5–7 дню – ванкомицин 125 мг × 4 р/сут перорально. Детям: 40 мг/кг в сутки (но не более 2 г в сутки) 3–4 р/сут перорально	<i>Saccharomyces boulardii</i> 250 мг × 2 р/сут 10 дней Смектит диэктоэдрический
Тяжелая степень	Оба препарата назначаются совместно		<i>Saccharomyces boulardii</i> 250 мг × 2 р/сут 10 дней Смектит диэктоэдрический
Непрерывно-рецидивирующее течение	Для взрослых дополнительная терапия: фидаксомин, трансплантация фекальной микрофлоры		
Осложненное течение заболевания	Метронидазол 500 мг каждые 8 ч в сочетании с ванкомицином 500 мг 4 раза в сутки + ванкомицин per rectum 500 мг 4 р/сут на протяжении 10 дней Дозы препаратов для детей см. выше		

трехэтапной диагностики. В России предложен трехэтапный алгоритм, который включает исследование образца просветленных фекалий методом ИФА, далее определение токсинов А и В методом ИФА и третьим этапом использовать культуральный метод с определением чувствительности к антибиотикам [50]. Использование данных методик диагностики имеет чувствительность 98,7%, специфичность 99,2%, при этом указывается, что диагностическая точность 99%, положительное и отрицательное прогностическое значение 98,7–99,2% [50].

Оказать влияние на развитие ААД может прием абсолютно любого антибактериального препарата, с еще большей вероятностью при его высокой активности в отношении анаэробов. Наибольший риск развития ААД при использовании клиндамицина, линкомицина, аминопенициллинов, цефалоспоринов II и III поколения

Существуют методические рекомендации по этиотропной и дополнительной терапии клостридиозной инфекции и заболеваний, ассоциированных с ней. «Золотым стандартом» этиотропного лечения во всем мире являются два препарата: метронидазол и ванкомицин. Однако носительство и легкие формы заболевания позволяют на первом этапе обойтись без антибактериальной терапии. Совместная рабочая группа ESPGHAN и ESPID (2008) 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®) с высоким уровнем доказательности (II, В) в комплексе с оральной регидратацией [51]. Дозы препаратов для этиотропной терапии зависят от тяжести инфекционного процесса (табл. 2).

По показаниям необходимо проведение регидратации, что особенно важно для детей раннего возраста. Препарат для регидратации в детском возрасте целесообразно выбирать с осмолярностью ниже 240 мОсм/л [51]. Согласно рекомендациям ESPGHAN и ESPID по применению противодиарейных препаратов, обновленным в 2014 г., диоктаэдрический смектит (Смекта®) в сочетании с пробиотиками *Lactobacillus GG* эффективен в терапии острой диареи у детей раннего возраста.

В США полное соблюдение рекомендаций в ведении данной группы пациентов наблюдается только в 43,4%, при этом в 65,9% это касалось легкой и среднетяжелой степени заболевания, для тяжелой только в 25,3% [38].

С профилактической целью инфицирования *C. difficile* необходимо строго соблюдать правила личной гигиены и неукоснительное выполнение всех методических рекомендаций по соблюдению санитарно-противоэпидемического режима лечебных учреждений. Нельзя также недооценивать и такой фактор профилактики *C. difficile*-инфекции, как уменьшение частоты бесконтрольного и необоснованного использования АБ. Дополнением к перечисленным видам профилактики и лечения *C. difficile*-инфекции являются различные методы восстановления микробиоты кишечника: прием препарата Смекта® и пробиотиков.

ЛИТЕРАТУРА

- Gill SR, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*, 2006, 312: 1355–1359.
- Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*, 2011, 474: 327–336.
- Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь 2016 г. (по данным формы №1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»).
- 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.
- Turnbaugh PJ, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 2006, 444: 1027–1031.
- McArdle MA, Finucane OM, Connaughton RM, et al. Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies. *Frontiers in Endocrinology*, 2013, 4(52).
- Lee J. Adipose tissue macrophages in the development of obesity-induced inflammation, insulin resistance and type 2 Diabetes. *Archives of Pharmacol Research*, 2013, 36: 208–222.
- Marrs T, Flohr C. How do Microbiota Influence the Development and Natural History of Eczema and Food Allergy? The Pediatric Infectious Disease Journal, 2016 November, 35(11): 1258–1261.
- ВОЗ: Лечение диареи, 2006.
- Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med*, 2002, 346: 334–339.
- Barakat Maha, El-Kady Zeinab, Mostafa Mohamed, Naglaa Ibrahim and Hamdy Ghazaly. Antibiotic-associated Bloody Diarrhea in Infants: Clinical, Endoscopic and Histopathologic Profiles. *JPGN*, Jan 2011, 52(1).
- LaRosa M, Bottaro G, Gulino N, et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with Lactobacillus sporogens and fructo-oligosaccharides in children: a multi-centric double-blind vs. placebo study. *Minerva Pediatr*, 2003, 55: 447–52.
- Turck D, Bernet JP, Marx J, et al. Incidence and risk factors for oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003, 37: 22–6.
- McFarland LV. Diarrhea acquired in the hospital. *Gastroenterol Clin North Am*, 1993, 22: 563–577.
- Hogenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, Reisinger EC. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*, 1998, 27: 702–710.
- Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Антибиотико-ассоциированные диареи: лечение и профилактика. *Consilium medicum. Педиатрия*, 2009, 2: 7–10.
- Hempel S, Newberry SJ, Maher AR et al. Probiotics for the Prevention and Treatment of Antibiotic-Associated Diarrhea. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 2012 May 9, 307(18).
- Boyce JM, Havill NL. Nosocomial antibiotic-associated diarrhea associated with enterotoxin-producing strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Gastroenterol*, 2005 Aug, 100(8): 1828–34.
- Шевяков М.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики. *Антибиотики и химиотерапия*, 2004, 49(10): 26–29.
- Krause R, Reisinger EC. Candida and antibiotic-associated diarrhea. *Clin Microbiol Infect*, 2005, 11: 1–2.
- Hogenauer C, Langner C, Beubler E et al. Klebsiella oxytoca as a causative organism of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *N Engl J Med*, 2006, 355: 2418–26.
- Zollner-Schwetz I et al. Role of Klebsiella oxytoca in Antibiotic-Associated Diarrhea. *Clinical Infectious Diseases Journal*, 2008, 47: e74–8.
- Малов В.А. Инфекция Clostridium Difficile: современное состояние проблемы. Фарматека, 2010, 4.
- Hickson M, D'Souza A, Muthu N et al. Use of probiotic Lactobacillus preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ*, 2007, 335: 80.
- Ayyagari A, Agarwal J, Garg A. Antibiotic associated diarrhoea: Infectious causes. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 2003, 21(1): 6–11.
- Hedge DD, Strain JD, Heins JR, Farver DK. New advances in the treatment of Clostridium difficile infection (CDI). *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2008, 4(5).
- Ивашкин В.Т., Юшук Н.Д., Маев И.В., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Тертышный А.С., Трухманов А.С., Шентулин А.А., Баранская Е.К., Ляшенко О.С., Ивашкин К.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению Clostridium difficile-ассоциированной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2016, 26(5): 56–65.
- Marra AR, Edmond MB, Wenzel RP, Bearman GM. Hospital-acquired Clostridium difficile-associated disease in the intensive care unit setting: epidemiology, clinical course and outcome. *BMC Infect Dis*, 2007, 7(42).
- 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*, 2013 Dec, 22(4): 397–403.
- Harris AD, Pineles L, Belton B, et al. Universal Glove and Gown Use and Acquisition of Antibiotic-Resistant Bacteria in the ICU: A Randomized Trial. *JAMA*, 2013, 310(15): 1571–1580.
- Захарова И.Н., Мазанкова Л.Н. и соавт. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: проблема и решение. М., 2011. 48 с.
- Curtin BF, Zarbalian Y, Flasar MH, von Rosenvinge E. Clostridium difficile -associated disease: Adherence with current guidelines at a tertiary medical center. *World J Gastroenterol*, 2013 Dec 14, 19(46): 8647–8651.
- 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.
- Nylund CM, Goudie A, Garza JM, Fairbrother G, Cohen M.B. 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.
- 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*, 2013 December, 22(4): 397–403.
- Minino A, Xu J and Kochanek K. Deaths: preliminary data for 2008. National Vital Statistics Report 59. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2010. Available at: http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr59/nvsr59_02.pdf
- Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, Monnet DL, van Dissel JT, Kuijper EJ, ECDC Study Group. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet*, 2011, 377: 63–73.
- Curtin BF, Zarbalian Y, Flasar MH, von Rosenvinge E. Clostridium difficile -associated disease: Adherence with current guidelines at a tertiary medical center. *World J Gastroenterol*, 2013 December 14, 19(46): 8647–8651.
- Zilberberg MD, Tillotson GS, McDonald LC. Clostridium difficile Infections among Hospitalized Children, United States, 1997–2006. *Emerg Infect Dis*, 2010 April, 16(4): 604–609.
- 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. 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.
- 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.
- Kocielek LK, Gerding DN. Clinical utility of laboratory detection of Clostridium difficile strain BI/NAP1/027. *J Clin Microbiol*, 2016, 54(1): 19–24.
- Vardakas KZ, Konstantelias AA, Loizidis G, Rafailidis PI, Falagas ME. Risk factors for development of Clostridium difficile infection due to BI/NAP1/027 strain: a meta-analysis. *Int J Infect Dis*, 2012, 16(11): 768–73.
- Sartelli M, Malangoni MA, Abu-Zidan FM, Griffiths EA, di Bella S, et al. WSES guidelines for management of Clostridium difficile infection in surgical patients. *World J Emerg Surg*, 2015, 10: 38.
- Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(4): 478–98.
- Crobach MJT, Planche T, Eckert C, Barbut F, et al. European society of clinical microbiology and infectious diseases: Update of the diagnostic guidance document for Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22: 63–81.
- Peterson LR, Kelly JP, Nordbrock HA. Role of culture and toxin detection in laboratory testing for diagnosis of Clostridium difficile – associated diarrhea. *Eur J Clin Microbiol Infect*. Dis., 1996, 15: 330–6.
- Kachrimanidou M, Malisiovas N. Clostridium difficile Infection: A comprehensive review. *Crit. Rev. Microbiol.*, 2011, 37(3): 178–187.
- Qin J et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature. Nature Publishing Group*, 2012, 490(7418): 55–60.
- Алешкин В.А., Селькова Е.П., Миронов А.Ю., Гренкова Т.А., Шелыгин Ю.А. Лабораторная диагностика Clostridium difficile-ассоциированных диарей. Федеральные клинические рекомендации. 2017, с. 24.
- 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, 46(5): 619–621.

ДИСКУССИИ В МЕДИЦИНЕ:

АЛЛЕРГИЯ ИЛИ ПИЩЕВАЯ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ?

Резюме. Практикующие врачи и пациенты часто смешивают понятия гиперчувствительности, аллергии и непереносимости. Разногласия в терминологии часто приводят к ошибочным заключениям. В данной статье предложен вариант классификации терминов, описывающих очень схожие клинические симптомы, но имеющие разную патофизиологическую основу.

Цель: разъяснить отличия обсуждаемых терминов для практикующих врачей с позиции детского гастроэнтеролога. **Результаты:** многие дети попадают на прием к врачу с различными «симптомами, возникающими при употреблении определенной пищи». Мы предлагаем использовать именно эту формулировку – «симптом, возникающий при употреблении пищи» при невозможности установить конкретные патогенетические механизмы, лежащие в основе клинических проявлений. Под термином «непереносимость» мы предлагаем понимать клинические проявления, возникающие у пациентов на фоне мальабсорбции углеводов. Аллергия подразумевает участие в патологическом процессе IgE- и не IgE-опосредованных реакций, следствием которых являются такие клинические проявления, как атопический дерматит или, например, аллергический колит с появлением крови в стуле. К сожалению, у врачей первичного звена отсутствуют возможности для диагностики не IgE-опосредованной аллергии. Положительная провокационная проба доказывает наличие симптома, индуцированного продуктом питания, но не доказывает вовлечение в патологический процесс иммунной системы. Термин «гиперчувствительность» предполагает участие иммунологических механизмов и не должен использоваться в данном случае. Патофизиологический механизм многих симптомов, возникающих при употреблении пищи, остается неясным. Один и тот же симптом может быть вызван аллергией или являться проявлением функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, как, например, младенческие кишечные колики, гастроэзофагеальный рефлюкс и запор, возникающие на фоне вскармливания младенца продуктами на основе коровьего молока. На практике термин «функциональный» используется в том случае, если патофизиологический механизм, вызывающий симптом, не поддается объяснению. Отдаленный исход аллергии существенно отличается от исхода функциональных расстройств, поэтому корректная дифференциальная диагностика данных состояний имеет существенное значение.

Вывод: Формулировку «симптом, возникающий при употреблении пищи» следует использовать в том случае, если его патофизиологический механизм неясен. Под пищевой непереносимостью следует понимать симптомы, обусловленные мальабсорбцией углеводов. Термин «аллергия» следует использовать в тех случаях, когда в патологический процесс вовлечена иммунная система.

Ключевые слова: пищевая аллергия, младенческие кишечные колики, гидролизаты.

I. VANDENPLAS, Prof., UZ Brussels, Brussels Free University, Belgium
DISCUSSIONS IN MEDICINE: ALLERGY OR FOOD INTOLERANCE

Clinicians and patients often confuse hypersensitivity, allergies and intolerances. Differences in terminology often lead to erroneous conclusions. This article proposes the terminology to split up symptoms that are very close to each other clinically, however are totally different in pathways.

Objective: to describe differences between the discussed terms for practitioners from the position of a pediatric gastroenterologist.

Results: many patients present with symptoms «related to food ingestion». We propose to use exactly that wording if it is impossible to establish specific pathogenic mechanisms underlying the clinical manifestations. We propose to understand the term *intolerance* as the clinical manifestations that occur in patients on the background of malabsorption of carbohydrates. *Allergy* refers to the involvement in the pathological process of IgE - and not IgE-mediated reactions resulting in clinical manifestations such as atopic dermatitis or allergic colitis with the appearance of blood in the stool. Unfortunately, primary care physicians don't have possibilities to diagnose non-IgE-mediated allergies. A positive provocative test proves the presence of symptoms induced by food, but does not prove involvement in the pathological process of the immune system. The term «hypersensitivity» involves immunological mechanisms and should not be used in this case. The pathophysiological mechanism of many symptoms that occur when eating remains unclear. The same symptom can be caused by allergies or it can be a manifestation of functional disorders of the gastrointestinal tract, such as infant intestinal colic, gastroesophageal reflux and constipation that occurs on the background of infant feeding products based on cow's milk. In practice, the term *functional* is used in that case, if the pathophysiological mechanism inducing the symptom can be explained. The distant outcome of allergies is significantly different from the outcome of functional disorders, therefore, correct differential diagnosis of these states is essential.

Conclusion: the phrase «a symptom that occurs when eating food,» should be used if its pathophysiological mechanism is not clear. *Food intolerance* should identify symptoms due to malabsorption of carbohydrates. The term *allergy* should be used in those cases when the pathological process is involved the immune system.

Keywords: food Allergy, infant intestinal colic, hydrolysates.

ВВЕДЕНИЕ

Термин «непереносимость» имеет различные значения и толкования. Понятие непереносимости, как и гиперчувствительности, применимо к любым реакциям на продукты питания. В то же время при аллергии обязательным является вовлечение в патологический процесс иммунной системы, при этом термин «атопия» определяет участие IgE-опосредованных реакций в патогенезе заболевания. Термин «непереносимость» используется также в случаях, когда симптомы возникают вследствие мальабсорбции углеводов на фоне дефицита ферментов (лактазы, мальтазы, сахаразы). Применимо к глютену, термин «непереносимость» часто используется как синоним «целиакии». Под непереносимостью подразумевают также различные клинические реакции на продукты питания, возникающие в отсутствие ферментативной недостаточности или специфических диагностических антител в сыворотке, которые выявляются, в частности, при целиакии и IgE-опосредованной аллергии. В клинической практике, действительно, встречаются больные, у которых развиваются симптомы при употреблении определенных продуктов питания, при этом все результаты лабораторных исследований остаются в пределах нормы (табл.). Ряд пациентов демонстрируют положительные реакции при проведении двойных слепых провокационных тестов, однако патогенетические механизмы, лежащие в основе развития симптомов, по большей части остаются неизвестными.

СИМПТОМЫ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ УПОТРЕБЛЕНИИ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

В качестве примера предлагаем рассмотреть реакцию на употребление коровьего молока. Аллергия на белок коровьего молока (АБКМ) представляет собой клиническую реакцию, в основе которой лежит патологический иммунный ответ на один или несколько белков молока [1]. АБКМ является самой распространенной формой пищевой аллергии у грудных детей, встречающейся с частотой около 0,5% у младенцев, находящихся на исключительно грудном вскармливании, и у 2–5% детей, вскармливаемых смесями на основе коровьего молока [2]. Указанная частота обусловлена в основном критериями отбора пациентов и различиями в диагностике состояния. Результаты недавно опубликованного метаанализа свидетельствуют о том, что частота субъективно диагностируемой АБКМ достигает 6% (5,7–6,4), в то время как доля случаев аллергии, подтвержденных результатами провокационных тестов, составляет лишь 0,6% (0,5–0,8) [3]. Более ранние исследования указывали на заболеваемость АБКМ на первом году жизни в пределах 2–3%.

В Нидерландах около 7% детей посещают врача по причине симптомов, которые, предположительно, являются следствием употребления молочных продуктов [4]. Родителям, как и врачам, необходимо внимательнее относиться кстораживающим симптомам, поскольку матери часто ошибочно трактуют неспецифические сим-

птомы гастроинтестинальной формы пищевой аллергии как поведенческие особенности ребенка [5].

По мнению исследователей, гастроинтестинальные проявления, ассоциированные с приемом продуктов на основе коровьего молока, встречаются у 10–15% младенцев на искусственном вскармливании [6]. Частота функциональных нарушений ЖКТ у детей первого года жизни достигает 50%, при распространенности отдельных состояний в пределах 20–25% [6]. Функциональные расстройства ЖКТ у младенцев включают различные комбинации периодически повторяющихся или хронических симптомов, возникающих в отсутствии органических причин или биохимических нарушений.

Золотым стандартом диагностики пищевой аллергии, в том числе АБКМ, является принцип «элиминационная диета – пищевая провокация»: симптомы исчезают, если причинный аллерген исключается из рациона, и возвращаются, если продукт питания повторно вводят ребенку [2]. Провокационную пробу предпочтительно выполнять двойным слепым методом: ни пациент, ни родители, ни врач, оценивающий результат, не должны знать, получает ли ребенок продукт на основе коровьего молока или плацебо. Однако стоит отметить, что положительный результат провокационной пробы не говорит о вовлечении в патогенез иммунного механизма, а лишь указывает на то, что симптом индуцируется употреблением конкретного продукта.

Симптомы, возникающие достаточно быстро после приема молочных продуктов, часто сопровождаются повышением сывороточного уровня специфических IgE и/или положительными результатами кожных тестов. Если эти симптомы исчезают при назначении элиминационной диеты и возвращаются при повторном введении коровьего молока в рацион, диагноз «IgE-опосредованной АБКМ» может быть установлен. Стоит отметить, что возможно ложное повышение уровня специфических IgE, однако это встречается довольно редко. Типичные IgE-опосредованные симптомы включают крапивницу, ангионевротический отек, рвоту, диарею и анафилактический шок. Дерматиты и риниты могут иметь как IgE-опосредованный, так и не IgE-опосредованный механизм развития. Рвота, запоры, гемосидероз, мальабсорбция, атрофия ворсинок слизистой кишечника, эозинофильный проктоколит, энтероколит и эозинофильный эзофагит имеют не IgE-опосредованный механизм развития. Кроме того, АБКМ может иметь респираторные проявления, как,

Таблица. Предлагаемая терминология

- Гиперчувствительность – реакция на принятую пищу, независимо от механизма, вызвавшего симптомы
- Пищевая аллергия – реакция на пищу, в основе которой лежат иммунные IgE-опосредованные или не IgE-опосредованные реакции
- Непереносимость – реакция на пищу, вызванная дефицитом ферментов – дисахаридаз
- «Симптом, возникающий при употреблении пищи» – любой симптом, который вызван продуктом питания, в отношении которого причинный механизм не установлен.

например, хронический ринит или астма. У некоторых пациентов единственными проявлениями АБКМ могут быть раздражительность, головокружение или колики.

Не IgE-опосредованные аллергические реакции являются единственным объяснением эффективности элиминационной диеты у младенцев с атопическим дерматитом, нормальным уровнем специфических IgE и отрицательными результатами кожных проб. Такие проявления, как атопический дерматит, респираторные симптомы, затяжной кашель и обструктивный синдром, гемоколит и т.д., могут расцениваться как следствие не IgE-опосредованных аллергических реакций только в том случае, если они исчезают на фоне элиминационной диеты и появляются при повторном введении продукта в рацион. Иногда у пациента могут присутствовать косвенные признаки аллергического заболевания, такие как эозинофилия, эозинофильная инфильтрация, выявляемая при морфологическом исследовании биоптатов слизистой толстой кишки, или положительные результаты кожных тестов. Для подтверждения вовлечения в патологический процесс иммунной системы существуют и более сложные тесты, которые обычно не применяются в рутинной практике врачей первичного звена.

Объяснить причину возникновения таких гастроинтестинальных проявлений, как срыгивания, рвота, гастроэзофагальный рефлюкс (ГЭР), запоры, диарея и младенческие колики, часто также бывает довольно затруднительно. Каждое из этих состояний может иметь различную этиологию, при этом в каждом случае необходимо помнить о вероятности не IgE-опосредованной АБКМ.

Глубокие гидролизаты могут быть эффективными при срыгиваниях и ГЭР вследствие их быстрой эвакуации из желудка [7]. Было доказано, что на фоне вскармливания продуктами на основе полностью гидролизованного белка у младенцев уменьшается плотность стула и повышается его частота. По данным рандомизированных контролируемых исследований, частичные и полные гидролизаты уменьшают регургитацию, устраняют запор и колики. Соевое и даже рисовое молоко могут быть эффективными в лечении запоров, обусловленных непереносимостью коровьего молока [8]. Смеси на основе глубокого гидролиза белка могут быть рекомендованы в качестве диетотерапии младенческих колик, ассоциируемых с АБКМ. [7]. При этом стоит отметить, что в составе многих гидролизатов лактоза либо отсутствует, либо ее уровень значительно снижен, что также может играть роль в устранении дискомфорта и снижении проявлений беспокойства ребенка.

В отношении коровьего молока термин «непереносимость» следует применять к проявлениям мальабсорбции лактозы. Первичная непереносимость лактозы является очень редкой патологией у детей первого года жизни. Всякий раз, когда речь идет о непереносимости лактозы в раннем возрасте, подразумевается вторичная лактазная недостаточность, сопутствующая таким заболеваниям, как целиакия или инфекционные гастроэнтериты, однако она также может быть следствием аллергии к белкам коровьего молока. Термин «гиперчувствительность к коровье-

му молоку» (или иному продукту питания) часто используется при выявлении повышенных уровней IgG4. Является ли это клинически значимым или нет, остается спорным. Гиперчувствительность отличается от аллергии тем, что значение иммунопатологических механизмов при данном состоянии остается недоказанным.

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

Безусловно, необходимо четко разграничивать гастроинтестинальные симптомы аллергии на белок коровьего молока и функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, поскольку последствия неадекватной коррекции АБКМ существенно отличаются от исхода функциональных нарушений ЖКТ. Аллергия к белкам коровьего молока, дебютирующая в раннем возрасте, приводит к двукратному повышению риска развития астмы и аллергического ринита у детей в последующем [2, 6]. При подтверждении диагноза АБКМ посредством проведения провокационных тестов строгая элиминационная диета должна назначаться на период от 6 до 9 месяцев или до достижения возраста одного года [2], при этом чем выше уровень IgE, тем дольше требуется исключать молочные продукты из рациона. Несмотря на то, что к трем годам жизни 90% пациентов с АБКМ в анамнезе формируют толерантность к молоку, в возрасте одного года молочные продукты переносят лишь 50% детей. Функциональные нарушения ЖКТ обычно исчезают намного раньше. Детские колики и беспокойство уменьшаются к возрасту трех-четырех месяцев, срыгивания – к 6 месяцам [7]. Функциональный запор, наоборот, далеко не всегда проходит спонтанно с течением времени [8]. Таким образом, динамика симптомов и отдаленные последствия аллергии и функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта значимо отличаются.

Нельзя не придавать значения и тому факту, что любое из обсуждаемых клинических проявлений может быть вызвано органическим заболеванием, отличным от аллергии. Именно в этом случае разграничение АБКМ и «симптомов, возникающих при употреблении коровьего молока», становится особенно актуальным. В зависимости от первичных симптомов толкование и терапевтические подходы могут отличаться. Для повышения осведомленности врачей в данном вопросе недавно была разработана Шкала оценки симптомов, возникающих при употреблении коровьего молока (CoMiSS) [9].

Еще более сложная ситуация складывается в отношении глютена. Критерии диагностики целиакии хорошо разработаны. Есть пациенты, которые страдают от IgE-опосредованной аллергии на глютен. Но есть пациенты, утверждающие связь имеющихся проблем со здоровьем с употреблением глютена и субъективную эффективность безглютеновой диеты при отсутствии у них целиакии или IgE-опосредованной аллергии. Являются ли в подобных случаях симптомы следствием не IgE-опосредованных аллергических реакций или имеют скорее психологическую основу, остается спорным вопросом. Безказеиновая и безглютеновая диеты очень

Будущее ребенка в ваших руках



Здоровые дети
с риском развития
аллергии

Дети с кожными
симптомами
аллергии к БКМ*

Дети с кожными
и гастроинтестинальными
симптомами
аллергии к БКМ*

Дети с тяжелыми
симптомами
аллергии к БКМ*

с рождения



Nutrilon®
ГИПОАЛЛЕРГЕННЫЙ

с рождения



Nutrilon®
ПЕПТИ АЛЛЕРГИЯ

с рождения



Nutrilon®
ПЕПТИ ГАСТРО

с рождения



Nutrilon®
АМИНОКИСЛОТЫ

Эффективное комплексное решение проблем аллергии

популярны среди больных аутизмом детей, однако результаты недавно проведенного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования продемонстрировали, что кратковременная пищевая провокация в течение семи дней не сопровождалась усилением симптомов заболевания у таких пациентов [10]. Уровни антител IgG4 у таких детей часто бывают повышенными. В соответствии с заключениями большинства ведущих специалистов, наличие этих антител означает, что иммунная система вступила в контакт с пищевыми антигенами, но не указывает на патологическую иммунную реакцию. Исчезновение симптомов у таких пациентов на фоне диеты в большинстве случаев может быть расценено как эффект плацебо. Роль IgG4 при АБКМ также хорошо изучена. Результаты исследований продемонстрировали отсутствие связи между выявлением антител класса IgG4 к бета-лактоглобулину и наличием АБКМ [11]. Тем не менее пациенты склонны тратить немалые средства на исследование уровня антител IgG4 к различным пищевым антигенам, доверяя результатам лабораторий, указывающим на возможное наличие реакции на определенные продукты питания.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ И ВОСПРИЯТИЕ ПИЩИ

Восприятие играет важную роль во многих нежелательных реакциях на пищу. Мысль о том, чтобы съесть насекомое или мясо собаки, у большинства жителей Запада вызывает антипатию или даже отвращение. Таким образом, как только мы выходим за рамки классических нежелательных реакций на пищу, имеющих четко уста-

новленный патогенетический механизм и лабораторные критерии диагностики, как IgE-опосредованная аллергия и целиакия, возникают трудности в процессе дифференциальной диагностики, которые требуют учитывать, в том числе и национальные пищевые привычки. Не IgE-опосредованная аллергия является общепринятым понятием. Если у пациента появляются объективные симптомы, такие как кровь в стуле, то диагноз «не IgE-опосредованный аллергический колит» ни у кого не вызовет сомнений. Однако тот же диагноз не является вполне убедительным, если есть симптомы более субъективные, например тошнота, зуд, утомляемость, плохое самочувствие. Кожные пробы также недостаточно информативны в данном случае [12]. Возможность проведения классических двойных слепых провокационных проб весьма ограничена, главным образом в связи с отказом пациентов. Тем не менее даже положительная провокационная проба не является доказательством вовлечения в патогенетический процесс иммунной системы.

ВЫВОД

У некоторых пациентов при употреблении пищи возникают симптомы, которые легко диагностировать: например, анафилаксия, IgE-опосредованные аллергические реакции, целиакия или непереносимость лактозы. Однако есть пациенты, у которых при наличии симптомов, все стандартные диагностические тесты остаются в пределах нормы. Во избежание путаницы мы предлагаем называть их «симптомами, возникающими при употреблении пищи».



ЛИТЕРАТУРА

1. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J*, 2010, 3: 157–61.
2. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 55: 221–9.
3. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 2014, 69: 992–1007.
4. van den Hoogen SC, van de Pol AC, Meijer Y, Toet J, van Klei C, de Wit NJ. Suspected cow's milk allergy in every day general practice: a retrospective cohort study on health care burden and guideline adherence. *BMC Res Notes*, 2014, 7: 507.
5. Merras-Salmio L, Aronen ET, Kuitunen M, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Kolho KL. How mothers perceive infants with unspecific gastrointestinal symptoms suggestive of cow's milk allergy? *Acta Paediatr*, 2014, 103: 524–8.
6. Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M, Benninga M, Chouraqui JP, Çokura F, et al. Prevalence and Health Outcomes of Functional Gastrointestinal Symptoms in Infants From Birth to 12 Months of Age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015, 61: 531–7.
7. Vandenplas Y, Benninga M, Broekaert I, Falconer J, Gottrand F, Guarino A, et al. Functional gastro-intestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies. *Acta Paediatr*, 2015 [Epub ahead of print].
8. Tabbers MM, Di Lorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, North American Society for Pediatric Gastroenterology. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 58: 258–74.
9. Vandenplas Y, Dupont C, Eigenmann P, Host A, Kuitunen M, Ribes-Koninckx C, et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. *Acta Paediatr*, 2015, 104: 334–9.
10. Pusponogoro HD, Ismael S, Sastroasmoro S, Firmansyah A, Vandenplas Y. An observation cross-sectional study on the association between maladaptive behavior and gastrointestinal disorders in children with autism spectrum disorder. *Acta Paediatr*. (In press).
11. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Lorello D, Kazmierska I, et al. IgG anti-betalactoglobulin (betalactotest): its usefulness in the diagnosis of cow's milk allergy. *Ital J Gastroenterol*, 1995, 27: 355–60.
12. Caglayan Sozmen S, Povesi Dascola C, Gioia E, Mastroianni C, Rizzuti L, Caffarelli C. Diagnostic accuracy of patch test in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*, 2015 [Epub ahead of print].

ОЖИРЕНИЕ И КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА

В настоящее время существуют убедительные данные, свидетельствующие в пользу того, что микробиота желудочно-кишечного тракта обладает иммуномодулирующим и метаболическим воздействием на организм человека, а также определяет экспрессию отдельных генов посредством эпигенетических механизмов [1–3]. Особенности состава кишечной микробиоты могут предопределять особенности метаболизма макроорганизма, предрасполагая тем самым к развитию различных заболеваний, включая воспалительные заболевания кишечника, сахарный диабет 1-го типа, рассеянный склероз, расстройства аутистического спектра, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, метаболический синдром и ожирение [4, 5].

Ключевые слова: метаболизм, микробиота, ожирение, профилактика ожирения, пробиотики, *Lactobacillus rhamnosus* GG.

I.N. ZAKHAROVA, MD, Prof., I.V. BEREZHNYAYA, PhD in medicine, Y.A. Dmitrieva, PhD in medicine
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow
OBESITY AND INTESTINAL MICROBIOTA

Currently there is conclusive evidence testifying that the microbiota of the gastrointestinal tract has an immune modifying and metabolic effect on the human body and determines expression of separate genes by means of some epigenetic mechanisms [1–3]. The peculiarities of a composition of the intestinal microbiota can predetermine peculiarities of the macroorganism metabolism hereby predisposing to the development of various disease, including inflammatory intestinal diseases, type 1 diabetes mellitus, disseminated sclerosis, disturbances of the autistic spectrum, cardiovascular and oncologic diseases, metabolic syndrome and obesity [4, 5].

Keywords: metabolism, microbiota, obesity, prevention of obesity, probiotics, *Lactobacillus rhamnosus* GG.

Результаты фундаментальных лабораторных и клинических исследований указывают на то, что механизмы развития ожирения являются намного более сложными, чем просто избыточное поступление калорий в организм человека; важную роль в патогенезе заболевания играют генетические факторы, а также состояние кишечной микробиоты [6]. Многими исследователями было продемонстрировано, что микробиота страдающих ожирением людей и животных характеризуется существенным снижением разнообразия и имеет значимые отличия в соотношении отдельных видов [7–9]. В 2012 г. Ravussin Y с соавт. продемонстрировали значительные изменения в составе двух бактериальных классов (*Bacteroidetes* и *Firmicutes*) у животных в зависимости от массы тела. У мышей с ожирением преобладали *Firmicutes*, несмотря на одинаковое питание и сходную двигательную активность грызунов [10]. В работах Riva A, Bervoets L et al. у детей с ожирением были выявлены аналогичные изменения состава кишечной микробиоты в виде увеличения соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*, при этом уровень *Bacteroides* явился предиктором значений Z-score ИМТ [11, 12]. В другом исследовании было продемонстрировано, что микробиота дошкольников с ожирением характеризовалась повышением содержания *Enterobacteriaceae* при снижении уровня *Akkermansia muciniphila* [13]. Наряду с выявленными количественными отличиями в составе микробиоты, ряд исследований указали на существенные различия ее метаболической активности в зависимости от массы тела. В частности, результаты исследования профиля короткоцепочечных жирных кислот у детей, страдающих ожирением, выявило их большее суммарное содержание в кале при сравнении со здоровыми сверстниками [14]. Эти данные согласуются с результатами

лабораторных исследований на животных моделях, в ходе которых проводилась оценка уровня микробных метаболитов в моче у страдающих ожирением мышей [15].

Исследуя комплекс причин, способных приводить к подобным изменениям в составе микробиоты на фоне ожирения, были проанализированы результаты лабораторных и клинических исследований. В сельском хозяйстве давно известен факт ассоциации между применением субтерапевтических доз антибактериальных препаратов в первые месяцы жизни домашнего скота и ускоренными темпами роста животных. При этом чем раньше применяется антибактериальная терапия, тем более выражено ее воздействие на процессы роста [16, 17]. Вероятным фактором, способствующим избыточной массе у животных, являются нарушения нормального состава микробиоты под воздействием антибиотиков, выражающиеся, прежде всего, в снижении ее разнообразия. Аналогичная ассоциация была установлена при анализе анамнестических данных младенцев, страдающих ожирением. Так, в исследовании Trasande L et al. (2013) было показано, что лечение антибиотиками в течение первого полугодия жизни коррелирует с активной прибавкой в весе у детей в период с 10 по 38 месяц жизни, даже несмотря на устранение возможных сопутствующих средовых факторов риска [18].

В 2006 г. Turnbaugh P. et al. показали, что в метагеноме мышей, предрасположенных к ожирению, выявлено большее количество генов, кодирующих энзимы, ответственные за метаболизм конечных продуктов при расщеплении неперевариваемых пищевых полисахаридов [19]. В 2016 г. американские ученые продемонстрировали, что изменения в составе микробиоты коррелируют с особенностями рациона питания экспериментальных животных. В работе исследователей мыши были разделены на две

группы в зависимости от состава применяемых кормов. Часть животных получала корм, обогащенный клетчаткой с низким содержанием жиров, вторая группа – корм с большим количеством жиров и сниженным уровнем клетчатки. В процессе наблюдения у грызунов второй группы появились характерные изменения состава микробиоты кишечника в виде снижения представителей *Bacteroidetes* и повышения *Firmicutes*. Данные изменения сохранялись в течение нескольких месяцев, при этом было отмечено, что у животных с повышенным соотношением *Firmicutes/Bacteroidetes* в кишечнике всасывалось большее количество жиров, чем в контрольной группе. Через 10 дней после проведения процедуры трансплантации кишечной микрофлоры от здоровых грызунов состав кишечной микробиоты в экспериментальной и контрольной группах сравнивался, при этом мыши экспериментальной группы успешно снизили вес до нормы [20]. Похожие результаты были получены в исследовании Ley R et al. (2006), продемонстрировавшими, что дисбаланс между представителями *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, выявленный у страдающих ожирением людей, нивелировался на фоне нормализации массы тела вследствие соблюдения низкоуглеводной или низкожировой диеты [21]. Santacruz A et al. (2009) показали, что снижение массы тела у подростков на фоне ограничения жирового компонента в рационе и физических нагрузок сопровождалось существенным увеличением содержания *Bacteroidetes* в кале [22].

Таким образом, существующие данные убедительно свидетельствуют в пользу того, что антибактериальная терапия в первые месяцы жизни, а также особенности рациона питания в последующем могут являться факторами риска развития ожирения, опосредуя свое влияние через количественные и качественные изменения состава кишечной микробиоты. Уменьшение генетического разнообразия микробиома ассоциированы с избыточным отложением жира в тканях, дислипидемией, нарушениями углеводного обмена и развитием хронической неспецифической иммунно-воспалительной реакции, результатом которой является повышение циркулирующих липополисахаридов, опосредующих связь между высоким содержанием жиров в пище и формированием инсулинорезистентности [23, 24].

Понимание роли нарушений в составе кишечного микробиоценоза в развитии ожирения предопределило внимание ученых к возможным способам профилактики метаболических нарушений. Особый интерес в данном аспекте представляет первый год жизни ребенка, характеризующийся наиболее активными процессами преобразования микробиоты в процессе становления окончательно энтеротипа.

Не вызывает сомнений, что особую роль в профилактике ожирения у ребенка играет продолжительное грудное вскармливание. Наряду с уникальным белковым и жировым составом, грудное молоко является важнейшим источником пробиотических микроорганизмов, которые попадают в молочные железы путем транслокации из кишечника матери [25]. Интересно, что микробиота грудного молока также зависит от состояния здоровья матери.

В частности, имеются данные, что молоко женщин, страдающих ожирением, также характеризуется меньшим разнообразием видов микроорганизмов и изменением соотношения отдельных видов, в частности увеличением содержания *Lactobacillus* в молозиве, а также увеличением содержания представителей рода *Staphylococcus* и снижением *Bifidobacterium* в молоке, взятом на 6 месяце кормления [26]. Безусловно, аналогичные особенности состава кишечной микробиоты младенца могут предопределять особенности метаболизма в его организме, увеличивая риск ожирения, особенно при сочетании с другими предрасполагающими факторами (применение антибактериальной терапии в первые месяцы жизни, короткая продолжительность грудного вскармливания, особенности рациона питания). В частности, в работе Kalliomaki M. (2008) было показано, что дети с высоким содержанием бифидобактерий в кале в раннем возрасте сохраняют нормальные весовые показатели к 7 годам, в то время как младенцы с высоким содержанием *Staphylococcus aureus* в кале составляют группу риска по развитию ожирения в школьном возрасте [27]. Нельзя исключить, что сопутствующим фактором риска ожирения могло стать применение антибактериальных препаратов в первые месяцы жизни с целью подавления роста *Staphylococcus aureus*.

Существующие данные убедительно свидетельствуют в пользу того, что антибактериальная терапия в первые месяцы жизни, а также особенности рациона питания в последующем могут являться факторами риска развития ожирения, опосредуя свое влияние через количественные и качественные изменения состава кишечной микробиоты

Наряду с поддержанием здоровья беременной и кормящей матери, а также оптимизацией вскармливания ребенка на первом году жизни, перспективным направлением в профилактике ожирения может явиться применение пре- и пробиотиков. В исследованиях на животных было показано, что добавление олигофруктозы к стандартной или обогащенной жирами диете сопровождается существенным снижением потребления энергии у мышей, что выражается в снижении жировой массы у животных в процессе динамического наблюдения [28, 29]. Кроме того, авторами отмечено, что включение в рацион мышей пребиотика оказывает бифидогенный эффект, что, учитывая физиологические свойства *Bifidobacteria*, способствует нейтрализации воспалительных маркеров и нормализации толерантности к углеводам [30].

В работе финских авторов было продемонстрировано, что применение пробиотического штамма *Lactobacillus rhamnosus* GG матерями за 4 недели до родов и в последующем младенцами в течение первых 6 месяцев жизни достоверно снижает риск избыточной прибавки в массе тела в течение первых лет жизни с максимальным эффектом в возрасте 4 лет, однако в последующие годы превен-

тивный эффект пробиотика снижается [31]. В исследовании эффективности пробиотиков в комплексной терапии жирового гепатоза у детей было продемонстрировано достоверное снижение уровня трансаминаз на фоне применения *Lactobacillus rhamnosus* GG [32]. Исследование Safavi M с соавт. показало достоверную эффективность применения синбиотических препаратов в снижении кардиометаболического риска при ожирении у детей и подростков [33].

На сегодняшний день на российском аптечном рынке изолированный штамм *Lactobacillus rhamnosus* GG в высокой концентрации 4×10^9 КОЕ содержится только в пробиотическом препарате Нормобакт L.

Таким образом, анализируя данные в отношении ассоциации ожирения с особенностями кишечного микробиоценоза, возможно выделить ряд положений, определяющих потенциальные перспективы профилактики метаболических нарушений у детей:

■ микробиота страдающих ожирением людей характеризуется значительным снижением видового разнообразия и изменений соотношения отдельных видов микроорганизмов, в частности преобладанием в составе микробиоценоза бактерий типа *Firmicutes*;

■ количественные изменения кишечного микробиоценоза определяют особенности метаболической активности микробиоты, приводящих, в частности, к более активному усвоению жиров и углеводов из продуктов питания;

■ существенным фактором риска, приводящим к развитию ожирения путем снижения разнообразия кишечной микробиоты, является применение антибактериальных препаратов на ранних этапах постнатального развития;

■ наиболее значимым фактором, способствующим нормальному формированию микробиоценоза кишечника младенца, является продолжительное грудное вскармливание, долгосрочный протективный эффект которого в отношении развития метаболических нарушений обусловлен в том числе синбиотическими свойствами женского молока;

■ в качестве перспективного направления профилактики метаболических нарушений у младенцев из группы риска может рассматриваться применение пробиотиков.

Не вызывает сомнения, что все указанные положения требуют дальнейшего подтверждения путем проведения крупных, хорошо организованных клинических и лабораторных исследований.



ЛИТЕРАТУРА

- Shenderov BA, Midtvedt T. Epigenomic programming: a future way to health? *Microb Ecol Health Dis*, 2014, 25: 24145.
- Holmes E, Li JV, Marchesi JR, Nicholson JK. Gut microbiota composition and activity in relation to host metabolic phenotype and disease risk. *Cell Metab*, 2012, 16(5): 559–64.
- Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*, 2012, 336(6086): 1262–7.
- Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(4): 260–70.
- O'Mahony SM, Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome and childhood diseases: focus on brain-gut axis. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2015, 105(4): 296–313.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 2006, 444(7122): 1027–31.
- Turnbaugh PJ, Backhed F, Fulton L, Gordon JL. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe*, 2008, 3(4): 213–23.
- Armougom F, Henry M, Valette B, Raccach D, Raoult D. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and *Methanogens* in anorexic patients. *PLoS One*, 2009, 4(9): e7125.
- Slattery J, MacFabe DF, Frye RE. The Significance of the Enteric Microbiome on the Development of Childhood Disease: A Review of Prebiotic and Probiotic Therapies in Disorders of Childhood. *Clin Med Insights Pediatr*, 2016 Oct 9, 10: 91–107.
- Ravussin Y, Koren O, Spor A et al. Responses of gut microbiota to diet composition and weight loss in lean and obese mice. *Obesity (Silver Spring)*, 2012 Apr, 20(4): 738–47.
- Riva A, Borgo F, Lassandro C, et al. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environ Microbiol*, 2016, 23(10): 1462–2920.
- Bervoets L, Van Hoorenbeeck K, Kortleven I, et al. Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: a cross-sectional study. *Gut Pathog*, 2013, 5(1): 10.
- Karlsson CL, Onnerfalt J, Xu J, et al. The microbiota of the gut in preschool children with normal and excessive body weight. *Obesity*, 2012, 20(11): 2257–61.
- Payne AN, Chassard C, Zimmermann M, Muller P, Stinca S, Lacroix C. The metabolic activity of gut microbiota in obese children is increased compared with normal-weight children and exhibits more exhaustive substrate utilization. *Nutrit Diab*, 2011, 1: e12.
- Murphy E, Cotter P, Healy S et al. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: relationship to diet, obesity and time in mouse models. *Gut*, 2010, 59(12): 1635–42.
- Cromwell GL. Why and how antibiotics are used in swine production. *Anim Biotechnol*, 2002, 13(1): 7–27.
- Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell*, 2014, 158(4): 705–21.
- Trasande L, Blustein J, Liu M, Corwin E, Cox LM, Blaser MJ. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes*, 2013, 37(1): 16–23.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 2006, 444: 1027–1031.
- Martens EC. Microbiome: fibre for the future. *Nature*, 2016, 529: 158–159.
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 2006, 444: 1022–1023.
- Santacruz A, Marcos A, Warnberg J et al. Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents. *Obesity (Silver Spring)*, 2009, 17: 1906–15.
- Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*, 2013, 500(7464): 541–6.
- Ghoshal S, Witta J, Zhong J, de Villiers W, Eckhardt E. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J Lipid Res*, 2009, 50(1): 90–97.
- 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.
- Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr*, 2012, 96: 544–51.
- Kalliomaki M, Collado MC, Salminen S et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008, 87: 534–538.
- Cani PD, Neyrinck AM, Maton N et al. Oligofructose promotes satiety in rats fed a highfat diet: involvement of glucagon-like Peptide-1. *Obes. Res.*, 2005, 13: 1000–1007.
- Cani PD, Dewever C, Delzenne NM. Inulin-type fructans modulate gastrointestinal peptides involved in appetite regulation (glucagon-like peptide-1 and ghrelin) in rats. *Br. J. Nutr.*, 2004, 92: 521–526.
- Cani PD, Neyrinck AM, Fava F et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia*, 2007, 50: 2374–2383.
- Luoto R, Kalliomaki M, Laitinen K, Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years. *Int J Obes*, 2010, 34(10): 1531–7.
- Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, et al. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011, 52(6): 740–3.
- Safavi M, Farajian S, Kelishadi R, Mirlolahi M, Hashemipour M. The effects of synbiotic supplementation on some cardio-metabolic risk factors in overweight and obese children: a randomized triple-masked controlled trial. *Int J Food Sci Nutr*, 2013, 64(6): 687–93.

О.А. ГРОМОВА¹, д.м.н., профессор, И.Н. ЗАХАРОВА², д.м.н., профессор, И.Ю. ТОРШИН³, к.ф.-м.н., Т.Р. ГРИШИНА¹, д.м.н., О.А. ЛИМАНОВА¹, к.м.н.

¹ Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

³ ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Институт современных информационных технологий в медицине), Москва

О ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ АСТЕНИИ У ДЕТЕЙ

ПРЕПАРАТАМИ ЦИТРУЛЛИНА МАЛАТА

В статье представлены сведения о распространенности астенического синдрома в педиатрической практике. Предложен оптимальный терапевтический подход, решающий одновременно несколько задач: устранение перегрузки печени азотистыми шлаками, выведение мочевины из почек, устранение эндотоксикации крови, лимфы и других жидких сред организма для предотвращения негативных сдвигов в работе скелетной мускулатуры, кардиомиоцитов, клеток иммунной и нервной систем. Отмечена высокая профилактическая и терапевтическая эффективность цитруллина малата (препарат Стимол®) при астенических состояниях.

Ключевые слова: цитруллин малат, астения, цикл мочевины, функция мышц, синтез оксид азота, дети, подростки.

O.A. GROMOVA¹, MD, Prof., I.N. ZAKHAROVA², MD, Prof., I.Y. TORSHIN³, PhD in physics and maths, T.R. GRISHINA¹, MD, O.A. LIMANOVA¹, PhD in medicine

¹ Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

³ Federal Research Center IT Studies and Management of RAS (Institute of Modern Information Technologies in Medicine), Moscow
ABOUT PATHOPHYSIOLOGICAL THERAPY OF ASTHENIA IN CHILDREN BY CITRULLINE MALATE DRUGS

The article provides information about frequency of the asthenic syndrome in the pediatric practice. The optimal therapeutic approach solving a number of tasks is offered: elimination of the liver overload by nitrous slag, elimination of urea from kidneys, elimination of endotoxification of blood, lymph and other liquid media of the body in order to prevent negative shifts in the work of skeletal musculature, cardiomyocytes, cells of the immune and nervous systems. The high preventive and therapeutic effectiveness of the citrulline malate (Stimol®) in asthenic states.

Keywords: citrulline malate, asthenia, urea cycle, muscular functions, synthesis of nitric oxide, children, adolescents.

ВВЕДЕНИЕ

Утомляемость – одна из наиболее распространенных жалоб при многих заболеваниях. Утомляемость, возникающая без предшествующей физической или информационной нагрузки, является одним из характерных признаков астении. Кроме быстрой истощаемости физических сил, астения часто сопровождается неустойчивостью настроения, нарушением сна, утратой способности к длительному умственному и физическому напряжению, непереносимостью громких звуков, яркого света, резких запахов. Жалобы на повышенную утомляемость не должны игнорироваться врачами, т. к. данный симптом может быть проявлением органической патологии.

Астения у детей может возникать вследствие различных причин. Во-первых, астения может являться результатом хронического переутомления вследствие учебных и физических нагрузок. Во-вторых, астения часто наблюдается при реконвалесценции после инфекционных заболеваний, особенно заболеваний почек. В-третьих, астения может являться результатом неправильного питания, перегружающего детоксификационные системы организма.

Современная диета зачастую перегружена белковой пищей. Распад белков в организме приводит к повышенной нагрузке на органы вследствие выведения азотистых шлаков (печень, почки). Повышенные концентрации продуктов

деградации белков стимулируют эндотелиальное воспаление, аллергические реакции и в конечном итоге приводят к хронической эндотоксикации организма и астении.

Поэтому лечение детей с астенией должно одновременно решать несколько задач. Во-первых, необходимо устранить перегрузку печени азотистыми шлаками и ускорить их выведение. Во-вторых, необходимо добиться выведения эндотоксинов из крови, лимфы, цереброспинальной жидкости, внутрисуставной жидкости и других жидких сред организма, т. к. в результате накопления эндотоксинов в жидкостях организма происходят негативные сдвиги в работе скелетной мускулатуры, кардиомиоцитов, клеток иммунной и нервной систем.

Утомляемость, возникающая без предшествующей физической или информационной нагрузки, является одним из характерных признаков астении

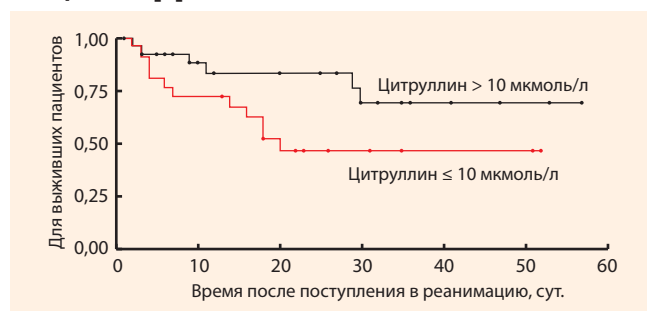
Следует отметить, что назначение ребенку многочисленных препаратов, каждый из которых бы решал ту или иную из перечисленных задач (т. н. полипрагмазия), чревато многочисленными побочными эффектами. Препарат Стимол® – синергидная комбинация двух естественных метаболитов организма, оказывающая воздействие на основу метаболи-

ческих изменений при астеническом синдроме: малата (яблочная кислота в цитратном цикле лимонной Кребса) и цитруллина (детоксикация аммиака, образующегося в процессе распада белков в орнитинном цикле). Аминокислота L-цитруллин (от *lat. citrullus*, арбуз) – промежуточный продукт в цикле мочевины и биосинтетический предшественник аргинина, из которого синтезируется оксид азота (NO). Концентрация цитруллина в плазме крови является биомаркером (1) обезвреживания азотистых оснований; (2) биосинтеза оксида азота; (3) способности кишечника абсорбировать нутриенты [2]. Уровни цитруллина в плазме крови менее 20 мкмоль/л повышают риск отторжения трансплантата кишечника у детей [3]. По отношению к функции кишечника уровни цитруллина в плазме крови подразделяются на низкие (0–15 мкмоль/л), средние (16–35 мкмоль/л) и высокие (>36 мкмоль/л). Низкие уровни цитруллина ассоциируются с неблагоприятным прогнозом состояния пациента [4]. У взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии в условиях реанимации, уровни цитруллина менее 10 мкмоль/л достоверно ассоциированы с повышенным риском смертности (рис. 1) [5].

Основным механизмом антиастенического действия цитруллина является активное участие молекулы в цикле мочевины, что способствует более интенсивной переработке и элиминации продуктов обезвреживания мочевины. Биосинтез аргинина из цитруллина является важным механизмом осуществления антиатерогенного и вазодилаторного эффектов цитруллина (т. к. вазодилатор оксид азота NO синтезируется в организме именно из аргинина) [6]. Малат-анион в составе цитруллина малата не только повышает всасывание молекул цитруллина в ЖКТ и всасывание бикарбонат-аниона в почках [7], но и является промежуточным продуктом цикла Кребса. Клиническая эффективность цитруллина малата была показана в многочисленных рандомизированных исследованиях [8, 9] и др.

В целом различные аспекты биологических функций цитруллина могут быть сгруппированы по 6 основным рубрикам [11]: (1) цикл мочевины; (2) функция мышц; (3) синтез оксида азота NO, вазодилатация и регуляция АД; (4) противовоспалительное и антибактериальное действие; (5) антидиабетическое действие; (6) нейропротективное действие, которые рассматриваются в последующих разделах настоящей статьи.

Рисунок 1. Низкий уровень цитруллина у пациентов в критическом состоянии – независимый фактор смертности [5]



ЦИТРУЛЛИН И ЦИКЛ МОЧЕВИНЫ

Нутрициальная поддержка организма цитруллином может нивелировать негативные последствия гипербелковой диеты, стимулирующей развитие астении. Например, цитруллина малат стимулирует печеночный синтез мочевины за счет нейтрализации аммиака [12] и улучшает почечную реабсорбцию бикарбонат-аниона. У пациентов с расстройствами цикла мочевины ($n = 43$, врожденный дефицит орнитинтранскарбамилазы или карбамоилфосфатсинтетазы I) прием цитруллина снижает уровень аммиака, позволяет увеличить потребление белка, что способствует нормализации массы тела [13].

Детоксикационные эффекты цитруллина малата по отношению к циклу обезвреживания мочевины защищают организм от ацидоза и отравления продуктами обезвреживания мочевины, что отчасти объясняет эффект ЦМ в противодействии усталости и астении. Воздействие ЦМ также восстанавливает кислотно-щелочной баланс (преодоление ацидоза за счет «подщелачивания» плазмы крови), повышает уровень нейтрализации мочевины, повышает уровень аргинина [12].

Детоксикационные эффекты цитруллина малата по отношению к циклу обезвреживания мочевины защищают организм от ацидоза и отравления продуктами обезвреживания мочевины, что отчасти объясняет эффект ЦМ в противодействии усталости и астении

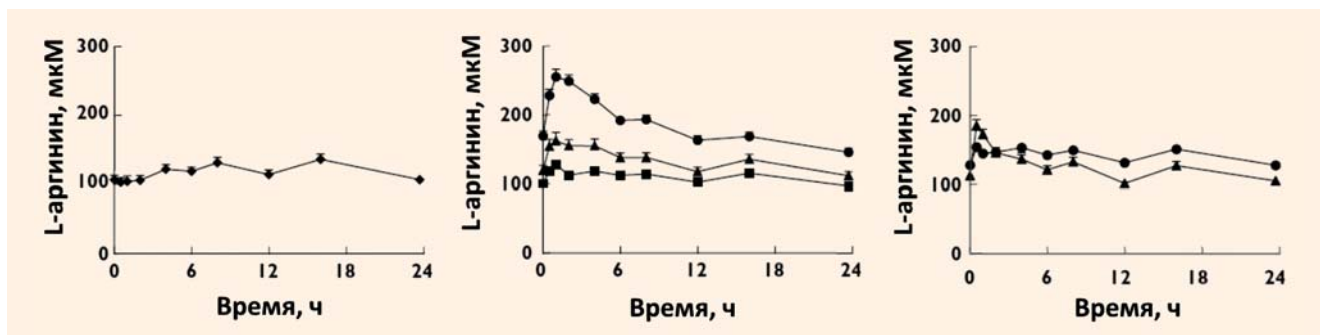
Клиническое исследование продемонстрировало выраженный эффект ЦМ на переработку аммиака при максимальном нагрузочном тесте у здоровых нетренированных добровольцев ($n = 10$). Во время испытания уровни NH_3 достоверно возрастали при нагрузках, превышающих 75% от максимального значения. На 5-й и 30-й минутах после окончания теста уровни NH_3 в сыворотке были достоверно ниже при приеме ЦМ, чем в группе плацебо [14].

ЦИТРУЛЛИН И ПОДДЕРЖКА ФУНКЦИИ МЫШЦ

Одновременное участие цитруллина и в нейтрализации NH_3 , и в синтезе АТФ позволяет снижать чувство усталости мышц, которое вызвано не только продуктами обезвреживания мочевины, но и другими причинами. Например, накопление в организме бактериальных токсинов непосредственно стимулирует мышечную усталость. Эксперименты показали, что через 48 ч после инъекции липополисахаридов *Klebsiella pneumoniae* достоверно повышалась утомляемость мышц на фоне лихорадочной гипертермии, снижения потребления пищи, снижения массы тела и мышечной производительности. Пероральный прием ЦМ (2,4 г/кг) в течение 2 сут. после инфицирования способствовал улучшению переносимости физических нагрузок (в частности, за счет стабилизации уровней биосинтеза фосфокреатина

Рисунок 2. Фармакокинетические кривые концентрации аргинина в плазме крови на 7-й день наблюдений

(А) плацебо; (Б) после 1 нед. приема цитруллина в дозах 1,5 г/сут (квадрат), 3 г/сут (треугольник), 6 г/сут (круг); (В) после 1 нед. приема аргинина в дозах 2 г/сут (треугольник) и 3,2 г/сут (круг)



и АТФ) [15]. Даже однократный прием ЦМ в эксперименте (3 г/кг/сут) повышал силу мышц на 23% [16].

Клинические исследования показали, что препараты цитруллина и цитруллина малата перспективно использовать для лечения саркопении [17], реабилитации пациентов с наследственной невропатией Шарко – Мари – Тута [18], мышечной дистрофией Дюшенна [19]. Многие исследования цитруллина и ЦМ были проведены с участием здоровых добровольцев и спортсменов.

Рандомизированное исследование показало, что цитруллина малат (ЦМ, 3 г ЦМ/сут, 6 г ЦМ/сут в течение 13 сут.) дозозависимо снижает уровень лактата в крови и улучшает восстановление тренированных спортсменов ($n = 72$). Утомление оценивалось при помощи опросника, заполняемого самостоятельно в начале и через 6 и 13 дней. Основным критерием было процентное содержание лактата в крови через 30 мин после тренировки. ЦМ в дозе 3 г/сут способствовал восстановлению уровней лактата через 30 минут после тренировки на $89 \pm 1\%$, а в дозе 6 г/сут – на $98 \pm 1\%$. Уровни лактата были стабильными или снижались в группах принимавших ЦМ, в то время как в группе плацебо они увеличивались. На 13-е сут. утомления не ощущали 88% здоровых добровольцев (ЦМ в дозе 6 г/сут), 71% (ЦМ в дозе 3 г/сут) и только 16% участников в группе плацебо. Таким образом, ЦМ позволяет спортсменам быстрее восстанавливаться после интенсивных нагрузок, причем без осложнений [20].

Нутрициальная поддержка организма цитруллином может нивелировать негативные последствия гипербелковой диеты, стимулирующей развитие астении

Прием ЦМ *per os* может быть эффективной стратегией для улучшения сократительной функции мышц бедра при тестировании на динамометре. Прием ЦМ был ассоциирован с повышением максимального крутящего момента мышц ($+12,7 \pm 12,6\%$, плацебо: $-29,0 \pm 9,1\%$; $p = 0,01$), средней мощности сокращения мышц ($+45,8 \pm 27,4\%$, плацебо: $-17,2 \pm 15,7\%$; $p = 0,05$) и полной работы мышц ($+28,3 \pm 24,9\%$, плацебо: $-31 \pm 10\%$; $p = 0,04$) [21].

ЦИТРУЛЛИН, СИНТЕЗ NO, ВАЗОДИЛАТАЦИЯ И РЕГУЛЯЦИЯ АД

Цитруллин и синтезируемый из него аргинин необходимы для синтеза вазодилатора оксида азота II (NO), что важно для профилактики и лечения гипертонии. Биосинтез NO осуществляется посредством фермента NO-синтетазы, кофакторами которой являются, в частности, никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ), тетрагидробиоптерин и гем.

Основным механизмом антиастенического действия цитруллина является активное участие молекулы в цикле мочевины, что способствует более интенсивной переработке и элиминации аммиачных эндотоксинов

Недостаточные уровни цитруллина снижают синтез оксида азота и способствуют формированию жесткости сосудистых стенок. Например, низкое значение отношения уровней цитруллина/аргинина у детей с хроническими заболеваниями почек ($n = 55$) было ассоциировано с повышенным АД и показателями жесткости артерий (в частности, со скоростью пульсовой волны и с индексом аугментации) [22].

Помимо вазодилатации, активируемые цитруллином NO/цГМФ-сигнальные каскады оказывают положительное действие на состояние эндотелия сосудов [23]. Однократный прием L-цитруллина (0,75–3 г) повышает концентрацию L-аргинина в плазме и дозозависимо усиливает метаболизм NO (рис. 2). При пероральном приеме здоровыми добровольцами L-цитруллин ($n = 20$) дозозависимо увеличивал площадь под кривой (AUC) и максимальную концентрацию ($C_{\text{макс}}$) L-аргинина в плазме, причем более эффективно, чем сам L-аргинин ($p < 0,01$). Уровни нитрат-аниона в моче также увеличивались с 92 ± 10 до 125 ± 15 мкмоль/ммоль ($p = 0,01$) [24].

Прием ЦМ пациентами с гипертонией снижает колебания АД после физических нагрузок [25]. В рандомизированном исследовании прием цитруллина (3 г/сут, 4 мес.) значительно улучшал функцию левого желудочка,

эндотелиальную функцию и функциональный класс заболевания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН, $n = 35$). Фракция выброса левого желудочка увеличилась на 20% в состоянии покоя и на 13% при стрессе; фракция выброса правого желудочка увеличилась на 15% и в покое, и при стрессе. Функциональный класс ХСН улучшился у 35% пациентов [26].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЦИТРУЛЛИНА МАЛАТА ПРИ АСТЕНИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ У ДЕТЕЙ

Показана эффективность использования ЦМ при астенических состояниях у взрослых [27] и детей [28]. Например, у пациентов с вегетативной дистонией и артериальной гипотензией прием препарата Стимол® (6 г/сут, 3 сут) приводил к регрессии клинических проявлений астенических симптомов и нормализации АД [29].

Отечественными исследователями проведены клинические исследования, показавшие эффективность использования цитруллина малата при астении различной этиологии у детей, в частности при ацетонемическом синдроме [30–32], при астенических состояниях, сопровождающих тубулопатии, хроническую почечную недостаточность, гломерулонефрит, пиелонефрит и тубулоинтерстициальный нефрит у детей [33]. В частности, включение препарата Стимол® в комплексное лечение острого пиелонефрита у 58 детей способствует стабилизации клинического состояния пациентов, уменьшению проявлений интоксикации (улучшение аппетита, уменьшение общего недомогания, нормализация температуры) [34].

По результатам анкетирования 300 родителей группы риска длительно и часто болеющих детей наиболее эффективная схема лечения включала назначение препарата Стимол® в сочетании с витаминами [35]. При использовании препарата Стимол® у детей 3–13 лет, которые страдали астенией или имели низкую массу тела в результате анорексии ($n = 30$), в 60–70% случаев отмечены хорошие и очень хорошие результаты лечения [36].

По результатам анкетирования 300 родителей группы риска длительно и часто болеющих детей наиболее эффективная схема лечения включала назначение препарата Стимол® в сочетании с витаминами

Применение препарата Стимол® и пробиотика Энтерол® у детей старше 7 лет с клиникой острой внебольничной пневмонии приводит к уменьшению проявлений вегетативной дисфункции, улучшению физического состояния, адаптивных возможностей и стрессовой устойчивости организма, нормализации реактивности парасимпатического отдела нервной системы [37].

Применение препарата Стимол® в нейрорепедиатрии изучено у детей, страдающих прогрессирующей мышечной дистрофией и амиотрофией с сочетанной кардио-

мио- и пневмопатией. Показана целесообразность включения цитруллина малата в программу реабилитации таких пациентов [38].

ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ЦИТРУЛЛИНА

Взаимодействия между цитруллином и регуляцией иммунного ответа (в т. ч. воспалением) многосторонни. Во-первых, изменения уровней цитруллинированных пептидов и аутоантител к этим пептидам являются одним из биомаркеров ревматоидного артрита [39].

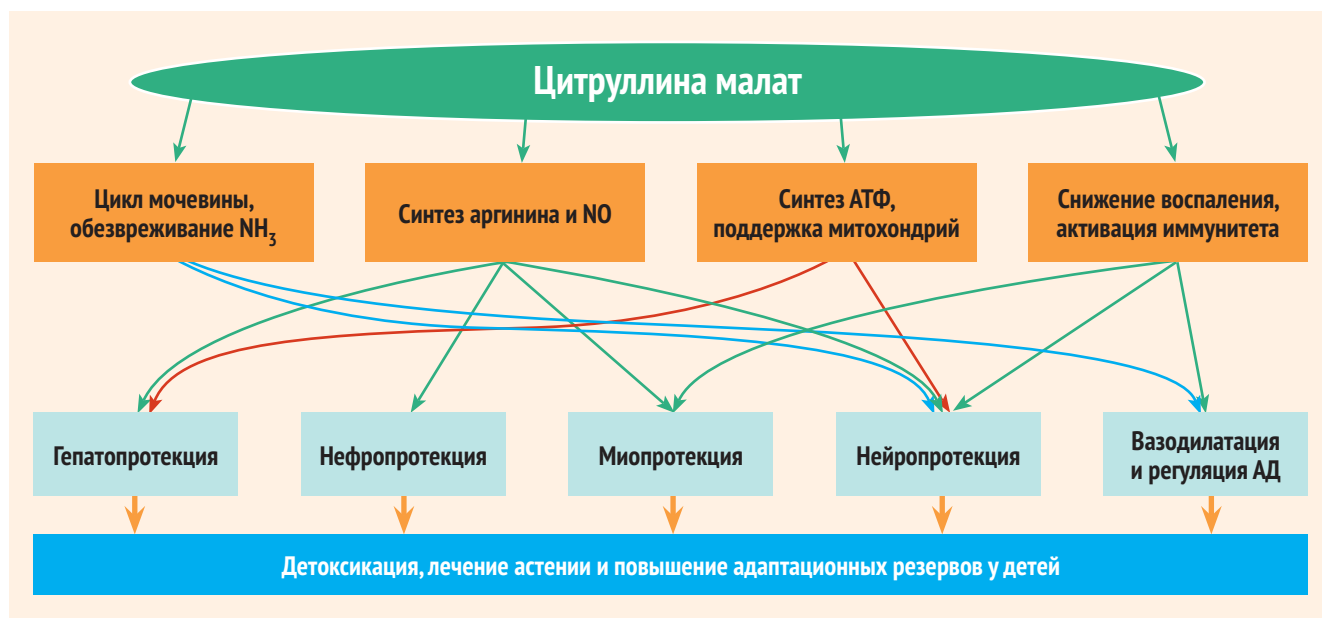
Во-вторых, ЦМ проявляет выраженные противовоспалительные свойства при септических повреждениях печени, снижает уровни провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 [40], провоспалительного маркера диметиларгинин [41], защищает эндотелий сосудов от атеросклеротических повреждений [42].

В-третьих, цитруллина малат способствует антибак-

У пациентов с расстройствами цикла мочевины ($n = 43$, врожденный дефицит орнитинтранс-карбамилазы или карбамоилфосфатсинтетазы I) прием цитруллина снижает уровень аммиака, позволяет увеличить потребление белка, что улучшает набор массы тела

териальной защите организма за счет поддержки активности макрофагов [43]. Следует отметить, что потребность в цитруллине резко повышается при инфекционных заболеваниях, т. е. некоторые виды болезнетворных бактерий вовлекают в свой метаболизм цитруллин организма хозяина [44], что приводит к снижению иммунитета хозяина.

Результаты проведенного ранее хемореактивного моделирования эффектов цитруллина малата позволили предположить, что противовоспалительные эффекты цитруллина связаны с модуляцией метаболизма простагландинов [10]. Также показано, что важной особенностью молекулы цитруллина малата является слабовыраженный антибактериальный эффект против золотистого стафилококка, пневмококка и противогрибковой активности. Хотя предполагаемые эффекты цитруллина были достаточно слабы (минимальные ингибирующие концентрации ~5–20 мкг/мл), эффекты молекул сравнения были еще слабее. Антибактериальные эффекты цитруллина могут быть важны для более интенсивного восстановления пациентов с постинфекционной астенией, которая длится от 2 до 4 нед. и наблюдается по меньшей мере у 30% пациентов [45]. Например, сила мышечного сокращения у пациентов, перенесших грипп, снижается на 15%, а аэробная производительность мышц падает на 25% и восстанавливается в течение 1–3 нед. [46]. Отчасти по этой причине существует практика т. н. освобождения от физкультуры после ОРЗ и гриппа на 1–2 нед. Антибактериальные эффекты цитруллина могут быть важны для более интенсивного восстановления пациен-

Рисунок 3. Физиологические эффекты цитруллина и соответствующие клинические применения цитруллина малата

тов с постинфекционной астенией [47]. Поэтому на фоне сниженной обеспеченности организма цитруллином у пациентов, перенесших ОРЗ и другие инфекционные

Применение препарата Стимол® в нейропедиатрии изучено у детей, страдающих прогрессирующей мышечной дистрофией и амиотрофией с сочетанной кардио-, мио- и пневмонией. Показана целесообразность включения цитруллина малата в программу реабилитации таких пациентов

заболевания (бронхит, пневмония и др.), период реконвалесценции затягивается; создаются условия для перехода заболевания в хроническую форму.

АНТИДИАБЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЦИТРУЛЛИНА

Экспериментальные и клинические исследования показали, что цитруллин способствует нормализации метаболизма глюкозы и профилактике сахарного диабета. Синергистами противодиабетического действия цитруллина являются витамин PP, из которого синтезируется кофактор НАДФ, и магний. Цитруллин увеличивает чувствительность клеток печени к инсулину за счет снижения фосфорилирования белка IRS1 [48]. Повышение чувствительности гепатоцитов к инсулину при пероральном приеме цитруллина защищает печень от развития неалкогольного стеатогепатита [49]. В экспериментальных моделях диабета цитруллин предупреждает развитие диабетической нефропатии [50]. В исследовании здоровых добровольцев установлено, что повышение уровней цитруллина в плазме крови снижает секрецию глюкозы в

кровь [51], т. е. оказывает противодиабетическое действие. Возможным объяснением противодиабетического действия цитруллина является участие цитруллина в биосинтезе NO, который, в свою очередь, необходим для регуляции секреции инсулина в бета-клетках поджелудочной железы [52].

НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЦИТРУЛЛИНА

Фундаментальные исследования указали на нейропротекторное действие цитруллина. Дотации цитруллина в моделях цереброваскулярной ишемии оказывают ноотропное действие [53] и мнестическое действие [54].

Следует отметить, что потребность в цитруллине резко повышается при инфекционных заболеваниях, т. е. некоторые виды болезнетворных бактерий вовлекают в свой метаболизм цитруллин организма хозяина, что приводит к снижению иммунитета хозяина

Нейропротекторные эффекты цитруллина связаны с тем, что производимый из цитруллина NO совместно с нейротрофическим фактором мозга BDNF регулирует дифференцировку нейронов [55]. Из экспериментальных исследований известно, что уровни цитруллина в головном мозге регулируются при участии нейротрансмиттеров дофамина [56] и глутамата [57]. Хемореактомное моделирование указало еще на одну возможность взаимодействия цитруллина и нейротрансмиттеров: молекула цитруллина может ингибировать транспортеры обратного захвата дофамина и серотонина, тем самым повышая уровни дофамина и серотонина [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цитруллина малат используется в клинической практике, как правило, с целью профилактики и терапии астенических состояний, а в спортивной медицине – для поддержки функции мышц и более быстрого восстановления после интенсивных нагрузок. Имеющиеся данные фундаментальных и клинических исследований указывают на перспективность использования цитруллина малата для ускорения детоксикации организма от продуктов обезвреживания мочевины,

поддержки функции мышц, улучшения вазодилатации, защиты эндотелия сосудов, поддержки энергетической функции митохондрий (рис. 3). Цитруллина малат (препарат Стимол®) разрешен к применению у детей начиная с 5-летнего возраста. Форма выпуска препарата – раствор для приема внутрь 100 мг/мл. Для терапии астенических состояний у детей рекомендовано принимать 2 пакетика в день (2,0 г) препарата Стимол®. Курс приема препарата 10–12 дней. Повторные курсы возможны после перерыва (1–3 месяца) или по рекомендации врача.



Данный материал опубликован при поддержке ООО «БИОКОДЕКС». Мнение автора может не совпадать с точкой зрения ООО «БИОКОДЕКС».

STM201704-RX-01

ЛИТЕРАТУРА

1. Bendahan D, Mattei JP, Ghattas B, Confort-Gouny S, Le Guern ME, Cozzone PJ. Citrulline/malate promotes aerobic energy production in human exercising muscle. *Br J Sports Med*, 2002, 36(4): 282-289.
2. Picot D, Garin L, Trivin F, Kossovsky MP, Darmaun D, Thibault R. Plasma citrulline is a marker of absorptive small bowel length in patients with transient enterostomy and acute intestinal failure. *Clin Nutr*, 2010, 29(2): 235-42.
3. Hibi T, Nishida S, Garcia J, Tryphonopoulos P, Tekin A, Selvaggi G, Weppler D, Levi DM, Ruiz P, Tzakis AG. Citrulline level is a potent indicator of acute rejection in the long term following pediatric intestinal/multivisceral transplantation. *Am J Transplant*, 2012 Dec, 12(Suppl 4): S27-32. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04155.x.
4. Noordally SO, Sohawon S, Semlali H, Michely D, Devriendt J, Gottignies P. Is there a correlation between circulating levels of citrulline and intestinal dysfunction in the critically ill? *Nutr Clin Pract*, 2012 Aug, 27(4): 527-32. doi: 10.1177/0884533612449360. Epub 2012 Jun 15.
5. Piton G, Manzoni C, Monnet E, Cypriani B, Barbot O, Navellou JC, Carbonnel F, Capellier G. Plasma citrulline kinetics and prognostic value in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 2010, 36(4): 702-6.
6. Cox M, Lehninger AL, Nelson DR (2000). *Lehninger principles of biochemistry* (3rd ed.). New York: Worth Publishers. ISBN 1-57259-153-6.
7. Callis A, Magnan de Bornier B, Serrano JJ, Bellet H, Saumade R. Activity of citrulline malate on acid-base balance and blood ammonia and amino acid levels. Study in the animal and in man. *Arzneimittelforschung*, 1991, 41(6): 660-663.
8. Jensen A, Glenn J, Stone M, Gray M. Effect Of Acute Citrulline-malate Supplementation On Muscular Power: 896 Board #212 June 1, 3: 30 PM - 5: 00 PM. *Med Sci Sports Exerc*, 2016, 48(5 Suppl): 252.
9. Cunniffe B, Papageorgiou M, O'Brien B, Davies NA, Grimble GK, Cardinale M. Acute Citrulline-Malate Supplementation and High-Intensity Cycling Performance. *J Strength Cond Res*, 2016, 30(9): 2638-47.



СТИМОЛ®
ЦИТРУЛЛИНА МАЛАТ

Общетонизирующий препарат

- Для лечения астении, переутомления, повышенной усталости*
- Способствует детоксикации печени*
- Применяется у взрослых и детей от 5 лет*
- Не содержит глюкозу – может применяться у больных сахарным диабетом*

STM201704-RX-01

ООО «БИОКОДЕКС»,
107045, г. Москва, Последний пер., д. 11, стр. 1
Тел.: +7(495)783-26-80, факс: +7(495)783-26-81,
phv@biocodex-corp.ru, www.biocodex.ru

РУ П N014154/01 от 17.06.2008
* Инструкция
по медицинскому применению

BIOCODEX

МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

10. Торшин И.Ю., Громова О.А., Федотова Л.Э., Громов А.Н., Рудаков К.В. Хемореактивный анализ молекул цитруллина и малата, *Неврология, психиатрия и психосоматика*, 2016, 4.
11. Громова О.А., Торшин И.Ю., Громов А.Н., Федотова Л.Э. Систематический анализ и рубрикация фундаментальных и клинических исследований цитруллина и цитруллина малата, *Неврология, психиатрия и психосоматика*, 2017, 2.
12. Callis A, Magnan de Bornier B, Serrano JJ, Bellet H, Saumade R. Activity of citrulline malate on acid-base balance and blood ammonia and amino acid levels. Study in the animal and in man. *Arzneimittelforschung*, 1991, 41(6): 660-663.
13. Tanaka K, Nakamura K, Matsumoto S, Kido J, Mitsubuchi H, Ohura T, Endo F. Citrulline Administration for Urea Cycle Disorders in Japan. *Pediatr Int*. 2016; *Pediatr Int*: 101111/ped13163.
14. Vanuxem D, Duflot JC, Prevot H, Bernasconi P, Blehaut H, Fornaris E, Vanuxem P. Influence of an anti-asthenia agent, citrulline malate, on serum lactate and ammonia kinetics during a maximum exercise test in sedentary subjects. (In French). *Sem Hôp Paris*, 1990, 66(9): 477-481.
15. Giannesini B, Izquierdo M, Le Fur Y, Cozzone PJ, Verleye M, Le Guern ME, Gillardin JM, Bendahan D. Beneficial effects of citrulline malate on skeletal muscle function in endotoxemic rat. *Eur J Pharmacol*, 2009, 602(1): 143-7.
16. Giannesini B, Le Fur Y, Cozzone PJ, Verleye M, Le Guern ME, Bendahan D. Citrulline malate supplementation increases muscle efficiency in rat skeletal muscle. *Eur J Pharmacol*, 2011, 667(1-3): 100-4.
17. Barillaro C, Liperoti R, Martone AM, Onder G, Landi F. The new metabolic treatments for sarcopenia. *Aging Clin Exp Res*, 2013, 25(2): 119-27.
18. Гончарова С.И. Реабилитация пациентов с наследственной невропатией Шарко-Мари-Тута на амбулаторном этапе. Дисс. к.м.н., Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Красноярск, 2015.
19. Hafner P, Bonati U, Rubino D, Gocheva V, Zumbund T, Gueven N, Fischer D. Treatment with L-citrulline and metformin in Duchenne muscular dystrophy: study protocol for a single-centre, randomised, placebo-controlled trial. *Trials*, 2016, 17(1): 389.
20. Лопес-Кабрал Х.А., Ривера-Сиснерос А., Родригес-Камачо Х., Санчес-Гонсалес Х.М., Серна-Санчес И., Трехо-Трехо М. Изменение показателей утомления на фоне приема цитруллина малата у хорошо натренированных спортсменов с высокими показателями. *Обзор латиноамериканской клинической патологии*, 2012, 59(4): 194-201.
21. Stapleton AE, Miller PC. The Effects of Citrulline Malate Supplementation on Muscle Soreness and Contractile Function: 906 Board #222 June 1, 3: 30 PM - 5: 00 PM. *Med Sci Sports Exerc*, 2016, 48(5 Suppl): 255-6.
22. Lin IC, Hsu CN, Lo MH, Chien SJ, Tain YL. Low urinary citrulline/arginine ratio associated with blood pressure abnormalities and arterial stiffness in childhood chronic kidney disease. *J Am Soc Hypertens*, 2016, 10(2): 115-23.
23. Orea-Tejeda A, Orozco-Gutierrez JJ, Castillo-Martinez L, Keirns-Davies C, Montano-Hernandez P, Vazquez-Diaz O, Valdespino-Trejo A, Infante O, Martinez-Memije R. The effect of L-arginine and citrulline on endothelial function in patients in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiol J*, 2010, 17(5): 464-470.
24. Schwedhelm E, Maas R, Freese R, Jung D, Lukacs Z, Jambrecina A, Spickler W, Schulze F, Boger RH. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral L-citrulline and L-arginine: impact on nitric oxide metabolism. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 65(1): 51-9. Epub 2007 Jul.
25. Casonatto J, Cavalari JV, Christofaro DD. Acute Effects Of L-citrulline Malate Supplementation On Post-exercise Hypotension In Hypertensives: 3649 Board #88 June 4, 9: 30 AM - 11: 00 AM. *Med Sci Sports Exerc*, 2016, 48(5 Suppl): 1014.
26. Balderas-Munoz K, Castillo-Martinez L, Orea-Tejeda A, Infante-Vazquez O, Utrera-Lagunas M, Martinez-Memije R, Keirns-Davis C, Becerra-Luna B, Sanchez-Vidal G. Improvement of ventricular function in systolic heart failure patients with oral L-citrulline supplementation. *Cardiol J*, 2012, 19(6): 612-617.
27. Дубницкая Э.Б. Стимул при астенических состояниях в специализированной и общей медицинской практике (обзор литературы). *Психиатрия и психофармакотерапия*, 2010, 12(4): 12-14.
28. Киселева А.Л. Стимул при астенических состояниях у детей. *Практика педиатра*, 2012, 4: 63-67.
29. Oknin Vlu, Fedotova AV, Vein AM. Use of citrulline malate (stimol) in patients with autonomic dystonia associated with arterial hypotension. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 1999, 99(1): 30-33.
30. Воловец А.П., Кривопустов С.П., Кожина А.Н., Щербинская Е.Н. Ацетонемический синдром у детей: современный взгляд на проблему. *Здоровье ребенка*, 2009, 6: 76-81.
31. Дука Е.Д., Ярошевская Т.В., Недава О.А., Сапа Н.Б. Новые подходы к лечению детей с ацетонемическим синдромом. *Здоровье ребенка*, 2011, 3: 66-71.
32. Бережной В.В., Курило Л.В., Марушко Т.В., Капичина М.А. Эффективность метаболической коррекции ацетонемического синдрома у детей. *Современная педиатрия*, 2009, 5: 89.
33. Иванов Д.Д., Кушнirenko С.В. Применение стимула в детской нефрологии: коррекция метаболических нарушений при тубулопатиях, хронической почечной недостаточности, гломерулонефрите, пиелонефрите и тубулоинтерстициальном нефрите у детей. *Современная педиатрия*, 2011, 5(39): 195.
34. Звенигородская Г.Ю., Гуминская Г.С., Демченко М.М., Педосенко О.Б., Шангутова Л.А., Кислова Ю.О., Конопличкая А.П. Опыт работы с использованием Стимула при остром пиелонефрите у детей. *Здоровье ребенка*, 2013, 7(50): 25-27.
35. Старцева С.Е., Красавина Н.А. Оценка эффективности реабилитационных мероприятий у детей группы риска длительно и часто болеющих. *Здоровье семьи – 21 век*, 2013, 1: 184-192.
36. Леперк Г. Отчет об экспертном клиническом исследовании фармацевтического препарата стимул у детей. *Бернард Хоспиталь*, 94, Лимей-Бреван, Франция.
37. Няньковский С.Л., Яцула М.С., Бабики И.В., Шпычка О.И., Мовяк Л.О. Вегетативные дисфункции у детей с острой венозной пневмонией и пути медикаментозной коррекции. *Здоровье ребенка*, 2012, 2(37): 55-61.
38. Евтушенко С.К., Шаймурзин М.Р., Евтушенко Л.Ф., Евтушенко И.С., Лепихов П.А., Сохань Д.А. Стимул и синглeтный кислород в комплексной терапии прогрессирующих мышечных дистрофий и амиотрофий с сочетанной кардиомио- и пневмопатией у детей и подростков. *Международный неврологический журнал*, 2008, 4: 72-80.
39. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an Essential Constituent of Antigenic Determinants Recognized by Rheumatoid Arthritis-specific Autoantibodies. 1998. *J Immunol*, 2015, 195(1): 8-16.
40. Cai B, Luo YL, Wang SJ, Wei WY, Zhang XH, Huang W, Li T, Zhang M, Wu N, Roodrajeetsing G, Zhang S. Does Citrulline Have Protective Effects on Liver Injury in Septic Rats? *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 146-150.
41. McCarty MF. Asymmetric Dimethylarginine Is a Well Established Mediating Risk Factor for Cardiovascular Morbidity and Mortality-Should Patients with Elevated Levels Be Supplemented with Citrulline? *Healthcare (Basel)*, 2016 Jul 8, 4(3).
42. El-Kirsh AA, Abd El-Wahab HM, Abd-Ellah Sayed HF. The effect of L-arginine or L-citrulline supplementation on biochemical parameters and the vascular aortic wall in high-fat and high-cholesterol-fed rats. *Cell Biochem Funct*, 2011 Jul, 29(5): 414-28.
43. Rapov SM, Zhao J, Bricker RL, Schmidt SM, Setchell KD, Qualls JE. Differential Requirements for L-Citrulline and L-Arginine during Antimycobacterial Macrophage Activity. *J Immunol*, 2015 Oct 1, 195(7): 3293-300.
44. Cusumano ZT, Watson ME Jr, Caparon MG. Streptococcus pyogenes arginine and citrulline catabolism promotes infection and modulates innate immunity. *Infect Immun*, 2014 Jan, 82(1): 233-42. doi: 10.1128/IAI.00916-13.
45. Harvey JM, Broderick G, Bowie A, Barnes ZM, Katz BZ, O'Gorman MR, Vernon SD, Fletcher MA, Klimas NG, Taylor R. Tracking post-infectious fatigue in clinic using routine Lab tests. *BMC Pediatr*, 2016, 16: 54.
46. Astrom E, Friman G, Pilstrom L. Effects of viral and mycoplasma infections on ultrastructure and enzyme activities in human skeletal muscle. *Acta Pathol Microbiol Scand A*, 1976, 84(2): 113-122.
47. Harvey JM, Broderick G, Bowie A, Barnes ZM, Katz BZ, O'Gorman MR, Vernon SD, Fletcher MA, Klimas NG, Taylor R. Tracking post-infectious fatigue in clinic using routine Lab tests. *BMC Pediatr*, 2016 Apr 26, 16: 54.
48. Yoshitomi H, Momoo M, Ma X, Huang Y, Suguro S, Yamagishi Y, Gao M. L-Citrulline increases hepatic sensitivity to insulin by reducing the phosphorylation of serine 1101 in insulin receptor substrate-1. *BMC Complement Altern Med*, 2015 Jun 18, 15: 188.
49. Sellmann C, Jin CJ, Engstler AJ, De Bandt JP, Berghelm I. Oral citrulline supplementation protects female mice from the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Eur J Nutr*, 2016 Aug 5. doi:10.1007/s00394-016-1287-9.
50. Persson P, Fasching A, Teerlink T, Hansell P, Palm F. L-Citrulline, but not L-arginine, prevents diabetes mellitus-induced glomerular hyperfiltration and proteinuria in rat. *Hypertension*, 2014 Aug, 64(2): 323-9.
51. Apostol AT, Tayek JA. A decrease in glucose production is associated with an increase in plasma citrulline response to oral arginine in normal volunteers. *Metabolism*, 2003 Nov, 52(11): 1512-6.
52. Nakata M, Yada T. Endocrinology: nitric oxide-mediated insulin secretion in response to citrulline in islet beta-cells. *Pancreas*, 2003 Oct, 27(3): 209-13.
53. Liu P, Jing Y, Collie ND, Chary S, Zhang H. Memory-related changes in L-citrulline and agmatine in the rat brain. *Hippocampus*, 2009 Jul, 19(7): 597-602.
54. Yabuki Y, Shioda N, Yamamoto Y, Shigano M, Kumagai K, Morita M, Fukunaga K. Oral L-citrulline administration improves memory deficits following transient brain ischemia through cerebrovascular protection. *Brain Res*, 2013 Jul 3, 1520: 157-67.
55. Lameu C, Trujillo CA, Schwindt TT, Negraes PD, Pillat MM, Morais KL, Lebrun I, Ulrich H. Interactions between the NO-citrulline cycle and brain-derived neurotrophic factor in differentiation of neural stem cells. *J Biol Chem*, 2012 Aug 24, 287(35): 29690-701.
56. Saul'skaia NB, Fosfonova NV. D1 dopamine receptors regulate citrulline extracellular level in the nucleus accumbens during expression of conditioned fear response. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova*, 2008 Apr, 94(4): 353-60.
57. Saul'skaya NB, Fosfonova NV, Savel'ev SA. Glutamatergic regulation of extracellular citrulline levels in the nucleus accumbens during an emotional conditioned reflex. *Neurosci Behav Physiol*, 2008 Jun, 38(5): 487-92.

НАРУЖНАЯ ТЕРАПИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

Атопический дерматит (АтД) является мультифакториальным заболеванием кожи. Как показали современные исследования, значительное место в патогенезе АтД занимает нарушение строения элементов кожного барьера, что способствует ксерозу кожи, повышению проницаемости его для аллергенов и развитию хронического воспаления. В результате в коже развивается аллергическое воспаление. Соответственно, в терапии АтД большое внимание должно уделяться эффективной наружной терапии. В период обострения кожного процесса эффективными и безопасными средствами наружной терапии являются препараты активированного пиритиона цинка (АПЦ) – линейка Скин-кап. Применение АПЦ при АтД у детей приводит к значительному снижению выраженности воспаления, уменьшению площади поражения кожи и интенсивности симптомов, снижению потребности в дополнительном приеме антигистаминных и противовоспалительных препаратов, позволяет достигать стойкой клинической ремиссии.

Ключевые слова: атопический дерматит, кожный барьер, противовоспалительные препараты, активированный пиритион цинка, Скин-кап.

S.V. ZAITSEVA, PhD in medicine, A.K. ZASTROZHINA, O.A. MURTAZAEVA, PhD in medicine.

Evdokimov Moscow State Medical and Stomatologic University

EXTERNAL THERAPY OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

Atopic dermatitis (Ad) is a multifactorial skin disease. As shown by recent studies, a significant role in the pathogenesis of atopic dermatitis is a disturbance of the structural elements of the skin barrier, which contributes to skin xerosis, increase of its permeability to allergens and development of chronic inflammation. As a result, an allergic inflammation develops in the skin. Accordingly, in the treatment of atopic dermatitis great attention should be paid to effective external therapy. In the period of exacerbation of the skin process effective and safe external preparations are drugs of activated zinc pyrithione (APTS) - a line of Skin-Cap products. Use of APTS in atopic dermatitis in children leads to a significant reduction in the severity of inflammation, reduction of the area of skin lesions and severity of symptoms, reducing the need for additional administration of antihistamine and anti-inflammatory drugs, allowing you to reach persistent clinical remission.

Keywords: atopic dermatitis, skin barrier, anti-inflammatory drugs, activated zinc pyrithione, Skin-Cap.

Согласно современным программным документам, атопический дерматит (АтД) является мультифакториальным заболеванием кожи, характеризующимся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии элементов [10–12]. Данное определение основано на изменившихся в последнее десятилетие представлениях об этиопатогенезе АтД, который является чрезвычайно сложным, т. к. в формировании его принимают участие многие факторы. Среди них значительное место отводится дисфункции иммунной системы, генетическим дефектам кожного барьера, нарушению нейровегетативной и периферической циркуляции, психофизиологическим и психосоматическим отклонениям [8, 13, 14, 17, 18, 27, 28].

Ведущим механизмом в патогенезе АтД является гиперактивация гуморального и клеточного компонентов иммунной системы на локальном и системном уровне. Дисфункция иммунной системы у пациентов с АтД определяет повышенную чувствительность организма к аллергенам, формирование аллергических реакций, в частности, аллергического воспаления кожи, которое сопровождается повышением чувствительности кожи к внешним и внутренним раздражителям [17, 20–22]. Однако в настоящее время все больше внимания уделяется и гене-

тически детерминированным нарушениям кожного барьера, которые определяют поступление аллергенов в кожу и способствуют развитию иммунной воспалительной реакции [19, 23, 25].

Известно, что функция кожного барьера заключается в защите кожи от внешних воздействий, предотвращении трансэпидермальной потери воды, сохранении гидратации кожи и поддержании осмотического баланса внутренних тканей. Кожный барьер представляет собой наружный слой кожи – эпидермис, точнее, его верхний роговой слой и гидролипидную мантию. Эпидермис состоит из ороговевших клеток кожи (корнеоцитов), которые встроены в матрицу, состоящую из множества пластинчатых липидных слоев [1, 7, 9]. Гидролипидная мантия образуется при эмульгации кожного сала с секретом потовых желез и предупреждает трансэпидермальную потерю воды.

В настоящее время установлено, что даже незначительный дефект синтеза структурообразующих белков и изменение состава липидов приводят к нарушению процесса кератинизации [32]. Так, относительно недавно было доказано, что у 10% представителей европеоидной расы имеет место мутация в гене филаггрина (filaggrin – производное от «filament aggregating protein»). Филаггрин – это структурный белок кожи, который способствует

ет образованию белково-липидного конверта ороговевших клеток. В верхней части рогового слоя филаггрин распадается на отдельные аминокислоты, которые помогают поддерживать в эпидермисе требуемое значение градиента pH и предупреждают развитие инфекционного воспаления. В результате мутации гена филаггрина происходят коллапс и уплощение клеток на поверхности рогового слоя с образованием чешуек, повышается pH кожи, увеличивается трансэпидермальная потеря воды, что является предрасполагающим фактором для развития АтД и аллергической сенсibilизации, персистенции патогенной микробной флоры [15, 25, 31, 33].

Недавно было установлено, что уменьшение продукции филаггрина способствует активации Т-лимфоцитов хелперов 17 (Th17) – особого подтипа клеток, продуцирующих интерлейкин 17 (ИЛ-17), который ответственен за хронизацию аллергического воспаления в коже [9].

Таким образом, в результате нарушения процессов кератинизации, повышенной трансэпидермальной потери жидкости, повреждения структурных белков происходит снижение барьерной функции кожи. Изменение структуры кожного барьера способствует взаимодействию аллергенов с развитием сенсibilизации в коже, развитию иммунного воспаления, продукции провоспалительных цитокинов, которые еще больше нарушают дифференцировку эпидермиса, ингибируют выработку противомикробных факторов, индуцируют гиперплазию и апоптоз кератиноцитов. Таким образом формируется порочный круг с рецидивами воспаления в коже [2, 6, 8, 9].

Сложность патогенетических механизмов АтД обуславливает особенности его терапии. Несмотря на широкую распространенность данного заболевания, в настоящее время отсутствуют эффективные методы терапии АтД, особенно его тяжелых форм [16, 17, 21, 26, 30]. Усугубляется это тем, что нередко врачи не учитывают весь комплекс патогенетических механизмов формирования АтД. Так, при АтД терапевтические мероприятия могут быть направлены только на купирование пищевой аллергии [10], порой основное лечение заключается лишь в наружной терапии воспалительных изменений в коже. В идеале терапия АтД должна быть комплексной и учитывать влияние как аллергенов, так и патологии кожного барьера в развитии болезни [10–13].

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных АтД, основной целью терапии является улучшение качества жизни больных с достижением клинической ремиссии заболевания, которая достигается посредством устранения или уменьшения воспаления и кожного зуда, предупреждения вторичного инфицирования, с последующим восстановлением защитных свойств кожи [10–12].

С учетом вероятности пищевой аллергии у пациентов с АтД немаловажным является выполнение элиминационных мероприятий. Основой их при АтД является исключение всех причинно-значимых аллергенов. Из питания пациента исключаются все продукты, содержащие доказанно значимые аллергены, а также ограничиваются продукты, обладающие гистаминолиберирующим

действием. Срок элиминации определяется индивидуально, на основании результатов обследования и наблюдения. После достижения ремиссии АтД рацион пациента должен постепенно расширяться за счет ранее исключенных продуктов [13, 27, 28].

Вне зависимости от стадии и тяжести течения АтД при необходимости применяются дополнительные методы лечения, которые включают в себя антигистаминные препараты, антибактериальные, противовирусные, антимикотические средства. На всех этапах ведения больных рекомендованы обучающие программы психореабилитационной направленности. В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению АтД у детей, системная медикаментозная терапия определяется выраженностью клинических проявлений и проводится путем увеличения объема лекарственных препаратов с противовоспалительным и иммуносупрессирующим действием. Так, в период обострения кожного процесса могут быть использованы системные антигистаминные препараты. При тяжелых, постоянно рецидивирующих дерматитах в терапию могут быть включены системные иммуносупрессивные препараты (системные глюкокортикостероиды, циклоспорин А, азатиоприн, такролимус, микофенолата мофетил) [11, 12].

Обязательным, патогенетически обусловленным направлением лечения АтД является наружная терапия. Ее цель состоит не только в купировании основных кожных проявлений и зуда, но и в полном восстановлении кожного барьера, что часто предупреждает рецидивы заболевания. Она должна проводиться дифференцированно, с учетом патологических изменений кожи, а объем ее определяется тяжестью поражения кожи.

Препаратами первой линии наружной терапии при обострении АтД являются топические глюкокортикостероиды (ТГК). В настоящее время данная группа препаратов классифицируется в зависимости от силы действия на классы активности. Согласно классификации Miller и Munro 1980 г., выделяют 4 класса активности ТГК [12]. Класс I представлен слабыми ТГК (преднизолон и гидрокортизона ацетат). II класс – это препараты средней степени активности (алклометазона дипропионат). Класс III представлен препаратами сильной активности (бетаметазон (бетаметазона валерат, бетаметазона дипропионат), гидрокортизона бутират, метилпреднизолона ацепонат, мометазона фураат, триамцинолона ацетонид, флуоцинолона ацетонид, флутиказона пропионат). Класс IV представлен препаратами очень сильной активности (клобетазол). Согласно рекомендациям по наружной терапии, при тяжелых обострениях и локализации патологических кожных очагов на туловище и конечностях лечение начинают с ТГК III класса. Для обработки кожи лица и других чувствительных участков кожи (шея, складки) рекомендуется использовать ТГК I класса. Не следует применять ТГК IV класса у детей до 14 лет. Длительность применения ТГК следует минимизировать настолько, насколько позволяет клиническая ситуация. Непрерывный курс терапии ТГК у детей не должен превышать 2 нед. Если упорное хроническое течение АтД требует более длительного лечения,

следует прибегать к интермиттирующим курсам. Риск развития местных побочных эффектов терапии ТГК (стрии, атрофия кожи, телеангиэктазии), особенно на чувствительных участках кожи, ограничивает возможность длительного применения ТГК при АтД [10–12].

Вместе с тем существует проблема стероидофобии у родителей маленьких пациентов, что способствует низкой комплаентности и, как следствие, отсутствию эффекта от терапии и плохому качеству жизни всей семьи больного ребенка.

В связи с этим интересна линейка препаратов Скин-кап, клиническая эффективность (в т. ч. противовоспалительная активность) которых сопоставима с эффективностью наружных ТГК. Действующее вещество данной линейки – активированный пиритион цинка (АПЦ). Он активируется с помощью физических методов воздействия, результатом чего является более высокая стабильность внутримолекулярных связей. Согласно заключению центра ФГУ «Сергиево-Посадский ЦСМ», АПЦ в 50 раз стабильнее обычного пиритиона цинка, благодаря чему обладает лучшей резорбцией в коже и более широким спектром фармакологической активности.

Согласно проведенным исследованиям, препараты на основе АПЦ имеют существенные отличия от других цинк-содержащих препаратов. В клеточном цитозоле АПЦ ингибирует внутриклеточный уровень АТФ, способствует деполяризации мембран клеток. Установленное в исследованиях бактериостатическое действие АПЦ на микроорганизмы (*Streptococcus*, *Srphylococcus*, *Proteus*) и его фунгистатический эффект (*Pityrosporum ovale*, *Pityrosporum orbiculare*) являются особенно важными в лечении инфицированных форм АтД.

По данным литературы, воздействие АПЦ вызывает апоптоз эпителиоцитов, находящихся в процессе пролиферации, и ускоряет элиминацию поврежденных клеток. При этом АПЦ не оказывает подавляющего действия на нормально функционирующие клетки [4].

При его применении снижаются количество расширенных сосудов, плотность периваскулярного инфильтрата, нормализуется структура рогового слоя, снижается колонизация кожи грибами и микроорганизмами, в первую очередь *Malassezia furfur* и *S. aureus*.

В отличие от ТГК, АПЦ при сопоставимой и даже большей эффективности не имеет существенных побочных эффектов, может использоваться в самых разных клинических ситуациях (в т. ч. при обширной площади поражения, на участках с тонкой кожей), а также обладает выраженным противогрибковым и антибактериальным действием.

АПЦ обладает очень хорошим профилем безопасности, практически не всасывается с поверхности кожи, не вызывает раздражающего и повреждающего действия даже при аппликации 20% составов (концентрация, в 100 раз превышающая АПЦ в креме и аэрозоле Скин-кап), не оказывает цитостатического эффекта, не воздействует на синтез ДНК.

АПЦ выпускается в форме 0,2% аэрозоля, 0,2% крема и 1% шампуня и является нестероидным препаратом. Препарат может применяться у детей от 1 года, допуска-

ется его использование на всех участках тела, без ограничений по площади. Крем наносят 2 раза в день, возможно применение окклюзионных повязок. Аэрозоль используют в случаях выраженного мокнутия, распыляют с расстояния 15 см 2–3 раза в день.

Наличие различных лекарственных форм позволяет использовать Скин-кап в зависимости от выраженности воспалительной реакции, распространенности патологического процесса и его локализации. Препараты Скин-кап обладают хорошей переносимостью, просты и удобны в применении, могут использоваться в качестве средства стартовой монотерапии и поликомпонентной терапии среднетяжелых и тяжелых форм АтД у детей [3]. Применение препаратов Скин-кап у детей с АтД ведет к значительному уменьшению или исчезновению зуда на 5–7-й день лечения. При этом отсутствия эффекта или ухудшения со стороны кожного процесса не наблюдается.

Наибольшая эффективность терапии с применением препарата Скин-кап зафиксирована у детей в возрасте от 1 года до 8 лет (регресс SCORAD в 2,9 раза) и от 9 до 15 лет (регресс SCORAD в 2,6 раза) [5]. Эффект лечения препаратом Скин-кап оказывается высоким как при локальных, так и при распространенных формах АтД. Оценка общей терапевтической эффективности Скин-кап крема показала, что индекс SCORAD при локальных формах снизился в 3,8 раза, а положительное лечебное действие было достигнуто у 91,7% пациентов подросткового возраста [2].

Таким образом, существующие клинические исследования подтверждают безопасность и эффективность препаратов линейки Скин-кап у детей с легкой, среднетяжелой и тяжелой формами АтД. Данная группа препаратов может быть рекомендована в качестве наружной терапии для достижения ремиссии АтД.

Купирование обострения кожного процесса не должно быть заключительным этапом лечения АтД. Всем больным АтД вне зависимости от тяжести, распространенности, остроты кожного процесса, наличия или отсутствия осложнений назначаются средства базового ухода за кожей. К средствам базового ухода относят увлажняющие и смягчающие средства. Данная группа препаратов способствует восстановлению целостности водно-липидного и рогового слоев эпидермиса, улучшает барьерную функцию кожи. Эти средства наносятся на кожу регулярно, ежедневно, не менее 2 раз в день, в т. ч. после каждого мытья или купания, даже в период ремиссии АтД. Они питают и увлажняют кожу, уменьшают сухость и снижают зуд.

Важно также помнить, что пациентам с АтД необходимы постоянная гидратация и гигиеническая обработка кожи. Ребенка следует ежедневно купать с использованием специальных средств, не содержащих щелочи. В помещении, где находится ребенок, необходимо поддерживать повышенную влажность. Эти мероприятия предупреждают развитие сухости, присоединение инфекции и развитие воспаления кожи у ребенка.

Таким образом, АтД является распространенным воспалительным заболеванием кожи в детском возрасте. Обусловлено это особенностями детского организма –

незрелостью иммунной системы и кожного барьера у детей первых лет жизни. Современные исследования показали, что в патогенезе АТД значительное место занимает как генетически обусловленная направленность иммунного ответа с развитием аллергического воспаления кожи, так и генетический дефект кожного барьера, способствующий ксерозу кожи и сенсибилизации к аллергенам. Соответственно, терапия АТД должна быть направлена как на купирование симптомов аллергии, так и, что не менее важно, на своевременное применение

наружной терапии, способствующей прекращению воспаления, восстановлению и поддержанию здорового кожного барьера.

Применение препаратов на основе АПЦ (Скин-кап) при АТД у детей приводит к значительному снижению выраженности воспаления, уменьшению площади поражения кожи и интенсивности симптомов, снижению потребности в дополнительном приеме антигистаминных и противовоспалительных препаратов, позволяет достигать стойкой клинической ремиссии.



ЛИТЕРАТУРА

- Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Современные представления о структуре и функции кожного барьера и терапевтические возможности коррекции его нарушений. *РМЖ*, 2004, 18: 1082-1085.
- Казначеева Л.Ф., Молокова А.В., Казначеев К.С. и др. Патогенетическое обоснование наружной терапии атопического дерматита у детей. Проблемы и решения. *РАЖ*, 2004, 2: 95-97.
- Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Гаяманов Б.Н. Современная наружная терапия хронических воспалительных заболеваний кожи у детей (опыт клинического применения препарата Скин-кап). *Педиатрия*, 2008, 87(4): 90-95.
- Кубанов А.А., Петровский Ф.И. Активированный пиритион цинка (Скин-кап). Механизмы действия. Клиническое применение. *Вестник дерматологии и венерологии*, 2009, 5: 35-42.
- Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Кениксфест Ю.В. и др. Об оптимизации терапии больных атопическим дерматитом детей и взрослых. *Вестн дерматол*, 2004, 3:23-29.
- Кунгуров Н.В., Кениксфест Ю.В., Кохан М.М., Левчик Н.К. и др. Иммунопатогенез атопического дерматита как основа для системной и топической терапии. *Лечащий врач*, 2013, 11: 56-62.
- Юсупова Л.А., Мингазетдинова Н.И. Современное состояние проблемы сухой кожи. *Лечащий врач*, 2014, 05: 41-46.
- Мингалев Р.А., Кудрявцева А.В. Атопический дерматит у детей как мультифакториальное заболевание, причины возникновения и особенности лечения. *Аллергология и иммунология в педиатрии*, 2017, 1: 8-14.
- Смирнова Г.И. Атопический дерматит у детей: новое в патогенезе, диагностике и лечении. *Лечащий врач*, 2017, 4: 12-19.
- Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действий педиатра (согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России). М., 2004, 94 с.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению атопического дерматита. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. М., 2013. 28 с.
- Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с атопическим дерматитом. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России, Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. М., 2015. 32 с.
- Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. М., 2015. 27 с.
- Хавкин А.И., Пампура А.Н., Герасимова О.И. Пищевая аллергия у детей: принципы профилактики. *Лечащий врач*, 2004, 3: 76-78.
- Alan D Irvine, McLean Breaking the (Un)Sound Barrier: Filaggrin Is a Major Gene for Atopic Dermatitis. *J. Invest. Dermatol.*, 2006, 126: 1200-1202.
- Beck L, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*, 2014, 371(2): 130-139.
- Boguniewicz M, Leung DYM. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev*, 2011, 242(1): 233-246.
- Danso MO, van Drongelen V, Mulder A, van Esch J, Scott H, van Smeden J et al. TNF- α and Th2 Cytokines Induce Atopic Dermatitis-Like Features on Epidermal Differentiation Proteins and Stratum Corneum Lipids in Human Skin Equivalents. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(7): 1941-1950.
- Ewald DA, Malajian D, Krueger JG et al. Meta-analysis derived atopic dermatitis (MADAD) transcriptome defines a robust AD signature highlighting the involvement of atherosclerosis and lipid metabolism pathways. *BMC Medical Genomics*, 2015, 13.
- Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: Outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121(6): 1337-1343.
- Fujita H, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Johnson-Huang LM, Tintle S, Cardinale I, et al. Lesional dendritic cells in patients with chronic atopic dermatitis and psoriasis exhibit parallel ability to activate T-cell subsets. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(3): 574-582.
- Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQF et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(6): 1344-1354.
- Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, Chiricozzi A, Nograles KE, Shemer A, Fuentes-Duculan J et al. Broad defects in epidermal cornification in atopic dermatitis identified through genomic analysis. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(6): 1235-1244.
- Hatano Y, Terashi H, Arakawa S, Katagiri K. Interleukin-4 suppresses the enhancement of ceramide synthesis and cutaneous permeability barrier functions induced by tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in human epidermis. *J Invest Dermatol*, 2005, 124(4): 786-792.
- Hoffjan S, Stemmler S. On the Role of the Epidermal Differentiation Complex in Ichthyosis Vulgaris, Atopic Dermatitis and Psoriasis. *Br J Dermatol*, 2007, 157(3): 441-449.
- Khattry S, Shemer A, Rozenblit M, Dhingra N, Czarnowicz T, Finney R, & Guttman-Yassky E. Cyclosporine in patients with atopic dermatitis modulates activated inflammatory pathways and reverses epidermal pathology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014, 133(6): 1626-1634.
- Koletzko S. et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *JPGN*, 2012, 55: 221-229.
- Luyt D, Ball H, Makwana N et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. Standards of Care Committee (SOCC) of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). *Clin Exp Allergy*, 2014, 44(5): 642-672.
- Man MQ, Feingold KR, Tornfeldt CR, Elias PM. Optimization of physiological lipid mixtures for barrier repair. *J. Invest. Dermatol.*, 1996, 106(5): 1096-1101.
- Olsson M, Broberg A, Jernås M, Carlsson L, Rudemo M, Suurküla M et al. Increased expression of aquaporin 3 in atopic eczema. *Allergy*, 2006, 61(9): 1132-1137.
- Presland RB, Fleckman P, Haydock PV, Nirunskisiri W, Dale BA. Characterization of the human epidermal profilaggrin gene: Genomic organization and identification of an S-100-like calcium binding domain at the amino terminus. *The Journal of Biological Chemistry*, 1992, 267(33): 23772-23781.
- Säff AM, Tengvall-Linder M, Chang HY, Adler AS, Wahlgren C-FF, Scheynius A et al. Global expression profiling in atopic eczema reveals reciprocal expression of inflammatory and lipid genes. *PLoS One*, 2008, 3(12): e 4017.
- Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR et al. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat. Genet.*, 2007, 39: 650-654.



Первый на защите кожи¹!



УНИКАЛЬНАЯ МОЛЕКУЛА



АКТИВИРОВАННЫЙ
ПИРИТИОН **Zn**



Линия препаратов премиум класса для лечения хронических дерматозов²

- Эффективность сопоставима с наружными ГКС³
- Антибактериальное, противовоспалительное и противогрибковое действие
- Высокий профиль безопасности³
- Крем и аэрозоль Скин-кап разрешены для детей с 1 года

www.skincap.ru

¹ Первый по продажам в стоимостном выражении среди брендов, содержащих Пиритион цинка за 2016, по данным ЗАО «Группа ДСМ». Не обладает профилактическим действием.

² Указанных в ИМП препаратов Скин-кап.

³ А.А. Кубанов, Ф.И. Петровский. Активированный пиритион цинка (Скин-кап). Механизмы действия. Клиническое применение. // Вестник дерматологии и венерологии, 2009.- N 5. – С. 35-42.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ
С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

АСПЕКТЫ ДЕТСКОЙ ДЕРМАТОЛОГИИ:

ОТ СТРОФУЛЮСА ДО АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

В последние годы наблюдается рост атопического дерматита (АтД) во всем мире. Заболевание чаще встречается в высокоразвитых странах, в городах, реже – в сельской местности и при более высоком социально-экономическом статусе, что предполагает недостаточную экспозицию к инфекционным агентам. Дети, посещающие детские дошкольные учреждения, имеющие широкие контакты со своими сверстниками, реже болеют АтД, чем их сверстники с низким индексом инфекционной заболеваемости. В данной статье автор приводит литературный обзор новых патогенетических факторов в развитии АтД, описывает действие смягчающего эффекта эмолиентов в терапии и профилактике АтД у детей, приводит собственный клинический опыт.

Ключевые слова: эмолиенты, смягчающие, атопический дерматит, строфулюс, экзема, терапия, профилактика.

D.V. ZASLAVSKY, MD, Prof.

ASPECTS OF CHILDREN'S DERMATOLOGY: FROM STROPHULUS INFANTUM TO ATOPIC DERMATITIS

St. Petersburg State Pediatric Medical University

In recent years, there has been an increase in atopic dermatitis all over the world. The disease is more common in highly developed countries, in cities, less often in rural areas and with a higher socioeconomic status, which implies insufficient exposure to infectious agents. Children attending preschool institutions with extensive contacts with their peers are less likely to have atopic dermatitis than their peers with a low index of infectious morbidity. In this article, the author provides a literature review of new pathogenetic factors in the development of atopic dermatitis, a mitigating effect of emollients in the therapy and prevention of atopic dermatitis in children, describes his own clinical experience.

Keywords: atopic dermatitis, eczema, strophulus infantum, moisturizers, emollients, treatment, prevention.

Приступая к изложению этих вопросов, мы сознаем все те затруднения, которые возникают при описании этих разнообразных и крайне изменчивых по симптоматике нозологий. В литературе опубликовано большое количество работ, посвященных изучению этиологии и патогенеза атопического дерматита. Несмотря на это, до настоящего времени нет вопроса более сложного и дискуссионного.

Строфулюс (детская почесуха, папулезная крапивница) – хроническое рецидивирующее заболевание с характерными папуло-везикулезными (серопапулезными) высыпаниями, сопровождающееся зудом. Строфулюс – одно из наиболее частых заболеваний, встречающихся в детском возрасте. У некоторых больных он сочетается с атопическим дерматитом. Строфулюс часто развивается в период прорезывания зубов (раньше его даже называли tooth rash). Заболевание носит хроническое рецидивирующее течение, развивается у детей с аллергическим анамнезом, чаще на фоне искусственного вскармливания. Первые проявления строфулюса возникают после шестого месяца жизни. Заболевание нередко появляется после проведения профилактических прививок [1].

Атопический дерматит – хроническое мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, развивающееся у лиц с генетической предрасположенностью к атопии, имеющее рецидивирующее течение с возрастными особенностями клинических проявлений, морфологии, локализации и характеризующееся экссудативными или лихеноидными высыпаниями.

Термин «атопия» (от греч. atopos – необычный, чуждый) впервые введен А.Ф. Соса в 1922 г. для определения наследственных форм повышенной чувствительности организма к различным воздействиям внешней среды.

Заболеваемость АтД за последние 16 лет возросла в 2,1 раза. Распространенность АтД среди детского населения составляет до 20%, среди взрослого населения – 1–3%. Согласно данным статистического наблюдения, в 2016 г. в РФ заболеваемость АтД составила 303 случая на 100 тыс. населения, а распространенность – 439 случаев на 100 тыс. всего населения. Охват диспансерным наблюдением 36%. Среди детей в возрасте от 0 до 14 лет заболеваемость АтД составила 837 случаев на 100 тыс. детского населения, а распространенность – 1 657 случаев на 100 тыс. детского населения. Охват диспансерным наблюдением составляет 35%.

Среди факторов, поддерживающих хроническое течение АтД, следует отметить патологию органов желудочно-кишечного тракта, выявляемую у 80–97% больных АтД, хронические очаги инфекции (50–60%), аллергические заболевания органов дыхания (30–40%).

Следует учитывать и роль психосоматических расстройств, обусловленных врожденными и приобретенными нарушениями нервной системы. Неврологические нарушения выявляются у 55–70% детей, страдающих АтД.

В патогенезе АтД большую роль играет нарушение эпидермального барьера. Повреждение рогового слоя способствует трансэпидермальной потере воды и проникновению в кожу аллергенов, раздражителей (бытовая химия, мыла, косметика и т.д.) и инфекционных возбудителей. Генетические исследования последних лет показали важность 1q21-хромосомы, которая содержит набор генов, известных как эпидермальный дифференцировочный комплекс. Известно, что в норме процесс кератинизации в клетках эпидермиса регулируется особым белком – филаггрином (FLG). Филаггрин образуется из профилаггрина. Он способствует агрегации отдельных разрозненных филаментов, составляющих цитоскелет, в единый комплекс (от англ. fillaggrin,

filament aggregating protein- протеин, способствующий агрегации филаментов). Результатом этого является формирование постклеточных структур, богатых белком, не имеющих органелл, называемых корнеоцитами. Ген, кодирующий FLG, находится на длинном плече 1-й хромосомы (1q21). Недавно было установлено, что дефицит в экспрессии FLG приводит к повышенному проникновению антигенов через эпидермис, что можно рассматривать как одну из гипотез развития АтД [1].

При АтД отмечается уменьшение количества и изменение соотношения различных фракций церамидов, снижается содержание длинноцепочечных свободных жирных кислот. Эти изменения приводят к увеличению трансэпидермальной потери воды и, как следствие, к повышенной сухости кожи и усилению кожного зуда.

Хроническое течение АтД поддерживает и зуд, который является постоянным симптомом заболевания. Кератиноциты, повреждаемые при расчесывании кожи, высвобождают цитокины и медиаторы, которые привлекают иммунокомпетентные клетки в места кожного воспаления.

Таким образом, если ранее считалось, что АтД является, прежде всего, аллергическим заболеванием, то в настоящее время его все чаще рассматривают как нарушение эпидермального барьера. Это полностью изменяет взгляд на АтД и подчеркивает важность нормализации кожного барьера в профилактике АтД.

Важную роль в качестве триггерных факторов играет микробная флора и грибковая флора – *Staphylococcus aureus*, *Pityrosporum ovale*, *Candida albicans*.

Рисунок 1. Младенческая стадия atopического дерматита, осложненная пиодермией в себорейных зонах



Известно, что каждый квадратный сантиметр кожи колонизируют около миллиона бактерий, представленных сотнями различных видов. Когда баланс сохранен, микробиом кожи выполняет защитную функцию, ограничивая пролиферацию патогенных бактерий. Однако определенные заболевания и внешние условия могут влиять на состав кожной флоры (рис. 1).

КОЛОНИЗАЦИЯ *S. AUREUS* И УСУГУБЛЕНИЕ ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

В настоящее время существуют исследования, которые показывают отличия микробиома кожи человека с АтД от микробиома кожи здорового человека. Кроме того, данные исследования демонстрируют, что *S. aureus* играет важную роль в течении порочного круга АтД (рис. 2).

БИОПЛЕНКА *S. AUREUS*

Недавно было описано влияние биопленки на течение АтД, в особенности влияние биопленки *S. aureus* [2].

Биопленка определяется как структурное образование микроорганизмов, сцепленных вместе и прикрепленных к поверхности, инкапсулированных в защитный экзополисахаридный матрикс, который они сами синтезируют. Особенная организация колонии бактерий позволяет им взаимодействовать между собой, чтобы защищаться от внешних агрессий.

На atopической коже *S. aureus* обсеменяет поврежденную кожу и образует биопленку. Было показано, что у

Рисунок 2. Повреждение кожного барьера

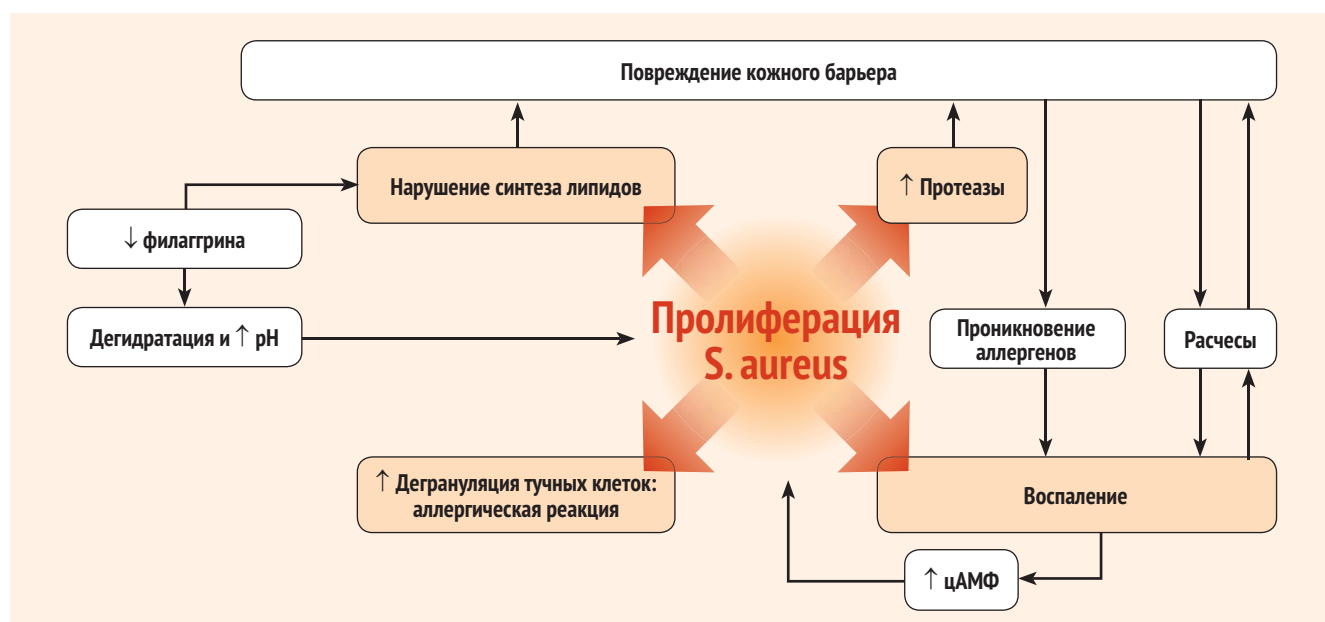
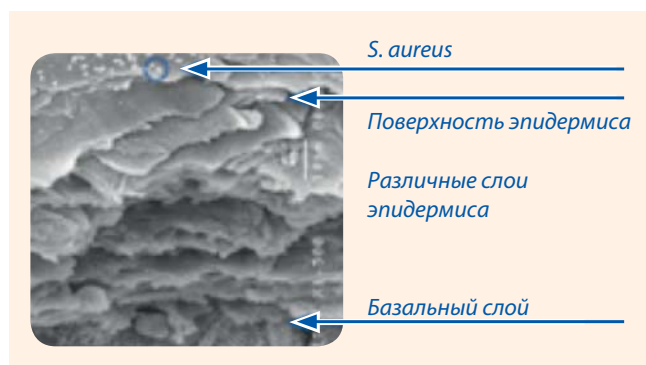


Рисунок 3. Сканирующая электронная микроскопия (X1500)



пациентов с АтД биопленка *S. aureus* присутствует в воронке экзокринных потовых желез, что приводит к их обструкции [3].

Кроме того, наличие данной биопленки может быть причиной нечувствительности к системным антибиотикам и местной активации врожденного иммунитета, с продуцированием провоспалительных цитокинов, в особенности ФНО-а и других медиаторов [2].

Ученые компании Laboratoires Expanscience создали *in vitro* эпидермальную модель, воспроизводящую колонизированную *S. aureus* атопичную кожу.

Врожденный иммунитет и способность поврежденной кожи регенерировать являются необходимыми факторами защиты от нарушений, происходящих в коже ребенка при АтД. Ученые исследовали влияние колоний *S. aureus* на экспрессию определенных генов кожного иммунитета, а также стволовых клеток.

Врожденный иммунитет – это первая линия защиты против инфекционных агентов или патогенов, является быстрым, неспецифическим ответом, который позволяет микробиоме сохранять баланс, ограничивает проникновение патогенных микроорганизмов. Экспрессия толл-подобных рецепторов значительно снижена, колонизация *S. aureus* на модели атопичной кожи Stelaskin значительно ограничивает способность кожи самостоятельно ограничивать дальнейшее распространение колонии *S. aureus*. Восстанавливающий бальзам Stelatopia тем не менее помогает восстанавливать естественные защитные способности кожи (рис. 4).

Базальные стволовые клетки вовлечены в поддержание кожного гомеостаза, поэтому их защита является ключевым моментом в лечении. При АтД уровень экспрессии генов

стволовых клеток значительно снижен по сравнению с нормальной кожей. Бальзам Stelatopia помогает восстановить целостность кожного покрова и физиологический уровень маркеров стволовых клеток (рис. 5).

Наличие биопленки на поверхности кожи было описано при различных заболеваниях: акне, розацеа и наиболее часто при АтД [3]. Чтобы изучить кинетику образования биопленки и оценить эффект эмоллиентов на ограничение ее распространения была создана модель реконструированного эпидермиса, колонизированного биопленкой *S. aureus* (рис. 6).

Таким образом, увлажняющий бальзам Stelatopia может эффективно предотвращать формирование биопленки *S. aureus* на поверхности кожи (рис. 7).

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЙ ПОДХОД С РОЖДЕНИЯ

Стандартное лечение АтД является симптоматическим и длительным. Его целями является возможность облегчения состояния ребенка между обострениями, уменьшение активности воспалительного процесса, а также снижение частоты обострений в долгосрочной перспективе [4, 5].

Топические кортикостероиды применяются для лечения обострений АтД, они обладают противовоспалительным, иммуносупрессивным и антимитотическим дей-

Рисунок 4. Снижение врожденного иммунитета при АД

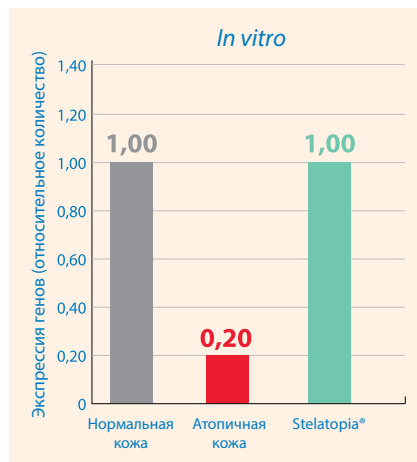


Рисунок 5. Маркеры стволовых клеток

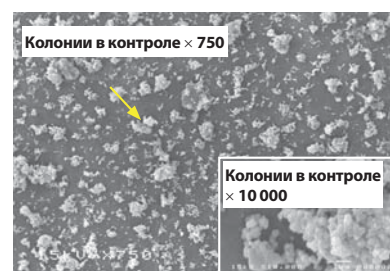


Рисунок 6. Атопичная кожа

Через 6 часов
сцепление бактерий с поверхностью
и начало формирования биопленки



Через 24 часа инкубации
поверхность полностью
колонизирована биопленкой



ствием, обычно назначаются коротким курсом на 4–8 дней до тех пор, пока не наступит видимое улучшение. При нормальных условиях топические кортикостероиды редко вызывают местные побочные эффекты у детей, однако многие родители опасаются назначения данной группы препаратов.

Эмоленты являются неотъемлемой частью ежедневного ухода за кожей больного АТД, цель их использования – восстановить кожный барьер, чтобы сделать его менее проницаемым к аллергенам из окружающей среды и уменьшить ощущение зуда [4–6].

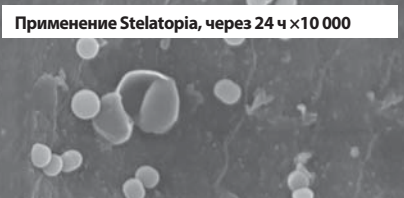
Генетический фактор играет огромную роль: так, если один родитель имеет АТД, то вероятность проявления у ребенка составляет 40–50%, а если оба родителя, то уже 50–80% [5–9].

Такая природа АТД делает возможным применение профилактического подхода за ребенком с самого рождения с учетом семейной истории и вероятности манифестации заболевания у новорожденного.

Недавние исследования показали, что использование эмолентов с рождения и в течение первых 6–8 месяцев жизни у группы детей, находящихся в группе риска по развитию АТД, помогает снизить вероятность развития заболевания на 33–50% [10, 11]. Рекомендовано назначение пробиотиков дополнительно к основному питанию матерей с отягощенным аллергологическим анамнезом (в последние недели беременности) и/или новорожденным с риском развития атопии в течение первых месяцев жизни [12].

Для того чтобы оценить эффективность применения эмолента Stelatopia в группе риска у детей с рождения, ученые Laboratoires Expanscience в течение 9 месяцев проводили клиническое исследование, включающее 113 новорожденных. Критерием включения в исследование было наличие двух родителей, имеющих в анамнезе АТД, то есть вероятность проявления АТД у ребенка составляла 50–80%. В данном исследовании 60 детей получали программу ухода за кожей Stelatopia (увлажняющий бальзам, очищающий крем и масло для ванны), а 53 ребенка не получали специфического ухода за кожей. При этом ежедневное использование эмолента Stelatopia один раз в

Рисунок 7. Атопичная кожа и увлажняющий бальзам Stelatopia



день в течение 9 месяцев позволило снизить вероятность клинического проявления АТД на 51%.

Больным АТД необходимо постоянно и в больших количествах использовать увлажняющие и смягчающие средства (не менее 3–4 раз в день) как самостоятельно, так и после водных процедур по принципу «намочить – намазать» («Soak and Seal»): ежедневные ванны с теплой

водой (27–30 °C) в течение 5 минут с добавлением масла для ванн (за 2 минуты до окончания водных процедур) с последующим нанесением на влажную кожу смягчающего препарата (после водных процедур кожу необходимо вытирать промокательными движениями, избегая трения). Однако есть данные, что нанесение эмолентов без принятия ванны имеет более продолжительное действие.

Наиболее выраженный эффект увлажняющих и смягчающих препаратов наблюдается при их постоянном использовании в виде крема, мази, масла для ванны и заменителей мыла с pH 5,5. В зимнее время предпочтительно использовать более жирные ингредиенты. Для достижения клинического эффекта необходимо использовать достаточный объем смягчающих препаратов (у взрослого с распространенным поражением кожи расходуется до 600 г/нед, у ребенка – до 250 г/нед).

К сожалению, волшебной палочки для лечения АТД нет. Терапия должна быть комплексной, строго индивидуальной с учетом клинической формы, стадии и периода болезни, сопутствующих патологических состояний и осложнений. Так как АТД – заболевание хроническое, то и лечение должно быть хроническим, всю жизнь необходимо использовать корнеопротекторы, эмоленты для увлажнения кожи. Главное, не путать ожирение мазью с увлажнением специальными кремами. Наш опыт говорит и о том, что любое лечение ребенка нужно начинать с его родителей. Самый главный участник влияния – это бабушка! Также необходимо найти контакт и с мамой, разъяснить важность базового ежедневного увлажнения кожи. Тогда мы получим моральное удовлетворение от проведенного лечения и клиническую ремиссию заболевания. И не забываем, что лучший лекарь атопического дерматита – это время!



ЛИТЕРАТУРА

- Горланов И.А., Милявская И.Р., Леина Л.М., Заславский Д.В., Оловянишников О.В., Куликова С.Ю. Детская дерматовенерология. М.: ИГ ГЭОТАР-Медиа, 2017. 512 с.
- Dereure O. Microbiome cutane et dermatite atopique: un second genome? *Realites Therapeutiques en Dermato-Venerologie*, 2014, 237(1): 49–51.
- Allen H et al. The presence and impact of Biofilm-Producing Staphylococci in Atopic Dermatitis. *JAMA*, 2014, 150(3): 260–265.
- Societe Francaise de dermatologie. Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant. Conference de consensus. Conference pleniere le Mercredi 20 Octobre 2004, Institut Pasteur, Paris. Texte des recommandations (version texte court).
- Taieb A. Dermatite Atopique. In: *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. Saurat, Grosshans, Laugier, Lachapelle, 5eme edition, Masson, 2008.
- Centre de R&D – Laboratoires Expanscience, Le Maitre M. Dermatite atopique du nourrisson et de l'enfant in *Dermatite atopique. Nouv. Dermatol.*, 2007, 26(Suppl 1): 1–16.
- Watson W, K.S. Atopic Dermatitis. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 2011, 7.
- ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma. *The Lancet*, 1998, 351: 1225–1235.
- Bohme M et al. Family history and risk of atopic dermatitis in children up to 4 years. *Clin Exp Allergy*, 2003, 33: 1226–1231.
- Simpson EL et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *Journal Allergy Clinical Immunology*, 2014, Oct, 134(4): 818–823.
- Horimukai K et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *Journal Allergy Clinical Immunology*, 2014, 134(4): 824–830.
- Заславский Д.В., Новикова В.П., Чупров И.Н. [и др.]. Пробиотики в профилактике и терапии атопического дерматита у детей. *Вопросы практической педиатрии*, 2016, 11(2): 51–57.

ПРАВИЛЬНЫЙ АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ОРВИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) занимают первое место по заболеваемости как среди детей, так и среди взрослых на протяжении уже многих десятилетий. В основном лечение назначается врачами на основании осмотра пациента, при отсутствии лабораторных данных об этиологических особенностях инфекции. В таких случаях доктор не может спрогнозировать характер течения заболевания и риск развития возможных осложнений. Это приводит к назначению ненужных лекарственных препаратов. Для лечения ОРИ у детей на сегодняшний день имеется большое количество препаратов с широким спектром противовирусного действия. Нередко одновременно назначаются 2–3 противовирусных препарата с разными механизмами действия. Это вносит свой вклад в полипрагмазию, столь нежелательную в педиатрической практике. Для снижения риска избыточной лекарственной нагрузки желательно использовать одно вещество с комплексным действием на различные факторы инфекционно-воспалительного процесса.

Ключевые слова: дети, ОРВИ, симптомы, лечение, инозин пранобекс.

N.G. KOLOSOVA, PhD in medicine, S.I. SHATALINA, PhD in medicine, Sechenov First Moscow State University

CORRECT ALGORITHM OF ARVI TREATMENT IN PEDIATRIC PATIENTS

Acute respiratory infections (ARI) occupy the first place in morbidity among children and among adults for the past many decades. In General, the treatment is assigned to doctors on the basis of examination of the patient, in the absence of laboratory data on etiological characteristics of the infection. In such cases, the doctor cannot predict the nature of the disease and the risk of possible complications. This leads to prescription of unnecessary drugs. For the treatment of ARI in pediatric population currently there are a large number of drugs with a broad spectrum of antiviral action. Often at the same time 2-3 antiviral drugs are prescribed with different mechanisms of action. This contributes to excessive drug treatment, a very undesirable one in pediatric practice. To reduce the risk of excessive drug load, it is desirable to use one substance with a complex effect on various factors of infectious-inflammatory process.

Keywords: children, acute respiratory viral infections, symptoms, treatment, inosine pranobex.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) занимают первое место по заболеваемости как среди детей, так и среди взрослых на протяжении уже многих десятилетий. Ребенок переносит в среднем 4–6 эпизодов ОРВИ в год в зависимости от возраста. Но иногда эта цифра достигает и 10–12, и это не является патологией, особенно для детей 3–5 лет, только начинающих посещать дошкольные учреждения [1]. В настоящее время на фармацевтическом рынке представлено очень большое количество разнообразных лекарственных препаратов, которые назначаются педиатрами для лечения ОРВИ. Как правило, это лечение должно быть комплексным, включающим препараты с учетом этиологического фактора, патогенеза заболевания и симптомов ОРВИ [1–3]. В основном лечение назначается врачами лишь на основании осмотра пациента, при отсутствии лабораторных данных об этиологических особенностях инфекции. В таких случаях доктор не может спрогнозировать характер течения заболевания и риск развития возможных осложнений. Это приводит к назначению ненужных лекарственных препаратов, а значит, и к возможному развитию нежелательных реакций и побочных действий от их применения, неизвестных лекарственных взаимодействий.

В настоящее время известно около 200 различных вирусов, приводящих к развитию острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Наиболее частыми возбу-

дителями у детей являются риновирусы, респираторно-синцитиальные вирусы, аденовирусы, ротавирусы, норавирусы, вирусы гриппа и парагриппа. В летний период преобладают энтеровирусы, коронавирусы. Но постоянно появляются новые штаммы вирусных инфекций. При ОРВИ клиническая симптоматика в основном схожа. Это заложенность и слизистое отделяемое из носа, слезотечение, боль в горле, кашель. Могут отмечаться подъемы температуры. Однако, безусловно, существуют и особенности клинической картины, когда можно с наибольшей вероятностью определить этиологический фактор без проведения вирусологических исследований. По клиническим симптомам возможно предположить наиболее вероятную этиологию ОРВИ, что может ограничить число рекомендуемых препаратов. Клиническая картина при гриппе значительно отличается от таковой при заболеваниях, вызванных другими вирусами. Вирусы гриппа вызывают острое начало заболевания с выраженной интоксикацией, резким подъемом температуры тела, головной болью, ломотой в мышцах и суставах, вялостью. Катаральные симптомы выражены слабо. Могут присоединиться боль в горле, насморк, кашель при поражении трахеи. При парагриппе, в отличие от гриппа, интоксикация менее выражена, отмечаются симптомы поражения верхних дыхательных путей, в основном развивается ларингит, сопровождающийся осиплостью голоса, лающим кашлем. Аденовирусная

инфекция характеризуется частым развитием конъюнктивита на фоне ринофарингита и поражением шейных лимфоузлов. Инфекция, вызванная респираторно-синцитиальным вирусом, нередко сопровождается кашлем с симптоматикой бронхоолита [4]. При риновирусной инфекции ярко выражены симптомы ринита с обильным слизистым водянистым отделяемым.

По клиническим симптомам возможно предположить наиболее вероятную этиологию ОРВИ, что может ограничить число рекомендуемых препаратов

Чаще всего при нормальной работе клеток иммунитета заболевание протекает в легкой форме, и лечение может даже не потребоваться. Однако в некоторых случаях (в критические периоды развития иммунной системы ребенка, при недостатке клеток, направленных на борьбу с вирусами) наблюдаются среднетяжелые и тяжелые формы с развитием тех или иных осложнений. Среди них острые и обструктивные бронхиты, бронхоолиты, пневмонии, респираторный дистресс-синдром, менингиты, энцефалиты, миокардиты и др. Наибольшее число осложнений развивается при гриппе [5, 6]. Этому способствуют как быстрое размножение возбудителя на слизистых оболочках верхних дыхательных путей, так и его особенности. Осложнения могут развиваться уже с первых суток, но наибольшая их частота приходится на 4–5-й день, что связано с присоединением бактериальной флоры [4]. Высокий риск развития осложнений при гриппе у детей диктует необходимость назначения противовирусной терапии этим больным. Вирусы гриппа в общей структуре ОРВИ у детей составляют в среднем 5–15%, во время эпидемии их доля возрастает до 30% [7, 8]. Чаще всего в развитии ОРВИ играют роль несколько вирусов, т. е. вирусные ассоциации. В последние годы показана высокая распространенность вирусов семейства *Herpesviridae*: 6-го типа, Эпштейна – Барр, цитомегаловирусов, достигающая 90% среди населения [9]. При первичном инфицировании этими возбудителями в большинстве случаев развивается симптоматика, типичная для других ОРВИ: ринит, фарингит, тонзиллофарингит. После клинического выздоровления эти вирусы продолжают находиться в организме и могут существовать там длительное время. При хорошей работе иммунитета эти вирусы находятся в латентном состоянии, без каких-либо клинических проявлений, однако при ослаблении иммунной защиты организма, например, при присоединении других интеркуррентных инфекций происходят активация вирусов и обострение заболевания. Многочисленные исследования показали, что персистенция вирусов группы герпеса в организме ребенка способствует развитию частых ОРВИ с осложнениями.

Анализ проводимой в Российской Федерации терапии показывает, что полипрагмазия в педиатрической практике стала повседневной общепринятой практикой [2, 3]. Также врачи продолжают при ОРВИ необоснованно

назначать антибиотикотерапию, хотя известно, что в развитии этих заболеваний в 90% случаев этиологическими факторами являются вирусы [1, 7]. Антибиотики имеют наибольшую доказательную базу эффективности лишь при бактериальных инфекциях, и их этиотропное действие ограничено спектром чувствительных к ним бактерий. Поэтому при ОРВИ антибактериальные препараты не оказывают никакого подавляющего действия на возбудитель. Однако повышается риск возникновения нежелательных явлений: в первую очередь рост числа резистентных к антибиотикам штаммов, развиваются антибиотик-ассоциированные диареи и аллергические реакции.

Для лечения ОРВИ у детей на сегодняшний день имеется большое количество препаратов с широким спектром противовирусного действия. Применяются интерфероны, индукторы интерферонов, ингибиторы репликации вирусов, ингибиторы гемагглютинаина, релиз-активные препараты и средства с комбинированным механизмом действия [1, 2, 7, 8, 10]. Нередко одновременно назначаются 2–3 противовирусных препарата с разными механизмами действия, например, ингибитор гемагглютинаина, интерферон и/или индуктор интерферонов. Это также вносит свой вклад в очень нежелательную в педиатрической практике полипрагмазию.

Многочисленные исследования показали, что персистенция вирусов группы герпеса в организме ребенка способствует развитию частых ОРВИ с осложнениями. Анализ проводимой в Российской Федерации терапии показывает, что полипрагмазия в педиатрической практике стала повседневной общепринятой практикой

Обычно довольно сложно врачу при первом осмотре определить риск развития тяжелых форм и осложнений у ребенка, чтобы своевременно ограничить количество назначаемых препаратов в отсутствие результатов лабораторной этиологической диагностики. На основании клинической симптоматики далеко не всегда возможно правильно определить, какой возбудитель стал причиной заболевания.

Как уже говорилось, клиническая картина ОРВИ у многих детей оказывается сходной: заложенность и выделения из носа, боль в горле, могут отмечаться повышение температуры тела, головная боль, вялость и т. д. Нередко присоединяется кашель. При выявлении этих симптомов врач чаще всего назначает несколько препаратов патогенетической и симптоматической терапии. Это могут быть антисептики для полости носа и зева, местные деконгестанты (сосудосуживающие препараты), сиропы или таблетки от кашля различного действия (муколитики, отхаркивающие, противокашлевые препараты центрального действия). При повышении температуры тела, головной и мышечной болях назнача-

ются анальгетики и антипиретики, нестероидные противовоспалительные препараты (парацетамол, ибупрофен). Отмечено частое назначение антигистаминных препаратов, хотя они не имеют точки приложения при ОРВИ и не облегчают симптомы заболевания [1, 4].

Наличие разнообразной клинической симптоматики при ограниченном количестве препаратов этиотропной и патогенетической терапии и безрецептурная продажа большинства симптоматических средств приводят к полипрагмазии при лечении ОРВИ в нашей стране

Таким образом, наличие разнообразной клинической симптоматики при ограниченном количестве препаратов этиотропной и патогенетической терапии и безрецептурная продажа большинства симптоматических средств приводят к полипрагмазии при лечении ОРВИ в нашей стране [11]. Ребенку может быть одновременно назначено до 10 и даже более препаратов, и очень сложно предугадать их возможное лекарственное взаимодействие и развитие побочных эффектов. Поэтому при выборе схемы лечения в педиатрической практике предпочтение нужно отдавать наиболее эффективным препаратам, имеющим наименьшее число побочных действий. Но лучше для снижения риска от избыточной лекарственной нагрузки использовать одно вещество с комплексным действием на различные факторы инфекционно-воспалительного процесса.

Таким препаратом с комплексным воздействием можно назвать Изопринозин (инозин пранобекс) – иммуномодулятор с противовирусной активностью [12, 17]. Практически не нарушая жизнедеятельность клеток макроорганизма, он избирательно подавляет репродукцию вирусов [12, 17].

Вирусы гриппа в общей структуре ОРВИ у детей составляют в среднем 5–15%, во время эпидемии их доля возрастает до 30%

Инозин пранобекс является синтетическим комплексным производным пурина, обладающим иммуностимулирующей активностью и неспецифическим противовирусным действием. В его состав входят: комплекс инозина (гипоксантин-рибозид), параацетил аминокислотная кислота (ацедобен); N,N-диметиламино-2-пропанол (димепранол) в соотношении 1:3:3 [12, 17].

Изопринозин (инозин пранобекс) был синтезирован еще в 1970-х гг. в США. Сначала его рассматривали как препарат, обладающий только противовирусными свойствами [17]. И только в процессе клинических испытаний было обнаружено, что Изопринозин имеет мощное иммуномодулирующее действие [12, 17]. Препарат зарегистрирован более чем в 70 странах под разными торговыми

наименованиями и используется в медицине с 1978 г. [17]. Во многом это связано с тем, что эффективность и безопасность средства изучены и доказаны [13–17].

В РФ Изопринозин зарегистрирован для лечения и профилактики острых и хронических вирусных инфекций и разрешен для применения в педиатрической практике [17]. Противовирусное действие Изопринозина заключается в угнетении синтеза вируса путем встраивания инозиноротовой кислоты в полирибосомы пораженной вирусом клетки и угнетения присоединения адениловой кислоты к вирусной иРНК. Индуцируя созревание и дифференцирование Т-лимфоцитов и Т₁-хелперов, потенцируя индукцию лимфопрлиферативного ответа в митогенных или антиген-активных клетках, Изопринозин нормализует (до индивидуальной нормы) дефицит или дисфункцию клеточного иммунитета. Изопринозин моделирует цитотоксичность Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, функцию Т₈-супрессоров и Т₄-хелперов, а также увеличивает количество иммуноглобулина G и поверхностных маркеров комплемента. Изопринозин повышает синтез интерлейкина (ИЛ)-1 и ИЛ-2, регулирует экспрессию рецепторов ИЛ-2. Изопринозин индуцирует секрецию эндогенного γ-интерферона и уменьшает продукцию ИЛ-4 в организме. Изопринозин усиливает действие нейтрофильных гранулоцитов, хемотаксис и фагоцитоз моноцитов и макрофагов [12, 17].

В РФ Изопринозин зарегистрирован для лечения и профилактики острых и хронических вирусных инфекций и разрешен для применения в педиатрической практике [17].

Противовирусное действие Изопринозина заключается в угнетении синтеза вируса путем встраивания инозиноротовой кислоты в полирибосомы пораженной вирусом клетки и угнетения присоединения адениловой кислоты к вирусной иРНК

Доказано, что препарат имеет высокую биологическую доступность, быстро всасывается [12, 17].

По данным клинических исследований, после применения Изопринозина для лечения ОРВИ у детей и взрослых отмечено клиническое улучшение, при этом улучшение в составе иммунных клеток было достоверно установлено в большинстве случаев [13, 14]. Изопринозин достоверно сокращает продолжительность симптомов ОРВИ (лихорадочного периода, интоксикации, катаральных явлений в носоглотке) у детей с любыми фоновыми заболеваниями [13, 14]. При использовании Изопринозина в комплексной терапии ОРВИ у детей нет необходимости дополнительно использовать другие средства иммунорекоррекции [13, 15, 16]. При приеме Изопринозина уменьшается продолжительность болезни за счет купирования катаральных симптомов и симптомов интоксикации через 48–72 ч после назначения препарата детям в возрасте от 1 мес. до 12 лет при ОРВИ (ринофарингит, острый

ринофарингит). Лихорадочный период продолжается не более 2 дней у пролеченных пациентов [13, 14].

У детей из группы часто болеющих Изопринозин способствует статистически значимому снижению количества эпизодов ОРВИ [14]. Применение Изопринозина для лечения ОРВИ у пациентов с ослабленным иммунитетом также позволяет снизить число осложнений, а значит, и потребность в назначении антибиотиков, не требует дополнительного назначения других лекарственных средств, сокращает сроки госпитализации [13, 14].

Применение Изопринозина для лечения ОРВИ у пациентов с ослабленным иммунитетом также позволяет снизить число осложнений, а значит, и потребность в назначении антибиотиков, не требует дополнительного назначения других лекарственных средств, сокращает сроки госпитализации.

Инозин пранобекс относится к малотоксичным веществам и в этом отношении имеет преимущества перед другими синтетическими противовирусными препаратами и иммуномодулирующими средствами с противовирусной активностью

Инозин пранобекс относится к малотоксичным веществам и в этом отношении имеет преимущества перед другими синтетическими противовирусными препаратами и иммуномодулирующими средствами с противовирусной активностью [17]. Клинические исследования продемонстрировали его хорошую переносимость [13–16].

Изопринозин разрешен к применению у детей с 3-летнего возраста (с массой тела от 15 кг) в дозе 50 мг/кг/сут, разделенных на 3–4 приема. При тяжелых формах инфекционных заболеваний доза может быть увеличена индивидуально до 100 мг/кг/сут, разделенных на 4–6 приемов. Максимальная суточная доза для взрослых – 3–4 г/сут, для детей – 50 мг/кг/сут. Продолжительность лечения при острых заболеваниях у взрослых и детей составляет обычно от 5 до 14 дней. Лечение необходимо продолжать до момента исчезновения клинических симптомов и в течение еще 2 дней при отсутствии симптомов. При необходимости длительность лечения может быть увеличена индивидуально под контролем врача. При хронических рецидивирующих заболеваниях у взрослых и детей лечение необходимо продолжать несколькими курсами по 5–10 дней с перерывом в приеме в 8 дней [12].

Инозин пранобекс является синтетическим комплексным производным пурина, обладающим иммуностимулирующей активностью и неспецифическим противовирусным действием

Таким образом, назначение инозина пранобекса у детей позволяет купировать симптомы инфекции, сократить продолжительность болезни, предотвратить осложнения благодаря прямому противовирусному и иммуномодулирующему действию препарата [13–16]. Комплексный эффект Изопринозина в терапии ОРВИ и гриппа позволяет уменьшить число назначаемых лекарственных средств, а значит, и снизить медикаментозную нагрузку на организм [13–16].



ЛИТЕРАТУРА

1. Педиатрия. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. А.А. Баранова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 768 с.
2. Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных инфекций у детей. Практическое руководство для врачей. Под ред. проф. Н.А. Геппе, проф. А.Б. Малахова. М., 2012. 47 с.
3. Краснова Е.И., Лоскутова С.А., Панасенко Л.М. Современный подход к противовирусной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Как избежать полипрагмазии? *Лечащий врач*, 2014, 10: 56–60.
4. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 688 с.
5. Семенов Б.Ф. Концепция отложенной смерти при гриппе и тактика вакцинопрофилактики инфарктов, инсультов и летальных исходов при этой инфекции. *РМЖ*, 2003, 22: 1266.
6. Маркова Т.П., Ярилина Л.Г. Современная противовирусная терапия гриппа и ОРВИ. *РМЖ*, 2015, 4: 211–215.
7. Усенко Д.В., Горелова Е.А., Каннер Е.В. Рациональный подход к терапии ОРВИ и гриппа в клинической практике врача-педиатра. *РМЖ*, 2015, 3: 174–177.
8. Руженцова Т.А. Выбор оптимального препарата для лечения больных гриппом. *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия*, 2016, 2(21): 18–21.
9. Бокова Т.А. Герпесвирусные инфекции у детей: современные возможности терапии. *Лечащий врач*, 2015, 6: 37–39.
10. Руженцова Т.А. Выбор этиотропной терапии при гриппе. *Вестник семейной медицины*, 2016, 2: 14–17.
11. Таточенко В.К. К вопросу о симптоматическом лечении острых респираторных инфекций. *Педиатрическая фармакология*, 2008, 5(4): 128–130.
12. Инструкция по медицинскому применению препарата Изопринозин (инозин пранобекс), таблетки 500 мг П N015167/01.
13. Елисеева М.Ю., Царев В.Н., Масихи К.Н. и др. Эффективность вспомогательной иммунотерапии у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей: систематический обзор и метаанализ применения инозина пранобекса при ОРВИ. *РМЖ*, 2010, 18, 5(369): 313–320.
14. Осидак О.В. и др. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей. *Детские инфекции*, 2008, 4: 35–41.
15. Осидак Л.В., Образцова Е.В. Эффективность молекулы инозина пранобекс в терапевтической и педиатрической практике. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*, 2012, 4: 26–32.
16. Осидак Л.В., Образцова Е.В. Результаты изучения включения препарата инозин пранобекс в терапию острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Лечащий врач*, 2012, ноябрь.
17. Шварц Г.Я., Прилепская В.Н., Мынбаев О.А. Изопринозин в лечении папилломавирусной инфекции в гинекологической практике. М.: ПромоушМикс, 2011. 84 с.

И.Н. ЗАХАРОВА¹, д.м.н., профессор, И.М. ОСМАНОВ², д.м.н., профессор, Э.Б. МУМЛАДЗЕ¹, к.м.н., Е. Б. МАЧНЕВА¹, к.м.н., Е.В. ТАМБIEВА¹, к.м.н., Г.Б. БЕКМУРЗАЕВА³

¹Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования Минздрава России, Москва

²Российский научный исследовательский медицинский университет им. И.И. Пирогова Минздрава России, Москва

³Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы

БЕССИМПТОМНАЯ БАКТЕРИУРИЯ: СМЕНА ОБЩЕПРИНЯТОГО ВЗГЛЯДА

За последние 50 лет неоднократно менялись подходы к диагностике и лечению бессимптомной бактериурии (ББУ). Ранее бактериурия рассматривалась как проявление скрытой патологии, которую необходимо выявлять и лечить антибактериальными препаратами. Однако по мере накопления и появления новых научных данных, совершенствования методов исследования стало понятно, что наличие ББУ у человека не только не вредит его здоровью, но, скорее, напротив, защищает его от развития инфекции мочевых путей (ИМП). В настоящее время многие исследователи вновь обратились к изучению ББУ, получив уникальные данные, свидетельствующие о том, что понимание этой проблемы может помочь раскрыть ранее неизвестные патогенетические, иммунные и генные механизмы развития ИМП, в результате чего будут получены и принципиально новые возможности их эффективного лечения. Это представляется особенно важным в эру повсеместно возрастающей резистентности микроорганизмов к антибиотикам.

Ключевые слова: бессимптомная бактериурия, инфекция мочевых путей, острый цистит, пиелонефрит, факторы вирулентности, *E. coli*.

I.N. ZAKHAROVA¹, MD, Prof., I.M. OSMANOV², MD, Prof., E.B. MUMLADZE¹, PhD in medicine, E.B. MACHNEVA¹, PhD in medicine, E.V. TAMBIEVA¹, PhD in medicine, G.B. MEKBURZAEVA³

¹Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

²Pirogov Russian Scientific and Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow

³Bashlyayeva Children Municipal Clinical Hospital of the Ministry of Health of Moscow

ASYMPTOMATIC BACTERIURIA: CHANGE OF THE COMMON OPINION

Over the last 50 years an approach to diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria (BB) has changed. Previously bacteriuria was considered as a manifestation of an underlying pathology that must be identified and treated with antibiotics. However the accumulation and emergence of new scientific data to improve methods of research allowed understanding that the presence of BB in humans is not only harmful to health but rather on the contrary protects it from developing symptomatic urinary tract infection (UTI). Currently, many researchers turned to the study of BB, having unique data, showing that understanding this issue can help uncover previously unknown pathogenetic, immunological and genetic mechanisms of development of IMP, the result of which will be obtained and new opportunities for effective treatment. This is particularly important in the era of ubiquitous increasing microbial resistance to antibiotics.

Keywords: asymptomatic bacteriuria, urinary tract infection, acute cystitis, pyelonephritis, virulence factors, *E. coli*.

Определение. Бессимптомная (асимптоматическая) бактериурия представляет собой выделение с мочой бактерий в количестве, соответствующем их росту в мочевых путях, при отсутствии симптомов патологии мочевых путей [1, 2]. Критерии ИМП у детей, утвержденные европейскими экспертами, представлены в *таблице 1*.

В отечественных рекомендациях дано следующее определение: «Бактериурия – присутствие бактерий в моче (более 10^5 КОЕ в 1 мл мочи), выделенной из мочевого пузыря. Асимптоматической бактериурией называют бактериурию, обнаруженную при диспансерном или целенаправленном обследовании у ребенка при отсутствии каких-либо жалоб и клинических симптомов заболевания мочевой системы» [4].

Распространенность бессимптомной бактериурии. Эпидемиологических данных, которые охватывали бы все группы населения, в настоящее время не представлено, особенно мало данных о распространенности ББУ среди детей. Однако существует немало опубликованных материалов

по исследованию ББУ в отдельных популяциях. Например, канадские исследователи показывают, что распространенность ББУ сильно варьирует в зависимости от исследуемой группы людей (*табл. 2*) [5].

В отечественной литературе представлены в основном исследования ББУ у беременных женщин [6, 7], и крайне мало данных о ее распространенности среди других групп населения.

История развития представлений о бессимптомной бактериурии. Бессимптомная бактериурия привлекала внимание многих ученых во всем мире. Один из наиболее полных обзоров исторического развития представлений о ББУ проведен канадским ученым L.E. Nicolle – одна

Таблица 1. Критерии инфекции мочевых путей у детей [3]

Образец мочи, полученный путем надлобковой пункции мочевого пузыря	Образец мочи, полученный путем катетеризации мочевого пузыря	Образец мочи, полученный путем свободного мочеиспускания (средняя порция)
Любое количество КОЕ/мл (не меньше 10 идентичных колоний)	≥ 1000 –50 000 КОЕ/мл	$\geq 10^4$ КОЕ/мл с симптомами $\geq 10^5$ КОЕ/мл без симптомов

из статей опубликована под заголовком «Смена парадигмы в сторону нелечения бессимптомной бактериурии» [1]. История изучения ББУ берет свое начало в середине 1950-х годов, когда Е.Н. Kass с соавт. впервые выделили ее в качестве отдельного клинического феномена. Они описали отличие истинной бактериурии от загрязнения образцов мочи бактериями в процессе их сбора. В оригинальном исследовании Е.Н. Kass [8] бактериологическому анализу были подвергнуты парные образцы мочи, собранные двумя способами (путем катетеризации мочевого пузыря и путем свободного мочеиспускания) у 67 клинически здоровых, ранее не леченных женщин. В результате женщины были разделены на две группы: в первой группе в обоих образцах выявлена одинаковая бактериурия $>10^3$ КОЕ / мл, во второй группе – в образцах, полученных путем катетеризации мочевого пузыря, величина бактериурии оказалась меньшей.

В 1933, 1939 и 1957 гг. были опубликованы данные серии аутопсий, в которых описан хронический пиелонефрит в качестве универсальной причины почечной недостаточности [9]. При этом не более чем у 30% лиц с хроническим пиелонефритом, выявленном при аутопсии, диагноз ИМП был выставлен при жизни. На основании имеющихся в то время данных наиболее разумной представлялась гипотеза о том, что ББУ часто сочетается с воспалением мочевых путей, вследствие чего играет значимую роль в развитии хронической почечной недостаточности и смертности от хронического пиелонефрита [1].

В отечественных рекомендациях дано следующее определение: «Бактериурия – присутствие бактерий в моче (более 10^5 КОЕ в 1 мл мочи), выделенной из мочевого пузыря. Асимптоматической бактериурией называют бактериурию, обнаруженную при диспансерном или целенаправленном обследовании у ребенка при отсутствии каких-либо жалоб и клинических симптомов заболевания мочевой системы»

Исследования, проведенные в 60-х гг., показали связь стойкой ББУ у женщин с развитием пиелонефрита во время беременности [5]. Также была показана связь ББУ у беременных женщин с преждевременными родами, задержкой внутриутробного развития и повышенной неонатальной смертностью [5].

Гипотеза о несомненном вреде ББУ ее первооткрывателем Е.Н. Kass в 1962 г. была представлена следующим образом: «В настоящее время существуют четкие доказательства того, что бактериурия является одной из самых распространенных инфекций среди людей, что она может быть хронической и стойкой, что она может влиять на структуру и функцию мочевых путей, и что она играет важную роль в развитии заболеваний у человека от рождения до глубокой старости, начиная от недоношенности, заканчивая гипертензией и почечной недостаточностью» [10].

Однако интерес к изучению ББУ среди ученых не снижался, был проведен целый ряд исследований, в том числе длительных, проспективных, в которых участвовали различные группы населения. Так, в Швеции в 1980 г. были опубликованы результаты популяционного исследования, в котором участвовали взрослые женщины с ББУ. Результаты исследования показали, что через 24 месяца после окончания антибактериальной терапии бактериурия рецидивировала в 52% случаев [11].

Один из наиболее полных обзоров исторического развития представлений о ББУ проведен канадским ученым L.E. Nicolle – одна из статей опубликована под заголовком «Смена парадигмы в сторону нелечения бессимптомной бактериурии»

Другие проспективные исследования 80–90-х гг. прошлого века показали, что у женщин с диагностированной в начале исследования бактериурией она часто рецидивировала вне зависимости от проведенной антибактериальной терапии. При этом у наблюдаемых женщин не было отмечено увеличения частоты развития артериальной гипертензии, почечной недостаточности или более высокой смертности [12, 13].

Проспективные исследования в США и Швеции, включавшие девочек от 5 до 15 лет, показали, что антибактериальная терапия не снижает распространенность бактериурии, частоту пиелонефрита с формированием «нефункционирующей» паренхимы, т. е. рубцовым поражением паренхимы почек, а следовательно, не приносит пользы здоровью обследованных детей [14, 15].

Плацебо-контролируемое исследование A.W. Asscher et al. (1969), в котором проводилась оценка эффективности антибактериального лечения ББУ у взрослых женщин

Таблица 2. Распространенность ББУ в различных популяциях взрослых людей [5]

Группы населения		Распространенность бактериурии
Здоровые женщины пременопаузального возраста		1,0–5,0%
Беременные женщины		1,9–9,5%
Женщины в постменопаузе (50–70 лет)		2,8–8,6%
Больные сахарным диабетом	Женщины	9–27%
	Мужчины	0,7–11%
Пожилые люди в сообществе	Женщины	10,8–16%
	Мужчины	3,6–19%
Пожилые люди при долгосрочном уходе	Женщины	25–50%
	Мужчины	15–40%
Пациенты с повреждениями спинного мозга		50%
Пациенты с постоянным мочевым катетером		100%

(возраст 20–65 лет), показало, что через год после окончания лечения у 37% женщин, получавших антибактериальный препарат, и у 36% женщин, получавших плацебо, развилась инфекция мочевых путей, следовательно, лечение ББУ не принесло пользы этим женщинам [16].

В дальнейшем были проведены клинические исследования по лечению ББУ среди различных групп населения: у детей, небеременных женщин, пожилых людей, пациентов с травмой спинного мозга и диабетом, у пациентов с постоянным мочевым катетером. Авторы пришли к выводам, что лечение ББУ не снижает частоту ИМП [2, 17], не дает никаких других краткосрочных или долгосрочных преимуществ, а напротив, реинфекция после антибактериальной терапии учащается и ассоциируется с ростом резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Однако среди всех групп населения ученые отдельно выделяют беременных женщин. Лечение ББУ, диагностированной у них на ранних сроках беременности, достоверно снижает частоту развития пиелонефрита на более поздних сроках беременности, улучшая состояние плода [5].

Обзор Cochrane (2011) показал, что лечение ББУ у детей не уменьшает частоту инфекции и не влияет на рост почек [18]. Последние исследования ББУ у пациентов, перенесших трансплантацию почки, показали, что ББУ не способствует снижению функции почек, не повышает риск возникновения тяжелой инфекции, отторжения трансплантата и не увеличивает смертность этих пациентов [19].

Подобная эволюция взглядов на ББУ, безусловно, потребовала разработки официальных рекомендаций по диагностической и терапевтической тактике в отношении ББУ. К сожалению, не во всех странах и не для всех групп

населения такие рекомендации существуют, поэтому чаще всего решение о тактике ведения пациента с ББУ врач, в том числе педиатр, принимает самостоятельно, исходя из собственного опыта и знаний. Представляют интерес рекомендации Американского общества инфекционных болезней по диагностике и лечению ББУ у отдельных групп населения, которые представлены в таблице 3 [2].

Данные исследований подтверждают тезис о том, что в лечении ИМП, там, где возможно, следует избегать назначения антибиотиков и использовать альтернативные методы лечения и профилактики ввиду того, что антибиотики могут быть самостоятельным фактором риска дальнейшего персистирования патогенных штаммов

При этом авторы представленных рекомендаций отмечают, что они не касаются пациентов с нейтропенией после трансплантации почки, а также больных, перенесших плановые ортопедические операции, поскольку по данным группам людей нет достоверных исследований.

Может ли бессимптомная бактериурия играть защитную роль? В последние десятилетия учеными обсуждается не только безвредность, но и возможная протективная роль ББУ. Об этом свидетельствуют результаты целого ряда исследований, причем не исключается новая смена парадигмы в сторону искусственного создания ББУ.

Так, в ранее упомянутом исследовании A.W. Asscher et al. [16] отмечено, что лечение бактериурии связано с повышенным риском возникновения реинфекции. Особый интерес представляет исследование шведского ученого S. Hansson et al. (1989), в котором авторы изучали ББУ у школьниц, получавших антибактериальную терапию по поводу стрептококкового фарингита [20]. У 15% школьниц в течение 30 дней после окончания антибактериальной терапии фарингита препаратом пенициллинового ряда развилась ИМП с выделением штаммов *E. coli*, отличных от штаммов, определяемых у них в начале исследования (до курсов антибактериального лечения). При этом когда антибактериальный препарат для лечения фарингита был изменен на эритромицин (препарат, который не влияет на бактериурию), у всех девочек вновь появилась бактериурия со штаммом *E. coli*, выделенным до начала лечения, без развития ИМП. Таким образом, ликвидация бактериурии при помощи антибактериальных препаратов явилась фактором риска развития ИМП у девочек, включенных в исследование. Данные этих исследований подтверждают тезис о том, что в лечении ИМП, там, где возможно, следует избегать назначения антибиотиков и использовать альтернативные методы лечения и профилактики ввиду того, что антибиотики могут быть самостоятельным фактором риска дальнейшего персистирования

Таблица 3. Рекомендации по диагностике и лечению ББУ у взрослых* [2]

Группа населения	Уровень рекомендации
Скрининг и лечение рекомендуются	
Беременные женщины	AI
Мужчины с трансуретральной резекцией простаты	AI
Другие травматичные урологические процедуры	AIII
Скрининг и лечение не рекомендуются	
Небеременные женщины в пременопаузе	AI
Женщины с сахарным диабетом	AI
Другие субъекты, живущие в сообществе	AII
Пожилые люди из социальных учреждений	AI
Пациенты с повреждением спинного мозга	AII
Пациенты с постоянными мочевыми катетерами	AI

* Согласно IDSA—US Public Health Service Grading System (USPHS) for ranking recommendations in clinical guidelines (A – наибольшая сила рекомендации, I–III – качество данных).

патогенных штаммов. В определенных случаях (для профилактики) оправдано назначение растительных лекарственных препаратов с доказанной эффективностью, например препарат Канефрон® Н.

Ряд исследователей в последние годы изучали искусственное создание ББУ для предотвращения появления ИМП у пациентов с частыми рецидивами [21]. При этом авторы представили гипотезу о том, что бактериурия, обусловленная непатогенным штаммом *E.coli*, предотвращает заражение более вирулентными штаммами, которые чаще вызывают ИМП. Поскольку ББУ напоминает комменсализм на других участках слизистой оболочки организма, то преднамеренное создание ББУ – это, возможно, новая стратегия предотвращения повторных эпизодов ИМП [22].

Первые попытки искусственного создания ББУ для профилактики ИМП с помощью непатогенного штамма *E. coli* осуществлялись с применением *E. coli* 83972 – штамма, который был выделен у молодой девушки с персистирующей в течение 3 лет ББУ без изменения функции почек [23]. Штамм *E. coli* 83972 является непатогенным, он никогда не является причиной развития ИМП, однако содержит ген, который кодирует Р фимбрии (факторы вирулентности) [24, 25].

Позднее с помощью генно-инженерных технологий из дикого штамма *E. coli* 83972 был получен лабораторный штамм *E. coli* HU2117. Этот штамм имеет мутацию в гене *rarG*, способной сделать функциональными фимбрии, чаще всего являющиеся фактором патогенности при пиелонефрите. Однако лабораторный штамм *E. coli* HU2117 практически не отличается от природного штамма *E. coli* 83972 по способности к колонизации мочевого пузыря и предотвращению образования биопленки из уропатогенов на мочевых катетерах [21, 24, 26].

R.O. Darouiche et al. (2012) подробно осветили следующие возможные механизмы защитного действия *E. coli* 83972 для профилактики ИМП: конкуренция с уропатогенными штаммами за питательные вещества и участки для адгезии, продукция бактериоцинов, предотвращение образования биопленки [21].

Перспективные исследования в США и Швеции, включавшие девочек от 5 до 15 лет, показали, что антибактериальная терапия не снижает распространенность бактериурии, частоту пиелонефрита с формированием «нефункционирующей» паренхимы, т. е. рубцовым поражением паренхимы почек, а следовательно, не приносит пользы здоровью обследованных детей

Конкуренция с уропатогенными штаммами за питательные вещества. *E. coli* 83972 конкурирует с другими бактериями за питательные вещества – в эксперименте в совместных культурах она росла быстрее, чем несколько штаммов уропатогенных *E. coli*, как в пробирке, так и на мышиной модели колонизации мочевого пузыря.

НЕФРОЛОГИЯ/УРОЛОГИЯ


Bionorica®

Цистит? Пиелонефрит? МКБ?

Лекарственный растительный препарат

Канефрон® Н





Рег. уд. П № 014244/01; П № 014244/02

Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru

www.mastopatiaforum.ru

- ✔
 Способствует уменьшению болей и резей при мочеиспускании
- ✔
 Уменьшает количество повторных обострений
- ✔
 Повышает эффективность антибактериальной терапии



Золототысячник



Любисток



Розмарин

РЕКЛАМА

Продукция бактериоцинов. Бактериоцины (колицины и микроцины) являются антибиотическими белками, продуцируемыми многими видами бактерий, которые убивают восприимчивые бактерии того же вида. Экспериментальные исследования показали, что нанесение на мочевой катетер с колицин-продуцирующего штамма *E. coli* полностью предотвращало колонизацию катетера восприимчивым уропатогеном. *E. coli* 83972 не производит бактерицинов при исследовании в лабораторных условиях, но геномные исследования позволяют предположить, что она имеет генетический потенциал для продукции 3 микроцинов (H47, M и B17).

Молекулярная основа воспалительных процессов в мочевом пузыре при остром цистите не до конца выяснена, однако показано, что взаимодействие бактерий с эпителием мочевого пузыря запускает воспалительные каскады, подключающие также соседние клетки слизистой оболочки (тучные клетки и макрофаги)

Конкуренция с уропатогенными штаммами за участки для адгезии. Предположительно, прикрепление пробиотического штамма кишечной палочки может предотвратить прикрепление патогенных бактерий. Роль приверженности к колонизации человеческого мочевого пузыря *E. coli* 83972 была изучена в ряде исследований. В пользу модели «прикрепление-конкуренция» *E. coli* 83972 служит ее обнаружение в слущенных уроэпителиальных клетках и на мочевых катетерах.

Предотвращение образования биопленки. В эксперименте предварительное нанесение на мочевые катетеры *E. coli* 83972 предотвратило их колонизацию различными уропатогенами. Эти результаты свидетельствуют о том, что наличие биопленки *E. coli* 83972 препятствует последующей колонизации катетеров патогенными бактериями [21].

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ И БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИИ

Несмотря на все возрастающий интерес к ББУ со стороны ученых, в настоящее время до конца не ясны причины феномена, почему же у некоторых индивидуумов на протяжении многих лет существует ББУ без вреда для здоровья, а у других манифестирует ИМП. Часть исследователей склоняется к преимущественной роли макроорганизма и наличия у него факторов риска развития ИМП. Однако данная гипотеза подтверждается в основном на примере инфекции верхних мочевых путей, когда ее манифестация обусловлена структурными изменениями мочевых путей (аномалии развития, пузырно-мочеточниковый рефлюкс). В то же время механизмы развития острого цистита до настоящего времени до конца не ясны. Другие исследователи уделили большее внимание свойствам микроорганизма в развитии ИМП, а именно комплексу факторов

вирулентности бактерий, таким как фимбрии, токсины, капсулы и т.д. Предполагается, что эти факторы присутствуют у уропатогенных штаммов и отсутствуют у штаммов, выделяемых при ББУ.

Принципиально новый взгляд на механизмы развития ИМП в эксперименте на примере острого цистита у мышей представила совместная группа ученых из Германии, Швеции и Канады. В представленном исследовании рассматриваются не только ранее неизвестные молекулярные механизмы развития ИМП, но и возможность создания новых методов терапии [27].

Молекулярная основа воспалительных процессов в мочевом пузыре при остром цистите не до конца выяснена, однако показано, что взаимодействие бактерий с эпителием мочевого пузыря запускает воспалительные каскады [28, 29], подключающие также соседние клетки слизистой оболочки (тучные клетки и макрофаги) [27, 30]. Исследователи показали, что переход слизистой оболочки мочевого пузыря от адекватного врожденного иммунного ответа к острому воспалению связан с нарушением молекулярного контроля образования провоспалительного цитокина ИЛ-1β. Причем нарушение контроля выработки ИЛ-1β является не только генетически обусловленной особенностью организма, но и инфекционно-зависимым процессом [31, 32]. Полученные авторами исследования данные свидетельствуют о том, что острый цистит сходен с гипervоспалительными заболеваниями [33–35], при которых была зарегистрирована терапевтическая эффективность ингибиторов ИЛ-1β [36].

Что же происходит при ББУ? В данном случае слизистая оболочка подвергается воздействию бактерий с более низкой вирулентностью и остается относительно невосприимчивой, несмотря на наличие большого количества бактерий в просвете мочевого пузыря [37, 38]. Штаммы, обуславливающие ББУ, приобрели способность избежать элиминации врожденными иммунными механизмами макроорганизма, воздействуя на РНК-полимеразу II и ингибируя экспрессию определенных генов хозяина [39]. Бессимптомные штаммы воздействуют на иммунную систему макроорганизма на уровне экспрессии генов и обеспечивают себе тем самым благоприятную среду обитания.

Все последние данные о молекулярных и генных механизмах формирования ББУ получены благодаря совершенствованию методов исследования, появлению метода секвенирования генома, молекулярной диагностики и гено-инженерных технологий

Однако и организм человека, в свою очередь, воздействует на микроорганизмы при формировании ББУ. В исследовании J. Zdziarski et al. (2010) представлен пример эволюции одного бактериального штамма у разных пациентов с искусственно созданной ББУ. Авторы пришли к выводу, что организм хозяина, по-видимому, персонализует свою микробиоту. До начала исследования была получена полная последовательность генома бессимптомного

штамма *E. coli* 83972, затем проведено сравнение его генома с геномом его потомков, полученных после колонизации мочевого пузыря у разных пациентов. Было идентифицировано 34 мутации, которые влияли на гены, отвечающие за метаболические процессы и факторы вирулентности, в результате у каждого пациента были получены уникальные «свои» штаммы. На примере данного исследования показано, что адаптивная эволюция бактерий определяется свойствами внутренней среды хозяина, при этом эволюция в сторону комменсализма, а не вирулентности способствует бессимптомной колонизации мочевого пузыря [39].

Безусловно, все последние данные о молекулярных и генных механизмах формирования ББУ получены благодаря совершенствованию методов исследования, появлению метода секвенирования генома, молекулярной диагностики и генно-инженерных технологий. Раскрыты далеко не все тайны взаимодействия макро- и микроорганизма при развитии ИМП и существовании ББУ. Однако открытия последних лет вновь перевернули все ранее существовавшие представления о ББУ, и открыли возможности поиска принципиально новых методов и средств терапии ИМП.



ЛИТЕРАТУРА

- Nicoll LE. The Paradigm Shift to Non-Treatment of Asymptomatic Bacteriuria. *Pathogens*. 2016 Apr 19, 5(2): E38.
- Nicoll LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America Guideline for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin. Infect. Dis.*, 2005, 40: 643-654.
- Stein R, Dogan HS, Hoebeke P et al. Urinary Tract Infections in Children: EAU/ ESPU Guidelines. *Eur Urol*, 2014, Dec 1. pii: S0302-2838(14)01181-6.
- Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с инфекцией мочевыводящих путей. [Электронный ресурс] / М.: Союз педиатров России, 2015. Режим доступа: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_imvp.pdf.
- Nicoll LE. Asymptomatic bacteriuria: When to screen and when to treat? *Infect. Dis. Clin. N. Am.*, 2003, 17: 367-394.
- Козырев Ю.В. Бессимптомная бактериурия у беременных, лечебно-диагностические аспекты: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: М., 2013. 24 с.
- Пустотина О.А. Бессимптомная бактериурия у беременных: о чем говорит доказательная медицина. *Медицинский совет*, 2016, 4: 123-129.
- Kass EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans. Am. Soc. Physiol.*, 1956, 69: 56-64.
- Freedman LR. Chronic pyelonephritis at autopsy. *Ann. Intern. Med.*, 1967, 66: 697-710.
- Kass E.H. Pyelonephritis and bacteriuria. A major problem in preventive medicine. *Ann. Intern. Med.*, 1962, 56: 46-53.
- Bengtsson C, Bengtsson U, Lincoln K. Bacteriuria in a population sample of women. Prevalence, characteristics, results of treatment, and prognosis. *Arch. Med. Scand.*, 1980, 208: 417-423.
- Tencer J. Asymptomatic bacteriuria - A long term study. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 1988, 22: 31-34.
- Bengtsson C, Bengtsson U, Bjorklund C, Lincoln KM, Sigurdson JA. Bacteriuria in a population sample of women: 24-year follow-up study. Results from the prospective population based study of women in Gothenburg, Sweden. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 1998, 32: 284-289.
- Savage DC, Adler K, Howie G, Wilson MI. Controlled trial of therapy in covert bacteriuria of childhood. *Lancet*, 1975, 1: 356-361.
- Lindberg U, Claesson I, Hanson LA, Jodal U. Asymptomatic bacteriuria in schoolgirls. *J. Pediatr.*, 1978, 1: 889-893.
- Asscher AW, Sussman M, Waters WE, Evans JA, Campbell H, Evans KT, Williams JE. Asymptomatic significant bacteriuria in the non-pregnant woman II. Response to treatment and follow-up. *BMJ*, 1969, 1: 804-806.
- Meiland R, Geerling SE, Stolk RP, Netten PM, Schneeberger PM, Hoepelman AI. Asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus: effect on renal function after 6 years of follow-up. *Arch. Intern. Med.*, 2006, 166: 2222-2227.
- Fitzgerald A, Mori R, Lakhanpau IM. Interventions for covert bacteriuria in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012 Feb 15(2):CD006943. doi: 10.1002/14651858.CD006943
- Nicoll LE. Urinary tract infections in special populations: Diabetes, renal transplant, HIV infection, and spinal cord injury. *Infect. Dis. Clin. N. Am.*, 2014, 28: 91-104.
- Hansson S, Jodal U, Lincoln K, Svanborg-Eden C. Untreated asymptomatic bacteriuria in girls. II Effect of phenoxymethylpenicillin and erythromycin given for intercurrent infection. *BMJ*, 1989, 298: 856-859.
- Darouiche RO, Hull RA. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, 55: 1400-1407.
- Wullt B, Svanborg C. Deliberate Establishment of Asymptomatic Bacteriuria - A Novel Strategy to Prevent Recurrent UTI. *Pathogens*, 2016 Sep, 5(3): 52.
- Andersson P, Engberg I, Lidin-Janson G, Lincoln K, Hull R, Hull S, Svanborg C. Persistence of *Escherichia coli* bacteriuria is not determined by bacterial adherence. *Infect Immun*, 1991 Sep, 59(9): 2915-21.
- Darouiche RO, Green BG, Donovan WH, Chen D, Schwartz M, Merritt J, Mendez M, Hull RA. Multicenter randomized controlled trial of bacterial interference for prevention of urinary tract infection in patients with neurogenic bladder. *Urology*, 2011 Aug, 78(2): 341-6.
- Hull R, Rudy D, Donovan W, Svanborg C, Wieser I, Stewart C, Darouiche R. Urinary tract infection prophylaxis using *Escherichia coli* 83972 in spinal cord injured patients. *J Urol*, 2000 Mar, 163(3): 872-7.
- Darouiche RO, Riosa S, Hull RA. Comparison of *Escherichia coli* strains as agents for bacterial interference. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2010 Jun, 31(6): 659-61.
- Ambite I, Puthia M, Nagy K, Cafaro C, Nadeem A, Butler DS, Rydström G, Filenko NA, Wullt B, Miethke T, Svanborg C. Molecular Basis of Acute Cystitis Reveals Susceptibility Genes and Immunotherapeutic Targets. *PLoS Pathog*, 2016 Oct, 12(10): e1005848.
- Agace W, Hedges S, Ceska M, Svanborg C. IL-8 and the neutrophil response to mucosal Gram negative infection. *J Clin Invest*, 1993, 92: 780-785.
- Ragnarsdottir B, Fischer H, Godaly G, Gronberg-Hernandez J, Gustafsson M, Karpman D, et al. TLR- and CXCR1-dependent innate immunity: insights into the genetics of urinary tract infections. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2008, 38(Suppl 2): 12-20.
- De Man P, Jodal U, Vankooten C, Svanborg C. Bacterial Adherence as a Virulence Factor in Urinary-Tract Infection. *APMIS*. 1990, 98(12): 1053-1060.
- Netea MG, van de Veerdonk FL, van der Meer JW, Dinarello CA, Joosten LA. Inflammasome-independent regulation of IL-1-family cytokines. *Annu. Rev. Immunol.*, 2015, 33: 49-77.
- Lee MS, Kwon H, Lee EY, Kim DJ, Park JH, Tesh VL, et al. Shiga Toxins Activate the NLRP3 Inflammasome Pathway To Promote Both Production of the Proinflammatory Cytokine Interleukin-1beta and Apoptotic Cell Death. *Infect. Immun.*, 2015, 84(1): 172-186.
- Dinarello CA. Interleukin-1beta and the autoimmune-inflammatory diseases. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 360(23): 2467-2470.
- Zhao R, Zhou H, Su SB. A critical role for interleukin-1beta in the progression of autoimmune diseases. *Int. Immunopharmacol.*, 2013, 17(3): 658-669.
- Dujmovic I, Mangano K, Pekmezovic T, Quattrocchi C, Mesaros S, Stojasavljevic N, et al. The analysis of IL-1 beta and its naturally occurring inhibitors in multiple sclerosis: The elevation of IL-1 receptor antagonist and IL-1 receptor type II after steroid therapy. *J. Neuroimmunol.*, 2009, 207(1-2): 101-106.
- Jesus AA, Goldbach-Mansky R. IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes. *Annu. Rev. Med.*, 2014, 65: 223-244.
- Sunden F, Hakansson L, Ljunggren E, Wullt B. *Escherichia coli* 83972 bacteriuria protects against recurrent lower urinary tract infections in patients with incomplete bladder emptying. *J. Urol.*, 2010, 184(1): 179-185.
- Nicoll LE. Asymptomatic bacteriuria. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2014, 27(1): 90-96.
- Zdziarski J, Brzuszkiewicz E, Wullt B, Liesegang H, Biran D, Voigt B, et al. Host Imprints on Bacterial Genomes-Rapid, Divergent Evolution in Individual Patients. *PLoS Pathog*, 2010, 6(8).

БИОЦЕНОЗОСБЕРЕГАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

ОСТРЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ РОТОГЛОТКИ У ДЕТЕЙ

Сложность ситуации в лечении острого воспалительного заболевания ротоглотки заключается в том, что до сих пор отсутствуют стандарты лечения данной патологии, четко регламентирующие назначения того или иного препарата, той или иной схемы лечения. Большая часть лекарственных препаратов, производимых для лечения острых фарингитов и тонзиллитов, относится к безрецептурным лекарствам и принимается пациентами без согласования с врачом, что может привести к нарушению биоценоза ротоглотки и формированию резистентности патогенных бактерий. В представленной работе предложен современный метод диагностики и лечения острого воспаления ротоглотки у детей.

Ключевые слова: короткоцепочечные жирные кислоты, лизоцим, острое воспаление ротоглотки, дети.

The complexity of the situation in the treatment of acute inflammation of the oropharynx lies in the fact that there are still no standards for the treatment of this pathology, which clearly regulate the purpose of a given drug, a particular treatment regimen. Most of the drugs produced for the treatment of acute pharyngitis and tonsillitis refers to over-the-counter medications and are taken by patients without agreement with the doctor, which can lead to disruption of the oropharynx biocenosis and the formation of resistance of pathogenic bacteria. In the presented work, a modern method of diagnosis and treatment of acute inflammation of the oropharynx in children was proposed.

Keywords: short chain fatty acids, lysozyme, acute inflammation of the oropharynx, children.

ВВЕДЕНИЕ

Говоря о детской заболеваемости, следует в первую очередь выделить острую инфекцию верхних дыхательных путей (J06.9, согласно МКБ-10), которая может быть вызвана различными агентами, как вирусными, так и бактериальными. К верхним дыхательным путям относятся полость носа, носоглотка, ротоглотка, гортаноглотка. Нередко встречается топическое поражение верхних дыхательных путей, т.е. изолированное воспаление полости носа (острый ринит), изолированное воспаление ротоглотки (фарингит и фаринготонзиллит) и т.д. [3, 7, 26, 28].

Данная статья посвящена заболеванию ротоглотки как частному случаю острой инфекции верхних дыхательных путей. Довольно актуальным является использование термина «острый тонзиллофарингит», так как воспаление небных миндалин у детей не обходится без воспаления задней стенки глотки, а также наоборот. Это происходит из-за довольно тесной анатомической близости и гомологии в анатомическом строении [1, 15, 16].

Острый тонзиллофарингит встречается как у грудных, так и у детей старшего возраста. Заболеванию способствуют понижение сопротивляемости организма, резкие колебания температуры внешней среды. Дети жалуются на сухость и першение в горле, болевые ощущения при глотании, кашель. Слизистая оболочка задней стенки глотки гиперемирована, с выступающими отдельными фолликулами в виде красных зерен. У старших детей отмечаются также расширенные сосуды и слизисто-гнойное отделяемое на слизистой оболочке задней стенки

глотки, гиперемия и отечность боковых валиков язычка. У детей младшего возраста острый фарингит сопровождается выраженной температурной реакцией и протекает тяжелее, чем у детей старшего возраста [15, 21, 23].

Наиболее распространенной причиной острого воспаления глотки у детей является инфекция (более 85% случаев обращения к врачу) [15]. К этому располагает несформированность неспецифической фагоцитарной защиты и незрелость гуморального иммунного ответа [16, 23, 25]. Природой инфекционного заболевания глотки, по современным данным литературы, являются вирусы (от 40 до 70% случаев тонзиллофарингита у детей), бактерии (от 15 до 30% случаев), а также вирусно-бактериальная ассоциация (от 20 до 35% случаев) [2, 5, 7, 17, 18]. На долю грибкового поражения глотки приходится не более 10–15% случаев [5, 6, 9, 22].

По данным литературы, самыми распространенными возбудителями острого воспалительного заболевания ротоглотки среди вирусов являются риновирусы (около 17%), аденовирусы (примерно 12%), респираторно-синцитиальный вирус (12%), вирусы парагриппа (не более 5–8%). Бактериальным возбудителем чаще бывает β-гемолитический стрептококк группы А (БГСА) – от 10 до 35% случаев острого тонзиллофарингита у детей, реже встречается пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) – около 10%, *Moraxella catarrhalis* – 5%, анаэробная микрофлора – 1% случаев [3, 15, 21, 26].

Учитывая тот факт, что инфекционная природа острого воспалительного заболевания ротоглотки у детей является наиболее частой, а разнообразие возбудителей вели-

ко, бесспорно важна точная этиологическая диагностика для подбора наиболее эффективной тактики лечения.

При остром воспалении ротоглотки у детей обязательно необходима местная медикаментозная терапия. Таких лекарственных средств существует множество, и, как правило, они назначаются эмпирически, а результативность лечения оценивается по клинической картине. Зачастую отсутствие точных и быстрых методов диагностики приводит к недолеченности пациентов [1, 21].

Неосложненный тонзиллофарингит обычно не требует назначения системных антибактериальных препаратов (за исключением вызванного стрептококком группы А). В настоящее время в комплексной терапии острых воспалительных заболеваний глотки у детей в домашних условиях часто превентивно назначают топические средства с широким спектром антимикробной активности [9, 11, 15, 16, 24]. Это обусловлено тем, что, с одной стороны, при ограниченных возможностях лабораторной диагностики педиатру или ЛОР-врачу сложно клинически определить начальные признаки бактериальной инфекции, с другой – при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) высока вероятность бактериальных осложнений (отиты, риносинуситы, бактериальные тонзиллиты), особенно у часто и длительно болеющих детей [10, 12, 16, 22].

В настоящее время самыми часто используемыми методами диагностики возбудителей острых заболеваний ротоглотки являются бактериологическое исследование и ПЦР-диагностика [13, 24]. Минусами данных методов являются длительный период ожидания результатов исследования, дороговизна исследования, довольно строгое соблюдение правил забора и хранения полученного материала.

За последние годы набирает популярность метод определения биоценоза по его метаболитам – короткоцепочечным жирным кислотам (КЖК) [1]. Продукция короткоцепочечных жирных кислот микрофлорой – один из важнейших механизмов ее саморегуляции. Данный метод способен определить не только состав микрофлоры, а также учитывает состояние слизистой оболочки и может помочь определить действенность проводимого лечения. Результат профиля КЖК можно получить через несколько минут после отправки анализа в лабораторию, что может говорить об использовании данного метода в качестве скринингового. Однако подробного изучения короткоцепочечных жирных кислот при воспалительных заболеваниях глотки у детей ранее не проводилось.

Немаловажную роль в поддержании качественного и количественного равновесия микрофлоры ротоглотки и полости рта отводится слюне. Антибактериальная активность этой биологической жидкости проявляется за счет входящих в ее состав ферментов: лактоферрина, пероксидазы, секреторного иммуноглобулина и лизоцима (мурамидаза) [11, 12].

ЦЕЛЬ НАБЛЮДЕНИЯ

1. Изучить этиологическую структуру острой респираторной инфекции (ОРИ) у детей на амбулаторном приеме;

2. Изучить состояние биоценоза у детей с острым воспалительным заболеванием ротоглотки до и после лечения препаратами, содержащими фермент мурамидазу (препарат Лизобакт®) в сравнении с лечением антисептическим препаратом, содержащим бензилдиметил (Мирамистин®).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На кафедре детской оториноларингологии (заведующая кафедрой профессор, д.м.н. Карпова Е.П.) и кафедре педиатрии (заведующая кафедрой профессор, д.м.н. Захарова И.Н.) Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, на базе ДГКБ им. З.А. Башляевой, а также ДГП №133 было проведено наблюдение, в котором принимали участие 164 пациента в возрасте от 3 до 14 лет с диагнозом *острая инфекция верхних дыхательных путей* (J06.9 по МКБ-10).

Критериями включения в наблюдение были першение, боль в горле, гиперемия задней стенки глотки и миндалин, продолжительность болезни не более суток, отсутствие показаний для госпитализации. Критерии исключения: индивидуальная непереносимость препаратов, онкология, тяжелое состояние (есть показания для госпитализации).

Всем пациентам было проведено комплексное обследование, которое включало осмотр ЛОР-органов, общий анализ крови, общий анализ мочи. Если пациент соответствовал критериям включения в наблюдение, при первом же приеме брался мазок из зева на определение возбудителя методом ПЦР. До и после лечения проводилось исследование профиля короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в слюне методом газожидкостной хроматографии. Мазки из зева и слюна доставлялись в лабораторию в течение трех часов. Результат ПЦР-исследования был известен через сутки после отправки анализа в лабораторию, результат профиля КЖК был известен в тот же день.

Все испытуемые (164 ребенка), включенные в наблюдение, были обследованы 3 раза (первично, через 3 дня, через 9 дней после начала лечения). Согласно схеме лечения пациенты были разделены на две группы: основная (82 пациента) – дети, которые получали в качестве местной терапии препарат для рассасывания Лизобакт®, содержащий фермент лизоцим (мурамидаза), по 1 таблетке 3 раза в день 8 дней, а также группа сравнения (82 пациента) – дети, которые получали в качестве местной терапии препарат Мирамистин®, раствор для местного применения 0,01% по 1 дозе 3 раза в день 8 дней в виде орошения ротоглотки. Всем детям с β -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), подтвержденным ПЦР-методом исследования, была назначена системная антибактериальная терапия в возрастной дозировке.

Критерием оценки эффективности проведенной терапии служило улучшение состояния здоровья ребенка и отсутствие клинических проявлений болезни. Состояние микробиоценоза полости рта изначально и после лечения оценивалось по результатам исследования КЖК в слюне методом газожидкостной хроматографии.

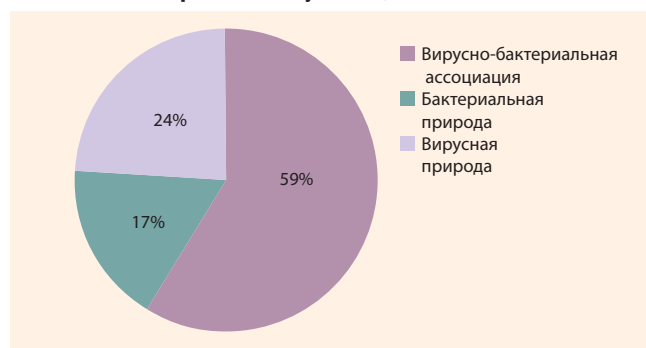
Необходимо также упомянуть о включении в наблюдение группы абсолютно здоровых детей (40 человек), не

болевших острой инфекцией верхних дыхательных путей в течение последних 2 месяцев (контрольная группа) с целью формирования нормативных референтных значений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При ПЦР-диагностике в большинстве случаев у детей с острым тонзиллофарингитом обнаружены вирусно-бактериальные ассоциации – 97 человек (59% случаев). Пациентов с чисто вирусной природой заболевания было 39 человек (24% случаев), с чисто бактериальной природой заболевания – 28 человек (17% случаев) (рис. 1).

Рисунок 1. Группы возбудителей при острых заболеваниях ротоглотки у детей, n = 164



Инфекционная природа заболеваний при ПЦР-диагностике: в группе с вирусной этиологией встречались риновирусы – 15 детей (38,5%), аденовирусы – 6 человек (15,4%) вирус гриппа «В» – 13 человек (33,3%) вирус парагриппа – 3 человека (7,7%), РС-вирус – 2 человека (5,1%) (рис. 2). В группе с вирусно-бактериальной ассоциацией самой частой причиной была комбинация риновирус + пневмококк – 57 детей (58,7%), второй по частоте комбинацией – вирус гриппа «В» и пневмококк – 21 ребенок (21,6%), на третьем месте находится ассоциация риновирус и БГСА – 8 человек (8,24%) (рис. 3). В группе с бактериальной этиологией чаще всего встречался пневмококк – 23 ребенка (93,6%), у пятерых детей обнаружился БГСА (6,4%) (рис. 4).

Рисунок 2. Этиологическая структура вирусных возбудителей у обследованных детей, n = 164

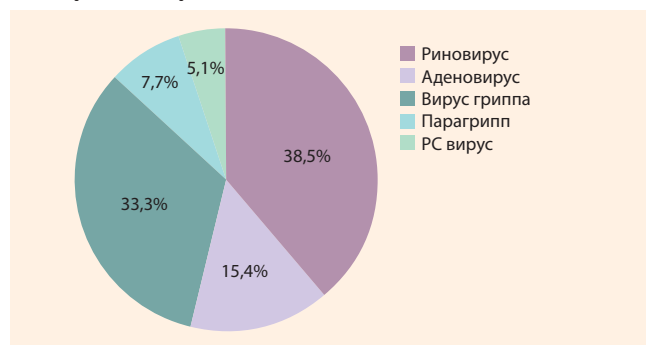
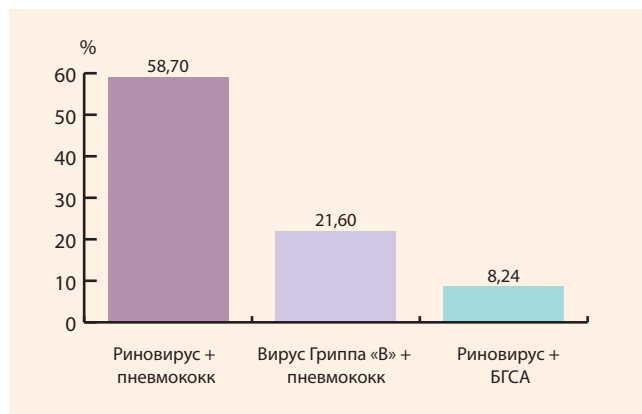


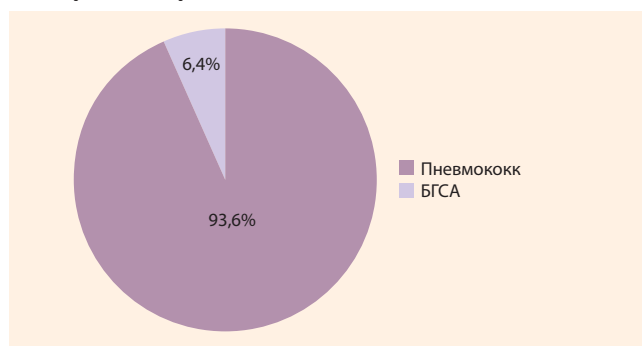
Рисунок 3. Наиболее часто встречающиеся вирусно-бактериальные ассоциации у обследованных детей, n = 164



Для оценки микробиоценоза ротоглотки были рассмотрены профили короткоцепочечных жирных кислот с числом углеродных атомов C2-C4, создающие основной вклад в общий пул кислот. Под профилем короткоцепочечных жирных кислот подразумевается долевое участие отдельной кислоты (pCn):

$$pC_n = \frac{C_n}{C_2 + C_3 + C_4}$$

Рисунок 4. Этиологическая структура бактериальных возбудителей у обследованных детей, n = 164



Оценивая метаболическую активность флоры в контрольной группе (абсолютно здоровые дети) и при различной инфекционной природе заболевания, мы получили следующие показатели (табл. 1).

При оценке метаболической активности отмечены признаки гиперактивации микрофлоры с суммарной продукцией КЖК в среднем до 118,4% от референтного интервала. У наблюдавшихся детей с острым воспалительным заболеванием ротоглотки бактериальной и вирусно-бактериальной природы было преобладание бактериального протеолиза (76% пациентов) и дефицит концентрации масляной кислоты на уровне 63% от

ЛИЗОБАКТ®

ОТ ИНФЕКЦИЙ ГОРЛА – ЭТО ФАКТ!



- УСТРАНЯЕТ ПРИЧИНУ **БОЛИ В ГОРЛЕ**
- ОБЛАДАЕТ ШИРОКИМ СПЕКТРОМ ДЕЙСТВИЯ:
БАКТЕРИИ, ВИРУСЫ, ГРИБЫ
- СОХРАНЯЕТ ПОЛЕЗНУЮ МИКРОФЛОРУ*
- УСКОРЯЕТ ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ*
- РАЗРЕШЕН К ПРИМЕНЕНИЮ У БЕРЕМЕННЫХ
ЖЕНЩИН (I, II, III ТРИМЕСТР) И В ПЕРИОД ГРУДНОГО
ВСКАРМЛИВАНИЯ**



ЛИЗОЦИМ – ЕСТЕСТВЕННЫЙ ДЛЯ ОРГАНИЗМА
ЧЕЛОВЕКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ФЕРМЕНТ.

 **BOSNALIJEK**

* 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). С. 69–72.

** Инструкция по медицинскому применению препарата Лизобакт®

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Таблица 1. Результаты изучения абсолютного содержания КЖК (мг/г), профилей C2 – C4 кислот, значений AI, относительного суммарного содержания изокилот в суммарном содержании C2-C6, отношения суммарного содержания изокилот к кислотам с неразветвленной цепью (изоCп/Сп) и отдельно изоC5/C5 в слюне у исследуемых пациентов

Группы	Σ (мг/г)	р C2 (ед)	р C3 (ед)	р C4 (ед)	AI (ед)	р изоCп (ед)	изоCп/Сп (ед)	изоC5/C5
Норма	1,40 ± 0,10	0,810 ± 0,009	0,145 ± 0,007	0,045 ± 0,002	-0,223 ± 0,011	0,050 ± 0,004	1,300 ± 0,025	до 3,1
Вирусная природа заболевания	1,436 ± 0,131	0,794 ± 0,008	0,148 ± 0,007	0,057 ± 0,002	-0,265 ± 0,015	0,110 ± 0,005	0,009 ± 0,111	2,8 ± 1,6
Вирусно-бактериальная ассоциация	1,649 ± 0,215	0,814 ± 0,007	0,130 ± 0,009	0,055 ± 0,005	-0,230 ± 0,016	0,122 ± 0,006	0,010 ± 0,107	2,09 ± 1,4
Бактериальная природа заболевания	0,27 ± 0,02	0,803 ± 0,012	0,133 ± 0,005	0,063 ± 0,002	-0,251 ± 0,008	0,128 ± 0,006	0,012 ± 0,031	1,64 ± 0,21

нормы ($p > 0,05$). Показатели основных кислот – уксусной (C2), пропионовой (C3), а также масляной были значительно ниже нормы. Продукция изоформ короткоцепочечных жирных кислот, главным образом изомасляной (iC4) и изокапроновой (iC6), превышала 125% от нормы.

Были также изучены значения окислительно-восстановительного потенциала среды, выраженного значениями анаэробного индекса (AI). AI – это отношение суммы концентраций (C) восстановленных кислот к менее восстановленным:

$$AI = \frac{C_3 + C_4}{C_2}$$

Установлено, что при любой природе инфекционного заболевания (вирусная, бактериальная, вирусно-бактериальная) окислительно-восстановительный баланс продуктов смещен в сторону восстановленных кислот, и, соответственно, AI отклоняется в сторону отрицательных значений по сравнению с группой нормы.

После лечения препаратом Лизобакт® в течение 8 дней абсолютная и относительная концентрация КЖК достоверно понижалась до референтных интервалов, что свидетельствует об уменьшении функциональной активности и численности факультативной остаточной микрофлоры ротоглотки. Анализ изучения профилей КЖК на фоне лечения свидетельствует об изменениях качественного состава КЖК (C2–C5) в сторону формирования нормопрофиля и, следовательно, об изменении родового состава микрофлоры и активизации облигатной микрофлоры.

В группе лечения препаратом Мирамистин® в течение аналогичного срока также отмечалось снижение абсолютной и относительной концентрации КЖК, однако оставалось несколько выше референтных интервалов, в среднем отклонение составляло 105,7%. Данный факт говорит о немного замедленном снижении количества патогенных и факультативных микроорганизмов и замедленной активации облигатной микрофлоры.

Оценивая метаболическую активность флоры после лечения в основной группе (пациенты, применяющие Лизобакт®), группе сравнения (пациенты, использующие в лечении Мирамистин®) и контрольной группе (абсолютно здоровые), мы получили следующие показатели (табл. 2).

Таблица 2. Результаты изучения абсолютного содержания КЖК (мг/г), профилей C2 – C4 кислот, значений AI, относительного суммарного содержания изокилот в суммарном содержании C2-C6, отношения суммарного содержания изокилот к кислотам с неразветвленной цепью (изоCп/Сп) и отдельно изоC5/C5 в слюне у исследуемых пациентов на фоне лечения (Лизобакт® – основная группа, Мирамистин® – группа сравнения)

Группы	Σ (мг/г)	р C2 (ед)	р C3 (ед)	р C4 (ед)	AI (ед)	р изоCп (ед)	изоCп/Сп (ед)	изоC5/C5
Норма	1,40 ± 0,07	0,810 ± 0,009	0,145 ± 0,007	0,045 ± 0,002	-0,223 ± 0,011	0,050 ± 0,004	1,300 ± 0,025	до 3,1
Пациенты, получавшие Лизобакт	1,40 ± 0,19	0,810 ± 0,007	0,144 ± 0,008	0,044 ± 0,005	-0,224 ± 0,014	0,051 ± 0,006	1,312 ± 0,029	2,9 ± 0,6
Пациенты, получавшие Мирамистин	1,43 ± 0,15	0,819 ± 0,009	0,150 ± 0,006	0,049 ± 0,003	-0,230 ± 0,013	0,053 ± 0,004	1,320 ± 0,034	3,1 ± 0,4

Говоря о клинической картине, следует отметить, что у детей, получавших Лизобакт® в качестве местной терапии, чувство першения и болезненности в горле купировались на 1–2-й день лечения, а гиперемия ротоглотки уменьшалась на 3–4-й день. В группе пациентов, получавших в качестве местной терапии препарат Мирамистин, болезненность и першение купировались на 2–3-й день терапии, а гиперемия примерно на 5-й день.

Лизобакт® является антисептическим средством для эффективного лечения воспалительных заболеваний ротоглотки, что подтверждается положительной клинической динамикой и изменением содержания и спектра КЖК. Лизобакт® обладает высоким профилем безопасности, что было подтверждено отсутствием нежелательных эффектов за время проведения нашего исследования. На фоне проводимой терапии с применением препарата Лизобакт® отмечены положительные изменения микробиоценоза ротоглотки, выражающиеся в повышении численности и активности облигатной микрофлоры, снижении активности факультативных и остаточных микроорганизмов. Его противовоспалительное действие основано на нейтрализации кислотных веществ, которые образуются во время воспалительного процесса, стимуляции фагоцитоза, направленного на усиление репарации и регресса дегенеративных и

некротических процессов, способности ограничивать миграцию нейтрофилов в поврежденные ткани.

ВЫВОД

Исследованию биоценоза ротоглотки в последние годы уделяется все большее и большее внимание. Знание этиологии воспалительных заболеваний ротоглотки приводит к улучшению качества лечения и скорейшему выздоровлению пациента. Уникальный лекарственный препарат Лизобакт® показал хороший терапевтический эффект при лечении воспалительных заболеваний ротоглотки у детей. Препарат восстанавливает нарушенный патогенной микрофлорой биоценоз, способствует купированию клинических симптомов в довольно ранние сроки. После применения препарата Лизобакт® концентрация КЖК изменялась до нормальных показателей, что свидетельствует об уменьшении функциональной активности и численности факультативной и остаточной патогенной микрофлоры ротоглотки в сторону формирования нормопрофиля.

Проявляя активное действие на микроорганизмы, его применение ведет к увеличению неспецифического иммуннологического ответа, а также способствует активизации облигатной микрофлоры, что было доказано в проведенном наблюдении.



ЛИТЕРАТУРА

- Ардатская М.Д., Иконников Н.С., Минушкин О.Н. *Клиническая лабораторная диагностика*, 2004, 9: 63.
- Баранов А.А., Богомилский М.Р., Волков И.К. и др. Практические рекомендации по применению антибиотиков у детей в амбулаторной практике. *Здоровье Украины*, 2008, 10(1).
- Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Дарманян А.С. Острые тонзиллиты в детском возрасте: диагностика и лечение. *Фарматека*, 2009, 14.
- Захарова И.Н., Бережная И.В., Дмитриева Ю.А., Сугян Н.Г. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: что нового? *РМЖ*, 2015, 3: 128.
- Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Елизарова Н.А. *Клин. мед.*, 2003, 12: 55-59.
- Белов, Б.С. А-стрептококковая инфекция глотки в практике ревматолога и терапевта. *РМЖ*, 2013, 21: 1617-1623.
- Воложин А.И. Программа осуществления воспалительного процесса и его дисрегуляции. В кн.: *Дисрегуляторная патология*. М. 2002. 20: 407-419.
- Рабинович И.М., Банченко Г.В., Рабинович О.Ф. и др. Роль микрофлоры в патологии слизистой оболочки рта. *Стоматология*, 2002, 5: 48-50.
- Заплатников А.Л., Гирина А.А., Коровина Н.А., Лазарева С.И., Сугян Н.Г. Часто болеющие дети: причины недостаточной эффективности оздоровления и резервы иммунопрофилактики. *РМЖ*, 2015, 3: 178.
- Тулунов Д.А., Карпова Е.П., Захарова И.Н., Солдатский Ю.Л., Вагина Е. Е. Профилактика хронического аденоидита у детей с кислото-зависимой патологией желудка. *Вестник оториноларингологии*, 2009, 5: 55-58.
- Кривоустов С.П. Острый тонзиллофарингит у детей: вопросы дифференциальной диагностики и лечения. *Здоровье ребенка*, 2010, 1: 43-46.
- Осипенко Е.В. Клинический опыт применения препарата «Лизобакт» в комплексной терапии хронического тонзиллита. *Практическая медицина*, 2009, 1: 107-109.
- Полякова А.С. Новое в лечении острых тонзиллитов у детей. *РМЖ*, 2014, 22: 1339-1344.
- Свистушкин, В.М. Эмпирическая антибактериальная терапия при острых воспалительных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей. *РМЖ*, 2005, 13: 216-219.
- Харина Д.В., Мачарадзе Д.Ш. Острый тонзиллофарингит. *Рациональный выбор фармакотерапии*, 2013, 12(5): 49-53.
- Чернова Т.М., Тимченко В.Н. и соавт. Возможности топической терапии тонзиллофарингитов у детей в практике участкового педиатра. 2012 январь, С. 112-116.
- Batty A, Wren MW, Gal M. *Fusobacterium necrophorum* as the cause of recurrent sore throat: comparison of isolates from persistent sore throat syndrome and Lemierre's disease. *J Infect.*, 2005, 51: 299-306.
- Bisno AL, Stevens DL. *Streptococcus pyogenes*. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin (ed.) Philadelphia: Churchill Livingstone. 2009: 2593-2610.
- Blyth CC, Robertson PW, Rosenberg AR. Post-streptococcal glomerulonephritis in Sydney: a 16-year retrospective review. *J Paediatr Child Health*, 2007, 43: 446-450.
- Breese BB. A simple scorecard for the tentative diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child*, 1977, 131: 514-517.
- Brook I, Gober AE. Failure to eradicate streptococci and beta-lactamase producing bacteria. *Acta Paediatr*, 2008, 97: 193-195.
- Camara M, Dieng A, Boye CS. Antibiotic susceptibility of *Streptococcus pyogenes* isolated from respiratory tract infections in Dakar, Senegal. *Microbiol Insights*, 2013, 6: 71-75.
- Carlson P, Renkonen OV, Kontiainen S. *Arcanobacterium haemolyticum* and streptococcal pharyngitis. *Scand J Infect Dis*, 1994, 26: 283-287.
- Edmonson MB et al. Relationship between clinical likelihood of group A Streptococcal pharyngitis and the sensitivity of rapid antigen-detection test in pediatric practice. *Pediatrics*, 2005, 115.
- Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th edition. Saunders, 2007.
- Pichichero ME, Casey JR, Mayes T et al. Penicillin failure in streptococcal tonsillopharyngitis: causes and remedies. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2000, 19(9).
- Putto-Laurila A, Mertsola J, Ruuskanen O. Viral Causes of Tonsillitis and Fever Unresponsive To Antibiotic Therapy. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1999, 18(1).
- Gwaltney JM, Bisno AL. Pharyngitis. Principles and practice of infectious diseases. Ed. by G.L. Mandell, R. Dolan, J.E. Bennett. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 656-62.

И.Н. ЗАХАРОВА¹, д.м.н., профессор, Н.Г. СУГЯН^{1,2}, к.м.н., К. ШАММАС³, PhD, А. АНТОНИАДЕС⁴, PhD, Э. НИКОЛАУ³, Е. КАМИЛАРИ³, С.И. ТИТАРЕВ⁵, А.А. СЕРГЕЕВ⁵, д.м.н., Н.А. МНАФКИ⁵

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

² Детская городская поликлиника №133 Департамента здравоохранения г. Москвы

³ AVVA Pharmaceuticals Ltd, Лимассол, Кипр

⁴ Stremble Ventures Ltd, Лимассол, Кипр

⁵ Общество с ограниченной ответственностью «МК Девелопмент», Москва

ВЛИЯНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

НА СОСТОЯНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ

В настоящее время уделяется всё больше внимания проблеме изменения микробиоты кишечника, особенно у детей, под влиянием различных факторов окружающей среды. Среди них прием антибактериальных препаратов – наиболее очевидный практический случай. В статье описаны результаты открытого сравнительного исследования у детей с риносинуситами по эффективности и безопасности применения традиционного азитромицина и азитромицина с лактулозой, эквивалентного по противомикробной активности, но превосходящего по профилю безопасности – сохранению баланса микрофлоры кишечника и снижению риска возникновения антибиотик-ассоциированной диареи.

Ключевые слова: микробиота, риносинусит, антибактериальное лечение, азитромицин с лактулозой.

I.N. ZAKHAROVA¹, MD, Prof, N.G. SUGYAN^{1,2}, PhD in medicine, K. SHAMMAS³, PhD, A. ANTONIADES⁴, PhD, E. NIKOLAU³, E. CAMILARI³, S.I. TITAREV⁵, A.A. SERGEEV⁵, MD, N.A. MNAPHKI⁵

¹ Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow; ² Children's City Outpatient Clinic No 133 of the Moscow Health Department; ³ AVVA Pharmaceuticals Ltd, Limassol, Cyprus; ⁴ Stremble Ventures Ltd, Limassol, Cyprus; ⁵ MK Development Ltd, Moscow

THE EFFECT OF ANTIBIOTIC THERAPY ON THE INTESTINAL MICROBIOTA IN CHILDREN

The article shows the main factors that have an effect on the intestinal microbiota. Most of the focus is on the slow recovery of *Bifidobacterium* population after antibiotic therapy with traditional azithromycin. The authors present the results of an open comparative study in children with rhinosinusitis to evaluate the efficacy and safety of traditional azithromycin and azithromycin with lactulose that is equivalent in antimicrobial activity, but superior in the safety profile, maintaining intestinal microflora balance and reducing the risk of antibiotic-associated diarrhea.

Keywords: microbiota, rhinosinusitis, antibacterial therapy, azithromycin with lactulose.

Микробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) оказывает большое влияние на здоровье растущего детского организма, особенно в раннем возрасте. Становление и развитие кишечной микробиоты начинается с момента рождения ребенка и продолжается в течение первых лет жизни. На формирование микробиоты ЖКТ оказывают влияние различные факторы, ведущим из которых является характер родов (вагинальные, кесарево сечение), а также особенности вскармливания младенца (рис. 1).

Продолжительность грудного вскармливания, сроки и характер вводимого прикорма, перевод ребенка на смешанное или искусственное вскармливание, изменения привычного питания могут приводить к нарушениям пищеварения у младенца. При искусственном вскармливании ЖКТ ребенка чаще колонизируют бактерии семейства *Enterobacteriaceae* spp., *C. difficile*, *Bacteroides* spp. и *Streptococcus* spp., в отличие от детей, находящихся на грудном вскармливании, кишечник которых колонизирован преимущественно *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. Большинство представителей микробиоты ЖКТ относятся к шести доминирующим типам: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria* и *Fusobacteria* [1, 2].

Известно, что антибактериальная терапия оказывает негативное влияние на функционирование ЖКТ как у

детей, так и взрослых. При этом среди современных антибактериальных средств весьма сложно найти препараты, которые не обладали бы негативным действием на пищеварительный тракт. Помимо желудочной диспепсии, проявляющейся тошнотой и рвотой, у пациентов, принимающих антибиотики, чаще всего развивается диарея. Согласно данным литературы, частота развития нежелательных явлений при приеме азитромицина составляет около 9%, хотя для отдельных нозологий может достигать 20% (например, при уретрите) [3, 4]. В большинстве случаев при приеме азитромицина регистрируются умеренно выраженные реакции со стороны ЖКТ (боли в животе, тошнота, рвота, диарея, которые, как правило, не требуют отмены препарата). Антибактериальная терапия у детей раннего возраста способствует увеличению представителей энтеробактерий и энтерококков, что сохраняется и через месяц после окончания терапии [5]. Прием антибиотиков во время беременности или в период кормления ребенка грудью также влияет на микробное разнообразие у младенца [6]. Madan J.C. с соавт. (2012) показали возможность возникновения сепсиса у новорожденных при снижении филогенетического разнообразия кишечной микрофлоры [7]. Например, 5-дневный курс антибиотика при приеме внутрь изменяет состав микробиоты кишечника человека на срок до 4 недель, затем происходит восстановление баланса микрофлоры и возврат к исходной ассоциации,

характерной для данного эпитопа, однако некоторые бактериальные ассоциации кишечника не восстанавливаются при сроке наблюдения до 6 месяцев [8].

В последние годы большой интерес для исследователей представляет не только поражение ЖКТ с развитием антибиотико-ассоциированной диареи, но и связь изменений микробиоты кишечника с возникновением таких заболеваний, как сахарный диабет, ожирение, аллергия и др. [9, 10]. Установлено, что повторные курсы антибиотиков у младенцев приводят к уменьшению количества *Bifidobacteria* и *Bacteroides* в кишечнике. Именно с изменениями содержания этих представителей кишечной микробиоты связывают риск развития ожирения. После курса лечения антибиотиками происходит медленное восстановление популяции бифидобактерий, в то время как представители фила *Bacteroides spp.* обычно не восстанавливаются в полном объеме [11].

Нашей кафедрой было проведено открытое сравнительное исследование у детей с риносинуситами по эффективности и безопасности препарата *Экомед* (порошок для приготовления суспензии, содержащий *азитромицин* 100 мг/ 5 мл производства ОАО «АВВА РУС», Россия в сочетании с *лактозой*) в сравнении с обычным *азитромицином без лактулозы*. В исследование были включены 100 пациентов (50 мальчиков и 50 девочек) в возрасте от 3 до 14 лет, которые были разделены на 2 группы:

■ **основную группу** составили 50 детей (средний возраст $6,16 \pm 2,78$ лет), которые получили препарат *Экомед* в течение 3 дней

■ **группа контроля** – 50 детей (средний возраст $6,9 \pm 3,24$ лет), которые получили *азитромицин* в течение 3 дней.

Критериями включения в исследование явились:

1. дети, наблюдавшиеся амбулаторно (мальчики и девочки 3–14 лет);
2. диагноз «острый гнойный риносинусит», установленный на основании жалоб, анамнеза, объективного

осмотра (данные риноскопии – гной в среднем носовом ходе и/или в куполе носоглотки), типичной рентгенологической картины);

3. пациенты, выполняющие назначения педиатра (регулярный прием исследуемых препаратов и выполнение всех процедур исследования);
4. письменное информированное согласие на участие в исследовании, подписанное одним из родителей или законным представителем пациента;
5. согласие родителей пациентов, что в течение всего периода исследования ребенок не должен принимать пребиотики, пробиотики, синбиотики, сорбенты.

В ходе исследования предполагалось 4 визита:

Визит 1 (скрининговый) – после подписания информированного согласия пациенту был присвоен идентификационный скрининговый номер в порядке возрастания. Проводился сбор анамнеза, жалоб, физикальный осмотр ребенка, антропометрия. Отдельно проведена оценка функционального состояния ЖКТ с учетом следующих симптомов: абдоминальная боль, вздутие живота и метеоризм, тошнота, диспепсия, частота опорожнения кишечника и консистенция стула.

Визит 2 (окончание терапии) проводился после окончания антибактериальной терапии. В ходе визита проводился сбор жалоб, физикальный осмотр, термометрия, оценка функционального состояния ЖКТ, сопутствующей терапии.

Визит 3 (период наблюдения) осуществлялся через 2 недели после окончания антибактериальной терапии. Проводился сбор жалоб, физикальный осмотр пациента, термометрия, оценка симптомов функционального состояния ЖКТ.

Визит 4 (период наблюдения) проводился через 2 месяца после завершения курса антибактериальной терапии.

При каждом визите проводился сбор кала для проведения исследования – секвенирование гена 16s рРНК. ДНК выделяли из 180–220 мг замороженных образцов

Рисунок 1. Влияние основных факторов на формирование кишечной микрофлоры в разные возрастные периоды

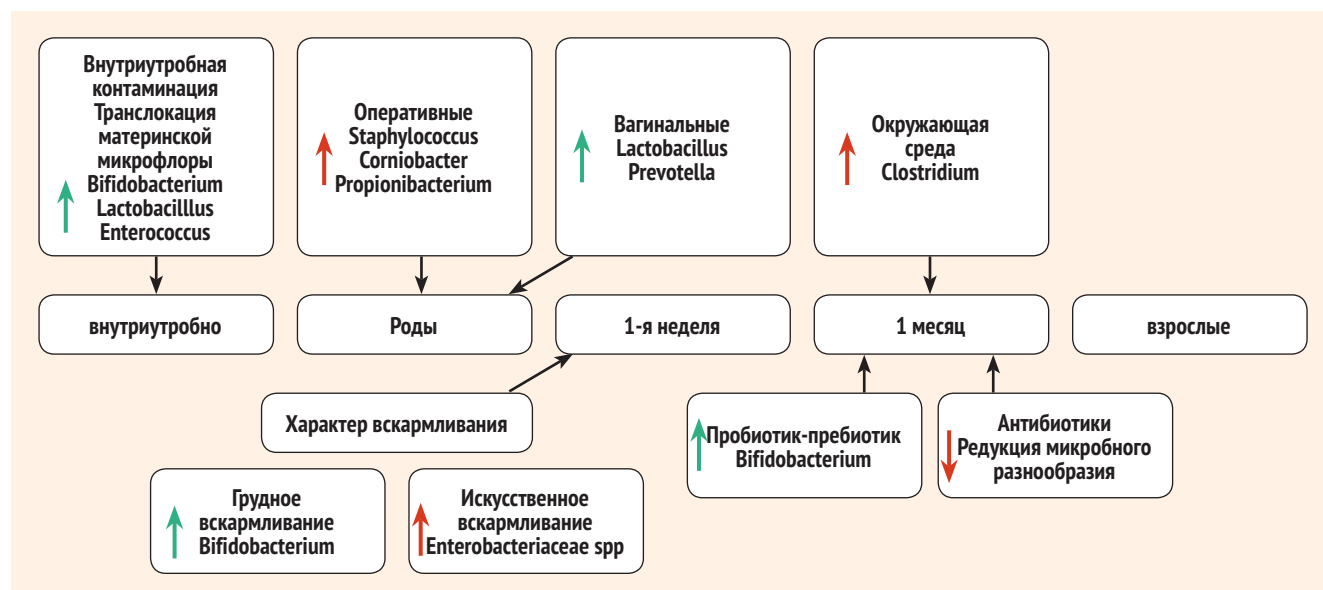


Таблица. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Средний возраст (лет)	6,16 ± 2,78		6,9 ± 3,24	
Пол:				
Мальчики	26	52	24	48
Девочки	24	48	26	52
Сопутствующие заболевания:				
СВД (ФКП, МАС)	7	14	14	28
Хр. гастродуоденит	1	2	1	2
ФН ЖКТ	4	8	4	8
Атопический дерматит	2	4	2	4
ЖДА	1	2	-	-
Нарушение питания, недостаточность питания, избыточный вес)	1	2	1	2
Миопия	4	8	1	2
День болезни	2,4 ± 0,91		2,34 ± 0,61	

фекалий с помощью коммерческого набора QIAmp DNA Stool Mini Kit (Qiagen, Германия). Для образцов, прошедших контроль качества, проводили подготовку библиотеки в соответствии с Metagenomic Sequencing Library Preparation Manual (Illumina). Секвенирование библиотек проводили на платформе MiSeq (Illumina).

Сравнительная характеристика детей, включенных в исследование, представлена в таблице.

Функциональное состояние ЖКТ оценивалось перед (1 визит) и после приема антибактериальной терапии (2 визит) и при динамическом наблюдении (через 2 недели и через 2 месяца после окончания антибактериальной терапии (3 и 4 визиты) по бальной системе по следующим критериям: абдоминальный синдром, метеоризм, вздутие живота, нарушение характера стула и симптомы диспепсии. Для оценки степени выраженности данных нарушений распределение проведено по бальной системе, где 0 – отсутствие симптома, 1 – слабо выражен симптом, 2 – умеренно выражен и 3 – сильно выражен.

Консистенция стула оценивалась по следующим критериям: 0 – жидкий, 1 – кашицеобразный, 2 – полуоформленный, 3 – оформленный. Для оценки частоты опорожнения кишечника использовали следующую градацию: 0 – до 3 раз, 1 – больше 4 раз в день, 2 – больше 5 раз в день, 3 – больше 7 раз в день.

По оценке функциональных нарушений ЖКТ у пациентов до приема антибактериальной терапии статисти-

чески значимые различия не были отмечены между группами по критериям абдоминальная боль ($p = 0,157$), вздутие живота ($p = 1,0$), метеоризм ($p = 1,0$) и консистенция стула ($p = 0,458$). Таким образом, на момент включения в исследования статистически значимых отличий между двумя исследуемыми группами не наблюдалось.

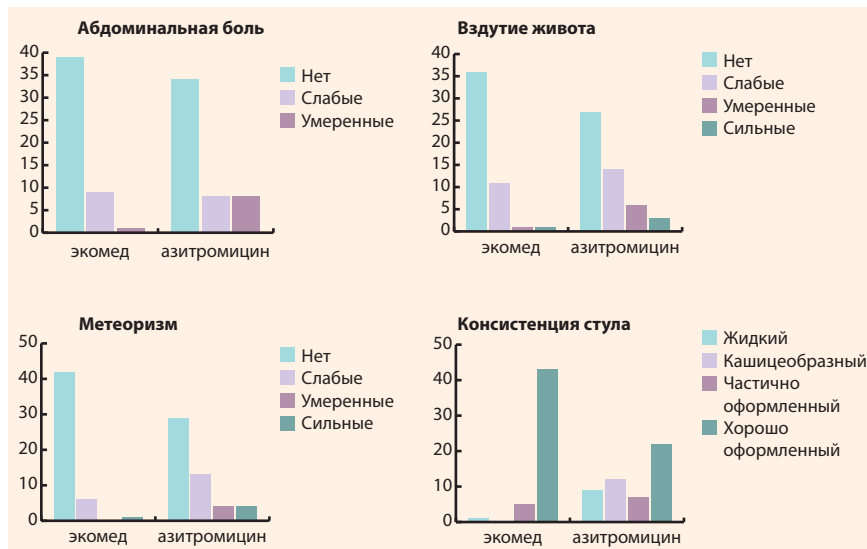
Мы оценили выраженность и частоту возникновения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта после проведенного курса антибактериальной терапии в группах (рис. 2).

После курса антибактериальной терапии при оценке функциональных нарушений ЖКТ статистически достоверная разница между группами обнаружена по показателям метеоризм у 42% детей в группе азитромицин против 14,3% детей в группе Экомед ($p = 0,002$), консистенция стула ($p = 1,016E-06$), частота стула более 3 раз в день зарегистрирована у 28% детей группы азитромицин против 0% детей группы Экомед ($p = 0,000042$).

На третьем визите (примерно через 14 ± 3 дней после окончания терапии) статистически значимые отличия наблюдались только по консистенции стула – отклонения у 38% против 16,3% ($p = 0,007$).

В основной группе пациентов через 2 месяца после окончания курса антибактериальной терапии слабо выраженная абдоминальная боль беспокоила 3 детей (6%), вздутие живота – 9 пациентов (18%) и метеоризм – 4 детей (8%). Нарушение характера стула в виде жидкого зарегистрировано только у 1 ребенка (2%), полуоформленного у 3 детей (6%) и кашицеобразный у 2 детей (4%). Нужно отметить, что учащение стула не отмечено ни у одного ребенка в основной группе за весь период наблюдения.

В контрольной группе пациентов на 4 визите слабо выраженная абдоминальная боль сохранялась у 4 детей (8%), вздутие живота – у 5 пациентов (10%) и метеоризм – у 8 детей (16%). Умеренно выраженное вздутие живота отмечалось у 2 детей (4%) и метеоризм – у одного пациента. Жалобы

Рисунок 2. Выраженность функциональных нарушений ЖКТ после антибактериальной терапии в группах Экомед и азитромицин

на жидкий стул предъявлял лишь один ребенок, кашицеобразный стул – 2 ребенка (4%) и полуоформленный стул сохранялся у 9 детей (18%) в контрольной группе (рис. 2, 3, 4). Таким образом, через 2 месяца после окончания антибактериальной терапии статистически значимых отличий между группами по исследуемым показателям найти не удалось.

При анализе изменений между визитами в группах обнаружено, что:

■ по показателю «вздутие живота» достоверные отличия в обеих группах были зафиксированы от Визита 1 к Визиту 2 ($p = 0,001$ для группы азитромицин, $p = 0,049$ для группы Экомед), от Визита 1 к Визиту 3 ($p = 0,008$ для группы азитромицин, $p = 0,039$ для группы Экомед). При этом в группе Экомед наблюдалось более «сглаженное» течение «вздутия живота», поскольку в отличие от группы азитромицин не наблюдалось статистически значимых отличий от Визита 3 к Визиту 2, от Визита 4 к Визиту 2, и от Визита 4 к Визиту 3;

■ по показателю «консистенция стула» достоверные отличия были получены только в группе азитромицин – от Визита 1 к Визиту 3 ($p = 0,003$), от Визита 3 к Визиту 2 ($p = 0,000$), от Визита 4 к Визиту 2 ($p = 0,000$), и от Визита 4 к Визиту 3 ($p = 0,004$). В группе Экомед изменение консистенции фекалий происходило незначимо.

■ В группе Экомед изменение показателя «частота дефекации» происходило не значительно между визитами, в то время как в группе азитромицин достоверные отличия были получены только в группе азитромицин – от Визита 1 к Визиту 2 ($p = 0,000$), от Визита 3 к Визиту 2 ($p = 0,004$), от Визита 4 к Визиту 2 ($p = 0,001$).

Таким образом, Экомед достоверно снижает риски и степень выраженности расстройств со стороны ЖКТ (частота, характер стула, метеоризм), к примеру с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$) снижает риск возникновения частоты стула более 3 раз в день.

Анализ биоразнообразия кишечной микрофлоры по визитам внутри групп показал отсутствие статистически значимых отличий между визитами по семействам, родам и видам. Тем не менее средние значения и медианы по группе Экомед для родов и семейств имели тенденцию в сторону большего разнообразия на всех визитах за исключением видов.

С целью проведения определения статистически значимых изменений бактериального состава микробиоты были выбраны микроорганизмы со средней представленностью в образцах, хотя бы на одном визите более 0,1%. Кроме того, были отобраны микроорганизмы с частотой встречае-

мости в группе для какого-либо визита равной или превышающей 30%. На основании последующего сравнения данных представленности отобранных вышеописанным методом микроорганизмов между визитами, а также при сравнении величин изменений представленности с учетом их направления в двух группах были определены следующие значимые роды: *Ruminococcus*, *Prevotella*, *Enterobacter*, *Roseburia*, *Streptococcus*, *Alkaliphilus*, *Parabacteroides*, *Lachnospira*, *Enterococcus*, *Sutterella*, *Veillonella*, *Odoribacter*, *Lactobacillus*, *Paraprevotella*, *Anaerostipes*, *Dysgonomonas* (рис. 3), а также виды: *Prevotella copri*, *Blautia coccoides*, *Ruminococcus bromii*, *Alkaliphilus crotonatoxidans*, *Streptococcus vestibularis*, *Ruminococcus gnavus*, *Lachnospira pectinoschiza*, *Blautia wexlerae*, *Streptococcus thermophilus*, *Coprococcus eutactus*, *Bacteroides sartorii*, *Blautia hansenii*, *Bifidobacterium bifidum*, *Enterococcus lactis*, *Eggerthella lenta*, *Erysipelothrix inopinata*, *Streptococcus parasanguinis*, *Clostridium frigidis*, *Adlercreutzia equalifaciens*, *Negativicoccus succinicivorans*, *Bacteroides paurosaccharolyticus*, *Streptococcus bovis/gallolyticus*, *Ruminococcus albus* (рис. 4). Анализ суммарной представленности показал, что препараты влияют на 20–25% от идентифицируемых родов микрофлоры кишечника (по анализу состава фекалий).

Анализ изменения представленности микроорганизмов показал наличие отличных профилей микробиоты на

Рисунок 3. Изменение представленности идентифицированных под воздействием препаратов родов

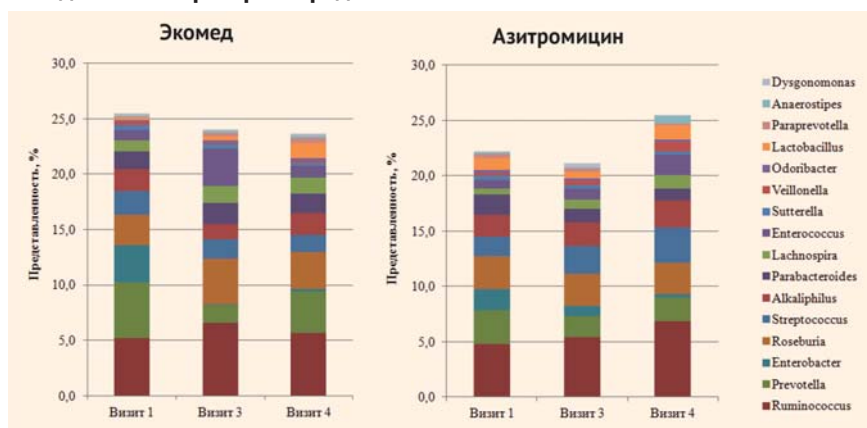
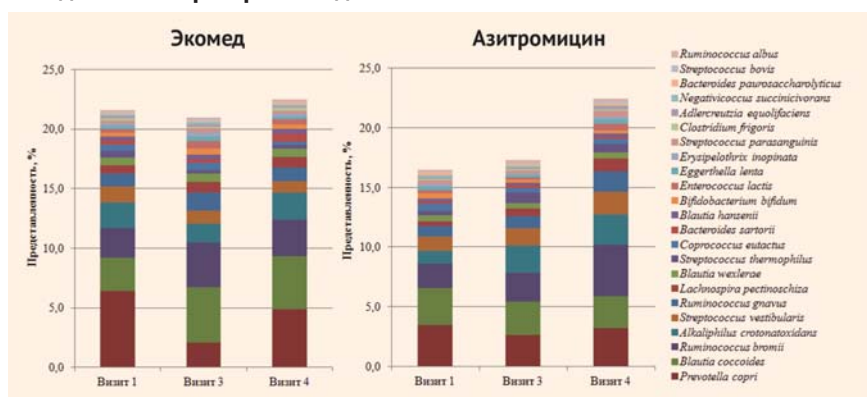


Рисунок 4. Изменение представленности идентифицированных под воздействием препаратов видов.



фоне терапии препаратами азитромицин и Экомед. Наблюдаемые эффекты были разделены на несколько качественных направлений: ингибирование, стимулирование и сохранение микробиоты.

Ингибирующий и стимулирующий эффект азитромицина. Последний статистически достоверно ингибирует представленность родов *Enterobacter*, *Sutterella*, *Odoribacter*, *Paraprevotella*, *Parabacteroides*, а также видов *Coprococcus eutactus*, *Eggerthella lenta*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bacteroides paurosaccharolyticus* и *Negativicoccus succinicivorans*. В то же время зафиксировано увеличение представленности *Ruminococcus gnavus*, *Ruminococcus albus*, рода *Streptococcus* и его видов *Streptococcus vestibularis*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus thermophilus*, *Streptococcus parasanguinis*, также *Alkaliphilus* и его вида *Alkaliphilus crotonatoxidans*, *Lachnospira* и его вида *Lachnospira pectinoschiza*, *Veillonella*, *Blautia wexlerae* и *Adlercreutzia equolifaciens*.

Азитромицин ингибирует представленность ($p < 0,05$) рода *Prevotella* и его вида *Prevotella copri*, но стимулирует представленность ($p < 0,05$) *Ruminococcus*, его вида *Ruminococcus bromii*, родов *Roseburia*, *Enterococcus* и его видов *Enterococcus lactis* и *Enterococcus durans*, *Lactobacillus*, *Anaerostipes*, *Parabacteroides* и видов *Blautia coccoides*, *Blautia hansennii*, *Bacteroides sartorii*, *Bifidobacterium bifidum*, *Eggerthella lenta* и *Erysipelothrix inopinata*.

На основании сравнения наличия ингибирующего и стимулирующего эффектов азитромицина и лактулозы были выявлены микроорганизмы, сохраняющиеся на фоне терапии Экомед в отличие от азитромицина. Терапия препаратом Экомед позволяет предотвратить значимое увеличение популяции родов *Streptococcus*, а также видов *Streptococcus vestibularis*, *Streptococcus thermophilus*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus parasanguinis*, *Bacteroides sartorii*, *Bacteroides paurosaccharolyticus*, *Adlercreutzia equolifaciens* и *Ruminococcus gnavus*. Кроме того, препарат Экомед, в отличие от препарата азитромицин, не вызывает уменьшения представленности родов *Sutterella*, *Odoribacter*, *Paraprevotella*, а также видов *Coprococcus eutactus* и *Negativicoccus succinicivorans*.

Кроме обозначенных наблюдений, можно отметить, что лактулоза не оказывает протективного действия на *Enterobacter* – к поздним визитам происходит достоверное ингибирование их представленности в обеих группах препаратов. В группе азитромицина зафиксировано подавление представленности родов *Enterobacter*, *Sutterella* и вида *Bifidobacterium bifidum* (*Bacteroides* в целом) микроорганизмов, что согласуется с данными о влиянии азитромицина на данные таксоны [12–14].

Представленность *Enterobacter* уменьшилась более чем в 3 раза в обеих группах. Данный род относится к комменсальной микрофлоре ЖКТ человека и может считаться патогенной только у пациентов со сниженной устойчивостью к инфекциям или с нарушениями иммунной системы [15, 16]. Поскольку в группе Экомед также наблюдается снижение средней представленности *Enterobacter*, то вероятнее всего этот эффект реализуется за счет прямого антибактериального действия азитромицина. При этом обращает на себя внимание тот факт, что

лактоза в составе препарата Экомед существенно не оказывала влияния на сохранение средней представленности рода и видов *Enterobacter*. Скорее всего, лактулоза не является основным питательным субстратом для бактерий из рода *Enterobacter*, что в той или иной степени подтверждается данными литературы [17].

В группе азитромицин регистрировалось подавление *Odoribacter*, которые являются анаэробными, кроме нижних отделов ЖКТ, колонизируют слизистую оболочку рта и могут вызывать неприятный запах (отсюда название), а также являются причиной абсцесса и пародонтита у человека. Также средняя представленность *Paraprevotella* уменьшалась в группе пациентов, получавших азитромицин, в отличие от группы Экомед к 4 визиту. Данный род является одним из наиболее доминирующих родов ЖКТ, при этом проявляет свойства условно-патогенных микроорганизмов. Основными метаболитами являются сукцинат и ацетат, утилизирует различные сахара. Известно, что повышенный уровень представленности этого микроорганизма связан с диетой, богатой крахмалом, сахарными зерновыми культурами и овощами, и вегетарианской диетой [18]. В нашем исследовании сохранение *Paraprevotella* в группе Экомед, возможно, связано со стимулирующим эффектом лактулозы в составе экомед.

В группе препарата Экомед происходит стимулирование роста *Ruminococcus* вероятно за счет вида *Ruminococcus bromii*. *Ruminococcus* утилизируют целлюлозу, продуцируют уксусную и молочную кислоты; кроме того, ферментируют лактулозу [21, 22].

В отличие от группы азитромицина в группе Экомед выявлено увеличение представленности рода *Lactobacillus* в образцах кала, собранных к 3 визиту. Пробиотические штаммы рода *Lactobacillus* являются нормальной микрофлорой ЖКТ человека; снижают уровень кишечных газов; проявляют противовоспалительное действие; снижают количество токсинов; стимулируют моторику кишечника, обладают способностью ферментировать лактулозу [23]. Основным метаболитом являются молочная кислота, бактериоцины, за счет чего и проявляются антибактериальные свойства этого рода. В нашем исследовании, несмотря на информацию из литературы об антибиотикочувствительности данных микроорганизмов, не наблюдается значимого уменьшения в средней представленности *Lactobacillus*, возможно, это связано с исходной низкой представленностью данного микроорганизма в исследуемой нами популяции, а также с устойчивостью данных микроорганизмов к азитромицину.

Среди всех рассмотренных биомаркеров, на которые влияет азитромицин, наибольший уровень значимости достигнут для рода *Streptococcus* и видов *Streptococcus vestibularis*, *Streptococcus bovis/gallolyticus*, а также рода *Alkaliphilus* и его вида *Alkaliphilus crotonatoxidans* – их представленность достоверно увеличивается на поздних визитах в группе азитромицина, и это подтверждается по достоверной разнице изменения процента представленности между препаратами. Так, по результатам когортного исследования у детей в возрасте от 2 до 7 лет, которые принимали азитромицин, также было зарегистрировано

повышение рода стрептококков [24]. Один из представителей рода *Streptococcus* – *Streptococcus bovis* обладает доказанными патогенными свойствами и высокой вероятностью негативных отдаленных последствий, два других могут подозреваться в проявлении патогенных свойств (*Streptococcus parasanguinis*, *Streptococcus vestibularis*), а для *Streptococcus thermophilus* в основном предполагается комменсальная роль, однако его копредастительность с другими указанными видами, скорее всего, связана с наличием перекрестной специфичности в отношении питательных веществ.

Особый интерес представляет подавление роста условно-патогенной микрофлоры в группе Экомед. Основной механизм ингибирования роста стрептококков опосредован через жизнедеятельность других микроорганизмов. Данное явление может быть реализовано разными путями. Во-первых, за счет конкуренции за субстрат. Несмотря на то что стрептококки способны в незначительной степени ферментировать лактулозу и другие вещества, другие бактерии содержат специальные ферменты, позволяющие утилизировать их более активно (например, альфа- и бета-галактозидазы). К ним относятся *лактобациллы*, *кloстpидии* [25], *Anaerostipes u Blautia* [26]. И действительно, в группе Экомед мы наблюдаем статистически значимый рост в частности *Lactobacillus* (Визит 3 ($p = 0,03$) за счет присутствия пребиотического компонента в отличие от группы азитромицина. Во-вторых, существуют достаточно убедительные данные, что лактобациллы могут непосредственно ингибировать рост стрептококков, благодаря продуцированию таких метаболитов, как молочная кислоты, бактериоцины и др. [27–29].

Таким образом, у пациентов, которые принимали только азитромицин, через 60 дней пост-терапевтической фазы наблюдалось статистически значимое повышение оппортунистических патогенных бактерий, в числе которых были стрептококки и близкородственный им род *Veillonella*, проявляющий со стрептококками метаболические взаимодействия. Вероятнее всего, причиной тому стало подавление роста благотворных бактерий-антагонистов после введения азитромицина, а также способность стрептококков к более интенсивной, чем у других кишечных микроорганизмов, утилизации коротких углеводов, что позволяет им быстро расти в численности при относительно благоприятных условиях [30, 31]. При этом важно отметить, что сниженная способность ферментировать сложные углеводы (оставшейся частью микробного сообщества в группе азитромицина) является фактором предрасположенности к диарее [32]. Следовательно, пациенты в группе азитромицина становятся более уязвимыми к оппортунистическим инфекциям бактериальной природы ввиду плохой восстанавливаемости микробиоты по сравнению с группой лактулозы. Лактулоза в составе препарата Экомед поддерживает уровень популяции ферментирующих сложные углеводы микроорганизмов, продуцирующих короткоцепочных жирных кислот (КЖК), играющих важную роль в поддержании гомеостаза кишечника [33], а также способствующих сдерживанию развития осмотической диареи и других

ЭКОАНТИБИОТИКИ

СОХРАНЕНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ ПРИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ



ЭКОАНТИБИОТИК	МНН	ДОЗИРОВКА
Экоклav®	амоксциллин + клавулановая кислота + лактоза	табл. п/о 375 мг №15
		табл. п/о 625 мг №15
		табл. п/о 1 000 мг №14
		пор. д/сусп. 156,25 мг/ 5 мл. №1
Азитромицин Экомед®	азитромицин + лактоза	пор. д/сусп. 312,5 мг/ 5 мл. №1
		капс. 250 мг №6
		табл. 500 мг №3
		пор. д/сусп. 100 мг/ 5 мл. №1
		пор. д/сусп. 200 мг/ 5 мл. №1

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.



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
ecoantibiotic.ru avva.com.ru

нарушений ЖКТ, в том числе степени дисбиоза в целом, а именно предотвращает падение представленности родов *Sutterella*, *Odoribacter*, *Paraprevotella*, видов *Coprococcus eutactus*, *Negativicoccus succinicivorans*. Также лактулоза в составе препарата Экомед позволяет сдерживать рост представленности условно-патогенной микрофлоры.

Таким образом, прием азитромицина вызывает нарушение состава кишечного микробиоценоза по критериям значимого отклонения профиля семейств, родов и видов микробиоты от исходного состояния, роста условно-патогенной микрофлоры.

■ В отличие от группы Экомед в группе азитромицина наблюдали значимое увеличение представленности условно-патогенных микроорганизмов рода *Streptococcus* ($p=0.04$) и видов *Streptococcus vestibularis* ($p = 0,03$), *Streptococcus bovis/gallolyticus* ($p = 0,0005$) через 2 месяца после окончания антибиотикотерапии. Кроме того, в группе азитромицина наблюдали значимое уменьшение представленности полезной микрофлоры, а именно рода *Enterobacter*, а также родов *Sutterella*, *Odoribacter*, *Paraprevotella*, видов *Coprococcus eutactus*, *Bacteroides paurosaccharolyticus*,

Negativicoccus succinicivorans, составлявших до 5% от общей представленности микрофлоры.

■ В группе Экомед зарегистрировано предотвращение роста условно-патогенной микрофлоры и сохранение представленности полезных и других микроорганизмов. Лактулоза препятствует росту условно-патогенной флоры за счет конкурентного замещения утилизирующих ее микроорганизмов *Lactobacillus*, восстанавливая популяцию ферментирующих сложные углеводы и обладающих противовоспалительными свойствами микроорганизмов.

Экоантибиотик Экомед эквивалентен по противомикробной активности традиционному антибиотику азитромицину, но при этом превосходит его по профилю безопасности: сохранению баланса микрофлоры кишечника, снижению антибиотик-ассоциированной диареи на фоне применения антибиотика, благодаря входящему в состав Экомед пребиотика. Экомед – единственный среди Азитромицинов содержит пребиотик. Очень важно отметить тот факт, что применение Экомед позволяет избежать дополнительного назначения препаратов, поддерживающих микрофлору кишечника.

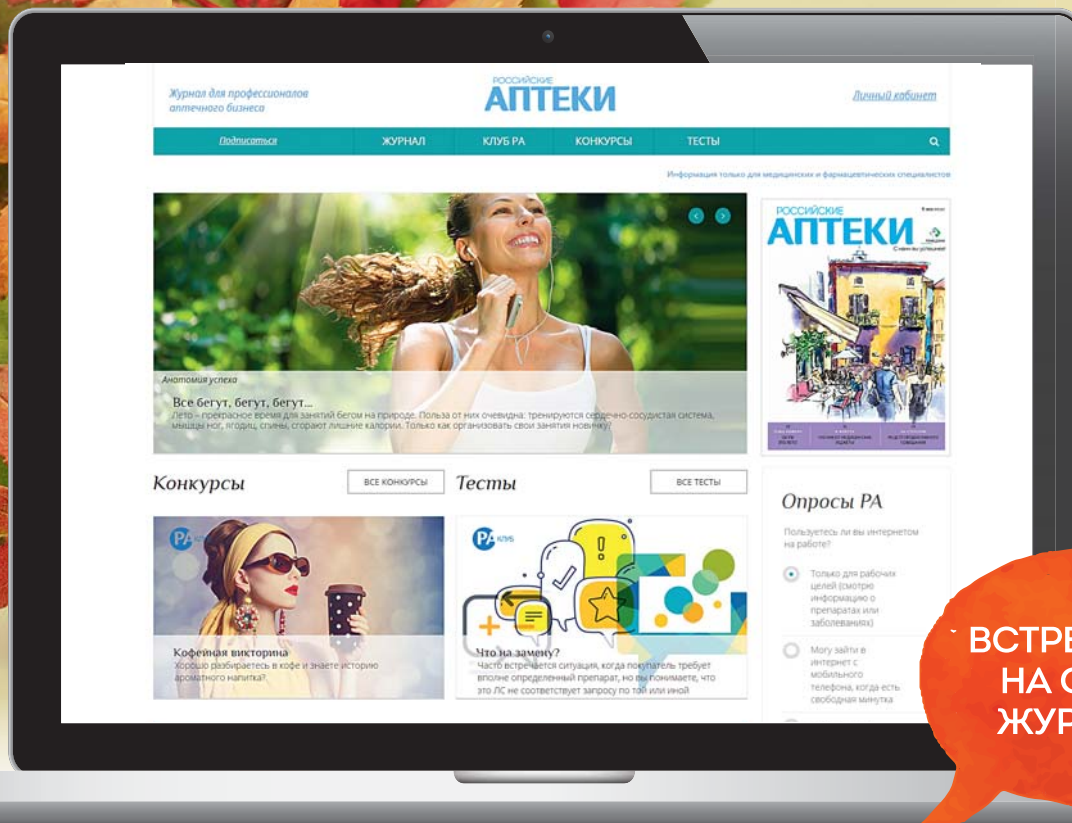


ЛИТЕРАТУРА

- Khan I. Implication of Gut Microbiota in Human Health. *CNS & neurological disorders drug targets*, 2014, 13(8): 1325–33.
- Ubeda C et al. Vancomycin-Resistant Enterococcus Domination of Intestinal Microbiota Is Enabled by Antibiotic Treatment in Mice and Precedes Bloodstream Invasion in Humans. *Journal of Clinical Investigation*, 2010, 120(12): 4332–41.
- Kacmar J, Cheh E, Montagno A, and Peipert JF. A Randomized Trial of Azithromycin versus Amoxicillin for the Treatment of Chlamydia Trachomatis in Pregnancy. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*, 2001, 9(4): 197–202.
- Takahashi, Satoshi et al. Clinical Efficacy of a Single Two Gram Dose of Azithromycin Extended Release for Male Patients with Urethritis. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 2014, 3(2): 109–20.
- Tanaka S. et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2009, 56: 80–87.
- Fallani M et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010, 51: 77–84.
- Madan JC et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed*, 2012, 97: F456–F462.
- Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol*, 2008, 6: 2383–2400.
- Bullock MN and Carroll DG. When One Drug Affects 2 Patients. *Journal of Pharmacy Practice*, 2012, 25(3): 352–67.
- Ubeda C and Pamer EG. Antibiotics, Microbiota, and Immune Defense. *Trends in Immunology*, 2012, 33(9):459–66.
- Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, van den Brandt PA, Stobberingh EE. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*, 2006, 118: 511–521.
- Brenner DJ, Krieg NR. *Bergey's Manual® of Systematic Bacteriology, Second Edition: Volume Two: The Proteobacteria, Part C*. Springer Science & Business Media. 2006.
- Wexler HM, Molitoris E, Molitoris D, and Finegold SM. In Vitro Activity of HMR 3004 (RU 64004) against 502 Strains of Anaerobic Bacteria. *Anaerobe*, 1999, 5(2): 65–68.
- Stock I and Wiedemann B. Natural Antibiotic Susceptibility of Enterobacter Amnigenus, Enterobacter Cankerogenus, Enterobacter Gergoviae and Enterobacter Sakazakii Strains. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2002, 8(9): 564–78.
- Barnes BJ, Wiederhold NP, Micek ST, Polish LB, and Ritchie DJ. Enterobacter Cloacae Ventriculitis Successfully Treated with Cefepime and Gentamicin: Case Report and Review of the Literature. *Pharmacotherapy*, 2003, 23(4): 537–42.
- Lupp C et al. Host-Mediated Inflammation Disrupts the Intestinal Microbiota and Promotes the Overgrowth of Enterobacteriaceae. *Cell host & microbe*, 2007, 2(3): 204.
- Oberhofer TR and Hajkowski R. Evaluation of Non-Lactose-Fermenting Members of the Klebsiella-Enterobacter-Serratia Division. II. Antibiotic Susceptibility. *American journal of clinical pathology*, 1970, 54(5): 726–32.
- Rani V, Gagan D, Singh RK, Palle K, and Yadav UCS. Oxidative Stress and Metabolic Disorders: Pathogenesis and Therapeutic Strategies. *Life sciences*, 2016, 148: 183–93.
- Băncescu G, Băncescu AA, Didilescu AC, & Constantinescu MV. Antimicrobial Susceptibility of Prevotella Isolates from Abscesses of Facial Spaces of the Face and Neck. *Revista Română de Medicină de Laborator*, 2009, 17(4).
- Boyanova L, Kolarov R, Gergova G, Dimitrova L, and Mitov I. Trends in Antibiotic Resistance in Prevotella Species from Patients of the University Hospital of Maxillofacial Surgery, Sofia, Bulgaria, in 2003–2009. *Anaerobe*, 2010, 16(5): 489–92.
- Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Современные Принципы Диагностики И Фармакологической Коррекции. *Гастроэнтерология, приложение к журналу Consilium Medicum*, 2006, 8(2).
- Moore WE and Moore LH. Intestinal Floras of Populations That Have a High Risk of Colon Cancer. *Applied and environmental microbiology*, 1995, 61(9): 3202–7.
- Guerra-Ordaz AA et al. Lactulose and Lactobacillus Plantarum, a Potential Complementary Synbiotic to Control Postweaning Colibacillosis in Piglets. *Applied and environmental microbiology*, 2014, 80(16): 4879–86.
- Korpela K, Salonen A, Virta LJ et al. Intestinal Microbiome Is Related to Lifetime Antibiotic Use in Finnish Pre-School Children. *Nature communications*, 2016, 7: 10410.
- Hafez MM. Interference between Lactobacilli and Group A Streptococcus Pyogenes: An Expansion to the Concept of Probiotics. *ew Egyptian Journal of Microbiology*, 2007, 17(1): 262–84.
- Köll P. Characterization of Oral Lactobacilli as Potential Probiotics for Oral Health. *Oral microbiology and immunology*, 2008, 23(2): 139–47.
- Simark-Mattsson C, Jonsson R, Emilsson C-G, and Roos K. Final pH Affects the Interference Capacity of Naturally Occurring Oral Lactobacillus Strains against Mutans Streptococci. *Archives of oral biology*, 2009, 54(6): 602–7.
- Van den Bogert B et al. Comparative Genomics Analysis of Streptococcus Isolates from the Human Small Intestine Reveals Their Adaptation to a Highly Dynamic Ecosystem. *PLoS one*, 2013, 8(12): e83418.
- Zoetendal EG, Raes J, van den Bogert B, Arumugam M, Booiink CCGM et al. The Human Small Intestinal Microbiota Is Driven by Rapid Uptake and Conversion of Simple Carbohydrates. *The ISME journal*, 2012, 6(7): 1415–26.
- Young VB and Schmidt TM. Antibiotic-Associated Diarrhea Accompanied by Large-Scale Alterations in the Composition of the Fecal Microbiota. *Journal of clinical microbiology*, 2004, 42(3): 1203–6.
- Pryde SE, Duncan SH, Hold GL, Stewart CS, and Flint HJ. The Microbiology of Butyrate Formation in the Human Colon. *FEMS microbiology letters*, 2002, 217(2): 133–39.

«Российские аптеки» online

Самая актуальная информация
для профессионалов
аптечного бизнеса



rosapteki.ru

- Читайте самые интересные и актуальные статьи в разделах сайта:
 - Фармкласс • По закону • Анатомия успеха
 - Листовки покупателю • Подробности • Книги
- Вступайте в **Клуб РА**: участвуйте в конкурсах, проходите тесты, копите баллы клуба и ежемесячно выигрывайте отличные призы
- Анонсы свежих выпусков и архив номеров журнала «Российские аптеки»

Журнал представлен во всех ведущих социальных сетях.
Найти нас очень просто: наберите на своей страничке
в поисковой строке **rosapteki.ru**



Присоединяйтесь.
С нами интересно!

В ПОИСКАХ ГИПОФОСФАТАЗИИ

СКРИНИНГ ПАЦИЕНТОВ С НИЗКИМ УРОВНЕМ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ

Цель исследования: провести скрининг показателей щелочной фосфатазы (ЩФ); сравнить частоту выявления низких значений ЩФ при использовании различных диагностических систем; оценить возможность введения единой «отрезной точки». **Материалы и методы:** проанализированы 5 472 показателя ЩФ с 01.08.2013 по 30.04.2017 (672 – диагностическая система Synchron (Beckman Coulter), 4 800 – ADVIA 1800 (Siemens Vista)). **Результаты:** выявлено 67 (1,2%) низких значений ЩФ у 55 пациентов: 35 принимали глюкокортикоиды; 4 – цитостатики; остальные без терапии (6 – в дебюте ювенильного ревматоидного артрита (3), острого лейкоза (1), синдрома Кавасаки (1), узловатой эритемы (1); 4 – с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта; 3 – с легкой формой бронхиальной астмы; 2 – с детским церебральным параличом; 1 – с преждевременным половым развитием). Низкие показатели ЩФ выявлялись чаще при использовании Beckman Coulter (26; 3,87%), чем Siemens Vista (45; 0,94%). Чувствительность «отрезной точки» 150 Ед/л составила 100%, специфичность – 75,18%; при использовании 100 Ед/л – 56,52 и 88,12% соответственно. **Заключение:** низкий уровень ЩФ является основным биохимическим маркером гипофосфатазии; в исследовании большинство случаев снижения ЩФ было ассоциировано с приемом лекарственных препаратов. При анализе уровня ЩФ важно использовать референсные значения с учетом возраста и пола, так как унифицированные «точки отсечения» обладают низкой специфичностью и/или чувствительностью.

Ключевые слова: гипофосфатазия, щелочная фосфатаза, глюкокортикоиды.

A.V. VITEBSKAYA, PhD in medicine, B.P. KULIEVA, A.A. GINDIS, G.V. TUGARINOVA

Sechenov First Moscow Medical University of the Ministry of Health of Russia

FINDING HYPOPHOSPHASIA. LOW LEVEL OF ALKALINE PHOSPHATASE PATIENTS SCREENING

Study objectives: To conduct screening of alkaline phosphatase (ALP) levels; compare the frequency of detection of low ALP levels using different diagnostic systems; evaluate the possibility of introducing a single «cut-off point». **Materials and methods:** We analyzed 5472 ALP tests were from 01.08.2013 to 30.04.2017 (672 tests been done with diagnostic system Synchron (Beckman Coulter), 4800 tests been done with system ADVIA 1800 (Siemens Vista)). **Results:** Identified 67 (1.2%) tests (55 patients) with low values of ALP: among them 35 patients been treated with glucocorticoids; 4 with cytostatics; the rest patients without therapy (6 were in the debut of juvenile rheumatoid arthritis (3), acute leukemia (1), Kawasaki syndrome (1), erythema nodosum (1), 4 with chronic gastrointestinal diseases, and 3 with mild bronchial asthma, 2 – with infantile cerebral palsy, 1 – with premature sexual development). Low ALP values were detected more often in cases of Beckman Coulter system using (26, 3.87%) than Siemens Vista (45, 0.94%). The sensitivity of the «cut-off point» 150 U/L was 100%, specificity 75.18%; in case of «cut-off point» 100 U/L figures are 56.52% and 88.12%, respectively. **Conclusion:** low level of alkaline phosphatase is the main biochemical marker of hypophosphatasia; in the study, most cases of ALP reduction were associated with drug administration. Analyzing ALP level it is necessary to use ALP reference values specified by age and gender, as unified «cut-off points» have low specificity and/or sensitivity.

Keywords: hypophosphatasia, alkaline phosphatase, glucocorticoids.

Гипофосфатазия – врожденное рахитоподобное заболевание, характеризующееся нарушением минерализации скелета, костными деформациями, потерей зубов в раннем детском возрасте, дыхательными расстройствами и неврологическими нарушениями. Основным лабораторным показателем, позволяющим выявить гипофосфатазию, является снижение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови [1]. Однако референсные значения зависят от используемой диагностической системы, не все лаборатории указывают нижнюю границу нормы [2], кроме этого, нормативы ЩФ меняются в зависимости от возраста и пола [3, 4], что существенно затрудняет лабораторный скрининг гипофосфатазии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Провести лабораторный скрининг гипофосфатазии у пациентов, проходивших исследование ЩФ в Универ-

ситетской детской клинической больнице (УДКБ) в предшествующие годы.

2. Сравнить частоту выявления сниженного уровня ЩФ при использовании различных диагностических систем;
3. Оценить возможность введения единой «отрезной точки» для выявления пациентов с высоким риском гипофосфатазии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для ревизии результатов исследования ЩФ пациентов УДКБ оказалась доступна лабораторная база данных начиная с 01.08.2013. До 30.04.2017 было проведено 5 472 исследования уровня ЩФ. До 17.04.2014 исследования проводились с использованием лабораторной диагностической системы Synchron, Beckman Coulter (672 определения), а с 18.04.2014 – ADVIA 1800, Siemens Vista (4 800 определений). Для оценки уровня ЩФ использова-

Таблица 1. Референсные значения щелочной фосфатазы при использовании диагностической системы Beckman Coulter [3]

Возраст	Референсный диапазон щелочной фосфатазы для женщин, Ед/л		Референсный диапазон щелочной фосфатазы для мужчин, Ед/л	
	Нижняя граница нормы	Верхняя граница нормы	Нижняя граница нормы	Верхняя граница нормы
От 0 до 14 дней	77	237	77	237
От 15 до <1 года	116	450	116	450
От 1 года до <10 лет	135	320	135	320
От 10 лет до <13 лет	122	400	122	400
От 13 лет до <15 лет	52	243	109	449
От 15 лет до <17 лет	46	110	77	317
От 17 лет до <19 лет	41	82	50	142

лись референсные значения, разработанные для каждой из систем (табл. 1, 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении лабораторного скрининга гипофосфатазии выявлено 67 (1,2%) результатов исследования ЩФ ниже референсного диапазона, принадлежавших 55 пациентам (рис. 1, 2). Согласно медицинской документации, 35 из них на момент обследования получали препараты глюкокортикоидов в составе комплексной терапии ювенильного ревматоидного артрита (18 пациен-

Рисунок 1. Распределение сниженных показателей щелочной фосфатазы, выявленных при использовании диагностической системы Beckman Coulter в период с 01.08.2013 по 17.04.2014

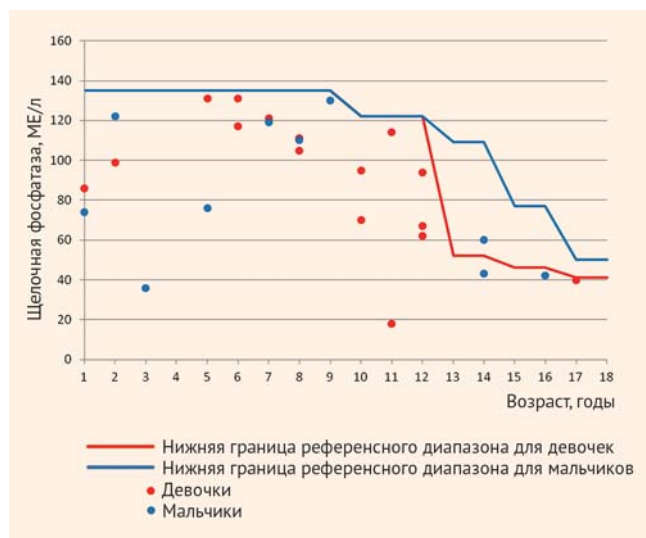
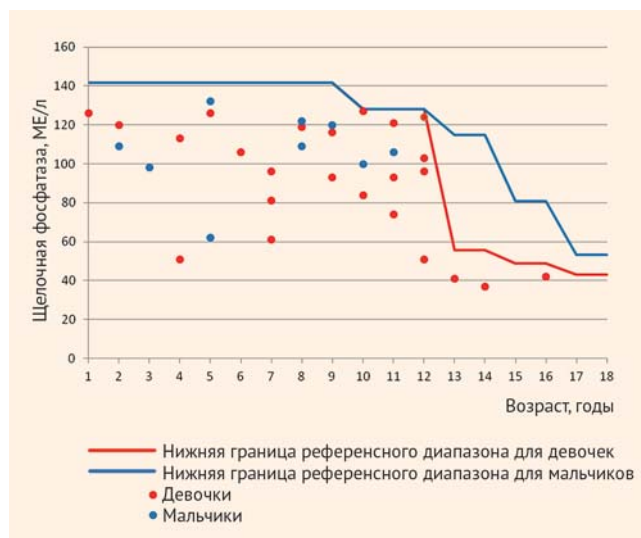


Таблица 2. Референсные значения щелочной фосфатазы при использовании диагностической системы Siemens Vista [3]

Возраст	Референсный диапазон щелочной фосфатазы для женщин, Ед/л		Референсный диапазон щелочной фосфатазы для мужчин, Ед/л	
	Нижняя граница нормы	Верхняя граница нормы	Нижняя граница нормы	Верхняя граница нормы
От 0 до 14 дней	81,5	248,7	81,5	248,7
От 15 до <1 года	121,7	472,6	121,7	472,6
От 1 года до <10 лет	141,8	336,4	141,8	336,4
От 10 лет до <13 лет	128,1	419,6	128,1	419,6
От 13 лет до <15 лет	55,5	255,2	114,9	471,3
От 15 лет до <17 лет	48,7	116,3	80,9	333,2
От 17 лет до <19 лет	43,1	86,1	53,2	149,1

тов), ювенильного дерматомиозита (5 пациентов), системной красной волчанки (4 пациента), тяжелых бронхолегочных заболеваний (3 пациента), системной склеродермии (2 пациента), болезни Крона (1 пациент), панникулита (1 пациент), болезни Бехчета (1 пациент). Еще 4 пациента с ювенильным ревматоидным артритом принимали цитостатики в качестве монотерапии или в сочетании с биологическими препаратами. У 6 детей снижение ЩФ было выявлено до назначения какой-либо терапии в дебюте ювенильного ревматоидного артрита (3 пациента), острого лейкоза (1 пациент), синдрома Кавасаки (1 пациент), узловатой эритемы (1 пациент).

Рисунок 2. Распределение сниженных показателей щелочной фосфатазы, выявленных при использовании диагностической системы Siemens Vista в период с 18.04.2014 по 30.04.2017



Кроме этого, у 4 пациентов снижение ЩФ было выявлено на фоне обострения хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, у 3 детей с легкой формой бронхиальной астмы, получающих противоаллергическую терапию, у 2 пациентов с детским церебральным параличом и 1 девочки с преждевременным половым развитием (табл. 3).

Основным лабораторным показателем, позволяющим выявить гипофосфатазию, является снижение уровня щелочной фосфатазы в крови

При сравнении частоты выявления снижения уровня ЩФ в зависимости от используемой диагностической системы низкие показатели ЩФ получены в 26 случаях из 672 определений с использованием диагностической системы Beckman Coulter (3,87%) и в 45 из 4 800 с использованием Siemens Vista (0,94%).

С целью попытки упрощения лабораторного скрининга проведена оценка возможности использования двух различных унифицированных «отрезных точек» – 100 и 150 Ед/л на примере периода с августа 2013 г. по март 2014 г. За этот отрезок времени проведено 587 исследований ЩФ с использованием диагностической системы Beckman Coulter, из которых ниже нормативных значений

при оценке по возрасту и полу было 23 результата. Ниже 150 Ед/л было 163 результата (23 из них истинно сниженных). При использовании «отрезной точки» 100 Ед/л было выявлено 90 сниженных показателей (13 из них истинно низкие).

ОБСУЖДЕНИЕ

Гипофосфатазия (МКБ-10: E83.3) – редкое наследственное заболевание, обусловленное дефектом гена тканенеспецифической ЩФ, приводящим к низкой активности ЩФ в тканях [1].

ЩФ человека – семейство изоферментов, кодируемых 4 различными генами. Три из 4 генов кодируют по 1 изоферменту ЩФ, специфичному для тонкого кишечника (*IAP*), плаценты (*PLAP*) и зародышевых клеток (*GCAP*). Четвертый ген (*TNSALP*) кодирует изофермент тканенеспецифической ЩФ, экспрессирующейся во всех тканях. ЩФ в норме расщепляет фосфорилированные соединения: неорганический пиррофосфат, пиридоксаль-5-фосфат и фосфоэтаноламин. Недостаточная активность ЩФ приводит к накоплению в организме перечисленных субстратов, что ведет к нарушению минерализации костей и другим системным осложнениям [5]. Это проявляется рахитоподобными костными деформациями, ранним выпадением зубов с неизмененными корнями, дыхательными расстройствами, неврологическими нарушениями,

Таблица 3. Характеристики пациентов с низким уровнем щелочной фосфатазы

№	Заболевание	Терапия, влияющая на активность щелочной фосфатазы	Количество пациентов	Возраст, лет (мин.-макс. (Ме))
1	Ювенильный ревматоидный артрит	Глюкокортикоидные препараты (преднизолон, метилпреднизолон)	18 (12 девочек, 6 мальчиков)	1,8 – 12,8 (8,5) лет
2	Дерматомиозит		5 (3 девочки, 2 мальчика)	4,1 – 11,4 (7,1) лет
3	Системная красная волчанка		4 девочки	10,7 – 12,9 (12,0) лет
4	Тяжелые бронхолегочные заболевания		3 (2 девочки, 1 мальчик)	4,5, 13,0 и 15,0 лет
5	Системная склеродермия		2 мальчика	5,2 и 12,1 лет
6	Болезнь Крона		1 мальчик	17,9 лет
7	Болезнь Бехчета		1 девочка	16,6 лет
8	Панникулит		1 девочка	10,5 лет
9	Ювенильный ревматоидный артрит	Цитостатики (метотрексат)	4 (2 девочки, 2 мальчика)	5,4 – 12,0 (10,2) лет
10	Ювенильный ревматоидный артрит	-	3 (2 девочки, 1 мальчик)	11,8, 7,9 и 7,3 лет
11	Острый лейкоз	-	1 мальчик	1,9 лет
12	Синдром Кавасаки	-	1 мальчик	3,3 лет
13	Узловатая эритема	-	1 девочка	8,4 лет
14	Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта	-	4 (2 девочки, 2 мальчика)	1,6 – 16,9 (12,1) лет
15	Бронхиальная астма	-	3 (1 девочка, 2 мальчика)	5,5, 6,4 и 16,9 лет
16	Детский церебральный паралич	-	2 мальчика	2,7 и 14,0 лет
17	Преждевременное половое развитие	Агонист люлиберина (трипторелин)	1 девочка	7,5 лет

нефрокальцинозом и др. Клинические симптомы зависят от формы заболевания. Степень тяжести проявлений обычно обратно пропорциональна возрасту дебюта гипофосфатазии (табл. 4) [1, 6].

Источником примерно 95% ЩФ являются кости и печень, что позволяет использовать клиническую значимость ЩФ в качестве маркера не только гипофосфатазии, но и других заболеваний. Активность ЩФ может снижаться при недоедании, повторных энтеритах, целиакии, дефиците фолатов, магния, цинка, витамина С, витамина В6, гипотиреозе, гипопаратиреозе, хондродисплазиях, избытке витамина D, применении глюкокортикоидов и др. Повышение ЩФ типично для рахита, гиперпаратиреоза, недостатка кальция и фосфатов в пище, избытка витамина С, поражения костей (переломы, опухоли, метастазы и др.), заболеваний печени и желчевыводящих путей, приводящих к холестазу, инфаркту легкого и почки. Высокий уровень ЩФ также характерен для менопаузы, последнего триместра беременности, может развиваться при приеме антибиотиков, препаратов, содержащих эстрогены, гестагены и др. [2, 7, 8].

Гипофосфатазия (МКБ-10: E83.3) – редкое наследственное заболевание, обусловленное дефектом гена тканенеспецифической ЩФ, приводящим к низкой активности ЩФ в тканях

Опубликованные ранее работы, анализировавшие уровень ЩФ у пациентов педиатрических и взрослых стационаров широкого профиля, весьма разнородны, что отчасти обусловлено различиями критериев отбора. Среди взрослых пациентов частота выявления низкого уровня ЩФ колеблется от 0,19% (ЩФ < 30 МЕ/л) [7] до 1,10% (ЩФ ≤ 40 МЕ/л) [8]. Выявление частоты снижения ЩФ у пациентов детского возраста еще более затруднено из-за изменения референсных значений ЩФ в зависимости от возраста и пола [3, 4]. Для оптимизации лабораторного скрининга отдельные авторы используют упрощенные критерии. Например, в одном из исследований выявлено 0,47% пациентов до 16 лет с уровнем ЩФ ниже 100 МЕ/л [9].

В нашем исследовании выявлен 1,2% сниженных показателей ЩФ при оценке по возрасту и полу, что согласуется с результатами ранее опубликованных исследований [7–9]. Структура заболеваний пациентов с низким уровнем ЩФ в большей степени обусловлена профилем стационара. Учитывая наличие в УДКБ отделения ревматологического профиля, в нашем исследовании большинство выявленных пациентов с низким уровнем ЩФ имели системные заболевания соединительной ткани, по поводу чего принимали препараты глюкокортикоидного ряда (табл. 3). У 35 из 55 выявленных нами пациентов снижение ЩФ было связано с приемом глюкокортикоидов [2, 7]. Мы предполагаем, что прием цитостатиков также приводит к замедлению костного метаболизма, что стало причиной низкого уровня ЩФ еще у 4 пациентов.



ЖИЗНЕННО ВАЖНЫЙ ФЕРМЕНТ

ДЕФИЦИТ ФЕРМЕНТА ПОТЕНЦИАЛЬНО СМЕРТЕЛЕН

**ПРИ ГИПОФОСФАТАЗИИ
ДЕФИЦИТ ЩЕЛОЧНОЙ
ФОСФАТАЗЫ**

**ПРИВОДИТ К РАЗРУШЕНИЮ КОСТНОЙ ТКАНИ,
ПОВРЕЖДЕНИЮ ДРУГИХ ОРГАНОВ
И, ВОЗМОЖНО, К СМЕРТИ^{1, 2}**

1. Whyte MP. Hypophosphatasia: nature's window on alkaline phosphatase function in humans. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Martin TJ, eds. Principles of Bone Biology, Vol 1, 3rd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2008:1573-1598. 2. Barvencik F, Beil FT, Gebauer M, et al. Skeletal mineralization defects in adult hypophosphatasia – a clinical and histological analysis. Osteoporos Int. 2011;22(10):2667-2675.

ALEXION

ООО «Алексин Фарма»
143421, Московская обл., Красногорский р-н,
26-й км автодороги «Балтия», бизнес-центр «Рига-Ленда», стр. 5

Реклама
RU00WB-APR16.0011

Таблица 4. Клинические особенности основных форм гипофосфатазии [6]

Формы	Начало	Симптомы
Перинатальная	Внутриутробно	Апноэ. Гипоминариализация. Деформация трубчатых костей. Мертворождение. Остеохондральные шпоры. Переломы. Плохое окостенение эпифизов. Рентгенографические просветления метафизов. Судороги, купируемые витамином В. Тяжелая деформация грудной клетки
Инфантильная	До 6 мес.	Вялое сосание. Гиперкальциемия, гиперкальциурия. Гипотония. Задержка развития. Краниосиностоз. Нефрокальциноз. Переломы. Плохая прибавка массы тела. Преждевременное выпадение молочных зубов. Рахит. Судороги, купируемые витамином В
Детская	6 мес. – 18 лет	Деформации скелета. Мышечная слабость. Низкая минеральная плотность костной ткани. Низкий рост. Плохое заживление или рецидивирующие переломы. Задержка моторного развития. Преждевременная потеря зубов. Рахит. Снижение минерализации костной ткани. Хроническая боль в мышцах и костях
Взрослая	18 лет и старше	Выпадение постоянных зубов. Неправильный рост зубов. Остеоартропатия. Остеомаляция. Псевдопереломы, переломы. Псевдоподагра. Снижение минерализации костной ткани. Хондрокальциноз. Хроническая боль в мышцах и костях

При подробном рассмотрении историй болезни остальных 16 пациентов, не получавших глюкокортикоиды и цитостатики, мы можем предположить причину снижения ЩФ лишь у части из них. У пациентов с дебютом ювенильного ревматоидного артрита, острого лейкоза, синдрома Кавасаки, узловатой эритемы, вероятно, биохимические изменения могут быть обусловлены тяжестью состояния пациентов аналогично механизму снижения концентрации ЩФ при серьезных хирургических вмешательствах, полиорганной недостаточности и тяжелой анемии [7, 8]. У 4 детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта к снижению ЩФ могло привести нарушение всасывания [2, 7]. Пациентка с преждевременным половым развитием имела транзитное снижение концентрации ЩФ как реакцию на первое введение препарата-аналога люлиберина, т.е. на фоне резкого снижения эстроге-

нов в крови, что согласуется с влиянием женских половых гормонов на данный фермент [2, 7]. При предыдущих и последующих исследованиях уровень ЩФ данной пациентки был в пределах возрастных нормативов.

Таким образом, нам не удалось предположить причины снижения концентрации ЩФ лишь у 5 пациентов из 55 (9,1%), несмотря на отсутствие каких-либо данных в медицинской документации, подозрительных на гипофосфатазию (3 пациента с бронхиальной астмой и 2 пациента с детским церебральным параличом). Необходимо отметить, что мы не смогли проанализировать уровни магния и фосфора данных пациентов, что также могло вызвать биохимические изменения [7, 8].

В опубликованных ранее работах также не всегда удавалось найти причины снижения активности ЩФ. При обследовании взрослых пациентов частота низкой активности ЩФ неясной этиологии колебалась от 53,1% [7] до 85,0% [8]. В педиатрическом исследовании из 1 526 случаев выявления уровня ЩФ ниже 100 МЕ/л лишь 18 пациентов имели стойкое снижение концентрации ЩФ, т.е. в 98,8% случаев оно было транзитным [9].

Еще одним фактором, затрудняющим скрининг гипофосфатазии, является разнообразие реактивов, применяемых в лабораторной практике. Нами проведено сравнение частоты выявления низкой активности ЩФ при использовании двух диагностических лабораторных систем – Beckman Coulter и Siemens Vista, различающихся по методу определения ЩФ. Несмотря на применение индивидуально разработанных референсных интервалов [4], при использовании диагностической системы Beckman Coulter снижение уровня ЩФ выявлялось в 4 раза чаще, чем при использовании Siemens Vista. Такие различия могут быть обусловлены особенностями применяемых химических методов.

Для определения ЩФ с 1946 г. используется так называемый самоопределяющийся («self-indicating») субстрат – 4-нитрофенилфосфат, или п-нитрофенилфосфат (4-НФФ, или п-НФФ) [10]. При отработке различных модификаций этой реакции оказалось, что скорость гидролиза субстрата

У пациентов с дебютом ювенильного ревматоидного артрита, острого лейкоза, синдрома Кавасаки, узловатой эритемы, вероятно, биохимические изменения могут быть обусловлены тяжестью состояния пациентов аналогично механизму снижения концентрации ЩФ при серьезных хирургических вмешательствах, полиорганной недостаточности и тяжелой анемии

4-НФФ фосфатазой возрастает, если в качестве буферных растворов использовать некоторые аминокислоты, в частности диэтанолламин (ДЭА) и 2-амино-2-метил-1-пропанол (АМП). Эти методы вошли в мировую практику как основные для определения ЩФ. Первый с применением ДЭА буфера (рН 9,8) распространен в

Германии и Скандинавских странах (Система ADVIA, Siemens). В то же время комитеты по стандартизации США, Франции, а также Комиссия экспертов по ферментам Международной федерации клинической химии рекомендуют использовать АМП (pH 10,4) (Система Synchro, Beckman Coulter). Применение ДЭА обеспечивает более высокую скорость реакции по сравнению с АМП, однако вязкость концентрированных растворов ДЭА сказывается на точности дозирования. Кроме этого, метод с ДЭА характеризуется более высокой чувствительностью. Все эти характеристики могут сказываться на частоте выявления низких значений ЩФ [11, 12].

Активность ЩФ может снижаться при недоедании, повторных энтеритах, целиакии, дефиците фолатов, магния, цинка, витамина С, витамина В6, гипотиреозе, гипопаратиреозе, хондродисплазиях, избытке витамина D, применении глюкокортикоидов и др.

Как упоминалось ранее, уровень ЩФ зависит от возраста и пола, что значительно затрудняет его оценку у детей. Единые нормативы ЩФ для различных возрастов были разработаны относительно недавно – в 2012 г. в рамках программы CALIPER (Программа канадских лабораторий по определению референсных интервалов у детей) на примере системы Abbott Architect [3]. Немного позднее эти референсные диапазоны были адаптированы для лабораторных наборов других производителей [4]. Однако использование возрастного норматива еще непривычно для большинства врачей. Кроме этого, особенностью отечественной лабораторной службы является частое отсутствие нижней границы референсного интервала активности [2]. С целью упрощения лабораторного скрининга гипофосфатазии в педиатрических работах проводились попытки применения единого критерия – снижение концентрации ЩФ ниже 100 МЕ/л [9].

Нами протестированы две «отрезные точки», которые могли бы использоваться для массового скрининга гипо-

фосфатазии. «Отрезная точка» 150 Ед/л обладает высокой чувствительностью (выявлено 23 истинно низких значения ЩФ), но дает много ложноположительных результатов (140 значений). Таким образом, чувствительность «отрезной точки» 150 Ед/л составила 100%, а специфичность – 75,18%. Использование «отрезной точки» 100 Ед/л ведет к улучшению специфичности (из 90 выявленных результатов 13 были истинно низкие, 77 – ложноположительные), но ухудшается чувствительность (10 показаний были утеряны из наблюдения как ложноотрицательные). Таким образом, чувствительность «отрезной точки» 100 Ед/л составила 56,52%, а специфичность – 88,12%. На основании полученных данных можно сделать вывод, что унифицированные «точки отсечения» обладают низкой специфичностью и/или чувствительностью, что не позволяет игнорировать педиатрические референсные значения при скрининге гипофосфатазии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе результатов измерения ЩФ клиническое значение имеет не только повышение уровня фермента, но и его снижение относительно нижней границы нормы, с учетом возраста и пола пациента. Низкий уровень активности ЩФ является основным биохимическим маркером гипофосфатазии.

Ревизия результатов исследования ЩФ пациентов УДКБ за период с августа 2013 по апрель 2017 г. не выявила пациентов с гипофосфатазией, что обусловлено редкостью заболевания и отсутствием профильного отделения, которое могло бы аккумулировать подобных пациентов. Большинство случаев снижения активности ЩФ было ассоциировано с приемом лекарственных препаратов.

Частота выявления сниженного уровня ЩФ зависит от применяемого лабораторного метода. Для лабораторного скрининга гипофосфатазии необходимо использовать референсные значения ЩФ с учетом возраста и пола, так как унифицированные «точки отсечения» обладают низкой специфичностью и/или чувствительностью.



ЛИТЕРАТУРА

1. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2013, 10(Suppl 2): 380–388.
2. Ройтман А.П., Мамедов И.С., Сухоруков В.С. Референсные интервалы активности щелочной фосфатазы у детей в сыворотке крови. *Лабораторная диагностика гипофосфатазии. Лабораторная служба*, 2015, 1: 35–41.
3. Colantonio DA, Kyriakopoulou L, Chan MK, Daly CH, Brinc D, Venner AA, Pasic MD, Armbruster D, Adeli K. Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: a CALIPER database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children. *Clin Chem*, 2012 May, 58(5): 854–68. doi: 10.1373/clinchem.2011.177741. Epub 2012 Feb 27.
4. Estey MP, Cohen AH, Colantonio DA, Chan MK, Marvasti TB, Randell E, Delvin E, Cousineau J, Grey V, Greenway D, Meng QH, Jung B, Bhuiyan J, Seccombe D, Adeli K. CLSI-based transference of the CALIPER database of pediatric reference intervals from Abbott to Beckman, Ortho, Roche and Siemens Clinical Chemistry Assays: direct validation using reference samples from the CALIPER cohort. *Clin Biochem*, 2013 Sep, 46(13–14): 1197–219. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.04.001. Epub 2013 Apr 8. Erratum in: *Clin Biochem*. 2013 Dec, 46(18): 1916.
5. Buchet R, Millan JL, Magne D. Multisystemic functions of alkaline phosphatases. *Phosphatase modulators*, 2013, 1053: 27–51.
6. Simmons J. Best Practices in Recognizing and Diagnosing Hypophosphatasia. *Clin End News*, 2013, Supplement.
7. Lum G. Significance of low serum alkaline phosphatase activity in a predominantly adult male population. *Clin Chem*, 1995 Apr, 41(4): 515–8.
8. McKiernan FE, Shrestha LK, Berg RL, Fuehrer J. Acute hypophosphatasemia. *Osteoporos Int*, 2014 Feb, 25(2): 519–23. doi: 10.1007/s00198-013-2447-x. Epub 2013 Aug 3.
9. Saraff V, Narayanan VK, Lawson AJ, Shaw NJ, Preece MA, Högl W. A diagnostic algorithm for children with low alkaline phosphatase activities: lessons learned from laboratory screening for hypophosphatasia. *J Pediatr*, 2016 May, 172: 181–186.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.01.045. Epub 2016 Feb 16.
10. Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Bowers GJR, McComb R. B. Investigation of N-methyl-D-glucamine buffer for assay of alkaline phosphatase in serum. *Clin. Chem.*, 1992 Nov, 38(11): 2286–94.
11. Proposal of standard methods for the determination of enzyme catalytic concentrations in serum and plasma at 37 °C. I. Alkaline phosphatase. Working group on enzymes. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem*, 1992 Apr, 30(4): 247–56.
12. Баялина М.Д., Слепышева В.В., Козлов А.В. Методы определения активности щелочной фосфатазы. *Terra Medica*, 2007, 2(14): 14–18.

ТАКТИКА АМБУЛАТОРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТОМ С СИНДРОМОМ БЕКВИТА – ВИДЕМАННА

(СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Беквита – Видеманна синдром (код по МКБ-10: Q 87.3) – врожденное заболевание, которое характеризуется макросомией, макроглоссией, грыжей пупочного канатика, чрезмерно быстрым ростом в младшем детском возрасте, асимметрией тела и повышенным риском развития эмбриональной опухоли. Впервые это заболевание было описано в 1963 г. американским патологоанатомом J.B. Beckwith и, независимо от него, в 1964 г. немецким педиатром H.R. Wiedemann, в честь которых и было названо синдромом Беквита – Видеманна в последующие годы [1–4].

Ключевые слова: генетическое заболевание, синдром Беквита – Видеманна, клинический случай, практические рекомендации.

E.A. KASHIRINA¹, A.A. RUBTSOVA^{1,2}, PhD in medicine, N.M. YUGAI¹, O.B. KARABANOVA¹, O.V. CHERNOKOZHEVA¹, S.G. ZAGIDULLINA¹

¹Children's city outpatient clinic No 110 of the Moscow Health Department

²Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow

OUTPATIENT MANAGEMENT OF A PATIENT WITH BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROME (CASE REPORT)

Beckwith - Wiedemann syndrome (ICD-10 code: Q 87.3) is a congenital disease characterized by macrosomia, macroglossia, hernia umbilical cord, overgrowth in the first few years of life, asymmetry of the body and a predisposition to embryonal tumor development. The disease was first described by American pathologist J.V. Beckwith in 1963 and, independently of him, by the German pediatrician H.R. Wiedemann in 1964. Thereafter, it was named the Beckwith-Wiedemann syndrome to honor of these scientists [1–4].

Keywords: genetic disease, Beckwith - Wiedemann syndrome, clinical case, practical recommendations.

Беквита – Видеманна синдром (БВС) – это заболевание со сложной генетической этиологией. При этом более 85% случаев БВС являются спорадическими и только до 15% – семейными. Известно несколько причин БВС, которые обычно приводят к изменениям экспрессии одного или нескольких генов в определенном локусе короткого плеча 11 хромосомы (11p15), являющимся критическим регионом для БВС. Дефекты центров импринтинга на коротком плече хромосомы 11 за счет нарушения метилирования являются самой частой причиной БВС (50–55% случаев). В этом регионе находятся два центра импринтинга (IC1 и IC2), которые регулируют дифференцированное проявление генов материнского и отцовского происхождения. IC1 регулирует экспрессию генов *IGF2* и *H19*, а IC2 регулирует экспрессию генов *CDKN1C* и *KCNQ1OT1*. При этом в нормальных условиях ген *IGF-2* определяет стимуляцию роста и развития органов и тканей, а гены *CDKN1C* и *H19*, наоборот, отвечают за синтез ингибиторов клеточной пролиферации. При нарушении центров импринтинга происходит и нарушение функции генов *IGF-2*, *CDKN1C* и *H19*, что и является причиной избыточного роста тканей и пролиферации клеток. Нарушение метилирования IC1 ассоциируется с максимальным риском развития опухоли Вильмса. В 20% случаев синдром обусловлен однородительской отцовской дисомией по 11p15, в 5% – мутациями в гене *CDKN1C* и в 1% – случаев хромосомными нарушениями участка 11p15 (делеции, дупликации, транслокации) [5, 6].

Популяционная частота БВС, по разным данным, колеблется от 1 на 10 000 до 1 на 13 700 новорожденных, хотя истинная частота может быть и выше за счет недиагностированных случаев с неполными или мягкими фенотипическими проявлениями синдрома [3, 4].

Клинически заподозрить БВС можно в тех случаях, когда у ребенка имеют место следующие фенотипические особенности: гигантизм при рождении, гипогликемия в первые дни жизни, врожденные дефекты закрытия передней брюшной стенки, макроглоссия, чрезмерно быстрый рост в младшем детском возрасте, гемигиперплазия, висцеромегалия (табл.).

Кроме этого при БВС могут отмечаться: многоводие во время беременности, преждевременные роды крупным плодом, гипоплазия средней трети лица, гемангиомы, «насежки» на мочке ушной раковины, капиллярные

Таблица. Клинические проявления при синдроме Беквита – Видеманна

- Гигантизм при рождении
- Гипогликемия в первые дни жизни
- Врожденные дефекты закрытия передней брюшной стенки (эмбриональная пупочная грыжа, диастаз прямых мышц живота)
- Макроглоссия
- Чрезмерно быстрый рост в младшем детском возрасте, особенно с асимметрией тела (гемигиперплазия)
- Висцеромегалия (увеличение в размерах почек, печени, селезенки)

мальформации на туловище и внутренних органах. В ряде случаев имеют место множественные гемангиомы в печени, своеобразные пигментные яркие пылающие пятна темно-вишневого цвета, телеангиэктазии. У мальчиков – крипторхизм, увеличение яичек и полового члена. У девочек – гиперплазия матки, яичников и клитора [3–7].

Своеобразие эпигенетических мутаций, лежащих в основе БВС, создают опасные предпосылки для развития у этих детей таких эмбриональных опухолей как гепатобластома, нефробластома, рабдомиокарцинома, аденокарцинома [3–7].

Учитывая значительный риск развития при БВС онкологической патологии и высокий уровень летальности (до 20%), ключевое место в диспансерном наблюдении за такими пациентами занимает раннее и активное выявление указанных патологических проявлений. В качестве примера приводим собственное наблюдение.

В детскую поликлинику (филиал №1 ДГП №110 ДЗМ) под амбулаторное наблюдение поступила девочка В. с диагнозом «Q87.3 (синдром Беквита – Видеманна)». Из анамнеза известно, что девочка от 1-й беременности, протекавшей на фоне многоводия (с 20 нед. гестации). Роды 1, самостоятельные, на 34 нед., масса при рождении 3390 г, рост 49 см. Оценка по Апгар 6/7 баллов. Состояние при рождении тяжелое за счет дыхательной недостаточности и угнетения ЦНС. Лечение: СРАР 6 часов, при нарастании дыхательной недостаточности – ИВЛ. Экстубирована через 5 суток. Обследована в родильном доме – ЭхоКГ (данных за врожденный порок сердца нет). Неонатальный скрининг: данных за наследственные заболевания по стандартному скринингу нет. На основании данных объективного осмотра (макросомия, макроглоссия, «насечки» на мочках ушей, гемангиомы, «винное пятно» на лице) был заподозрен синдром Беквита – Видеманна. Диагноз подтвержден молекулярно-генетическим исследованием – методом МЧ-ПЦР (были выявлены мутации в генах IGF2 и H19, а также нарушение метилирования KvLQT (LIT1).

При первом патронаже участковым врачом-педиатром в возрасте 3 недель жизни, при осмотре врачами-специалистами поликлиники, а также по результатам проведенного лабораторного и инструментального обследования в амбулаторных условиях были выявлены:

1. На коже лица – «винное пятно» 10 × 10 мм, кавернозная гемангиома в поясничной области.
2. Макроглоссия.
3. Опережающее возраст физическое развитие.
4. Гемигиперплазия (окружность бедра справа – 20 см, слева – 17 см), удлинение правой нижней конечности.
5. Наружные половые органы: сформированы правильно, выявлено образование меатального отверстия – вырост девственной плевы 0,3 × 0,5 см.
6. Тромбоцитоз ($769 - 780 \times 10^9 / л$) в клиническом анализе крови.
7. Гипогликемия (глюкоза 2,1–3,5 ммоль/л).
8. Гемангиома в области спины.
9. При ультразвуковом исследовании (УЗИ):

■ очаговое образование мочевого пузыря (гиперэхогенные включения, размером 2,5 мм × 2,5 мм, при ЦДК в образовании определяется кровоток),

■ двухсторонняя нефромегалия,

■ увеличение размеров правого надпочечника – 30 × 12 × 14 мм (кровоизлияние в правый надпочечник? аденома?).

10. Лейкоцитурия (все поля зрения), протеинурия в общем анализе мочи.

В связи с обнаруженными на УЗИ изменениями (аденома? кровоизлияние в надпочечник? образование мочевого пузыря), а также изменениями в общ. моче экстренно направлена в Морозовскую ДГКБ ДЗМ на госпитализацию, где были диагностированы пиелонефрит, активная фаза; объемное образование мочевого пузыря (переходно-клеточный полип). После стихания активности пиелонефрита было проведено эндоскопическое удаление образования в мочевом пузыре.

При дальнейшем амбулаторном наблюдении за ребенком в детской поликлинике по месту жительства был составлен план обследования ребенка, который учитывал риски развития онкологических и других серьезных заболеваний. При этом в возрасте 1,5 мес. у ребенка было выявлено значительное повышение в сыворотке крови уровней альфа-фетопroteина (48616 нг/мл) и 17(ОН) прогестерона (10,73 нг/мл), в связи с чем ребенок был направлен на консультацию детского онколога и эндокринолога.

В ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина в возрасте 1,5 мес. проведены повторные УЗ-исследования органов брюшной полости, забрюшинного пространства и средостения, МРТ брюшной полости и забрюшинного пространства. По результатам исследования выявлены гепатомегалия с множественными очагами (мальформации? гемангиомы?) от 0,2 до 1,3 см, активно накапливающими контрастный препарат, преимущественно в артериальную фазу; нефромегалия. Убедительных данных в пользу опухолевой природы на момент обследования выявлено не было.

Популяционная частота БВС, по разным данным, колеблется от 1 на 10 000 до 1 на 13 700 новорожденных, хотя истинная частота может быть и выше за счет недиагностированных случаев с неполными или мягкими фенотипическими проявлениями синдрома

В связи с макроглоссией ребенок был проконсультирован стоматологом, рекомендовано многоэтапное ортодонтическое лечение. В возрасте 5,5 мес. проведена редукционная терапия по поводу макроглоссии (без осложнений). В возрасте 7 мес. начата терапия пропранололом по поводу гемангиом (без осложнений).

В условиях Детской городской поликлиники №110 ДЗМ филиал №1 ребенок наблюдается регулярно. План диспансерного наблюдения за ребенком были включены ежемесячное исследование клинического анализа крови, общ. анализа мочи, биохимического анализа крови, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного простран-

ства. Кроме этого в динамике проводится исследование на онкомаркеры, альфа-фетопротеин. При повторном исследовании выявлено значительное снижение альфа-фетопротеина: 1324 МЕ/мл в 5 мес., 300МЕ/мл – в 7 мес.

В настоящее время состояние ребенка удовлетворительное. Клинический диагноз: (Q87.3) Синдром Беквита – Видеманна. Гемигиперплазия. Нефромегалия. Макрогlossия, состояние после оперативного лечения. Пиелонефрит, неактивная фаза. Состояние после удаления полипа мочевого пузыря. Гепатомегалия с множественными мальформациями. Гемангиома кожи спины.

Несмотря на удовлетворительное состояние ребенка в настоящее время, за ним продолжается наблюдение детского онколога, учитывая повышенный риск развития эмбриональных опухолей при данной патологии.

Таким образом, исходя из данных литературы, а также собственного клинического опыта наблюдения за детьми с БВС на педиатрическом участке, считаем целесообразным предложить некоторые следующие практические рекомендации:

■ план диспансерного наблюдения за ребенком с БВС обязательно должен включать методы ранней диагностики онкологических заболеваний. Для этого необходимо шире использовать динамическое ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, определение альфа-фетопротеина в сыворотке крови, исследование на онкомаркеры и др.;

■ необходимо своевременно привлекать стоматолога к курации детей с макрогlossией для решения вопроса о выборе рационального способа лечения;

■ при выявлении множественных или обширных гемангиом тактику ведения пациента целесообразно согласовать с детским хирургом и детским кардиологом.



ЛИТЕРАТУРА

1. Beckwith J.B. Extreme cytomegaly of the adrenal fetal cortex, omphalocele, hyperplasia of kidneys and pancreas, and Leydig cell hyperplasia – another syndrome? Annual Meeting of the Western Society for Pediatric Research, Los Angeles, 1963.
2. Wiedemann H.R. Familial malformation complex with umbilical hernia and macroglossia – a «new syndrome»? *Journal de génétique humaine*, 1964, 13: 223–32.
3. Синдром Беквита-Видеманна. Неонатология: национальное руководство. Под ред. Н.Н.Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009, С. 625.
4. Thorburn MJ, Wright ES, Miller CG, Smith-Read EH. Exomphalos-macrogllossia-gigantism syndrome in Jamaican infants. *American Journal of Diseases of Children*, 1970, 119 (4): 316–21.
5. Рапопорт Ж.Ж., Гатес Н., Шварцман М.А. Беквит-Видеманна синдром (генетика, клиника). *Сибирский медицинский экспресс*, 2005, 3: 42–54.
6. Pappas J. The Clinical Course of an Overgrowth Syndrome, From Diagnosis in Infancy Through Adulthood: The Case of Beckwith-Weidemann Syndrome. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Healthcare*, 2015, 45 (4): 112–117.
7. Кузенкова Л.М., Кременчукская М.Р., Глоба О.В., Подклетнова Т.В. Случай сочетания синдрома Беквита-Видемана с синдромом Веста. *Вестник РАМН*, 2013, 10: 15–18.



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

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

www.remedium.ru

Н.В. МИНАЕВА¹, д.м.н., профессор, Е.Г. ФУРМАН¹, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, Т.К. РЫСИНСКАЯ¹, к.м.н., А.Р. БАКИРОВА¹, А.Г. ЛЕБЕДЕВ², Н.А. ОСОСОВА³, Л.А. ВЕЛИКСАР², Т.А. СОЗЫКИНА²

¹Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России

²Городская детская клиническая больница №3, Пермь

³Детская клиническая больница им. П.И. Пичугина, Пермь

СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО ГРИППА А(Н1N1)

С ПНЕВМОНИЕЙ И ОСТРЫМ РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ У РЕБЕНКА ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

В статье рассматривается клинический случай тяжелого течения гриппа А(Н1N1)pdm09 с развитием вирусно-бактериальной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у ребенка первого года жизни. Дано описание респираторной поддержки, приведены сведения о катамнезе через 1 год.

Ключевые слова: грипп А(Н1N1)pdm09, пневмония, ОРДС, дети, катамнез, будесонид.

N.V. MINAEVA¹, MD, Prof., E.G. FURMAN¹, MD, Prof., Corr. Member of RAS, T.K. RYSINKSKAYA¹, PhD in medicine, A.R. BAKYROVA¹, A.G. LEBEDEV², N.A. OSOSOVA³, L.A. VELIXAR², T.A. SOZYKINA²

¹Vagner Perm State Medical University of the Ministry of Health of Russia

²Municipal Children Clinical Hospital No.3, Perm

³Pichugin Children Clinical Hospital, Perm

A CASE OF GRAVE FLU A(H1N1) WITH PNEUMONIA AND ACUTE RESPIRATORY DISTRESS-SYNDROME IN THE BABY

The article considers a clinical case of the grave course of the flu A(H1N1)pdm09 with development of the viral and bacterial pneumonia and acute respiratory distress-syndrome (ARDS) in the baby. A description of the respiratory support is provided, the data on catamnesis in a year are given.

Keywords: flu A(H1N1)pdm09, pneumonia, ARDS, children, catamnesis, budesonide

Острые респираторно-вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп занимают первое место по частоте и количеству случаев в мире, составляя 95% всех инфекционных заболеваний [1]. В 2015–2016 гг. эпидемический сезон заболеваемости ОРВИ и гриппом характеризовался ранним и резким подъемом уже в январе 2016 г., большим числом тяжелых форм, что было связано с высокой активностью и повсеместным доминированием в России вируса гриппа А(Н1N1)pdm9 [2]. Пиковые показатели заболеваемости отмечались на 5–6 неделе года. В 10 городах России к началу марта 2016 г. с гриппом средней тяжести и тяжелым было госпитализировано более 3 000 пациентов, из них 15% составили дети до 2 лет.

Известно, что пандемический грипп А(Н1N1) нередко осложняется быстро прогрессирующей вирусной пневмонией, характерной особенностью которой является тяжелая дыхательная недостаточность и ОРДС [3]. По разным источникам, среди госпитализированных больных с такой формой заболевания в 30–40% случаях требуется респираторная поддержка, у 10–20% пациентов отмечается летальный исход [4]. Причиной частых пневмоний при гриппе А(Н1N1) могут быть аминокислотные замены в рецептор-связывающем сайте гемагглютинаина вируса, увеличившие его тропность к эпителиальным клеткам нижних отделов респираторного тракта [5]. Кроме того, в любое время течение гриппа может осложнить вирусно-бактериальная (вторичная) пневмония, для которой характерна продолжительность лихорадки более 5 дней или повторное ухудшение состояния на фоне стихания симптомов гриппозной инфекции. Для диагностики пневмо-

нии важна оценка динамики патологического процесса, рентгенологический контроль, анализ воспалительных изменений гемограммы. Основную этиологическую роль в этом случае играют пневмококки и стафилококки [1].

Морфологической причиной ОРДС при гриппе является некроз альвеолоцитов и стенок бронхиол как следствие повреждения вирусом (прямой повреждающий фактор). Далее происходит заполнение альвеол экссудатом и образование гиалиновых мембран, лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация, отек интерстициального пространства [3]. Клинически характерно стремительное развитие тахипноэ и выраженная гипоксемия, несмотря на ингаляцию кислорода. Своевременная госпитализация таких пациентов в отделения интенсивной терапии и подключение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) может быть ключевым моментом лечения. По данным J. Rello (2009), 75% пациентов требуют длительной ИВЛ, нередко необходимы довольно агрессивные режимы вентиляции [6]. Как можно более раннее начало инвазивной вентиляции легких улучшает прогноз, а отсрочка интубации трахеи при наличии показаний ухудшает его у пациентов с ОРДС [7]. После купирования ОРДС механика внешнего дыхания возвращается к норме в течение 1 года. Снижение диффузионной способности, увеличение мертвого пространства при физических нагрузках, а также легочная гипертензия могут сохраняться длительно. Более 50% пациентов, перенесших ОРДС, могут вести нормальный или почти нормальный образ жизни [8].

Клинический случай. Девочка 7 мес. заболела остро 08.02.16 г., когда появились кашель и насморк. Родители обратились к участковому педиатру, амбулаторно прово-

дилась симптоматическая терапия (амброксол и цетиризин внутрь, оксиметазолин в нос). На третий день болезни усилился кашель, появилась одышка; в связи с ухудшением состояния ребенок госпитализирован в стационар бригадой скорой помощи.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне вегето-сосудистой дистонии по гипотоническому типу, пиелонефрита, внутричерепной гипертензии. Роды первые, путем кесарева сечения при досрочном излитии зеленых околоплодных вод. Масса при рождении – 3240 г, длина тела – 51 см, ребенок находился на грудном вскармливании, введение прикормов начато в обычные сроки, физическое и нервно-психическое развитие соответствовало возрасту. Из перенесенных заболеваний: в 3 месяца ОРВИ однократно, затем кишечная инфекция смешанной этиологии. Прививочный анамнез: вакцинирована БЦЖ-М, однократно АКДС и живой полиомиелитной вакциной, трехкратно от гепатита В; от пневмококковой и ХИБ-инфекции не прививалась.

В стационаре при поступлении состояние средней степени тяжести, катаральные явления умеренные, кашель влажный, малопродуктивный; экспираторная одышка, дыхание жесткое, при аускультации выслушивались рассеянные, проводные хрипы, на выдохе – сухие, свистящие. Частота дыхания (ЧД) – 36 в минуту, Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 134 в минуту. Однократно вводился дексаметазон (0,57 мг/кг в/м) для купирования обструктивного синдрома. По результатам обследования общий анализ крови (ОАК) – без патологических отклонений, на рентгенограмме грудной клетки очаговых изменений не выявлено, обструктивный синдром, легочной рисунок усилен, сгущен в прикорневых и средних зонах, на периферии ослаблен.

Рабочий диагноз: Острая респираторно-вирусная инфекция средней тяжести: ринофарингит, бронхит с обструктивным синдромом, дыхательная недостаточность (ДН) 0–1 степени.

Назначен антибиотик – цефепим (по 50 мг/кг дважды в день внутримышечно), через 3 дня в связи с затянувшимися признаками умеренного обструктивного синдрома добавлен азитромицин 10 мг/кг (эмпирически, с учетом возможной связи данной клиники с внутриклеточной микрофлорой). На фоне лечения состояние с положительной динамикой: кашель стал продуктивным, хрипы – проводного характера.

19.02.16 г. (на 12-й день болезни) вновь повышение температуры до 38 °С, сохранявшееся в течение 6 дней на фоне антибактериальной терапии; 22.02.17 г. появились мелкопузырчатые хрипы, больше слева, 24.02.17 г. сатурация кислорода (SpO_2) снизилась до 92%, нарастала одышка, присоединились сухие хрипы, перкуторный звук над легкими с коробочным оттенком. Цефепим заменен на линкомицин (15 мг/кг внутримышечно), введена 1 доза иммуноглобулина человека нормального, дексаметазон 0,5 мг/кг, раствор глюкозы с компонентами внутривенно.

25.02.17 г. (на 17-й день болезни) при прогрессирующем ухудшении состояния ребенок переведен в палату интенсивной терапии (ПИТ) на кислородную поддержку через маску (30% кислородо-воздушной смесью со скоростью

подачи воздуха 2 л/мин). На повторной рентгенограмме легких – двухсторонняя очагово-сливная пневмония верхней и нижней доли правого легкого и верхней доли левого. ЧД 40 в мин., ЧСС – 152 в мин, сатурация кислорода крови (SpO_2) – 81%, дыхание поверхностное, учащенное, одышка смешанного характера с участием вспомогательной мускулатуры. В ОАК лейкоцитоз до $19,5 \times 10^9$ /л, нейтрофилез до 82%, в том числе за счет палочкоядерных клеток (6%). К вечеру, несмотря на кислородотерапию, дыхательная недостаточность нарастала, отмечалось падение SpO_2 до 72%; в подключичной области появилась припухлость, крепитирующая при пальпации. На рентгенограмме легких средостение смещено влево за счет ателектаза нижней доли правого легкого, инфильтративные изменения без динамики (рис. 1а, б). По подозрению на пневмомедиастинум проведена экстренная консультация хирурга и медиастинотомия (отчетливого звука воздуха не получено, поставлен дренаж). Пациент переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) 100%-ным кислородом (FiO_2 – 100%). Проводилась посиндромная терапия (атропин, диазепам, оксibuтират натрия), линкомицин заменен на имипенем с циластатином в дозе по 15 мг/кг каждые 6 часов. Утром 26.02.17 г. на контрольной рентгенограмме легких – средостение срединно, пневматизация левого легкого тотально снижена за счет гиповентиляции и инфильтрации; в верхней доле правого легкого инфильтрация увеличилась в размерах (рис. 2). 26.02. в смывах ротоглотки и носоглотки методом ПЦР обнаружена РНК вируса гриппа А(H1N1)pdm09, уровень прокальцитонина – 0,18 нг/мл (норма 0–0,1 нг/мл). Лечение согласовано с инфекционистом и пульмонологом, добавлен озельтамивир, интерферон-альфа в свечах с последующим коротким курсом дексаметазона.

29.02.17 г. (5-й день на ИВЛ) получена положительная динамика, по данным рентгенографии: инфильтраты значительно уменьшились в размерах, стали менее интенсивными, однако пневматизация левого легкого оставалась тотально сниженной. Состояние пациента оценивалось как крайне тяжелое за счет дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, сохранялась фебрильная лихорадка, выраженный отечный синдром, гемодинамика поддерживалась добутамином в дозе 10 мг/кг/мин, диурез – на мочегонных препаратах.

Таким образом, на основании клинко-лабораторных данных бал поставлен диагноз: грипп

А(H1N1)pdm09, острый респираторный дистресс-синдром, вирусно-бактериальная пневмония двусторонняя, осложненная подкожной эмфиземой, пневмомедиастинумом, ДН 3-й степени.

Далее при очень медленной положительной динамике на рентгенограмме отмечалось нарастание признаков бактериального воспаления в ОАК – лейкоцитоза до $29,9 \times 10^9$ /л, нейтрофилеза до 84%. Отмечалась анемизация, к 5.03.17 г. уровень гемоглобина (Hb) снижался до 79 г/л, эритроцитов – до $3,06 \times 10^{12}$ /л, проводилась трансфузия эритромаcсы; показатели были стабилизированы, 9.03.17 г. уровень Hb – 113 г/л. Отмечались признаки выраженной вторичной персистирующей легочной гипертензии с повышением давления в легочной артерии к 17.03.17 г. до уровня

в 57 мм рт. ст. (при норме для данного возраста – до 25 мм рт. ст.); в терапии использовались мочегонные препараты, цитохром С, силденафил с подбором эффективной дозы от 0,5 до 1 мг/кг 3 раза день длительно. Проводилась массивная антибактериальная терапия под контролем посевов мокроты и определения чувствительности патогенов (сульфаметоксазол с триметопримом, цефоперазон, меропенем).

Ребенок длительно находился на жестких параметрах ИВЛ, лишь 22.03.17 г. удалось снизить FiO₂ до 70%, 4.04.17 г. – до 30–35%. Только 13.04.17 г. на 49-й день от начала ИВЛ ребенок делал попытки спонтанного дыхания. 15.03.17 г. с ИВЛ и FiO₂ до 30% пациентка периодически переводилась на режим постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP), с 18.03.17 г. находилась на спонтанном дыхании в маске с подачей кислорода, с 25.04.17 г. – на спонтанном дыхании без кислорода. Таким образом, жесткие параметры ИВЛ поддерживались не менее 50 дней. Согласно опубликованным данным метаанализа D.A. Turner (2011) об уменьшении смертности и сокращения общего количества дней ИВЛ при использовании кортикостероидов у взрослых пациентов с установленными ОРДС, по решению врачебного консилиума был проведен курс дексаметазона в высокой дозе (1 мг/кг/сут) в течение 4 недель [9]. Рентгенологическая картина легких характеризовалась медленным купированием инфильтратов, тотальным снижением пневматизации легких, формированием деформации легочного рисунка (рис. 3).

04.05.17 г. на 84-й день госпитализации ребенок был переведен в кардиологическое отделение в состоянии средней степени тяжести, где получал лечение еще 8 дней с диагнозом: кардит в структуре вирусно-бактериальной инфекции, средней тяжести, НК 1-й степени. Легочная гипертензия вторичная, ассоциированная с поствентиляционными, поствирусно-бактериальными фиброзными изменениями.

Катамнез. После выписки из стационара ребенок находился под наблюдением пульмонолога, получал ингаляции будесонида через небулайзер в течение трех месяцев, начиная с высоких доз, далее со снижением до средних. Наблюдался у кардиолога, получал лечение по поводу

легочной гипертензии: силденафил, спиронолактон и левокарнитин, давление в легочной артерии снизилось до уровня 14 мм рт. ст. На втором году жизни ребенок 4 раза переболел ОРВИ, среди них 1 эпизод – с обструктивным бронхитом. Через 1 год выполнено рентгенографическое исследование органов грудной клетки, которое показало медленную положительную динамику (рис. 4 а, б).

ОБСУЖДЕНИЕ

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) характеризуется тяжелой гипоксемией и диффузными инфильтратами при рентгенологическом исследовании. ОРДС представляет собой конечный результат клинических проявлений наиболее тяжелого острого повреждения легких. Инфекции являются важной причиной ОРДС у детей с пневмонией или сепсисом. Согласно исследованию D. de Luca (2013), смертность при тяжелом течении ОРДС у детей колеблется от 11 до 25% [10]. Клинические стадии ОРДС совпадают с тремя патологическими этапами: экссудативная стадия, пролиферативная и фиброзная. У некоторых пациентов может сохраняться дыхательная недостаточность или формируются хронические заболевания легких. Исходы ОРДС у младенцев в целом остаются недостаточно изученными. Цели лечения больных с ОРДС заключаются в терапии основного заболевания (если это возможно), адекватной оксигенации тканей и уменьшении вентилятор-индуцированного повреждения легких.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данное клиническое наблюдение характеризует тяжелое течение гриппа А(H1N1) с пневмонией, острым респираторным дистресс-синдромом с исходом в пневмофиброз и транзиторную легочную гипертензию у ребенка первого года жизни. Несмотря на тяжелое течение ОРДС, длительную ИВЛ с «жесткими» режимами вентиляции, постепенно в течение последующего года отмечалось восстановление легочной паренхимы с улучшением рентгенологической картины легких.



ЛИТЕРАТУРА

- Александрова М.А., Яковлев С.В. Пневмония, как осложнение гриппа. *РМЖ*, 2006, 2: 90.
- Львов Д.К., Бурцева Е.И., Колобухина Л.В., Федякина И.Т., Кириллова Е.С., Трушкова С.В. и др. Вирусологические, эпидемиологические, клинические, молекулярно-генетические особенности эпидемии гриппа 2015–2016 гг.: доминирование вируса гриппа А(H1N1)pdm09 в России и странах Северного полушария. *Вопросы вирусологии*, 2016, 61(4): 159–165. DOI 10.18821/0507-4088-2016-61-4-159-166.
- Полушин Ю.С., Храпов К.Н., Майская М.Ю., Дикарев К.В. Вирусная пневмония гриппа А (H1N1), осложненная ОРДС. *Общая реаниматология*, 2010, VI(3): 15–22.
- Полушин Ю.С., Яковлев А.А., Храпов К.Н., Алексеев А.М., Щупинский О.В. Особенности респираторной терапии при тяжелой вирусной пневмонии, осложняющей течение гриппа А (H1N1). *Журнал акушерства и женских болезней*, 2009, 58(6): 10–18.
- Львов Д.К., Бурцева Е.И., Прилипалов А.Г., Богданова В.С., Щелканов М.Ю. Бовин Н.В. и др. Возможная связь летальной пневмонии с мутациями пандемического вируса гриппа А (H1N1)swl в рецепторсвязывающем сайте субъединицы HA1гемагглютинаина. *Вопросы вирусологии*, 2010, 55(4): 4–9.
- Rello J, Rodríguez A, Ibanez P, Socías L, Cebrian J, Marques A et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1) in Spain. *Crit. Care*, 2009, 13(5): R148.
- Острый респираторный дистресс-синдром: практическое руководство. Под ред. Б.Р.Гельфанда, В.Л. Кассиля. М.: Литтерра, 2007, 232 с.
- Кассиль В.Л., Власенко А.В., Лукьянченко А.Б., Тимошенко В.В., Тулеуова А.А., Суворов А.В. Последствия длительной искусственной вентиляции легких при острой паренхиматозной дыхательной недостаточности. *Вестник интенсивной терапии*, 2005, 3: 11–16.
- Turner DA, Rehder KJ, Peterson-Carmichael SL, Ozment CP, Al-Hegelan MS, Williford ML et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe refractory respiratory failure secondary to 2009 H1N1 influenza A. *Respir Care*, 2011, 56: 941–6.
- De Luca D, Piastra M, Chidini G, Tissieres P, Calderini E, Essiuri S et al. The use of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome during infancy and early childhood: multicenter evaluation and expert consensus. *Intensive Care Medicine*, 2013, 39(12): 2083–91.

СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ И ГРИППА У ДЕТЕЙ

В статье обсуждаются подходы к лечению острой респираторной инфекции (ОРИ) и гриппа. Представлены некоторые особенности применения разных групп нестероидных противовоспалительных препаратов у детей. Приводятся данные об эффективности использования препарата парацетамол у детей с симптомокомплексом ОРИ и гриппа.

Ключевые слова: дети, ОРИ, грипп, нестероидные противовоспалительные препараты, парацетамол.

V.A.BELOV, PhD in medicine

Veltischev Scientific and Research Clinical Institute of Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia

SYMPTOMATIC THERAPY OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS AND FLU IN CHILDREN

The article discusses approaches to therapy of acute respiratory infection (ARI) and flu. Some peculiarities of application of various non-steroid anti-inflammatory drugs in children are discussed. Data on effectiveness of paracetamol use in children with ARI and flu symptoms are provided.

Keywords: children, ARI, flu, non-steroid anti-inflammatory drugs, paracetamol.

Острые респираторные вирусные инфекции и грипп по своей социальной значимости, огромному ущербу, наносимому здоровью населения, находятся на первом месте среди всех болезней человека. Частота заболеваемости острой респираторной инфекцией (ОРИ) и гриппом превышает суммарную заболеваемость всеми остальными инфекциями. В эпидемические периоды на их долю приходится более 80% всей инфекционной патологии и более 60% заболеваний среди детей. Необходимо отметить, что вирусы гриппа, поражая различные органы и системы, у 5% больных вызывают тяжелые гипертоксические формы. Таким образом, грипп и ОРИ остаются серьезной медико-социальной проблемой [1].

Лечебная тактика при ОРИ и гриппе весьма многообразна и включает в себя этиотропную и симптоматическую терапию.

По данным Всемирной организации здравоохранения, жаропонижающие средства следует применять в случаях, когда аксиальная температура у ребенка превышает 38,5 °C

Во время сезонного подъема заболеваемости ОРИ или при наступлении эпидемии гриппа с профилактической целью следует использовать противовирусные средства этиотропного действия (препараты амантадинового ряда и ингибиторы нейраминидазы), рекомбинантные интерфероны или индукторы интерферонов [2].

При развитии заболевания рекомендуются проведение этиотропной терапии, а также симптоматическое лечение. В статье уделяется основное внимание последней группе препаратов.

Арсенал симптоматических средств, применяемых при гриппе и других ОРВИ, весьма широк.

В лечебной практике наиболее часто используют:

- жаропонижающие средства из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые обеспечивают болеутоляющий, противовоспалительный и жаропонижающий эффекты;
- антигистаминные средства (хлорфенамин, дефингидрамин) проявляют наряду с антигистаминными и антихолинергические свойства, оказывая «подсушивающее» действие на слизистую оболочку, обуславливают седативный эффект – их прием улучшает сон;
- сосудосуживающие лекарственные средства местного и системного действия (фенилпропаноламин, фенилэфрин) для снятия отека дыхательных путей и лечения насморка. Необходимо отметить, что в педиатрической практике сосудосуживающие препараты системного действия практически не применяются.

Крайне редко в детской практике при лечении ОРИ и гриппа используется группа психостимуляторов (кофеин), устраняющих ощущение вялости, а также препятствующих проявлению седативного действия некоторых других компонентов, входящих в состав комбинированных противогриппозных средств.

В настоящее время для симптоматической терапии используют как монопрепараты, так и комбинированные препараты, в состав которых входят лекарственные вещества различного патогенетического действия. Использование данной группы лекарственных средств, безусловно, увеличивает вероятность развития лекарственной аллергии и побочных эффектов. В детской практике комбинированные препараты, в состав которых входят лекарственные вещества из разных фармакологических групп, практически не применяются.

Клиническая картина ОРВИ, безусловно, определяется свойствами возбудителя той или иной инфекции. Возраст ребенка также играет значимую роль для клинической картины заболевания. Хорошо известно, что чем моложе

ребенок, тем меньше специфических признаков имеет заболевание [3]. Однако повышение температуры тела является одним из самых важных симптомов острого респираторного заболевания во всех возрастных периодах. Гипертермия служит наиболее частым поводом для обращения к врачу. В связи с этим вопросы терапии лихорадочных состояний являются чрезвычайно актуальными в практике врача любой специальности.

Лихорадка, безусловно, носит защитно-приспособительный характер для организма. В основе лихорадки инфекционного генеза лежит стимуляция экзогенными пирогенами и/или выработка эндогенных пирогенов в ответ на бактериальную, вирусную, микоплазменную, хламидийную и другую инфекцию.

Биологическое значение лихорадки трудно переоценить. Слова великого Гиппократы «Дайте мне лихорадку, и я вылечу любую болезнь» актуальны и в наше время. В условиях повышения температуры тела замедляется репликация вирусов и бактерий, усиливаются процессы интерферогенеза и антителообразования. Однако при значительном повышении температуры тела начинают преобладать отрицательные эффекты лихорадки: повышается метаболизм, потребление O_2 и выделение CO_2 , усиливаются потери жидкости, возникает дополнительная нагрузка на сердце и легкие. У детей с патологией лихорадка может значительно ухудшать состояние. В частности, у детей с поражением ЦНС лихорадка способствует развитию отека головного мозга, судорог. Повышение температуры тела более опасно для детей до 3 мес. [4].

По данным Всемирной организации здравоохранения, жаропонижающие средства следует применять в случаях, когда аксиальная температура у ребенка превышает $38,5^\circ C$.

Температуру тела до $38^\circ C$ и выше рекомендуется снижать в следующих ситуациях:

- при наличии у ребенка тяжелого легочного или сердечного заболевания, тяжелого психоневрологического состояния, течение которого может ухудшиться при лихорадке;
- детям с наследственными метаболическими заболеваниями;
- детям с фебрильными судорогами в анамнезе и риском их развития (особенно в возрасте первых 5 лет жизни);
- если лихорадка сопровождается жалобами на плохое самочувствие, мышечными и головными болями;
- детям в возрасте до 3 мес.

При выборе жаропонижающего препарата в большинстве случаев отдадут предпочтение неопиоидным анальгетикам (анальгетики-антипиретики). Эта группа препаратов обладает уникальным сочетанием жаропонижающего, противовоспалительного, анальгезирующего, а также анти-тромботического механизмов действия, которые потенциально позволяют контролировать основные симптомы многих заболеваний. Такого спектра положительных эффектов не наблюдается ни у одной группы лекарственных средств [5].

Современная фармакология располагает несколькими группами неопиоидных анальгетиков, которые подразделяют на НПВП и анальгетики без выраженного противовоспалительного эффекта [6].

Хотя многие лекарственные средства обладают антипиретическим действием, далеко не все из имеющихся в продаже оптимальны для лечения лихорадки у детей. Это связано с высоким риском развития побочных эффектов, характерных для некоторых препаратов.

Аспирин (ацетилсалициловая кислота). Токсические эффекты аспирина сопровождаются нарушением кислотно-щелочного равновесия, метаболическим ацидозом и респираторным алкалозом. Аспирин у детей, болеющих гриппом, ОРВИ и ветряной оспой, способен вызывать синдром Рея, характеризующийся токсической энцефалопатией и жировой дистрофией внутренних органов. Ацетилсалициловая кислота обладает ulcerогенным действием на оболочку желудочно-кишечного тракта, нарушает свертываемость крови, повышает ломкость сосудов, у новорожденных может вытеснять билирубин из его связи с альбуминами и тем самым способствовать развитию билирубиновой энцефалопатии. Назначение ацетилсалициловой кислоты при ОРВИ разрешено только с 15-летнего возраста.

По мнению большинства экспертов, парацетамол способен подавлять синтез провоспалительных цитокинов, влияя на активность ферментов циклооксигеназы (ЦОГ)

Амидопирин (пирамидон) в прежние годы широко применяли у лихорадящих детей, но сейчас от него отказались из-за возможного неблагоприятного влияния на гемопоэз (лейкопения, гранулоцитопения, вплоть до агранулоцитоза), а также аллергических и других осложнений (провоцирование судорожного синдрома). Из списка жаропонижающих ввиду их токсичности исключен и фенацетин. Последний, к сожалению, входит в состав свечей Цефекон, а амидопирин – в Цефекон-М. Применять эти свечи при лечении детей опасно.

Анальгин (метамизол) не рекомендуется широко и часто применять в связи с возможными его побочными эффектами: повышением судорожной готовности, поражением почек, гипопластической анемией, внезапной смертью. Анальгин (метамизол) может вызвать агранулоцитоз со смертельным исходом, а также анафилактический шок. Это послужило причиной его запрета или резкого ограничения применения во многих странах мира. В России применение анальгина показано только в urgentных ситуациях. Широкое применение анальгина в качестве жаропонижающего также не рекомендовано ВОЗ.

Из-за высокого риска гепатотоксичности в качестве жаропонижающего препарата нецелесообразно использовать нимесулид. Установлено, что нимесулид, входящий в группу селективных НПВП, дает значительно более высокую частоту развития серьезных побочных эффектов по сравнению с парацетамолом и ибупрофеном [7]. Таким образом, несмотря на широкий выбор препаратов группы неопиоидных анальгетиков, далеко не все из них безопасны, а следовательно, разрешены к применению

в детской практике. В практической педиатрии лишь два препарата этой группы – ибупрофен и парацетамол – нашли широкое применение, являясь одними из лучших по переносимости среди НПВП. Оба препарата в полной мере обладают жаропонижающим и противовоспалительным действием. Эти препараты официально рекомендуются ВОЗ и национальными программами в педиатрической практике в качестве жаропонижающих средств [8].

Знание фармакологии препаратов, соотношения приносимой пользы и риска обеспечивает их оптимальное применение. При выборе среди НПВП следует учитывать жаропонижающую активность, а также анальгетический эффект, поскольку болевые ощущения (головные боли, миалгии, артралгии и др.) нередко сопутствуют лихорадке. Путь введения препарата должен обеспечивать оптимальную терапевтическую концентрацию в крови, минимизировать риск побочных эффектов со стороны ЖКТ, быть удобным для применения и комфортным для ребенка. С целью жаропонижающего эффекта используются прием препаратов внутрь, внутримышечные инъекции, внутривенные вливания и введение ректальных суппозиторий. Кроме того, при выборе НПВП необходимо учитывать безопасность препарата, в т. ч. риск ulcerогенного эффекта, гепатотоксичность, цитопеническое действие, нефротоксичность, возможность взаимодействия с другими медикаментами, фармакокинетику препарата. Пероральный прием является наиболее распространенным, но влечет за собой наибольший риск побочных эффектов со стороны ЖКТ. С учетом этого при выборе перорального пути назначения предпочтение следует отдавать препаратам с коротким периодом полувыведения, быстрым всасыванием и быстрой элиминацией (парацетамол, ибупрофен). Быстрая абсорбция способствует скорому наступлению жаропонижающего эффекта, а короткий период полувыведения снижает риск аккумуляции [9].

Одним из препаратов, отвечающих всем вышеперечисленным требованиям, является препарат парацетамол. Парацетамол обладает особым механизмом действия, отличным от такового НПВП. По мнению большинства экспертов, парацетамол способен подавлять синтез провоспалительных цитокинов, влияя на активность ферментов циклооксигеназы (ЦОГ). Однако, в отличие от НПВП, основной мишенью которых является ЦОГ-2 – индуцируемая форма этого фермента, появляющаяся в области

тканевого повреждения и воспаления, парацетамол влияет на иную его разновидность – ЦОГ-3, активность которой определяется в основном в центральной нервной системе. Таким образом, противовоспалительное и жаропонижающее действие этого препарата носит центральный характер. Парацетамол проявляет также свойства слабого селективного ЦОГ-2 ингибитора, но этот эффект недостаточен для развития значимого периферического противовоспалительного действия [10]. Таким образом, действие парацетамола осуществляется посредством влияния на ЦОГ в центральной нервной системе. Блокирование циклооксигеназного пути ингибирует синтез простагландинов и простаглицлинов, являющихся медиаторами воспаления. Таким образом, препарат воздействует на центры боли и терморегуляции.

При попадании в организм препарат всасывается в кровь, отсюда разносится по всем тканям организма. Разрушение происходит в печени с образованием промежуточных продуктов обмена – метаболитов, некоторые из которых (парааминофен) являются токсичными. Это ограничивает применение парацетамола при заболеваниях печени и крови. В дальнейшем метаболиты проходят через почечные фильтры и выводятся с мочой, и поэтому при нарушении функции почек применение парацетамола также нежелательно.

При пероральном применении парацетамол достигает максимальной концентрации в крови спустя 20–30 мин после приема, через 1–1,5 ч отмечается пик действия препарата. Парацетамол для детей выпускается в двух лекарственных формах: Детский Панадол (Парацетамол) суспензия для приема внутрь (120 мг / 5 мл, флакон 100 мл – с 3 мес. до 12 лет) и Детский Панадол (Парацетамол) суппозитории ректальные (125 мг – с 6 мес. до 2,5 года, 250 мг – с 3 до 6 лет). Суспензия для приема внутрь Детский Панадол имеет приятный клубничный вкус и запах, а наличие мерного шприца и дозировочной таблицы обеспечивает точное и удобное измерение дозы препарата. Использование суппозиторий целесообразно, когда ребенок отказывается от приема суспензии; при тошноте, рвоте, срыгивании, затруднении глотания [11].

Несмотря на то, что парацетамол для лечения детей применяется очень давно, он не потерял свою актуальность в наши дни и с успехом применяется в терапии ОРВИ и гриппа у детей.



ЛИТЕРАТУРА

- Беляев А.Л., Слепушкин А.Н. Современное состояние проблем гриппа и острых респираторных заболеваний (ОРЗ). *РЭТ-инфо*, 2003, 4: 29–33.
- Ленева И.А., Глушков Р.Г., Гуськова Т.А. Лекарственные средства для химиотерапии и химиопрофилактики гриппа: особенности механизма действия, эффективность и безопасность (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*, 2004, 38(11): 8–14.
- Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Зайцева С.В. Современные аспекты терапии лихорадочных состояний у детей с острыми респираторными заболеваниями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2009, 54(6): 107–114.
- Таточенко В.К., Учайкин В.Ф. Лихорадка. *Педиатрическая фармакология*, 2006, 3: 43–44.
- Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XVII. М.: Видокс, 2016. 1044 с.
- Государственный реестр лекарственных средств. grls.rosminzdrav.ru.
- Таточенко В.К. Принципы назначения детям жаропонижающих средств. *Consilium medicum. Приложение Педиатрия*, 2008, 2: 124–126.
- Баранова Л.Н., Купряшина Н.В., Львова Л.В., Мазуренко Д.В. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации ибупрофен/парацетамол при лихорадочном и болевом синдромах в амбулаторной практике. *Фарматека*, 2012, 5: 69–77.
- McCormack K, Uguhat E. Correlation between nonsteroidal anti-inflammatory drug efficacy in a clinical pain model and the dissociation of their anti-inflammatory and analgesic properties in animal model. *Clin. Drug. Invest.*, 1995, 9: 88–97.
- Каратеев А.Е. Простой анальгетик парацетамол. *РМЖ*, 2010, 9: 581.
- <http://ru.gsk.com/ru-ru/products/cx/> безрецептурные-лекарственные-препараты/панадол.

www.med-sovet.pro

- АРХИВ ЖУРНАЛА
С УДОБНЫМ ПОИСКОМ
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ
К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

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

Реклама

ШКОЛА ПЕДИАТРА

Амбулаторная ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ

ИНФОРМАЦИОННОЕ
И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ
В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ



Журнал отличается
четкая практическая
направленность и
наглядность в описании
новых (рациональных)
методик лечения

- Определение стандартов оказания специализированной и квалифицированной хирургической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.
- Освещение вопросов анестезиологического пособия при выполнении оперативных вмешательств в условиях дневных (однодневных) хирургических стационаров.
- Рассматриваются проблемы лицензирования и аккредитации хирургических подразделений и формирований амбулаторно-поликлинического звена.
- Вопросы интеграции медицинских вузов и НИИ и практического здравоохранения, в том числе с целью подготовки кадров для центров амбулаторной и специализированной хирургии.

www.asurgery.ru • АРХИВ ВЫПУСКОВ

РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО

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

Реклама

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

В статье представлены результаты комплексной оценки здоровья детей 1-го года жизни с врожденными пороками сердца (ВПС). Установлено влияние отягощенного акушерского анамнеза (ОАА) матерей на увеличение риска рождения детей с тяжелыми пороками сердца; у 55% [95% ДИ 44,7÷65,0] детей с ВПС, потребовавших оперативного вмешательства на 1 году жизни и родившихся от матерей с ОАА, тяжесть ВПС была изолированно связана с влиянием ОАА их матерей. Показаны низкие темпы прироста массы тела, обуславливающие достоверное увеличение к 12 месяцам жизни доли детей с резко дисгармоничным физическим развитием за счет дефицита массы тела в группе детей, перенесших оперативное вмешательство, в сравнении с неоперированными детьми. Установлен риск повышения респираторной заболеваемости у детей с ВПС, требующими проведения оперативного вмешательства на 1-м году жизни (OR = 4,67 [1,19÷18,35]). Кроме того, выявлена положительная связь между респираторной заболеваемостью и степенью сердечной недостаточности у детей с ВПС ($r = 0,492$; $p < 0,05$). Полученные закономерности еще раз подчеркивают тяжесть гемодинамических нарушений при ряде ВПС, требующих хирургической коррекции в раннем возрасте. Результаты проведенной комплексной оценки здоровья имеют важное значение для отработки алгоритмов наблюдения детей с ВПС на педиатрическом участке амбулаторно-поликлинического звена оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: комплексная оценка здоровья, дети 1 года жизни, врожденные пороки сердца.

E.V. SAPEROVA, I.V. VACHLOVA, MD, Prof.

Urals State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

THE COMPLEX ASSESSMENT OF THE HEALTH STATUS OF CHILDREN DURING THE FIRST YEAR OF LIFE WITH CONGENITAL HEART DISEASE

In article we demonstrated the results of the complex assessment of the health status of children during the first year of life with congenital heart defects (CHD). We established a connection between the problems of obstetric history (miscarriage, abortion) and an increased risk of developing severe heart defects. In the group of children with CHD who required surgery for 1 year of life and who have mothers with obstetric history problems, the severity of the CHD in 55% [95% CI 44,7÷65,0] of children was related to the impact of obstetric history problems on their mothers. We found out that the majority of children with CHD had low body weight by the end of 1 year of life. In the group of operated children, we found a significant increase in the proportion of children with a sharply disharmonious physical development due to a deficit in body weight. We identified that children with CHD requiring surgery for 1 year of life have a high risk of respiratory infections (OR = 4,67 95% CI [1,19 ÷ 18,35]). In addition, we found a positive relationship between the respiratory incidence and the degree of heart failure in children with CHD ($r = 0,492$, $p < 0,05$). The data has been demonstrated the severity of hemodynamic disorders at CHD requiring surgical correction at an early age. The results of a comprehensive assessment of children's health are important for developing algorithms for monitoring children with CHD in a pediatric outpatient clinic.

Keywords: complex assessment of health status, children of 1 year of life, congenital heart defects.

По данным Европейского международного регистра врожденных пороков развития, врожденные пороки сердца (ВПС) являются самой распространенной группой аномалий развития у детей и остаются ведущей причиной смерти [1]. В настоящее время отмечается тенденция к увеличению числа и тяжести регистрируемых ВПС [2]. Летального исхода и высокого процента инвалидности можно избежать, используя современные методы оперативной коррекции [3]. Современный уровень оказываемых оперативных технологий обеспечивает выживание детей практически со всеми дефектами [2] и, как следствие, быстрый рост популяции детей и подростков с оперированными ВПС [2, 4]. Сроки проведения оперативного вмешательства опреде-

ляются индивидуально исходя из тяжести состояния пациента, имеющихся нарушений гемодинамики, сопутствующей патологии. Поэтому, как правило, проведения оперативной коррекции в периоде новорожденности и в раннем младенческом возрасте требуют тяжелые ВПС, приводящие при отсутствии своевременно оказанной хирургической помощи к выраженным нарушениям функционирования организма или летальному исходу [5]. Особого внимания заслуживают критические пороки, которые характеризуются дуктус-зависимым легочным или системным кровообращением. Понятие «критический порок» применяется для обозначения ВПС, сопровождающихся развитием критических состояний в ближайшие часы или сутки после рождения [6]. К критическим

ВПС относят пороки с атрезией или критическим стенозом легочной артерии, перерыв дуги аорты, коарктацию аорты (КА), критический аортальный стеноз (стеноз АК), синдром гипоплазии левых отделов сердца, транспозицию магистральных сосудов (ТМС), полный аномальный дренаж легочных вен (ТАДЛВ). По мнению ведущих отечественных специалистов, более 70% детей с критическими пороками могут быть спасены при точной диагностике и своевременной хирургической коррекции [6].

Первый год жизни характеризуется как этап наиболее интенсивного развития ребенка. В течение этого периода наблюдается значительное увеличение массы тела и роста, совершенствуется функциональная деятельность ЦНС. Гармоничные рост и прибавки массы тела находятся в тесной взаимосвязи с развитием функциональных способностей органов и систем. За счет нарушений гемодинамики ВПС оказывают непосредственное негативное влияние на развитие ребенка. Некоторые виды ВПС связаны с выраженным снижением качества жизни, увеличением количества хронических заболеваний [7], формированием задержки нервно-психического развития (НПР) [2]. В настоящее время диспансерное наблюдение детей с ВПС осуществляется совместно педиатром и детским кардиологом [8]. Одной из основных задач детского кардиолога является коррекция проявлений сердечной недостаточности, коррекция персистирующих нарушений сердечного ритма и проводимости. Задачей участкового врача-педиатра, прежде всего, является контроль за ростом и развитием ребенка – оценка нутритивного статуса, предотвращение снижения темпов физического и НПР, коррекция энтеральной недостаточности, профилактика инфекционной заболеваемости [9]. Все это определяет актуальность изучения вопросов оценки здоровья данной группы пациентов с целью оптимизации наблюдения на педиатрическом участке.

Цель исследования: провести комплексную оценку здоровья детей 1 года жизни с ВПС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен проспективный анализ клинико-анамнестических данных 38 детей 1-го года жизни с ВПС. Первую группу наблюдения (I группа) составили 18 детей (47%), которым было проведено оперативное вмешательство по поводу ВПС на 1-м году жизни; вторую (II группа) – 20 детей (53%), оперативное вмешательство на момент обследования которым не требовалось. Средний возраст детей I группы составил $6,5 \pm 3,5$ мес., II группы – $5,5 \pm 3,3$ мес. Различий по возрасту, гендерной структуре в обследуемых группах не было. Осмотры детей проводились в динамике в течение 1-го года жизни: в 3–5, 6–8 и 10–12 месяцев. Оценивались данные акушерского анамнеза, пери- и постнеонатального периода развития детей. Проводилась оценка физического развития и НПР, клинического статуса, включавшего данные объективного осмотра; анализировалась заболеваемость на 1-м году жизни, определялись группы здоровья. Оценка физического развития проводилась с использованием региональных цен-

тильных таблиц и включала определение уровня биологической зрелости и морфофункционального статуса (МФС) [10]. При оценке уровня биологической зрелости использовались значения длины тела и ее годовой прибавки за 1-й год жизни. Соответствие паспортному возрасту уровня биологической зрелости определялось по индексу длина тела/возраст: значения длины в диапазоне 25–75% означали своевременное развитие, или соответствие паспортному возрасту; значения длины в диапазоне менее 25% означали отставание в развитии от паспортного возраста, значения длины в диапазоне выше 75% – опережение в развитии паспортного возраста. Для оценки МФС использовались показатели массы и длины тела. Гармоничность МФС определялась по индексу масса тела/длина тела: значения массы в диапазоне 25–75% означали гармоничное развитие, значения массы в диапазоне менее 25% – дисгармоничное развитие за счет дефицита массы тела, менее 10% – резко дисгармоничное развитие за счет дефицита массы тела, значения длины в диапазоне выше 75% – дисгармоничное развитие за счет избытка массы тела, более 90% – резко дисгармоничное развитие за счет избытка массы тела. Оценка НПР и группы здоровья определялись в соответствии с существующими нормативными документами [9].

Для обработки полученных результатов применялись методы параметрического и непараметрического анализа, описательной статистики (среднее арифметическое и его ошибка – $M \pm m$, медиана – Me), сравнительный анализ с определением t-критерия Стьюдента, хи-квадрат (χ^2), двустороннего критерия Фишера; значимыми считались различия при $p < 0,05$. Оценка взаимосвязи продемонстрирована с помощью ранговой корреляции (Спирмена) и показателей эпидемиологического анализа: относительного риска (RR), отношения шансов (OR), атрибутивного риска (AR%), этиологической фракции (AP%) с расчетом 95%-ных доверительных интервалов (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Структура врожденных пороков сердца у детей исследуемых групп. Структура ВПС детей I группы была представлена ВПС с дуктус-зависимым кровообращением (55,6%, $n = 10$) и дуктус-независимым кровообращением (44,5%, $n = 8$). Среди дуктус-зависимых ВПС имели место ВПС с дуктус-зависимым обеспечением легочного кровотока (синдром гипоплазии правого сердца и ТМС – 22,2%) и с дуктус-зависимым обеспечением системного кровотока (КА, стеноз АК, ТАДЛВ – 77,8%). У детей II группы все ВПС были с дуктус-независимым кровообращением (табл. 1).

В I группе преобладали дети с радикальной коррекцией пороков (55,5%, $n = 10$), остальным требовались повторные операции. Средний возраст оперативной коррекции составил $56,5 \pm 6,64$ дней (min 8 дней, max 270 дней, Me 30 дней), при дуктус-зависимых ВПС – $43,18 \pm 67,27$ дней (min 8 дней, max 240 дней, Me 20 дней), при дуктус-независимых ВПС $88,17 \pm 94,59$ дней (min 15 дней, max 270 дней, Me 62 дня).

Таблица 1. Структура врожденных пороков сердца у наблюдаемых детей

Кол-во, n=38	Структура ВПС	Вид ВПС	n	%
Дети I группы, n=18	Дуктус-зависимые ВПС, n=10 (55,5%)	Коарктация аорты (КА)	4	22,2
		Синдром гипоплазии правого сердца (СГПС)	2	11,1
		Транспозиция магистральных сосудов (ТМС)	2	11,1
		Тотальный аномальный дренаж легочных вен	1	5,6
		Критический стеноз аортального клапана	1	5,6
	Дуктус-независимые ВПС, n=8 (44,5%)	Атриовентрикулярный канал (АВК)	3	16,7
		Тетрада Фалло (ТФ)	2	11,1
		Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП)	2	11,1
		Двойное отхождение сосудов от правого желудочка (ДОС от ПЖ)	1	5,6
Дети II группы, n=20	Дуктус-независимые ВПС, n=20 (100%)	Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП)	7	35,0
		Дефект межжелудочковой перегородки	5	25,0
		Тетрада Фалло	3	15,0
		Аномалия Эбштейна (АЭ)	2	10,0
		Атриовентрикулярный канал	2	10,0
		Порок развития трикуспидального клапана (порок ТК)	1	5,0

Оценка акушерского анамнеза матерей детей с ВПС. Анализ акушерского анамнеза матерей обследуемых детей выявил, что беременность ребенком с ВПС приходилась в целом на женщин со средним возрастом – $31,4 \pm 4,7$ лет (Ме 31 год). Среднее количество беременностей у матерей детей с ВПС составляло $3,29 \pm 1,91$ (Ме 3), количество родов – $2,25 \pm 1,04$ (Ме 2). Выявлено отсутствие достоверных различий по анализируемым показателям в обследуемых группах. Однако отмечалась тенденция к увеличению возраста и количества беременностей у женщин I группы (Ме 32 года и Ме 29 лет; Ме 4 и Ме 2 соответственно).

Отягощенный акушерский анамнез (ОАА) встречался в целом у 47,4% (n = 18) женщин и был представлен искусственным прерыванием беременности и привычным невынашиванием. У матерей I группы наблюдалось превышение частоты встречаемости ОАА по сравнению с матерями II группы (соответственно, 66,7% и 30,0%, $p < 0,02$). Это привело к выводу, что при наличии ОАА риск возникновения ВПС, требующего проведения оперативного вмеша-

тельства на 1-м году жизни, увеличивался в 4,67 раза, чем при отсутствии факта отягощенности. Расчет этиологической фракции показал, что у 55% [44,7÷65,0] детей с ВПС, потребовавших оперативного вмешательства на 1-м году жизни и родившихся от матерей с ОАА, тяжесть ВПС была изолированно связана с влиянием ОАА их матерей (табл. 2).

Оценка антенатального периода жизни детей с ВПС. При анализе антенатального периода выявлено, что в целом осложненное течение беременности наблюдалось более чем у половины матерей (52,6%, n = 20). Беременность на фоне перенесенного инфекционного процесса (инфекции верхних дыхательных путей, мочевыделительной системы) и гестоз наблюдались у трети женщин (28,9%, n = 11). Различий в течении антенатального периода в I и II группах выявлено не было. Однако отмечалась тенденция к увеличению количества матерей с осложненным течением беременности и матерей, перенесших инфекционный процесс во время беременности, в I группе (66,7 и 40,0%; 38,8 и 20,0% соответственно).

Оценка интранатального периода жизни детей с ВПС. Анализ интранатального периода показал, что у 2/3 матерей роды были срочными (68,4%, n = 26). Три четверти детей (73,7%, n = 28) имели массу тела более 2 500 г и срок гестации при рождении больше 37 недель. Недоношенные дети имелись и в I и во II группах. Различия по срокам родоразрешения и срокам гестации между группами отсутствовали. Все доношенные дети с ВПС имели массу тела $3355,0 \pm 581,4$ г, недоношенные – $2031,0 \pm 324,3$ г, длину тела $51,0 \pm 3,7$ см и $46,0 \pm 4,6$ см соответственно. Отличия в антропометрических показателях между группами выявлены не были.

При оценке шкалы Апгар на 1-й минуте средний балл в целом для детей с ВПС составил $6,14 \pm 0,9$, на 5-й минуте – $7,0 \pm 1,1$ баллов. Отличий в группах наблюдения выявлено не было. Отсутствие признаков гипоксии (по шкале Апгар 7–10 баллов) на 1-й минуте имела только половина детей (44,7%, n = 17), на 5-й минуте – 2/3 обследуемых

Таблица 2. Риски рождения ребенка с ВПС, требующего оперативного вмешательства на 1-м году жизни в зависимости от наличия ОАА

Признак	n	%	AP; % 95%ДИ	χ^2 ; p	Крит. Фишера	OR 95% ДИ	RR 95%ДИ	AP %
Всего, n=38								
ОАА +, n=18	12	66,7	36,7					
ОАА -, n=20	6	30,0	27,3÷47,0	5,109; $p < 0,05$	0,0495; $p < 0,05$	4,67 1,2÷18,4	2,22 1,1÷4,7	55,0

(73,7%, $n = 28$). Установлено, что на 1-й минуте жизни у детей I группы достоверно чаще встречались признаки гипоксии (шкала Апгар 4–6 баллов) в сравнении с детьми II группы: 83,3%, $n = 15$ и 30,0%, $n = 6$, соответственно, $p < 0,01$. К 5-й минуте признаки гипоксии наблюдались у практически равного количества детей I и II групп (33,3%, $n = 6$ и 20,0%, $n = 4$ соответственно).

Оценка сроков постановки диагноза ВПС у детей исследуемых групп. При оценке сроков постановки диагноза ВПС выявлено, что в целом антенатально ВПС были диагностированы у половины детей (50,0%, $n = 19$), преимущественно во II триместре беременности (44,8%, $n = 17$). Чаще внутриутробно выявлялись ВПС у детей I группы, чем II (61,2%, $n = 11$ и 40,0%, $n = 8$ соответственно). Среди антенатально выявленных пороков во II триместре беременности диагностированы ВПС у 81,8% ($n = 9$) детей I и у всех детей II групп. Постнатально диагноз ВПС чаще устанавливался у детей II группы в сравнении с I (соответственно, 60,0 и 38,8%). При этом в течение 1 суток жизни чаще диагностировались ВПС, не требовавшие проведения срочного оперативного вмешательства (16,6%, $n = 3$ – в I группе и 65,0%, $n = 12$ – во II, $p < 0,01$). Напротив, тяжелые ВПС с дуктус-зависимым кровообращением при отсутствии антенатального выявления чаще регистрировались в более позднем периоде постнатальной жизни (22,2%, $n = 4$ – в I группе и 0% – во II группе соответственно, $p < 0,05$). Это, вероятно, связано с особенностями аускультативной картины при ряде ВПС. Среди постнатально выявленных пороков у 3 пациентов с критическими ВПС, а именно с ТАДЛВ, критическим стенозом АК и КА диагноз был установлен в возрасте 2 недель, 1,5 и 8 месяцев соответственно.

Оценка раннего неонатального периода жизни детей с ВПС. После рождения на 1-е сутки у 65,8% ($n = 25$) детей состояние расценивалось как удовлетворительное, у трети детей (34,2%, $n = 13$) – как тяжелое. В I группе удовлетворительное состояние наблюдалось у 61,1% ($n = 11$) детей и встречалось при КА, АВК, ДМЖП, ТФ. У 3 детей с антенатально установленным диагнозом критического ВПС (КА) состояние было удовлетворительным. Тяжелое состояние на 1-е сутки жизни встречалось у 38,9% ($n = 7$) детей I группы и наблюдалось при ТМС, СГПС, ДОС от ПЖ, ДМЖП, АВК, ТФ. Тяжесть состояния была обусловлена дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью. Во II группе удовлетворительное состояние на 1-е сутки жизни имели 70% ($n = 14$) детей – дети с ДМЖП, ДМПП, АВК, ТФ, АЭ. Тяжелое состояние наблюдалось у 30% ($n = 6$) детей – с ДМПП, ДМЖП, ТФ, пороком ТК. Ухудшение состояния в 1-е сутки наблюдалось только у детей I группы (27,8%, $n = 5$ и 0%, $p < 0,01$). Все эти дети имели дуктус-зависимые ВПС – КА, СГПС, ТМС, стеноз АК, ТАДЛВ. Ухудшение состояния было связано с закрытием фетальных коммуникаций.

Оценка постнеонатального периода жизни детей с ВПС. В постнеонатальном периоде жизни затяжная желтуха наблюдалась у трети обследуемых детей (28,4%, $n = 11$), различий между I и II группами не обнаружено. Инфекции верхних и нижних дыхательных путей в целом за время наблюдения перенесла почти половина детей

(47,4%, $n = 18$), из них 42,1% перенесли острую респираторную инфекцию (ринофарингиты, ларингиты, бронхиты) и 5,3% детей – внебольничную сегментарную пневмонию. Инфекции респираторного тракта достоверно чаще встречались у детей I группы (66,7%, $n = 12$ и 30,0%, $n = 6$, соответственно, $p < 0,02$). Установлено, что при наличии ВПС, требовавших оперативного вмешательства на 1-м году жизни, риск возникновения инфекций респираторного тракта повышается в 4,7 раза в сравнении с ВПС, требовавших на 1-м году жизни лишь динамического наблюдения ($OR = 4,67$; 95%[1,19÷18,35]). Перинатальное поражение центральной нервной системы наблюдалось более чем у половины детей (57,9%, $n = 22$) и достоверно преобладало у детей I группы (88,9%, $n = 16$ и 30,0%, $n = 6$ соответственно, $p < 0,01$). Иммунологические нарушения были зарегистрированы у детей обеих групп и составили 15,8% ($n = 6$) случаев: у 5 детей – это транзитное иммунодефицитное состояние, представленное нейтропенией легкой и средней степени тяжести, у 1 ребенка выявлен первичный иммунодефицит. Отмечена тенденция к преобладанию иммунологических нарушений у детей I группы (22,2%, $n = 4$ и 10,0%, $n = 2$). Генетические аномалии (трисомия по 21 хромосоме) встречались только в I группе и составили среди всех детей с ВПС 5,3% ($n = 2$). Множественные пороки развития в целом составили 10,5% ($n = 4$), наблюдались только в группе прооперированных детей и были представлены комбинацией ВПС с аномалией ЖКТ ($n = 2$) и почек ($n = 1$). У 1 ребенка выявлены множественные ВПС (перерыв дуги аорты, ДМЖП, ТАДЛВ). Получены достоверные различия в частоте встречаемости множественных аномалий у детей I и II групп (22,2%, $n = 4$ и 0%, $p < 0,05$).

Оценка показателей физического развития детей с ВПС. Длина тела в целом у наблюдаемых детей соответствовала среднему уровню (25–75%) в возрасте 3, 6 и 12 месяцев и в абсолютных значениях составляла $61,0 \pm 0,6$ см, $67,0 \pm 1,0$ см и $74,7 \pm 0,9$ см соответственно (табл. 3).

В группе детей с ВПС годовая прибавка в длине тела составляла $23,5 \pm 0,8$ см: в I группе – $22,9 \pm 1,0$ см, во II группе – $25,0 \pm 1,2$ см. Выявлена тенденция к более низким значениям длины тела к году жизни в группе прооперированных детей (менее 25% и 25–75% соответственно).

В целом у детей с ВПС в течение 1 года масса тела была ниже среднего (<25%). Годовая прибавка в массе в среднем составляла $5550,0 \pm 340,5$ г. В I группе наблюдалось снижение темпов прироста массы тела к году – от уровня ниже среднего (<25%) в 3 и 6 месяцев до низкого (<10%) в 12 месяцев жизни. Во II группе масса тела в год жизни соответствовала среднему уровню (25–75%) и достоверно превышала массу тела детей I группы ($p < 0,05$). Годовая прибавка в массе была достоверно выше у детей II группы, чем у I (соответственно, $6760,0 \pm 434,0$ и $5061,0 \pm 343,0$ г, $p < 0,05$) (табл. 3).

Развитие по уровню биологической зрелости в целом у детей с ВПС во все возрастные периоды соответствовало паспортному возрасту (по индексу «длина/возраст») у 65,7% детей, отставание наблюдалось у 25,7%, опережение – у 8,6% детей (табл. 4).

Таблица 3. Показатели длины и массы тела у наблюдаемых детей

	Всего, n = 38		I группа, n = 18		II группа, n = 20	
Возраст, мес.	Длина тела М±m, см	Индекс длина/возраст	Длина тела М±m, см	Индекс длина/возраст	Длина тела М±m, см	Индекс длина/возраст
3	61,0±0,6	25-75%	60,3±1,1	25-75%	61,6±0,8	25-75%
6	67,0±1,0	25-75%	69,5±0,4	25-75%	65,0±1,2	< 25%
12	74,7±0,9	25-75%	74,0±1,2	< 25%	76,5±1,7	25-75%
Возраст, мес.	Масса тела М±m, г	Индекс масса/возраст	Масса тела М±m, г	Индекс масса/возраст	Масса тела М±m, г	Индекс масса/возраст
3	5 450,0±190,0	< 25%	5 190,0±580,0	< 25%	5 720,0±300,0	25-75%
6	7 161,0±296,0	< 25%	7 166,0±843,0	< 25%	7 158,0±302,0	< 25%
12	8 682,0±390,0	< 25%	8 225,0±387,0*	< 10%	10 075±629,0*	25-75%

* p<0,05

В возрасте 3 месяцев соответствие паспортному возрасту наблюдалось у большинства детей в обеих группах (83,3 и 85,7% соответственно), отставание от паспортного возраста – только у детей I группы (16,7%), опережение – только у детей II группы (14,3%). В возрасте 6 месяцев во всей обследуемой когорте увеличилось количество детей с отставанием биологического возраста (до 25,0%) за счет детей только II группы (40,0%). Детей с опережением в развитии в возрасте 6 месяцев не было. В возрасте 12 месяцев жизни значительно снизилось количество детей с соответствием возрасту (соответственно, в 3, 6 и 12 месяцев: 84,6, 75,0 и 42,9%). Увеличилось количество детей с отставанием в развитии в целом до 42,9% (7,7, 25 и 42,9%), среди детей I группы – с 16,7% в 3 месяца до 50% в 12 месяцев жизни, среди детей II группы – с 0% в

3 месяца до 25% в 12 месяцев; при этом отмечено значительное увеличение количества детей с отставанием в I группе в возрасте с 6 до 12 месяцев – от 0 до 50%. Напротив, во II группе произошло уменьшение детей с отставанием с 40,0 до 25% и появились дети с опережением с 0 до 25%. Таким образом, к 12 месяцам жизни соответствие биологического возраста паспортному встречалось только у половины детей (40 и 50%, соответственно, в I и II группах), отставание значительно преобладало у детей I группы (50 и 25% соответственно).

При оценке МФС в целом у детей с ВПС гармоничный МФС наблюдался в 31,5% случаев, дисгармоничный МФС – у 68,5% детей: за счет недостатка массы – у 37,1%, резко дисгармоничный за счет недостатка массы – у 28,6%, за счет избытка массы – у 2,8% детей (табл. 5).

Установлено, что большая часть детей на протяжении 1 года имела дисгармоничный МФС в возрасте 3, 6 и 12 месяцев жизни – 76,9, 50,0 и 71,4% соответственно. При этом преобладали дети с дисгармоничным МФС за счет дефицита массы: 69,2, 50,0 и 71,4% соответственно в 3, 6 и 12 месяцев жизни. Дисгармоничный МФС за счет избытка массы встречался только у детей II группы в возрасте 3 месяцев жизни. В I группе количество детей с гармоничным МФС значительно не менялось на протяжении всего 1 года жизни, но при этом к концу года достоверно увеличивалось количество детей с резко дисгармоничным МФС за счет дефицита массы (16,7 и 70,0%, p<0,01). У детей II группы отмечалась тенденция к уменьшению количества детей с дисгармоничным МФС к концу 1 года жизни (71,4 и 50%).

Таблица 4. Уровень биологической зрелости у наблюдаемых детей

Возраст, месяцы	Уровень биологической зрелости (индекс «длина тела/возраст»)	Всего, %	I гр., %	II гр., %
3–12	Соответствовал паспортному возрасту	65,7	63,2	68,8
	Отставал от паспортного возраста	25,7	31,6	18,7
	Опережал паспортный возраст	8,6	5,2	12,5
3	Соответствовал паспортному возрасту	84,6	83,3	85,7
	Отставал от паспортного возраста	7,7	16,7	-
	Опережал паспортный возраст	7,7	-	14,3
6	Соответствовал паспортному возрасту	75,0	100,0	60,0
	Отставал от паспортного возраста	25,0	-	40,0
12	Соответствовал паспортному возрасту	42,9	40,0	50,0
	Отставал от паспортного возраста	42,9	50,0	25,0
	Опережал паспортный возраст	14,2	10,0	25,0

Оценка нервно-психического развития детей с ВПС. Анализ НПР показал, что в целом соответствие НПР возрасту наблюдалось у 89,5% детей, отставание на 1-й эпикризный срок – у 10,5% (n = 12) детей: в I группе – 16,7% (n = 9), во II группе – 5,0% (n = 3). В возрасте 3 месяцев НПР соответствовало возрасту у 81,6% детей, в 6 месяцев – у 89,5% и в 12 месяцев – у 97,4% детей. При сравнении в группах отставание в НПР в возрасте 3 месяцев имели 27,8% (n = 5) детей первой и 10,0% (n = 2) детей – II группы; в 6 месяцев – 16,7% (n = 3) и 5,0% (n = 1) детей соответственно; в 12 месяцев жизни задержка НПР была выявлена только у 1-го ребенка I группы (5,6%). Отставание в НПР у детей I группы характеризовалось замедлением темпов общих движений и активной речи. Задержки по показателям зрительного и слухового анализаторов, эмоций, движений рук, активной речи, понимания речи и навыков обнаружено не было. Из детей I группы задержку НПР в возрасте 3 месяцев имели дети со стенозом АК, ДОС от ПЖ и СГПС, в возрасте 12 месяцев – ребенок с СГПС. Среди детей II группы задержка НПР характеризовалась замедлением темпов только общих движений: в 3 месяца отставание НПР выявлялось у детей с ДМПП и ТФ, в 6 месяцев – при ДМПП. Таким образом, дети I группы в сравнении с детьми II группы чаще имели задержку НПР, но данные различия были недостоверны, что доказывает отсутствие влияния вида ВПС на темпы НПР.

Оценка клинического статуса детей с ВПС. При объективном осмотре признаки недостаточности кровообращения (НК) присутствовали у трети детей (34,2%, n = 13) и достоверно преобладали в I группе (55,5%, n = 10 и 15,0%, n = 3, соответственно, p < 0,01). В клинической картине наблюдались симптомы право- и левожелудочковой недостаточности. Цианоз носогубного треугольника на фоне естественных физических нагрузок (кормление, физиологическая двигательная активность) встречался достоверно чаще в I группе (61,1%, n = 11 и 10,0%, n = 2, p < 0,005). Пастозность мягких тканей, одышка и тахикардия встречались только у детей I группы (22,2%, n = 4 и 0%, p < 0,05; 44,4%, n = 8 и 0%, p < 0,01; 55,5%, n = 10 и 0%, p < 0,01 соответственно). Увеличение размеров печени до 1,5–2,0 см из-под края реберной дуги (методом пальпации) встречалось у детей обеих групп (22,2%, n = 4 и 10,0%, n = 2, соответственно). Оценка стадии хронической сердечной недостаточности (ХСН) по классификации Н.А. Белоконов (1987 г.) выявила, что признаки ХСН отсутство-

вали у 36,8%, ХСН 1-й стадии имела место у 39,5%, ХСН 2А-стадии – у 23,7% детей (табл. 6).

У детей I группы чаще встречались признаки ХСН 2А-стадии и, наоборот, реже – признаки отсутствия ХСН (p < 0,01). Аналогичные данные получены при оценке функционального класса (ФК) ХСН по классификации R.D. Ross (1987 г.): в целом 1 ФК ХСН имелся у 36,8%, 2 ФК – у 39,5% и 3 ФК – у 23,7% детей. Прооперированные дети достоверно чаще имели 3 ФК ХСН и, наоборот, достоверно реже 1 ФК ХСН (p < 0,01). В группе прооперированных детей симптомы НК имелись у всех детей с проведенным паллиативным вмешательством (45,0%, n = 8). У детей с дуктус-зависимыми пороками после проведения радикальной коррекции НК встречалась значительно реже, чем у детей после этапа паллиативной коррекции (11,1%, n = 2 и 45,0%, n = 8, p < 0,01). Проведения второго этапа оперативной коррекции за время наблюдения потребовало 4 ребенка (22,2%). Анализ взаимосвязей установил наличие положительной связи между степенью тяжести ХСН и респираторной заболеваемостью (r = 0,492, p < 0,05).

Таблица 5. Морфофункциональный статус у наблюдаемых детей

Возраст, месяцы	Морфофункциональный статус (индекс «масса тела/длина»)	Всего, %	I гр., %	II гр., %
3–12	Гармоничный	31,5	26,3	37,5
	Дисгармоничный	68,5	73,7	62,5
	• дисгармоничный за счет недостатка массы	37,1	21,1	56,2
	• резко дисгармоничный за счет недостатка массы	28,6	52,6	-
	• дисгармоничный за счет избытка массы	2,8	-	6,3
3	Гармоничный	23,1	33,4	14,3
	Дисгармоничный	76,9	66,6	85,7
	• дисгармоничный за счет недостатка массы	61,5	49,9	71,4
	• резко дисгармоничный за счет недостатка массы	7,7	16,7*	-
	• дисгармоничный за счет избытка массы	7,7	-	14,3
6	Гармоничный	50,0	33,4	60,0
	Дисгармоничный	50,0	66,6	40,0
	• дисгармоничный за счет недостатка массы	25,0	-	40,0
	• резко дисгармоничный за счет недостатка массы	25,0	66,6	-
12	Гармоничный	28,6	20,0	50,0
	Дисгармоничный	71,4	80,0	50,0
	• дисгармоничный за счет недостатка массы	21,4	10,0	50,0
	• резко дисгармоничный за счет недостатка массы	50,0	70,0*	-

* - p < 0,01

Таблица 6. Частота встречаемости признаков ХСН (по Н.А. Белоконов, 1987) и ФК ХСН (по R.D. Ross, 1987) у наблюдаемых детей

Стадии ХСН/ ФК ХСН	Всего		I группа		II группа		p (χ²)
	n	%	n	%	n	%	
ХСН 0 / ФК 1	14	36,8	-	-	14	70,0	p < 0,01
ХСН 1 / ФК 2	15	39,5	9	50,0	6	30,0	-
ХСН 2А / ФК 3	9	23,7	9	50,0	-	-	p < 0,01

Таким образом, комплексная оценка здоровья выявила, что к концу 1-го года жизни только половина детей с ВПС 55,2% (n = 17) имела III группу здоровья, 44,7% (n = 17) детей – IV группу. Группа здоровья III определялась у 38,9% (n = 7) детей I группы и 70,0% (n = 14) детей II группы; группа здоровья IV – у 61,1% (n = 11) I группы и 30,0% (n = 6) у детей II группы при отсутствии между ними достоверных различий.

ВЫВОДЫ

1. Отягощенный акушерский анамнез у матерей (искусственное прерывание беременности и привычное невынашивание) увеличивал риск возникновения ВПС у детей, требовавших проведения оперативного вмешательства на 1 году жизни, в 4,7 раз [OR=4,67; 95%ДИ 1,19÷18,35]. У 55% [AR%=55; 95%ДИ 44,7÷65,0] детей с ВПС, потребовавших оперативного вмешательства на 1-м году жизни и родившихся от матерей с отягощенным акушерским анамнезом, тяжесть ВПС изолированно была связана с влиянием отягощенного акушерского анамнеза их матерей. Таким образом, беременные женщины с ОАА должны относиться к группе риска по рождению детей с ВПС, в том числе дуктус-зависимых, требующих оперативной коррекции на 1-м году жизни, и находиться под пристальным вниманием акушеров-гинекологов с целью более раннего антенатального выявления ВПС у вынашиваемых плодов.
2. Дети с ВПС, требующие проведения оперативного вмешательства на 1-м году жизни, достоверно чаще имели множественные аномалии развития ($p < 0,05$) и признаки перинатального поражения центральной нервной системы ($p < 0,01$).
3. Дети с ВПС обнаруживали низкие темпы физического развития на 1-м году жизни: к 12 месяцам жизни отставание биологического возраста от паспортного встречалось почти у половины детей (42,9%). Наиболее низкие темпы отмечены у детей, перенесших оперативное вмешательство: эти дети к году имели отставание в росте (ниже 25%) в 50% случаев и дисгармоничный МФС за счет дефицита массы в 80% случаев, преимущественно (70%) за счет резко выраженного дефицита массы тела (ниже 10%). Задержка в физическом развитии у детей с ВПС является отражением белково-энергетической недостаточности, развивающейся на фоне недостаточности кровообращения, приводящей к нарушению трофики тканей, замедлению процессов метаболизма, клеточной энергетики, что клинически выражается в снижении темпов прироста длины и массы тела. Большая выраженность снижения темпов роста у детей с ВПС, прооперированных на 1-м году жизни, объясняется тяжестью порока, потребовавшего оперативного вмешательства. Это свидетельствует о необходимости персонализированного подхода в вопросах оптимизации питания у детей с ВПС, особенно прооперированных, на 1-м году жизни с целью коррекции имеющейся белково-энергетической недостаточности и восстановления

адекватных темпов прироста массы и длины тела на этапе амбулаторного наблюдения.

4. При наличии ВПС, требовавших оперативного вмешательства на 1-м году жизни, риск возникновения инфекций верхних и нижних дыхательных путей увеличился в 4,7 раза (OR = 4,67; 95% ДИ [1,19÷18,35]), в сравнении с ВПС, не требовавших оперативной коррекции. Выявлена положительная связь между тяжестью ХСН и частотой респираторных заболеваний ($r = 0,492$, $p < 0,05$). Таким образом, дети с ВПС, прооперированные на 1-м году жизни, при наблюдении на амбулаторном участке требуют оптимизации режимных моментов (в вопросах закаливания, адекватной физической активности), профилактики респираторных заболеваний, коррекции подходов к вакцинации.
5. Дети, перенесшие оперативную коррекцию порока, характеризовались более высокой частотой встречаемости ХСН 2А-стадии и 3 ФК ХСН и, наоборот, достоверно реже имели признаки отсутствия ХСН и, соответственно, 1 ФК ХСН ($p < 0,01$). Дети с дуктус-зависимыми ВПС после проведения радикальной коррекции имели достоверно меньшую частоту встречаемости НК, чем дети после паллиативной коррекции.

Результаты проведенной комплексной оценки здоровья детей с ВПС имеют важное значение для отработки алгоритмов наблюдения за данной категорией больных в условиях педиатрического участка амбулаторно-поликлинического звена оказания медицинской помощи. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Krasuski R.A., Bashore T.M. Congenital Heart Disease Epidemiology in the United States: Blindly Feeling for the Charging Elephant. *Circulation*, 2016, 134(2): 110–113. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023370.
2. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 2016, 133(4): e38–360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350.
3. Доронина Т.Н., Черкасов Т.Н. Особенности эпидемиологии врожденных пороков сердца у детей раннего возраста. *Медицинский альманах*, 2012, 3 (22): 175–176.
4. Krasuski RA, Bashore TM, Ionescu-Iltu R et al. Congenital Heart Disease Epidemiology in the United States: Blindly Feeling for the Charging Elephant. *Circulation*. 2016, 134(2): 110–113. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023370.
5. Sakazaki H, Niwa K, Echigo S et al. Predictive factors for longterm prognosis in adults with cyanotic congenital heart disease – Japanese multicenter study. *International Journal of Cardiology*, 2007, 120(1): 72–78. doi: 10.1016/j.ijcard. 2006.08.081.
6. Школьников М.А., Бокерия Е.Л., Дегтярева Е.А. и др. Неонатальный скрининг с целью раннего выявления критических врожденных пороков сердца. Методические рекомендации. М., 2012. 356 с.
7. Mellion K, Uzark K, Cassidy A et al. Pediatric Cardiac Quality of Life Inventory Testing Study Consortium. Health-related quality of life outcomes in children and adolescents with congenital heart disease. *Journal of Pediatrics*, 2014, 164(4): 781–788. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.11.066.
8. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Бокерия Е.Л. и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с врожденными пороками сердца, 2015. 21 с.
9. Альбицкий В.Ю., Алексеева Е.И., Акоев Ю.С., Антонова Е.В. и др. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии. Под ред. А.А. Баранова. - 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 592 с.
10. Насыбулина Г.М., Кочева Н.О., Санникова Н.Е., Вахлова И.В., Бабина Р.Т. Оценка физического развития детей Свердловской области от 0 до 16 лет: Методические рекомендации. Екатеринбург: УГМУ, 2002. 83 с.

АТОПИЧЕСКИЙ МАРШ

ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

В статье представлено обоснование применения топических кортикостероидов в терапии atopического дерматита (АтД) у детей грудного и раннего возраста. Результаты применения 0,1% метилпреднизолона ацепоната у детей с АтД подтверждают высокую эффективность, безопасность, минимальный риск побочных явлений в этой возрастной группе.

Ключевые слова: atopический дерматит, топические кортикостероиды, биологические эффекты, 0,1% метилпреднизолона ацепонат, Адвантан.

N.M. SHAROVA, MD, Prof., Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow

ATOPIC MARCHE. POSSIBILITIES OF THERAPY OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN OF EARLY AGE

The article provides a justification of use of topical corticosteroids in therapy of atopic dermatitis (AtD) in infants and young children. The results of application of 0.1% of methylprednisolone aceponate in AtD children confirm high effectiveness, safety, minimal risk of adverse effects in this age group.

Keywords: atopic dermatitis, topical corticosteroids, biologic effects, 0.1% of methylprednisolone aceponate, Advantan

Аллергические заболевания у детей занимают одно из первых мест среди неинфекционной патологии. Высокая распространенность, тяжелое течение, снижение социальной адаптации и качества жизни обуславливают важность медицинской и медико-социальной проблемы, т. к. лечение требует финансовых затрат [1].

В согласительных документах последних лет и новом меморандуме ETFAD/EADV АтД определяется как самостоятельное неконтагиозное заболевание с выраженным зудом, рецидивирующим течением, часто при наличии наследственной предрасположенности, протекающее с возрастными клинико-морфологическими особенностями.

В меморандуме указывается, что при АтД обнаружены варианты генетического полиморфизма генов различных медиаторов воспаления, мутации гена филаггрина, которые приводят к нарушению барьерной функции кожи [2].

Манифестация АтД приблизительно у 50% детей наблюдается в младенческом возрасте (от 1 до 3 месяцев), а у 30% детей в возрасте от 1 года до 5 лет. Педиатры должны внимательно относиться к первым симптомам, т.к. АтД выступает значимым фактором риска развития других аллергических заболеваний у детей в более старшем возрасте (в подростковом периоде), прежде всего – это развитие аллергического ринита, бронхиальной астмы, развитие «атопического марша» [3]. Кроме этого, стоит отметить, что дети с АтД больше других подвержены развитию тревожности, депрессии и суицидальных мыслей [4].

Первыми клиническими признаками АтД в грудном возрасте являются желтоватые себорейные чешуйки на волосистой части головы (себорейный дерматит), эритема и отечная эритема на лице, зачастую с выраженным мок-

нутием, высыпания на разгибательной поверхности конечностей воспалительного характера (младенческая форма АтД, иногда обозначаемая как детская экзема). У детей старшего возраста процесс проявления АтД носит более выраженный и распространенный характер с поражением сгибательных поверхностей конечностей, лица, шеи, выраженной сухостью кожи и зудом. Процесс приобретает хронический характер, о чем свидетельствуют следы расчесов и лихенификация (участки инфильтрированной кожи с усилением кожного рисунка). Причем специалисты отмечают: чем раньше манифестирует АтД и имеет тяжелое течение, тем больше вероятность развития хронизации заболевания.

Диагноз АтД устанавливается клинически с учетом наличия известных критериев Hanifin и Rajka – наличие зуда, типичная морфология (эритема, папулы, инфильтрация) и локализация, хроническое рецидивирующее течение, личный или семейный анамнез. Дополнительными критериями являются (не менее трех): начало заболевания в возрасте до 2 лет, вовлечение в процесс кожных складок (в анамнезе), генерализованная сухость кожи, наличие других atopических заболеваний и видимые воспалительные (экзематозные) поражения сгибательных поверхностей суставов и др. [2].

АтД протекает с выраженными признаками воспаления. Поэтому основной целью терапии является подавление этого процесса, а именно направленное уменьшение субъективных и объективных проявлений воспалительной реакции [5].

При выборе тактики лечения необходимо учитывать возраст пациента, стадию течения, степень тяжести АтД и площадь поражения. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по оказанию медицинской помощи детям с АтД (2015) при значении SCORAD до 20 баллов

течение АтД определяют как легкое, от 20 до 40 баллов как средней тяжести, выше 40 баллов – тяжелое.

В соответствии со степенью тяжести АтД, помимо базисной терапии (очищение, эмолиенты, элиминация значимых аллергенов, образовательные программы), используют противовоспалительные средства (наружные или системные), фототерапию, психотерапию, климатотерапию.

Топические кортикостероиды (ТКС) рекомендовано применять практически во всех возрастных группах больных АтД с различной степенью тяжести [6, 7].

ТКС обладают наиболее высокой противовоспалительной активностью. Современные топические препараты имеют несомненные преимущества:

- высокое сродство к рецепторам,
- выраженная местная противовоспалительная активность,
- минимальное системное действие и низкая биодоступность.

Противовоспалительный эффект ТКС достигается благодаря проникновению кортикостероидов через клеточную мембрану и связыванию с цитоплазматическими рецепторами. Транслокация комплекса «гормон-рецептор» в ядро клетки, соединение с участком ДНК реагирует транскрипцию определенного гена, что изменяет синтез важных регуляторных белков. Одним из важнейших является липокортин, который ингибирует активность фосфолипазы A_2 , циклооксигеназы, что приводит к подавлению образования всех продуктов каскада арахидоновой кислоты – простагландинов, лейкотриенов, тромбоцитарного фактора, играющих важную роль в развитии воспаления. ТКС оказывают тормозящее влияние на транскрипцию ряда генов, имеющих значение для развития воспалительного ответа:

- провоспалительных цитокинов IL1-6, 11-13, 16-18, TNF;
- хемокинов, привлекающих клетки в зону воспаления;
- индуцибельной циклооксигеназы, участвующей в образовании простагландинов;
- фосфолипазы A_2 , катализирующей синтез арахидоновой кислоты;
- молекул адгезии;
- рецепторов субстанции Р (NK1-рецепторов);
- деацетилирование гистонов хроматина, приводящего к уплотнению хроматина и ограничению доступа к ДНК факторов транскрипции;
- индукцию апоптоза лимфоцитов [8].

Все перечисленные биологические механизмы в комплексе с сосудосуживающим действием, снижением проницаемости сосудистой стенки приводят к уменьшению отека и экссудации и в итоге к прекращению воспалительной реакции, уменьшают зуд и другие симптомы воспаления. В дальнейшем ТКС угнетают поздние проявления воспалительной реакции, снижая синтез коллагена, мукополисахаридов и миграцию клеток.

Современные ТКС в низких дозах не оказывают влияния на ДНК клеток благодаря преимущественно внегеномному механизму действия, при этом быстро и эффективно подавляют воспалительную реакцию и обладают высоким профилем местной и системной безопасности [8].

Одним из высокоэффективных и безопасных ТКС является 0,1% метилпреднизолона ацепонат (Адвантан). Доказана его противовоспалительная активность, быстрое проникновение в кожу, быстрое начало действия благодаря высокой липофильности и сродству к рецепторам клеток. Метилпреднизолона ацепонат является пролекарством, которое активируется в очаге воспаления, в минимальном количестве попадает в кровь (0,27–2,5%) [7, 9].

Проведенные ранее исследования демонстрируют, что 0,1% метилпреднизолона ацепонат является одним из наиболее высоко терапевтически активных и безопасных в сравнениях с ТКС более ранних генераций.

0,1% метилпреднизолона ацепонат выпускают в четырех лекарственных формах – эмульсия, крем, мазь и жирная мазь. Это существенное преимущество при выборе ТКС для лечения АтД у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Мы проанализировали результаты использования 0,1% метилпреднизолона ацепоната у детей с АтД грудного и раннего возраста в 2016 г. Под нашим наблюдением находилось 26 детей с АД. Среди них были дети в возрасте от 4 до 8 месяцев – 7, от 8 до 12 месяцев – 6, в возрасте от 2 до 3 лет – 7 и старше 3 лет – 6 пациентов.

Для оценки тяжести АтД, помимо SCORAD, мы использовали индекс EASI, который позволяет оценить выраженность симптомов в баллах (эритема, экскориации, инфильтрация) от 1 до 3. Также использовали балльную оценку, оценивая площадь поражения: 0 – кожа чистая; 1 – 10% площади поражения; 2 балла – 10–30%. У всех пациентов, включенных в группу наблюдения, была отмечена средняя степень тяжести АтД (табл.). 0,1% метилпреднизолона ацепонат (Адвантан) назначали наружно, по рекомендованной схеме – один раз в день, в течение 7–14 дней. Наблюдали пациентов еженедельно на протяжении 4 недель. Назначали препарат в форме эмульсии или крема.

РЕЗУЛЬТАТЫ

До начала лечения в группе в возрасте от 4 до 8 месяцев очаги поражения характеризовались островоспалительными проявлениями – отечная эритема на коже лица, мокнутие, корочки, эрозии, эритематозные пятна на разгибательных поверхностях верхних и нижних конечностях, у 3 больных АтД некоторые очаги были инфильтрированы.

Второй визит был назначен через неделю. У всех пациентов отмечен положительный результат. На коже лица отсутствовали явления экссудации, корочки, эрозии. У трех пациентов сохранялась небольшая эритема на месте островоспалительных явлений. Со слов родителей, состояние кожи улучшилось через 2 дня применения 0,1% метилпреднизолона ацепоната, но согласно плану терапии родители продолжали использование ТКС. У 3 пациентов также значительно улучшилось состояние кожи конечностей, инфильтрация значительно уменьшилась, сохранялась легкая эритема. На фоне терапии общее состояние детей также улучшилось, увеличилась продолжительность сна.

Третий визит – через 2 недели после начала лечения. У всех пациентов отмечена положительная динамика и исчезновение симптомов воспаления.

Четвертый визит – через 4 недели. У 4 пациентов появилась эритема на коже лица, островоспалительных проявлений не было. Повторное назначение эмульсии на 7 дней на очаги воспаления привело к ремиссии. У больных этой возрастной группы кожа полностью очистилась.

Во второй возрастной группе режим применения эмульсии 0,1% метилпреднизолона ацепоната (Адвантан) был таким же, как и в первой группе, – 1 раз в сутки, 7–14 дней. У пациентов, кроме поражения кожи лица, очаги воспаления наблюдались на коже туловища и конечностей, инфильтрация более выражена, чем у детей раннего возраста, следы расчесов, эрозии и корочки.

Через неделю после начала у всех пациентов уменьшилась эритема и инфильтрация, эпителизовались эрозии.

Третий визит продемонстрировал полный регресс высыпаний. Лишь у 2 пациентов сохранялась незначительная эритема.

Четвертый визит показал, что у 4 пациентов вновь появилась эритема на коже туловища (s 1 балл), незначительная по интенсивности и малой площади. Рецидив был связан не с отсутствием эффекта от применения ТКС, а с другими внешними факторами (нарушение питания, введение новых продуктов и пр.). Повторное назначение крема 0,1% метилпреднизолона ацепоната (Адвантан) на 5–7 дней привело к быстрому исчезновению воспалительных проявлений.

В двух возрастных группах (от 2 до 3 лет и от 3 лет и старше) применяли крем 0,1% метилпреднизолона ацепоната 1 раз в день в течение 10–14 дней. До начала лечения у детей с АтД, наряду с эритемой, наблюдалась умеренно выраженная инфильтрация высыпаний, следы расчесов, геморрагические корочки, сухость кожных покровов. Площадь поражения – 2 балла.

Второй визит показал, что ежедневное наружное применение 0,1% метилпреднизолона ацепоната (Адвантан) также значительно улучшило состояние кожи в очагах воспаления. Родители отметили исчезновение зуда и уменьшение воспаления в очагах уже на 3–4-й день лечения.

Третий визит – у всех детей уменьшилась инфильтрация, сохранялась легкая эритема, зуда не было.

Четвертый визит – кожа у всех детей чистая, жалоб нет (рис.).

В процессе лечения не было отмечено побочных эффектов, родители отмечали, что применение препарата 0,1% метилпреднизолона ацепоната (Адвантан) в виде эмульсии или крема не вызывало трудностей в использовании, а быстрый регресс высыпаний и воспалительных явлений убедительно подтверждал правильность выбора лекарственного средства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

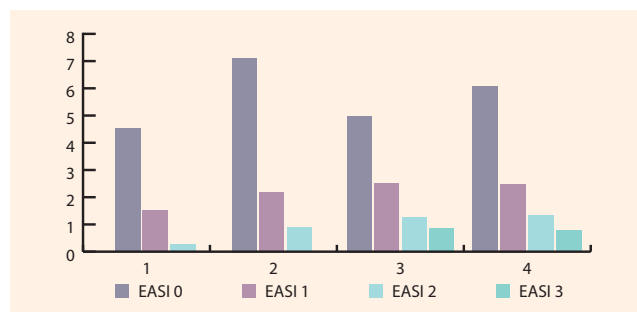
Анализ полученных данных свидетельствует о высокой эффективности 0,1% метилпреднизолона ацепоната (Адвантан) при лечении АтД у детей грудного и раннего возраста. Применение препарата приводит к быстрому

регрессу высыпаний и прекращению зуда уже в первые дни применения ТКС. Эмульсия 0,1% метилпреднизолона ацепоната сопоставима по эффекту с кремом и очень удобна в применении у детей грудного возраста и при островоспалительных явлениях с мокнутием. Крем и эмульсия действуют поверхностно, минимально всасываясь в кровь, и быстро впитываются. Препарат можно применять на любых участках кожного покрова, в том числе на лице, действие препарата локально. 0,1% метилпреднизолона ацепонат (Адвантан) обладает высокой степенью безопасности, отсутствие формирования побочных эффектов подтверждено в наблюдении.

Таблица. Клинические симптомы у детей с atopическим дерматитом (исходные данные)

Возраст	5,6 ± 1,3 (мес)	9,1 ± 1,6 (мес)	2,2 ± 0,5 (лет)	3,8 ± 2,3 (лет)
SCORAD	<20	<25	<32	<29
EASI	4,7 ± 2,1	7,1 ± 2,1	5,1 ± 0,5	6,8 ± 2,4

Рисунок. Эффективность 0,1% метилпреднизолона ацепоната у детей с atopическим дерматитом в разных возрастных группах



ЛИТЕРАТУРА

1. Лусс Л.В. Коррекция иммунных нарушений при atopическом дерматите. *Consilium medicum, Педиатрия*, 2011, 1: 16–20.
2. Wollenberg A et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopie dermatitis in adult and paediatric patients. *JEADV*, 2016, 30: 729–747.
3. Детская аллергология. Руководство для врачей. Под ред. акад. РАМН А.А. Баранова, чл.-корр. РАМН И.И. Балаболкина. М., 2006.
4. Schmitt J, Romanos M, Pfenning A, Leopold K, Meurer M. Psychiatric comorbidity in adult eczema. *Br J Dermatol*, 2009, 161: 878–83.
5. Батыршина С.В. Глюкокортикостероиды для местного применения в современной стратегии терапии дерматозов в педиатрической практике. *Практическая медицина*, 2014, 9(85): 94–102.
6. Ларькова И.А., Ксензова Л.Д. Тактика наружной противовоспалительной терапии atopического дерматита у детей и подростков. *Consilium medicum. Дерматология*, 2014, 4: 4–7.
7. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Кеникфест Ю.В. и др. Различные лекарственные формы метилпреднизолона ацепоната в терапии больных аллергическими заболеваниями кожи. *Вестник дерматологии и венерологии*, 2013, 5: 138–150.
8. Емельянов А.В., Монахов К.Н. Молекулярные механизмы действия топических глюкокортикостероидов: значение внегеномного эффекта. *Украинский журнал дерматологии, венерологии и косметологии*, 2003, 2: 38–40.
9. Лукьянов А.М., Музыченко А.П., Эль-Голам М. Опыт сочетанного применения метилпреднизолона ацепоната и декспантенола в терапии atopического дерматита у детей. *Медицинские новости*, 2015, 2: 46–50.

ВЕГЕТАТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

И ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

В основе развития большинства кардиологических заболеваний, являющихся лидирующей причиной инвалидности и смертности во всем мире, лежит дисфункция вегетативной нервной системы. Вегетативная дисрегуляция является основным патогенетическим звеном синдромов ортостатической дисрегуляции, нейромедиаторных синкопальных состояний. Гиперактивность симпатoadrenalного отдела вегетативной нервной системы способствует формированию сахарного диабета второго типа, метаболического синдрома и obstructive breathing disorders во время сна, которые тесно ассоциированы с развитием сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: заболевания сердечно-сосудистой системы, вегетативная нервная система, синкопальные состояния, исследования CARDIA, вегетативные расстройства, дефицит витаминов и микроэлементов, витаминно-минеральный комплекс.

T.M. TVOROGOVA, PhD in medicine, I.N. ZAKHAROVA, MD, Prof., I.I. PSENICHNIKOVA

Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

AUTONOMIC DYSFUNCTION AND CARDIOVASCULAR DISEASES IN CHILDREN

Most cardiac diseases, which are the leading cause of death and disability worldwide, come from the dysfunction of the autonomic nervous system. Autonomic dysregulation is the main pathogenic cause of the orthostatic dysregulation syndromes and neurotransmitter syncopal conditions. Overactivity of the sympathoadrenal department of the autonomic nervous system contributes to the development of type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and obstructive breathing disorders during sleep, which are closely associated with the development of cardiovascular diseases.

Keywords: cardiovascular diseases, autonomic nervous system, syncopal conditions, CARDIA studies, autonomic disturbances, vitamin and mineral deficiency, vitamin- mineral complex.

Заболевания сердца и сосудов являются ведущей причиной инвалидности и смертности во всем мире. Детальное понимание факторов риска их развития дает возможность своевременно проводить эффективные профилактические мероприятия и позволяет приблизиться к решению этой важной проблемы здравоохранения.

Многоуровневые взаимоотношения между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы адекватно контролируют деятельность сердечно-сосудистой системы. Нарушение указанных взаимоотношений приводит к их дисбалансу, который является одним из патогенетических механизмов развития и прогрессирования большинства сердечно-сосудистых заболеваний [1]. В большинстве случаев вегетативные расстройства являются обратимой доклинической стадией заболеваний сердечно-сосудистой системы. Известно, что истоки большинства заболеваний сердца и сосудов берут свое начало в детском возрасте [2].

Вегетативная нервная система (ВНС) обеспечивает гемодинамические реакции на ортостаз, направленные на поддержание необходимого сердечного дебита (увеличение ЧСС и повышение сосудистого тонуса) и сохранение адекватного артериального давления (АД). На фоне нарушения вегетативных механизмов ортостатической регуляции возможно развитие ортостатической непереносимости, проявляющейся ортостатической гипотензией и симптомами церебральной гипоперфузии (головокружение, затуманивание зрения, общая слабость и т. д.).

Ортостатическая гипотензия характеризуется снижением систолического АД по меньшей мере на 20 мм рт. ст. или диастолического АД более чем на 10 мм рт. ст. через 3 мин нахождения в вертикальном положении [3].

В настоящее время установлено, что даже субклиническая артериальная гипотензия тесно взаимосвязана с когнитивными нарушениями, расстройствами мотивационной сферы, гиперактивностью с дефицитом внимания, риском развития сахарного диабета и болезни Паркинсона. Неадекватная регуляция АД в ответ на ортостаз ассоциируется с увеличением частоты депрессивных, тревожных и поведенческих расстройств [4].

Другим проявлением нарушения ортостатической регуляции является постуральная ортостатическая тахикардия (ПОТ). При этом у взрослых наблюдается увеличение ЧСС на 30 и более ударов в минуту или более 120 ударов в минуту в течение первых 10 мин нахождения в вертикальном положении [5–8]. Для детей и подростков разработаны другие критерии – в частности, увеличение ЧСС не менее чем на 40 ударов в минуту [8, 9]. Помимо резкого увеличения ЧСС у больных с синдромом постуральной ортостатической тахикардии могут наблюдаться падение АД, гиповолемия, повышение уровня норэпинефрина плазмы [7].

Для большинства пациентов с ортостатической тахикардией характерны жалобы на снижение концентрации внимания, головные боли, усталость, сердцебиения, плохую переносимость физических нагрузок, тошноту, тремор, похолодание и/или боли в конечностях, одышку и боли в грудной клетке [5–8]. Как проявление дисциркуляторных нарушений у больных при переходе в вертикальное поло-

жение на коже ног может появляться красновато-фиолетовый сетчатый рисунок.

Симптомы могут быть выражены незначительно, но в некоторых случаях они настолько серьезны, что ограничивают физическую активность и нарушают когнитивные функции. Исследователи обнаружили, что качество жизни у больных с ПОТ сравнимо с таковым у пациентов, находящихся на диализе при хронической почечной недостаточности [10].

В основе патогенеза описанных симптомов ортостатических нарушений лежат механизмы вегетативной дисрегуляции, выражающиеся ослаблением парасимпатического ответа на активацию барорецепторов, нестабильностью вазомоторного тонуса, снижением чувствительности синоатриального узла к симпатическим стимулам [11, 12]. Ортостатические нарушения и распространенный в развитых странах синдром хронической усталости очень близки по патогенетическим механизмам. Последний характеризуется изнуряющей слабостью, не проходящей в течение 6 и более месяцев и не объясняющейся очевидными причинами [13]. Синдром ассоциируется с четырьмя или более вновь появившимися симптомами, такими как нарушения памяти или концентрации внимания, боли в горле, чувствительность лимфатических узлов, миалгии, артралгии, головные боли.

Вегетативная нервная система (ВНС) обеспечивает гемодинамические реакции на ортостаз, направленные на поддержание необходимого сердечного дебита (увеличение ЧСС и повышение сосудистого тонуса) и сохранение адекватного артериального давления (АД)

Серьезным проявлением вегетативной дисфункции являются нейромедиаторные (рефлекторные) синкопе, которые занимают основное место в структуре синкопальных состояний у детей [14, 15]. В основе патогенеза рефлекторных синкопе лежат транзиторные расстройства кровообращения, вызванные нарушением вегетативной регуляции и приводящие к острой артериальной гипотонии за счет ослабления сосудистого тонуса или вследствие урежения сердечного ритма. Пусковые факторы рефлекторных синкопальных состояний разнообразны. Это может быть эмоциональный стресс или ортостатическая нагрузка (вазовагальные обмороки), резкое прекращение физической нагрузки, обильный прием пищи, кашель, чихание (ситуационные синкопе), механическое раздражение области каротидного синуса (синокаротидные синкопе) [14].

Вегетативная нервная система модулирует электрофизиологическую функцию сердца, принимая участие в генезе нарушений ритма и проводимости. На фоне вегетативного дисбаланса с преобладанием парасимпатического тонуса может наблюдаться дисфункция синусового узла и атриовентрикулярного соединения, которая в детском возрасте является одним из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма [16]. Гиперваготония

усугубляет брадикардию при синдроме слабости синусового узла, осложняет течение блокад органического генеза. Исследование естественного течения вегетативной дисфункции синусового узла и атриовентрикулярного соединения (бинодальной дисфункции) у детей от 3 до 17 лет показало, что в течение 33 мес. у 31,94% (23/72 детей) наблюдалась отрицательная динамика заболевания с последующей трансформацией в органическую патологию (бинодальную болезнь); у 5,6% (4/72) детей потребовалась постоянная электрокардиостимуляция [17].

Проаритмогенные вегетативные влияния сложны и различны в зависимости от характера аритмии. Так, триггером для запуска фибрилляции предсердий является одновременная активация симпатического и парасимпатического отделов ВНС. Симпатическая стимуляция вызывает изменения реполяризации, может запустить жизнеугрожающие аритмии у больных с наследственными аритмогенными синдромами. Исключением являются синдромы Бругада и J-волны, в случае которых активация симпатического отдела ВНС предупреждает развитие аритмических событий [18]. У больных с синдромом удлинённого интервала QT (СУИQT) первого и второго типов адренергическая стимуляция приводит к увеличению продолжительности QT [19]. При третьем типе СУИQT к аналогичным результатам приводит повышение парасимпатического тонуса [20].

К настоящему времени получены убедительные данные о наличии тесной взаимосвязи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическими расстройствами [21, 22], а также нарушениями дыхания во время сна [23, 24].

В рамках популяционного исследования CARDIA, проведенного Национальным институтом болезней сердца, легких и крови и Национальным институтом здоровья США, установлено, что у людей в возрасте от 18 до 30 лет гиперсимпатикотония ассоциируется с нарушением метаболизма глюкозы и обнаруживается за несколько лет до манифестации первых клинических признаков сахарного диабета (СД) 2-го типа [25]. Проспективное исследование, в котором на протяжении 5 лет наблюдали 433 взрослых людей с исходно нормальными весом и параметрами АД, подтвердило, что повышенная активность симпатического отдела ВНС способствует развитию метаболических расстройств [26, 27]. Избыточный симпатический тонус предшествует манифестации инсулинорезистентности, развивающейся в рамках метаболического синдрома, и коррелирует со степенью выраженности таких компонентов метаболического синдрома, как ожирение и артериальная гипертензия [28, 30].

У детей с отягощенным семейным анамнезом по сосудистым заболеваниям зарегистрировано увеличение сосудистой реактивности при вегетативной дисфункции по симпатикотоническому типу за несколько лет до развития артериальной гипертензии. Сказанное позволило сделать вывод о том, что гиперактивность симпатического отдела ВНС является одним из факторов риска развития артериальной гипертензии [31, 32].

На фоне вегетативных нарушений могут наблюдаться расстройства глубины и длительности сна [33]. Существует точка зрения о том, что ухудшение качества сна повышает риск развития СД 2-го типа [34].

У лиц с нарушением вегетативной регуляции по симпатикотоническому типу обнаруживают увеличенный уровень воспалительных маркеров (С-реактивного протеина, интерлейкина-6) [35], в то время как повышение парасимпатического тонуса приводит к достоверному снижению их синтеза [36].

Апноэ во время сна признано одним из значимых факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии, в т. ч. и в детском возрасте. Неблагоприятное влияние ночных расстройств дыхания на состояние сердца и сосудов реализуется посредством нарушений со стороны ВНС. При этом дисфункция механизмов вегетативной регуляции мышечного тонуса глоточной стенки и мягкого неба, наблюдающаяся в разные фазы ночного сна, играет существенную роль в патогенезе синдрома обструктивного апноэ сна [37]. Для взрослых и детей, страдающих апноэ и гипопноэ сна, характерен повышенный уровень активности симпатического отдела ВНС [38–40].

Исследование вариабельности сердечного ритма у детей с обструктивным апноэ сна выявило сильную положительную корреляционную связь между выраженностью симпатических влияний на ритм сердца и суммарной продолжительностью эпизодов нестабильного дыхания во сне [41].

Для большинства пациентов с ортостатической тахикардией характерны жалобы на снижение концентрации внимания, головные боли, усталость, сердцебиения, плохую переносимость физических нагрузок, тошноту, тремор, похолодание и/или боли в конечностях, одышку и боли в грудной клетке

Терапия пациентов с дисфункцией ВНС индивидуальна и осуществляется с учетом вегетативного статуса, жалоб и характера нарушений со стороны сердечно-сосудистой и других систем организма. Лечение любой из форм вегетативной дисфункции необходимо начинать с нормализации режима дня, при этом обеспечить чередование умственной и физической нагрузок, продолжительность ночного сна, соответствующую возрастным нормативам.

Детям с синдромами ортостатической дисрегуляции и рефлекторными синкопальными состояниями рекомендован сон с возвышенным положением головного конца кровати (оптимальный угол 15°). Для профилактики транзиторной гипогликемии им необходимо частое дробное питание. Поскольку значимым звеном патогенеза данных состояний является гиповолемия, следует увеличить объем выпиваемой жидкости. В некоторых случаях показаны увеличение потребления поваренной соли, ношение специальных компрессионных чулок, бандажа.

Физическая активность не должна быть ограничена. При наличии выраженной симптоматики выполнение физических упражнений осуществляется в положениях полулежачи и лежа при помощи горизонтальных гребных и велотренажеров.

Рекомендации, основанные на высоком уровне доказательности, включают применение так называемых тилт-тренингов, которые представляют собой активное или пассивное пребывание в вертикальном положении с постепенным увеличением продолжительности от 5 до 40 мин в течение 1 мес. [42].

Детей, страдающих рефлекторными синкопе, необходимо обучать распознаванию предвестников обморока и приемам, препятствующим развитию гипотензивных реакций. Последние включают присаживание на корточки, скрещивание ног с одновременным напряжением ягодич, попеременное сжатие резинового кистевого эспандера. Рекомендуется избегать либо смягчать типичные ситуации, провоцирующие обморок (длительное пребывание в непроветренных помещениях, продолжительный ортостаз, резкое прекращение физической нагрузки, запрокидывание головы и т. д.). Поскольку нельзя исключить вероятность появления новых пусковых факторов, больной должен быть информирован об иных возможных триггерах.

Медикаментозная терапия в комплексе с рекомендациями немедикаментозной коррекции назначается пациентам с тяжелыми выраженными проявлениями вегетативной дисфункции либо при неэффективности последних.

Патогенетически обоснованная медикаментозная терапия включает назначение растительных средств тонизирующей либо седативной направленности, энерготропных, антиоксидантных, вегетотропных препаратов, нейрометаболических и вазоактивных средств. При назначении медикаментозной терапии необходимо придерживаться следующих принципов:

- При применении лекарственных препаратов химического происхождения предпочтительна монотерапия. При отсутствии положительной динамики показана смена препарата.
- Комбинированная терапия (двумя и более препаратами) назначается при неэффективности монотерапии или при тяжелых проявлениях вегетативной дисфункции.
- При достижении эффекта медикаментозная терапия может быть отменена, при этом применение немедикаментозных вариантов лечения должно быть продолжено.

С учетом того, что среди возможных причин вегетативных расстройств, протекающих с вышеописанной симптоматикой, указывается дефицит витаминов и микроэлементов [43], в терапию должны быть включены поливитаминно-минеральные комплексы.

Витамины группы В обладают доказанной эффективностью в лечении вегетативных расстройств. Тиамин (В₁) улучшает проведение импульса по нервным волокнам, оказывает влияние на процессы нейрорегенерации, а также участвует в энергообеспечении нервных клеток.

Рибофлавин (B_2) в составе ферментов-флавопротеинов, дегидрогеназ и оксидаз принимает участие в окислительно-восстановительных процессах, способствует восприимчивости цвета зрительным анализатором, в т. ч. адаптации к темноте.

Ниацин (B_3 , PP) оказывает антигипоксическое, антиоксидантное и антиагрегантное действие, участвует в реакциях энергетического метаболизма.

Пантотеновая кислота (B_5) играет важную роль в белковом, липидном, углеводном обмене, метаболизме холестерина, синтезе ряда гормонов, гемоглобина, способствует процессу абсорбции аминокислот и углеводов в кишечнике.

Биотин (B_7) обеспечивает синтез энергетических субстратов, питающих нервную ткань, особенно значим для сохранения и поддержания функций и внешнего вида кожи, волос и слизистых.

Пиридоксин (B_6) является предшественником нейротрансмиттеров – глутамата и ГАМК, непосредственно реализует биологические эффекты допамина, поддерживает синтез транспортных белков. Пиридоксин и его кофакторы предотвращают цитотоксичность, вызванную оксидативным стрессом и перекисным окислением липидов [44].

Кобаламин (B_{12}) принимает участие в миелинизации нервных волокон, защищает нейроны от дегенерации, способствует росту и делению быстропролиферирующих тканей (костный мозг, эпителий кишечника).

Кальция пангамат (B_{15}) – активный донатор метильных групп, без которых невозможен синтез холина, адреналина, метионина, стероидных гормонов. Обладает выраженными липотропными свойствами, стимулирующими мобилизацию жира из печени и его окисление, также способствует увеличению содержания креатинфосфата и улучшению сократительной функции поперечно-полосатой мускулатуры и миокарда.

Фолиевая кислота (B_9) контролирует нейронную пролиферацию, замедляет апоптоз, участвует в биосинтезе ДНК и играет важную роль в синтезе отдельных аминокислот.

В отношении витаминов группы В существует понятие «функционально связанные витамины». Известно, что недостаточность одного из витаминов группы В приводит к снижению активности другого витамина этой группы. Так, дефицит B_2 снижает активность витаминов B_6 , PP; дефицит фолиевой кислоты ослабляет эффекты B_{12} и т. д. В большинстве случаев витамины группы В взаимно усиливают оказываемые ими биологические и физиологические эффекты, поэтому их совместный прием приводит к позитивному действию, которого невозможно достичь, применяя необходимый витамин в отдельности от других.

Ретинол (А), обладая выраженным мембраностабилизирующим действием, защищает мембраны клеток мозга, в т. ч. уязвимые нейроны вегетативных центров от воздействия свободных радикалов.

Токоферол (Е) относится к мощным естественным антиоксидантам, т. к. связывает свободные радикалы, предотвращая повреждения клеток, в т. ч. нейронов мозга.

Играет важную роль в функционировании нервной ткани, модулирует морфофункциональное состояние нейроэндокринных центров гипоталамуса, может модулировать чувствительность клеток в условиях нейровегетативной дисфункции. Периодическое применение токоферола способствует уменьшению влияния ЦНС и ВНС на сердечный ритм при стрессовых ситуациях [45].

Кальциферолы (D) обладают антигипертензивным и антиагрегантным эффектами, улучшают когнитивные функции, снижают риск метаболических расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний [46].

Магний регулирует возбудимость клетки, обладает мембраностабилизирующим действием, подавляет выделение катехоламинов и участвует в процессе их деградации, способен частично блокировать адренорецепторы. В качестве кофактора магний принимает участие во многих ферментативных процессах, в частности в гликолизе, синтезе и распаде нуклеиновых кислот, синтезе белков, жирных кислот и липидов. Находясь в комплексах с АТФ, ионы магния обеспечивают высвобождение энергии через активность магнийзависимых ферментов. Это особенно важно для таких энергоемких органов, как сердце, головной мозг, почки.

От кальция зависят энергетический потенциал клеток, проницаемость биологических мембран, клеточная трансдукция, а также активность многих ферментов. Ионы кальция обеспечивают процессы возбуждения и сокращения мышц, регулируют секрецию ряда гормонов, проницаемость сосудов, участвуют в поддержании кислотно-щелочного равновесия, в формировании когнитивных функций.

Современный фармацевтический рынок характеризуется неуклонным ростом ассортимента витаминно-минеральных комплексов (ВМК). Это существенно увеличивает возможность выбора ВМК и их различных лекарственных форм. Необходимо отдавать предпочтение препаратам, сбалансированным по составу и адаптированным к возрасту детей с учетом рекомендованных норм потребления и в соответствии с государственным нормативным документом. Следует отметить, что в лечебных целях, а также для восстановления витаминного статуса организма витаминные комплексы и ВМК следует назначать в повышенных дозах (100–200% от рекомендуемой нормы потребления) продолжительностью 3–4 нед. После достижения оптимального уровня микронутриентов для поддержания адекватной обеспеченности организма витаминами, минералами и микроэлементами необходим переход на длительный прием ВМК в более низких дозах (30–50% от рекомендуемой нормы потребления).

В практической работе хорошо зарекомендовала себя линия витаминных и витаминно-минеральных комплексов Пиковит. Безопасность и эффективность препаратов доказана в ходе клинических наблюдений, они рекомендованы к применению ведущими специалистами Союза педиатров России.

Все препараты Пиковит выпускаются в приемлемой для детей лекарственной форме, что обеспечивает

удобство применения и высокий уровень комплаентности. В состав линии Пиковит включены эффективно усваиваемые формы витаминных комплексов и ВМК.

Линия представлена в виде трех лекарственных форм:

- сироп для приема внутрь;
- таблетки жевательные;
- таблетки, покрытые оболочкой.

Особого внимания заслуживают жевательные таблетки, которые содержат 11 витаминов и 8 макро- и микро-

элементов. Жевательные таблетки не содержат красителей и консервантов, искусственных подсластителей и ароматизаторов, могут назначаться с 3-летнего возраста.

С учетом значимости дефицита микронутриентов в формировании нейровегетативных нарушений длительный, практически постоянный прием ВМК должен быть неотъемлемым компонентом терапии вегетативной дисфункции у детей, протекающей с кардиоваскулярными изменениями.



ЛИТЕРАТУРА

- Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *International journal of cardiology*, 2010, 141(2): 122-131.
- Школьников М.А. Детская кардиология в России на рубеже столетий. *Вестник аритмологии*, 2000, 18: 15-19.
- Gilman S et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Journal of the neurological sciences*, 1999, 163(1): 94-98.
- Perlmutter LC et al. A review of the etiology, associated comorbidities, and treatment of orthostatic hypotension. *American journal of therapeutics*, 2013, 20(3): 279-291.
- Grubb BP. Postural tachycardia syndrome. *Circulation*, 2008, 117(21): 2814-2817.
- National Institute of Health, Neurological Institute of Neurological Disorders and Stroke, Postural Tachycardia Syndrome Information Page.
- Raj SR. The postural tachycardia syndrome (POTS): pathophysiology, diagnosis & management. *Indian pacing and electrophysiology journal*, 2006, 6(2): 84.
- Freeman R et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clinical Autonomic Research*, 2011, 21(2): 69-72.
- Singer W et al. Postural tachycardia in children and adolescents: what is abnormal? *The Journal of pediatrics*, 2012, 160(2): 222-226.
- Bagai K et al. Estimation of sleep disturbances using wrist actigraphy in patients with postural tachycardia syndrome. *Autonomic Neuroscience*, 2013, 177(2): 260-265.
- Pagani M, Lucini D. Chronic fatigue syndrome: a hypothesis focusing on the autonomic nervous system. *Clinical science*, 1999, 96(1): 117-125.
- Stewart JM. Autonomic nervous system dysfunction in adolescents with postural orthostatic tachycardia syndrome and chronic fatigue syndrome is characterized by attenuated vagal baroreflex and potentiated sympathetic vasomotion. *Pediatric Research*, 2000, 48(2): 218-226.
- Wessely S. Chronic fatigue: symptom and syndrome. *Annals of Internal Medicine*, 2001, 134(9_Part_2): 838-843.
- Moya A et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *European heart journal*, 2009, 30(21): 2631-2671.
- Kanjwal K, Calkins H. Syncope in children and adolescents. *Cardiology clinics*, 2015, 33(3): 397-409.
- Чирейкин Л.В. и др. Чреспищеводная электрокардиография и электрокардиостимуляция. СПб.: Инкарт, 1999.
- Васичкина Е.С. и др. Вегетативная бинодальная дисфункция у детей.
- Особенности естественного течения. *Казанский медицинский журнал*, 2015, 96(4): 609-615.
- Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circulation research*, 2014, 114(6): 1004-1021.
- Noda T et al. Gene-specific response of dynamic ventricular repolarization to sympathetic stimulation in LQT1, LQT2 and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *European Heart Journal*, 2002, 23(12): 975-983.
- Antzelevitch C. Sympathetic modulation of the long QT syndrome. *European heart journal*, 2002, 23(16): 1246-1252.
- DECODE Study Group et al. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. *Diabetologia*, 2004, 47(12): 2118-2128.
- Coleman RL et al. Framingham, SCORE, and DECODE risk equations do not provide reliable cardiovascular risk estimates in type 2 diabetes. *Diabetes care*, 2007, 30(5): 1292-1293.
- Benjamin JA, Lewis KE. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Postgraduate Medical Journal*, 2008, 84(487): 15-22.
- Hansel B, Cohen-Aubart F, Dourmap C, Giral P, Bruckert E, Girerd X. Prevalence of sleep apnea in men with metabolic syndrome and controlled hypertension. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.*, 2007, 100(8): 637-641.
- Carnethon MR, Jacobs DR Jr, Sidney S, Liu K. Influence of autonomic nervous system dysfunction on the development of type 2 diabetes: the CARDIA study. *Diabetes Care*, 2003, 26: 3035-3041.
- Masuo K et al. Serum uric acid and plasma nor-epinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension*, 2003, 42(4): 474-480.
- Paolisso G et al. Plasma leptin concentrations and cardiac autonomic nervous system in healthy subjects with different body weights. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000, 85(5): 1810-1814.
- Chang CJ, Yang YC, Lu FH, Lin TS, Chen JJ, Yeh TL et al. Altered cardiac autonomic function may precede insulin resistance in metabolic syndrome. *Am J Med*, 2010, 123: 432-438.
- Ziegler D et al. Selective contribution of diabetes and other cardiovascular risk factors to cardiac autonomic dysfunction in the general population. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, 2006, 114(04): 153-159.
- Licht CMM et al. Increased sympathetic and decreased parasympathetic activity rather than changes in hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity is associated with metabolic abnormalities. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010, 95(5): 2458-2466.
- kumar Endukuru C, Maruthy KN, Singh SB. An evidence based study of autonomic dysfunction in children with a family history of hypertension. 2015.
- Maver J, Štruel M, Accetto R. Autonomic nervous system and microvascular alterations in normotensives with a family history of hypertension. *Blood pressure*, 2004, 13(2): 95-100.
- El-Sheikh M, Erath SA, Bagley EJ. Parasympathetic nervous system activity and children's sleep. *Journal of sleep research*, 2013, 22(3): 282-288.
- Tuomilehto H et al. Sleep duration is associated with an increased risk for the prevalence of type 2 diabetes in middle-aged women - The FIN-D2D survey. *Sleep medicine*, 2008, 9(3): 221-227.
- Lampert R et al. Decreased heart rate variability is associated with higher levels of inflammation in middle-aged men. *American heart journal*, 2008, 156(4): 759.
- Borovikova LV et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*, 2000, 405(6785): 458-462.
- Reynolds EB, Seda G, Ware JC, Vinik AI, Risk MR, Fishback NF. Autonomic function in sleep apnea patients: increased heart rate variability except during REM sleep in obese patients. *Sleep Breath*, 2007, 11: 53-60.
- Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta physiologica Scandinavica*, 2003, 177(3): 385-390.
- Aytemir K et al. Increased myocardial vulnerability and autonomic nervous system imbalance in obstructive sleep apnea syndrome. *Respiratory medicine*, 2007, 101(6): 1277-1282.
- Marin JM et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *The Lancet*, 2005, 365(9464): 1046-1053.
- Walter LM et al. Autonomic dysfunction in children with sleep disordered breathing. *Sleep and Breathing*, 2013, 17(2): 605-613.
- Mills PB et al. Nonpharmacologic management of orthostatic hypotension: a systematic review. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 2015, 96(2): 366-375.
- Antiel RM et al. Iron insufficiency and hypovitaminosis D in adolescents with chronic fatigue and orthostatic intolerance. *Southern medical journal*, 2011, 104(8): 609-611.
- Mehta R, Shangari N, O'Brien PJ. Preventing cell death induced by carbonyl stress, oxidative stress or mitochondrial toxins with vitamin B anti-AGE agents. *Molecular nutrition & food research*, 2008, 52(3): 379-385.
- Курьянова Е.В. Особенности экстракардиальной регуляции сердца белых крыс в условиях формирования дефицита симпатических нервных влияний, введения а-токоферола, физической тренировки и их сочетания: дис. Астрахань: [Астрах. гос. ун-т], 2003.
- Спиричев В.Б., Громова О.А. Витамин D и его синергисты. *Земский врач*, 2012, 2.

ПЕДИАТРАМ СЛЕДУЕТ ИЗБЕГАТЬ СЛОЖНЫХ ТЕРМИНОВ ПРИ РАЗГОВОРЕ С РОДИТЕЛЯМИ

Медицинские определения одного и того же заболевания воспринимаются как более опасные, чем описание того же состояния более привычными словами.

Исследователи из Университета Миссури оценили, насколько сильно может отличаться восприятие терминологии у пациентов и родителей. Описание одного и того же состояния словом «конъюнктивит» (pink eye) или словами «инфекция глаза» (eye infection) вызывает разную реакцию – о «конъюнктивите» чаще остается впечатление более заразного заболевания, требующего антибактериальной терапии. Результаты работы были опубликованы в журнале *Clinical Pediatrics*.

Многие из родителей убеждены, что конъюнктивит представляет собой тяжелое заболевание, требующее применения антибактериальных препаратов. На самом деле, в зависимости от причин (бактериальная или вирусная инфекция или аллергическая реакция) лечение может заметно различаться. При описании заболевания с использованием терминов, которые в понимании родителей связаны с необходимостью интенсивного лечения, они, соответствен-

но, ожидают назначения агрессивной терапии.

В исследовании приняли участие 159 родителей, которым предлагали прочесть описание клинического случая – развития покраснения глаз у двухлетнего ребенка с симптомами простуды. Картина заболевания была характерна для вирусного конъюнктивита: водянистое отделяемое, покраснение ограничено областью глазного яблока и небольшой частью века. В подобном случае использование антибактериальных препаратов излишне. Родители читали описание с использованием либо термина «конъюнктивит», либо «инфекция глаза».

Было обнаружено, что при указании на «конъюнктивит» участники исследования считали, что использование антибактериальных препаратов необходимо, даже если им объясняли, что это неверно. При использовании термина «инфекция глаза» они в большей степени прислушивались к рекомендациям. Кроме того, «конъюнктивит» воспринимался как более заразное заболевание.

Авторы рекомендуют учитывать возможные последствия использования профессиональной терминологии при общении с пациентами.



www.remEDIUM-journal.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

The screenshot shows the official website of the journal 'Remedium'. The header includes the journal's logo and name, along with navigation links for 'о нас', 'архив', 'подписка', and 'редакция'. The main content area features a 'новости' (news) section with a list of recent articles and an 'архив номеров' (archive) section with a grid of years from 2002 to 2017. A sidebar on the left contains a 'реклама' (advertisement) section.

- УДОБНЫЙ АРХИВ НОМЕРОВ ЗА ВСЕ ГОДЫ ВЫПУСКА ЖУРНАЛА (с 2002 ГОДА)
- АКТУАЛЬНЫЕ НОВОСТИ ФАРМРЫНКА
- ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ СВЕЖЕГО НОМЕРА (ДОСТУП ИЗ ЛИЧНОГО КАБИНЕТА)

Заполнив форму заказа на подписку на сайте, вы получите скидку **10%** на любой подписной комплект

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

Л.Я. КЛИМОВ¹, к.м.н., И.Н. ЗАХАРОВА², д.м.н., профессор, В.А. КУРЬЯНИНОВА¹, к.м.н., И.Л. НИКИТИНА³, д.м.н., профессор, Т.Л. КАРОНОВА³, д.м.н., С.И. МАЛЯВСКАЯ⁴, д.м.н., С.В. ДОЛБНЯ¹, к.м.н., А.Н. КАСЬЯНОВА^{1,2}, А.В. ИВАНОВА¹, Р.А. АТАНЕСЯН¹, к.м.н., И.В. ТЕМИРХАНОВА¹

¹Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

³Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴Северный государственный медицинский университет Минздрава России, Архангельск

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВИТАМИНА D И ОЖИРЕНИЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: НАСКОЛЬКО ВЗАИМОСВЯЗАНЫ ДВЕ ГЛОБАЛЬНЫЕ ПАНДЕМИИ

РОЛЬ ВИТАМИНА D В ПАТОГЕНЕЗЕ ОЖИРЕНИЯ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ (ЧАСТЬ 1)

Постоянно увеличивающаяся в человеческой популяции частота избыточной массы тела и ожирения представляет существенную угрозу общественному здоровью. В статье представлен обзор литературы, посвященный патофизиологическим аспектам взаимосвязи ожирения и недостаточности витамина D. Показана роль адипокинов (лептина, адипонектина), клеток иммунной системы, провоспалительных цитокинов в патогенезе ожирения и место витамина D в качестве эндокринного и паракринного регулятора процессов воспаления в жировой ткани. Продемонстрирована важная роль недостаточности витамина D в генезе инсулинорезистентности, лежащей в основе накопления жировой ткани и формировании метаболического профиля, характерного для ожирения. Показано прямое и опосредованное влияние витамина D на синтез инсулина в поджелудочной железе и чувствительность к нему инсулиновых рецепторов в тканях организма.

Ключевые слова: ожирение, витамин D, некальциемические эффекты, инсулинорезистентность, адипокины, провоспалительные цитокины.

L.Y. KLIMOV¹, PhD in medicine, I.N. ZAKHAROVA², MD, Prof., V.A. KURIANINOVA¹, PhD in medicine, I.L. NIKITINA³, MD, Prof., T.L. KARONOVA³, MD, S.I. MALYAVSKAYA⁴, MD, S.V. DOLBANYA¹, PhD in medicine, A.N. KASYANOVA^{1,2}, A.V. IVANOVA¹, R.A. ATANESYAN¹, PhD in medicine, I.V. TIMERKHANOVA¹

¹Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia

³Almazov North-Western Federal Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg

⁴North State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Arkhangelsk

VITAMIN D DEFICIENCY AND OBESITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: HOW THE TWO GLOBAL PANDEMIAS ARE INTERCONNECTED. VITAMIN D ROLE IN PATHOGENESIS OF OBESITY AND INSULIN RESISTANCE (PART 1)

The prevalence of the excessive weight and obesity increasing in the human population is a significant concern to the public health. The article provides a literature review devoted to pathophysiologic aspects of the obesity and vitamin D deficiency interconnection. A role of adipokines (leptin, adiponectin), cells of the immune system, proinflammatory cytokines in the pathogenesis of obesity and place of vitamin D as an endocrine and paracrine regulator of inflammatory processes in the fatty tissue. An important role of the vitamin D deficiency in the genesis of the insulin resistance is shown that underlies the fatty tissue accumulation and formation of the metabolic profile characteristic of obesity. Direct and indirect vitamin D effect on the insulin synthesis in the pancreatic gland and sensitivity to it of insulin receptors in the body tissues is demonstrated.

Keywords: obesity, vitamin D, non-calcemic effects, insulin resistance, adipokines, proinflammatory cytokines.

Ожирение является одной из наиболее серьезных проблем современного здравоохранения, причем в последние десятилетия отмечается экспоненциальный рост его распространенности, приобретающий в большинстве стран характер неинфекционной пандемии [1, 2]. По разным данным, в 2010 г. избыточный вес, ожирение и связанные с ними осложнения привели к смерти 4 млн человек в мире, у 4%

населения ежегодно снижается качество жизни, 4% становятся инвалидами [3]. По данным ВОЗ, в 2014 г. от избыточного веса страдали 39%, от ожирения – 13% населения Земли, при этом избыточный вес / ожирение имели 43 млн детей до 5 лет, а к 2020 г. их число достигнет 60 млн [2]. Неуклонный рост распространенности ожирения в будущем приведет к снижению продолжительности жизни [4].

Наибольшее количество детей и подростков с избыточным весом / ожирением встречается в экономически развитых стран, этот список возглавляют США. Распространенность ожирения среди детей и подростков в США резко выросла в период с 1970 по 2000 г. (от 6,5% до 18,0% детей и от 5,4% до 18,4% подростков) и в настоящий момент остается примерно на одном и том же уровне [5]. В экономически развитых странах Северной Европы (Дания, Швеция, Норвегия) частота ожирения в детском возрасте остается примерно на одном уровне среди коренных жителей и увеличивается среди иммигрантов [6]. Высокие темпы прироста ожирения у детей наблюдаются в странах со средним и низким уровнем дохода, эти страны повторяют динамику экономически развитых стран 40 лет назад. Лидером среди таких стран является Китай, распространенность ожирения среди девочек и мальчиков выросла с 0,45% и 0,16% в 1985 г. до 18,16% и 6,58% в 2014 г. соответственно [7]. В странах Восточной Европы (Болгария, Хорватия, Чехия, Венгрия, Латвия, Литва и др.), в Российской Федерации и Турции частота избыточной массы тела и ожирения составляет 14,4–19,2% среди мальчиков и 11,8–17,6% среди девочек [8].

Очевидно, что поиск причин столь стремительного нарастания частоты избыточной массы тела в популяции и попытки ограничить или как минимум снизить темпы роста распространенности ожирения в детском возрасте находятся в фокусе внимания различных специалистов.

Параллельно с актуализацией проблемы ожирения в детском возрасте на протяжении последних трех десятилетий наблюдается всплеск интереса к витамину D, а эпидемиологические исследования во всем мире демонстрируют важную роль этого микронутриента в регуляции гормонально-метаболического гомеостаза организма.

К внеклеточным (некальциемическим) эффектам витамина D относятся его разнообразные иммунотропные эффекты, влияние на сердечную и скелетную мускулатуру, прямое действие на β -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы, адипоциты, синтез гормонов и биологически активных веществ. Участие витамина D играет важную роль в регуляции гомеостаза глюкозы, механизмах секреции инсулина. Гиповитаминоз D и избыточное накопление жировой ткани оказывают взаимное негативное влияние, результатом которого вследствие избыточности метаболических процессов, ферментативных нарушений из-за сниженной активности гидроксилазы в инфильтрированной жиром печени являются накопление неактивных форм витамина D и снижение биодоступности витамина D [9, 10].

Витамин D при ожирении имеет прямые и косвенные механизмы влияния. Он влияет на секрецию инсулина, чувствительность к инсулину и системное воспаление. Прямое влияние витамина D и его паракринный эффект заключаются в активации VDR в β -клетках поджелудочной железы, экспрессии CYP27B1 и локальном синтезе $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [11, 12]. Кроме этого, витамин D позитивно

влияет на экспрессию инсулиновых рецепторов в периферических клетках. Витамин D уменьшает системный иммунный ответ благодаря модуляции экспрессии и активности цитокинов. Наконец, секреция инсулина и чувствительность к нему тканей являются Ca^{2+} -зависимыми механизмами, а витамин D регулирует концентрацию Ca^{2+} в клетках и его прохождение через мембраны [13, 14]. Таким образом, влияние жировой ткани на метаболизм витамина D, с одной стороны, и его патогенетическая роль в механизмах формирования ожирения, с другой, являются взаимно обусловленными процессами.

Множество исследований посвящены снижению концентрации кальцидиола при ожирении. Известно, что одна «лишняя» единица ИМТ способствует снижению уровня $25(\text{OH})\text{D}$ на 1,15% [15]. Единого мнения относительно того, почему на фоне ожирения снижается уровень кальцидиола, не существует. Первой и до настоящего времени наиболее популярной гипотезой является точка зрения, что жировая ткань поглощает жирорастворимый витамин D [16]. При этом приводятся данные о том, что уровень $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови имеет высокую обратную корреляцию с объемом жировой ткани и более слабую обратную корреляцию с ИМТ [15].

Другая гипотеза объясняет снижение концентрации $25(\text{OH})\text{D}$ при ожирении тем, что тучные люди, как правило, ведут малоподвижный образ жизни, имеют сниженную физическую активность, вследствие чего ограничивается длительность пребывания их на солнце и эндогенный синтез витамина D [17]. Вполне обоснованной выглядит точка зрения, что метаболизм витамина D и синтез $25(\text{OH})\text{D}$ нарушены в связи с формирующимся при ожирении стеатозом печени [18]. Другой версией является тот факт, что высокие уровни лептина и IL-6 нарушают синтез $25(\text{OH})\text{D}$, воздействуя на VDR рецепторы [19].

При увеличении массы тела, положительном энергетическом балансе количество жировой ткани неизбежно нарастает, меняются ее распределение, клеточный состав и функции. Увеличение объема жировой ткани в организме приводит к изменению ее физиологии, развитию гипертрофии адипоцитов (не гиперплазии), эктопическому отложению жира, гипоксии и хроническому стрессу, что в итоге приводит к нарушению секреции адипокинов [20]. Именно гипертрофия адипоцитов является ключевым звеном потери чувствительности клеток к инсулину [20]. Гипертрофированные адипоциты секретируют провоспалительные факторы: лептин, IL-6, IL-8, при этом снижается секреция инсулин-чувствительных адипокинов – адипонектина, IL-10 [21].

Адипокины синтезируются адипоцитами и оказывают влияние на углеводный и жировой обмен. В исследованиях *in vitro* было установлено, что Ca^{2+} и $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ регулируют экспрессию адипокинов в висцеральной жировой ткани, что позволило предположить, что витамин D оказывает модулирующее влияние на экспрессию генов секреции лептина и адипонектина в частности. В исследованиях белкового спектра у детей с ожирением,

имеющих дефицит витамина D и нормально им обеспеченных, выявлено прямое влияние кальцитриола на повышение уровня адипонектина, что позволяет сделать вывод о том, что адипонектин является ключевым во взаимном влиянии витамина D и прогрессировании ожирения у детей. По мнению большинства авторов, адипокины (лептин, адипонектин) – важный предиктор чувствительности к инсулину, опосредованно снижающий глюконеогенез в печени, повышающий транспорт глюкозы в мышцы, коррелирующий со снижением уровня витамина D и находящийся в обратной зависимости с инсулинорезистентностью (ИР) [21, 22].

Адипокины включают в себя адипонектин, лептин, фактор некроза опухоли (ФНО- α), ингибитор активатора плазминогена I типа, трансформирующий фактор роста (TGF) I типа, резистин [21]. Адипокины регулируют гомеостаз жировой массы, влияя на аппетит (количество поглощаемых продуктов), липидный и углеводный метаболизм, сосудистое ремоделирование, чувствительность к инсулину [22].

Лептин – это белок, состоящий из 167 аминокислот, циркулирующий как в свободном, так и в связанном состоянии. Уровень циркулирующего лептина прямо пропорционален количеству жировой ткани. Лептин посредством рецепторов к лептину влияет на клетки-мишени и секретируется из адипоцитов. Лептин играет важную роль в регуляции сытости, аппетита, потребления пищи, репродуктивной функции и бесплодия, половом созревании и фертильности. В гипоталамусе лептин воздействует на центры аппетита, увеличивая анорексигенный эффект и уменьшая орексигенный [22]. Лептин повышает чувствительность к инсулину и защищает β -клетки поджелудочной железы от повреждения [23]. Лептин влияет на костную ткань, рост, развитие и функцию легких, гомеостаз, иммунные функции, тиреоидную функцию, реагирование (ответ) на стресс. Несколько исследований доказали связь между витамином D и лептином. В исследованиях *in vitro* витамин D сильно ингибировал секрецию лептина жировой тканью человека [24].

Адипонектин представляет собой полипептид, состоящий из 224 аминокислот, циркулирующий в крови в совокупности с 18 мономерами. Адипонектин обладает противовоспалительным действием. Идентифицировано два рецептора для адипонектина: Adipo-R1 и Adipo-R2. Первый в основном встречается в печени, второй – в мышцах. Через эти рецепторы адипонектин стимулирует киназу, которая позволяет улучшить чувствительность клеток к инсулину. При ожирении и других состояниях, проявляющихся ИР, уровень адипонектина снижается [25].

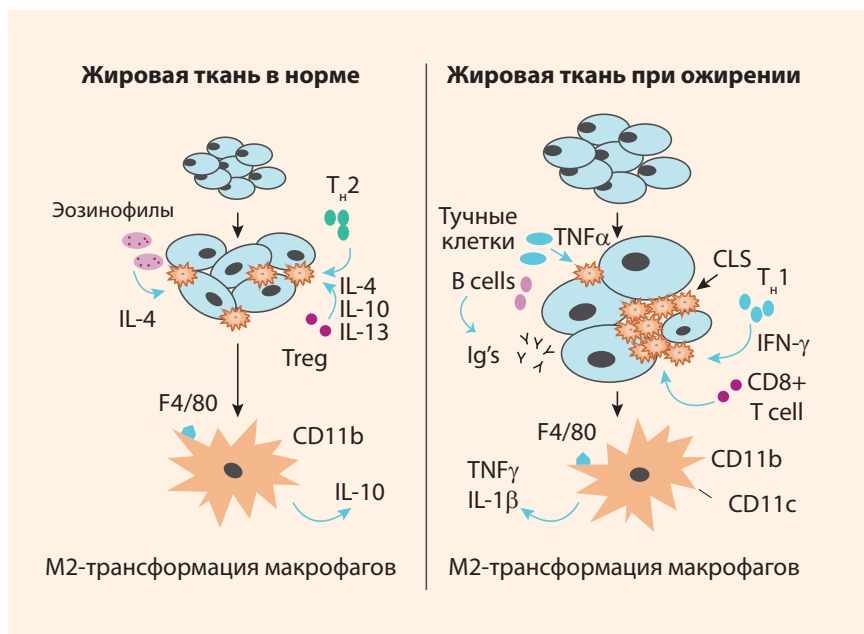
Резистин – наименее изученный из всех адипокинов, который снижает чувствительность к инсулину, при инсулинорезистентных состояниях его уровень повышается [26].

Жировая ткань является гетерогенной тканью, которая включает в себя предшественники адипоцитов (преадипоциты), нервные окончания, кровеносные сосуды и лейкоциты. Весь этот комплекс получил название «стромально-сосудистый комплекс». В 2003 г. Xu H. et al. [27] было продемонстрировано, что ожирение ассоциировано с большим количеством макрофагов в стромально-сосудистом комплексе жировой ткани.

Миграция макрофагов происходит в результате нарушения функции жировой ткани и повышения концентрации свободных жирных кислот [28], выработки адипоцитами белка хемоаттрактанта-1 и $\alpha 4$ -интегрина, способствующего адгезии макрофагов к эндотелиальной стенке и дальнейшему прохождению их через эндотелиальный барьер [29]. Другой хемоаттрактант – LTB4 способствует кумуляции нейтрофилов в жировой ткани. Он также вырабатывается адипоцитами вследствие избыточного потребления энергии [30].

Накопление макрофагов происходит в висцеральном пуле жировой ткани. Макрофаги, мигрирующие в жировую ткань, проходят дифференцировку, при этом направление их дифференцировки зависит от объема жировой ткани и, соответственно, концентрации генерируемых ею адипокинов. При избытке жировой ткани происходит патологическая M1-трансформация (дифференцировка) макрофагов. Классическая же M1-трансформация макрофагов происходит под воздействием T1-хелперов и IFN- γ или побочных продуктов бактерий. M1-макрофаги являются провоспалительными и секретируют TNF- α , IL-1 β , имеют огромный фагоцитарный и бактерицидный

Рисунок 1. Роль иммунной системы в здоровой жировой ткани и при ожирении [32]



потенциал [31]. Напротив, Т2-хелперы секретируют IL-4, IL-10, IL-13 и способствуют трансформации макрофагов по пути M2. M2-макрофаги имеют антипаразитарные функции, влияют на восстановление тканей и их ремоделизацию, а также секретируют противовоспалительные медиаторы IL-10 [33].

Накопление макрофагов в жировой ткани и их воспалительная активность параллельно с изменением баланса про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ожирением являются ключевым звеном патогенеза СД 2 типа, кардиоваскулярной патологии и НАЖБП [28].

Взаимодействие клеток иммунной системы в здоровой жировой ткани и при ожирении показано на *рисунке 1*.

Т-хелперы 2 типа продуцируют противовоспалительные интерлейкины IL-4, IL-10, IL-13, которые активизируют M2-трансформацию макрофагов. M2-трансформация макрофагов всегда происходит под действием Т-регуляторных клеток, эозинофилов и с помощью IL-4. M2-макрофаги секретируют другие противовоспалительные медиаторы – IL-10, которые поддерживают чувствительность к инсулину в тканях.

При ожирении Т-хелперы 1 типа посредством IFN- γ стимулируют M1-трансформацию макрофагов, также повышается содержание других иммунных клеток – В-клеток, которые синтезируют Ig, что в совокупности поддерживает ИР. CD8 способствуют аккумуляции макрофагов и повышают экспрессию провоспалительных генов. В результате этого макрофаги скапливаются вокруг погибших адипоцитов, образуя структуры по типу «корон». M1-трансформированные провоспалительные макрофаги секретируют TNF- α , IL-1 β и маркер CD11c.

Ассоциированная с ожирением ИР сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-6 и IL-1 β [34]. Провоспалительные цитокины активируют внутриклеточные пути воспаления, что приводит к активации Jan N-концевой киназы-1 (JNK1) и ингибированию $\kappa\beta$ -киназы- β (IKK β). Продукты внутриклеточной активации цитокинов снижают чувствительность рецепторов к инсулину, генерируя формирование ИР. Наличие активации киназ при ожирении свидетельствует о том, насколько тесно взаимосвязаны метаболические и иммунные процессы в жировой ткани. Показательно, что JNK1 и IKK β являются теми же киназами, которые активируются врожденным иммунным ответом, опосредованным Toll-подобными рецепторами (TLR), – стимулом для них являются липополисахариды, пептидогликаны, двухцепочечная РНК и другие микробные компоненты (*рис. 2*) [34].

Jan N-концевая киназа-1 (JNK1) и ингибитор киназы $\kappa\beta$ (IKK β) являются воспалительными сигнальными путями, которые способствуют ИР. Активация какого-либо пути приводит к фосфорилированию серина – белка-субъединицы рецептора инсулина-1, что ослабляет действие инсулина. IKK β также фосфорилирует ингибитор ядерного фактора (NF- κ B), это позволяет ему транслоцироваться в ядро, связаться с ДНК и активировать

Рисунок 2. Различные сигнальные пути, способствующие или ингибирующие воспалительные сигналы (зеленые стрелки – активация, красные стрелки – ингибирование)

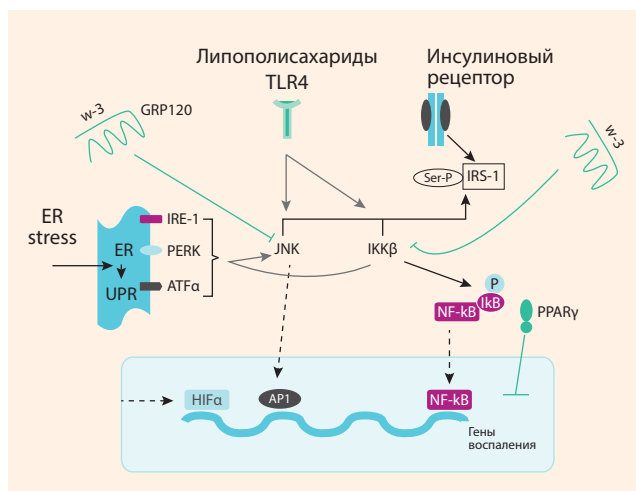
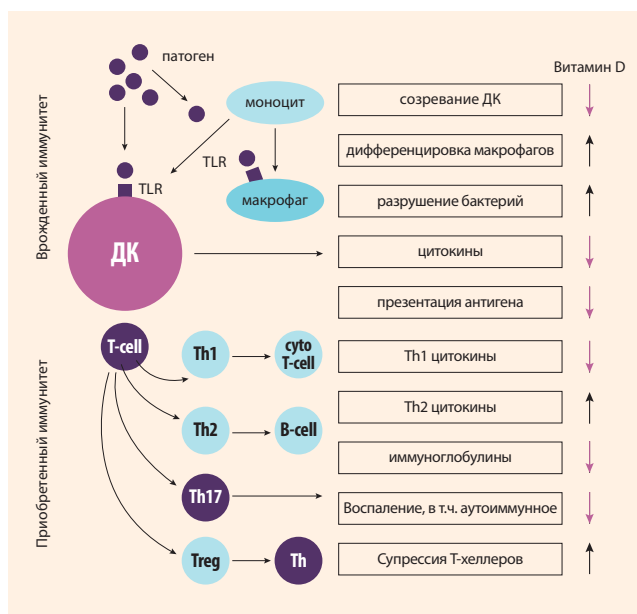


Рисунок 3. Влияние витамина D на разные звенья иммунной системы [37]



воспалительные медиаторы. JNK1 также может стимулировать транскрипцию воспалительных генов в сочетании с фактором активации транскрипции белка-1 (AP-1). Toll-подобный рецептор-4 (TLR 4), который обычно связывает липополисахариды (LPS) и насыщенные жирные кислоты (FA), приводит к активации JNK1 и IKK β . Эндоплазматический ретикулум (ER), стресс стимулируют FA. Избыток питательных веществ, микрогипоксия приводят к развернутой реакции белка (UPR). UPR включает в себя три основных пути: инозитол-требующий фермент (IRE)-1, протеинкиназа типа ER (PERK) и активирующий фактор транскрипции (ATF) α , и это все

приводит к активации JNK1 и IKK β . Гипоксия также активирует фактор транскрипции – индуцируемый гипоксией фактор-1 α (HIF-1 α), который индуцирует экспрессию различных генов-мишеней. С другой стороны, чувствительность к инсулину способствует активации рецептора Ω -3 жирной кислоты (GRP120), который ингибирует JNK1 и IKK β . PPAR γ также повышает чувствительность к инсулину, воздействуя на NF-kB и AP-1 факторы и последующую экспрессию воспалительных генов [34].

Влияние витамина D на иммунную систему разнообразно и разнонаправленно [36]. Действие витамина D на разные звенья иммунного воспаления представлено на рисунке 3 [37].

In vitro 1,25(OH) $_2$ D ингибирует хроническое иммунное воспаление, возникающее при ожирении [35]. Активный метаболит витамина D кальцитриол ингибирует провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-6, IL-8 [37].

На рисунке 4 представлен механизм действия витамина D на разные звенья патогенеза ожирения.

Витамин D, синтезированный в коже или поступивший с пищей, попадает в системный кровоток и подвергается метаболизму в печени и почках с образованием 1,25(OH) $_2$ D. Активный метаболит витамина D действует на почки, регулируя ренин-ангиотензиновую систему (РААС), осуществляет модуляцию врожденного и приобретенного иммунитета, а также оказывает влияние на жировую ткань, β -клетки поджелудочной железы, изменяет чувствительность клеток к инсулину и улучшает липидный профиль.

Результат влияния на поджелудочную железу и, в частности, β -клетки – увеличение экспрессии инсулиновых рецепторов, повышение чувствительности к инсулину. Витамин D, влияя на жировую ткань, способствует снижению глюконеогенеза, повышению уровня HDL-холестерина, изменению профиля адипокинов, повышает уровень лептина.

Витамин D оказывает важный некальцевый эффект, модифицируя риск развития СД 2 типа, изменяя профиль секреции адипокинов, снижая иммунное воспаление, не снижая и не изменяя массу тела [38].

Влияние витамина D на секрецию инсулина и усиление ее при СД 2 типа (рис. 4) происходят следующим образом: с одной стороны, активный метаболит витамина D 1,25(OH) $_2$ D напрямую связывается с VDR-рецептором β -клеток поджелудочной железы и усиливает секрецию инсулина [33]. Другим механизмом усиления секреции являются переход неактивной формы витамина D в активную внутри β -клеток и затем внутриклеточное взаимодействие с VDR-рецептором [40]. Такой путь демонстрирует паракринный механизм действия витамина D.

Секреция инсулина является в том числе Ca-зависимым механизмом [41]. Витамин D влияет на функцию белка кальбиндина и выступает модулятором деполяризации стимулированного инсулина посредством перераспределения внутриклеточного кальция [42].

Влияние на чувствительность тканей и клеток к инсулину витамин D также оказывает с помощью нескольких взаимосвязанных процессов: во-первых, он стимулирует экспрессию генов чувствительности к инсулину [43], а во-вторых, он взаимодействует с VDR-рецептором, локализованным в ядре клетки (рис. 5). Результатом является усиление транскрипционной активации гена рецептора инсулина, увеличивающего общее количество рецепторов без изменения их сродства [44]. Еще одним механизмом, опосредующим влияние кальцитриола на повышение чувствительности к инсулину, является активация пероксисомного пролифератора рецептора дельта [41].

Закономерно, что гиповитаминоз D, сопровождающийся увеличением уровня паратиреоидного гормона, снижает чувствительность к инсулину, активирует липогенез и увеличивает жировую массу [46]. Косвенно витамин D влияет на резистентность к инсулину через РААС [47].

Витамин D снижает эффект системного воспаления у больных СД 2 типа посредством нескольких механизмов. 1,25(OH) $_2$ D защищает β -клетки поджелудочной железы от цитокин-индуцированного апоптоза, оказывая влияние на экспрессию и активность цитокинов [48]. Активный метаболит витамина D влияет на регуляцию NF-KB – основного транскрипционного фактора для ФНО- α . Он также блокирует дифференцировку дендритных клеток, ингибирует пролиферацию лимфоцитов [48].

Корреляционный анализ в группе детей с ожирением продемонстрировал следующее:

Рисунок 4. Влияние витамина D на секрецию инсулина [43]

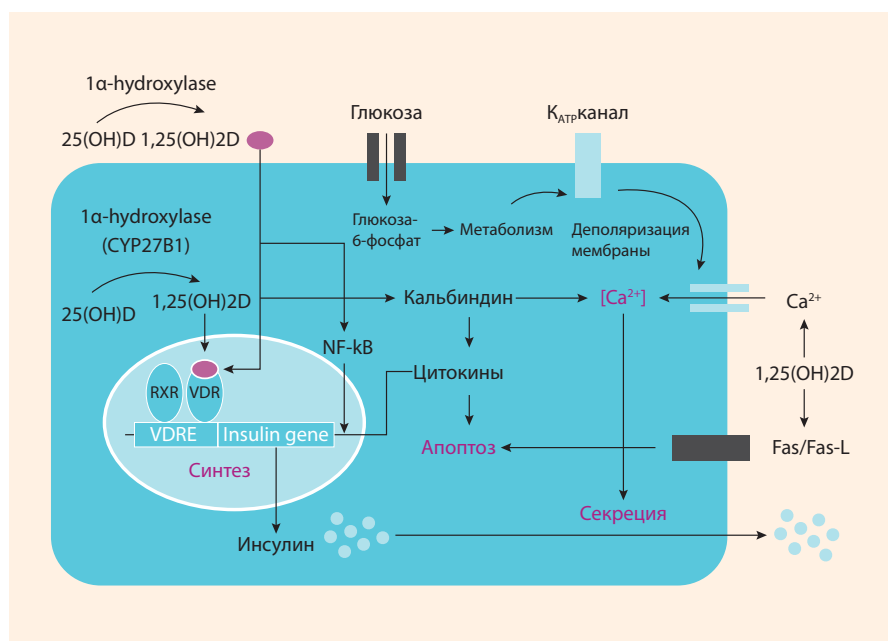
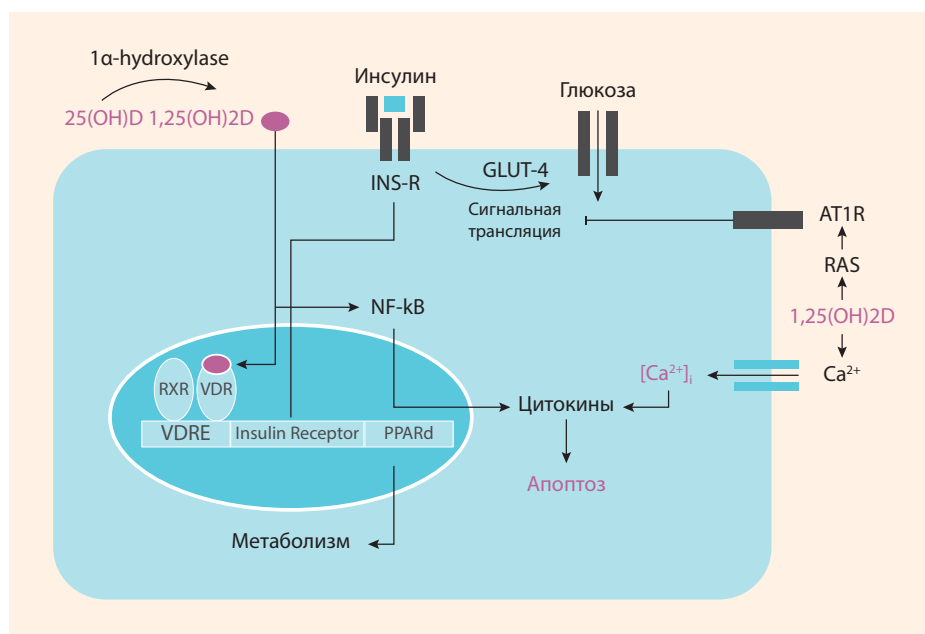


Рисунок 5. Влияние витамина D на чувствительность к инсулину [43]**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, проблема неуклонного роста частоты детского и подросткового ожирения, с которой столкнулось здравоохранение большинства развитых и развивающихся стран мира, является мультидисциплинарной, для ее решения требуются нетривиальные подходы. Витамин D, являющийся гормоноподобным соединением со сложным многоступенчатым метаболизмом и полиорганными эффектами, по праву может быть отнесен к числу микронутриентов, играющих в патогенезе ожирения немаловажную роль.

Комбинация геномных и негеномных механизмов влияния активных метаболитов витамина D на различные звенья

патогенеза ИР и обусловленных ею метаболических эффектов, а также существенная роль в регуляции иммунного ответа приводят к тому, что дефицит холекальциферола может рассматриваться в качестве серьезного предиктора формирования тяжелых форм и осложнений ожирения.



- ИМТ имеет прямую корреляционную связь с уровнем лептина и индексом массы жира;
- ИМТ отрицательно коррелирует с уровнем 25(OH)D, индексом массы жира, ПТГ;
- уровень 25(OH)D имеет обратную корреляцию с ИМТ, индексом массы жира, ПТГ [49, 50].

ЛИТЕРАТУРА

- Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*, 2011; 377: 557-567.
- de Onis M, Blössner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr*, 2010, 92: 1257-1264.
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, 380: 2224-2260.
- Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1138-1145.
- Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999–2000. *JAMA*, 2002 Oct, 288: 1728-1732.
- de Wilde JA, Verkerk PH, Middelkoop BJ. Declining and stabilising trends in prevalence of overweight and obesity in Dutch, Turkish, Moroccan and South Asian children 3–16 years of age between 1999 and 2011 in the Netherlands. *Arch. Dis. Child.*, 2014 Jan, 99: 46-51.
- Zhang Y, Zhao J, Chu Z, Zhou J. Increasing prevalence of childhood overweight and obesity in a coastal province in China. *Pediatr. Obes.*, 2015 Sep 25.
- Bodzsar EB, Zsakai A. Recent trends in childhood obesity and overweight in the transition countries of Eastern and Central Europe. *Ann. Hum. Biol.*, 2014 May-Jun, 41: 263-270.
- Reis AF, Hauache OM, Velho G. Vitamin D endocrine system and the genetic susceptibility to diabetes, obesity and vascular disease. A review of evidence. *Diabetes Metab*, 2005, 31: 318-325.
- Hypponen E, Power C. Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: the role of obesity. *Diabetes Care*, 2006, 29: 2244-2246.
- Zeitl U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB Journal*, 2003, 17: 509-511.
- Maestro B, Davila N, Carranza MC, Calle C. Identification of a vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2003, 84: 223-230.
- Milner RD, Hales CN. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro. *Diabetologia*, 1967, 3: 47-49.
- Wright DC, Hucker KA, Hollloszy JO, Han DH. Ca²⁺ and AMPK both mediate stimulation of glucose transport by muscle contractions. *Diabetes*, 2004, 53: 330-335.
- Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, Cooper JD, Dastani Z, Li R, Houston DK, Wood AR, Michaëlsson K, Vandenput L, Zgaga L, Yerges-Armstrong LM, McCarthy MI, Dupuis J, Kaakinen M, Kleber ME, Jameson K, Arden N, Raitakari O, Viikari J, Lohman KK, Ferrucci L, Melhus H, Ingelsson E, Byberg L, Lind L, Lorentzon M, Salomaa V, Campbell H, Dunlop M, Mitchell BD, Herzig KH, Pouta A, Hartikainen AL, Genetic Investigation of Anthropometric Traits-GIANT Consortium, Streeten EA, Theodoratou E, Jula A, Wareham NJ, Ohlsson C, Frayling TM, Kritchevsky SB, Spector TD, Richards JB, Lehtimäki T, Ouweland WH, Kraft P, Cooper C, März W, Power C, Loos RJ, Wang TJ, Järvelin MR, Whittaker JC, Hingorani AD, Hyppönen E. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med*, 2013, 10(2): e1001383.
- Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*, 2000, Sep, 72(3): 690-693.
- Florez H, Martinez R, Chacra W, Strickman-Stein N, Levis S. Outdoor exercise reduces the risk of hypovitaminosis D in the obese. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007, Mar, 103(3-5): 679-681.
- Targher G, Bertolini L, Scala L et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2007, 17(7): 517-524.
- Drincic AT, Armas LAG, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity*, 2012, 20(7): 1444-1448.
- Klötting N, Blüher M. Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 2014, 15: 277-287.
- Klötting N1, Fasshauer M, Dietrich A, Kovacs P, Schön MR, Kern M, Stumvoll M, Blüher M. Insulin-sensitive obesity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2010, 299: E506-E515.

22. Mantzoros CS et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2011, 301: E567-E584.
23. Blüher M. Importance of adipokines in glucose homeostasis. *Diabetes Manage.*, 2013, 3: 389-400.
24. Koszowska AU, Nowak J, Dittfeld A, Bronczyk-Puzon A, Kulpok A, Zubelewicz-Szkodzinska B. Obesity, adipose tissue function and the role of vitamin D. *Cent Eur J Immunol*, 2014, 39(2): 260-264.
25. Scherer PE, Williams S, Fogliano M et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*, 1995, 270: 2674-26749.
26. Stepan C, Bailey S, Bhat S et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 2001, 409: 307-312.
27. Xu H, Barnes GT, Yang Q et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, 2003, 112(12): 1821-1830.
28. Altintas MM, Azad A, Nayer B et al. Mast cells, macrophages, and crown-like structures distinguish subcutaneous from visceral fat in mice. *Journal of Lipid Research*, 2011, 52(3): 480-488.
29. Kosteli A, Sagar E, Haemmerle G et al. Weight loss and lipolysis promote a dynamic immune response in murine adipose tissue. *Journal of Clinical Investigation*, 2010, 120(10): 3466-3479.
30. Fréral CC, Neels JG, Kummer C, Slepak M, Olefsky JM, Ginsberg MH. Blockade of 4 integrin signaling ameliorates the metabolic consequences of high-fat diet-induced obesity. *Diabetes*, 2008, 57(7): 1842-1851.
31. Chakrabarti SK, Wen Y, Dobrian AD et al. Evidence for activation of inflammatory lipoxygenase pathways in visceral adipose tissue of obese Zucker rats. *American Journal of Physiology*, 2011, 300(1): E175-E187.
32. Goerdt S, Politz O, Schledzewski K et al. Alternative versus classical activation of macrophages. *Pathobiology*, 2000, 67(5-6): 222-226.
33. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nature Reviews Immunology*, 2003, 3(1): 23-35.
34. Payal SP, Buras ED, Balasubramanyam A. The Role of the Immune System in Obesity and Insulin Resistance. *Journal of Obesity*, 2013, 64: 1-9.
35. Захарова И.Н., Малявская С.И., Звенигородская Л.А., Боровик Т.Э., Творогова Т.М., Дмитриева Ю.А., Васильева С.В. Метаболический синдром у детей и подростков: взгляд педиатра: учебное пособие. ГБОУ ДПО ПМАПО. 2016, 128 с.
36. Lemire J. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 – a hormone with immunomodulatory properties. *Z. Rheumatol*, 2000, 59: 24-27.
37. Hewison M. Vitamin D and the Immune System: New Perspectives on an Old Theme. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 2010, 39(2): 365-379.
38. El-Hajj Fuleihan G. Can the sunshine vitamin melt the fat? *Metabolism*, 2012 May, 61(5): 603-10.
39. Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Kumar R. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)₂D₃ receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. *Am J Physiol*, 1994, 267(3 Pt 1): E356-360.
40. Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SL, Squires PE, Hewison M. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1α-hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2004, 89-90(1-5): 121-125.
41. Sergeev IN, Rhoten WB. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 evokes oscillations of intracellular calcium in a pancreatic beta-cell line. *Endocrinology*, 1995, 136(7): 2852-2861.
42. Sooy K, Schermerhorn T, Noda M, Surana M, Rhoten WB, Meyer M, Fleischer N, Sharp GW, Christakos S. Calbindin-D(28k) controls [Ca(2+)]_i and insulin release. Evidence obtained from calbindin-d(28k) knockout mice and beta cell lines. *J Biol Chem*, 1999 Nov 26, 274(48): 34343-34349.
43. Maestro B, Dávila N, Carranza MC, Calle C. Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2003 Feb, 84(2-3): 223-230.
44. Dunlop TW, Väisänen S, Frank C, Molnár F, Sinkkonen L, Carlberg C. The human peroxisome proliferator-activated receptor delta gene is a primary target of 1α,25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor. *J Mol Biol*, 2005 Jun 3, 349(2): 248-260.
45. Gilsanz V, Kremer A, Mo AQ, Wren TA, Kremer R. Vitamin D status and its relation to muscle mass and muscle fat in young women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010 Apr, 95(4): 1595-1601.
46. Kong J, Chun Y Li. Molecular mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 290: E916-E924.
47. Enns JE, Taylor CG Zahradka P. Variations in Adipokine Genes AdipoQ, Lep, and LepR Are Associated with Risk for Obesity-Related Metabolic Disease: The Modulatory Role of Gene-Nutrient Interactions. *Journal of Obesity*, 2011: 1-17.
48. Gysemans CA, Cardozo AK, Callewaert H, Giulietti A, Hulshagen L, Bouillon R, Eizirik DL, Mathieu C. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in nonobese diabetic mice. *Endocrinology*, 2005 Apr, 146(4): 1956-1664.
49. Никитина И.Л., Тодиева А.М., Ильина М.Н., Буданова М.В., Васильева Е.Ю., Каронова Т.Л. Опыт лечения витамином D: возможно ли повлиять на метаболические и кардиоваскулярные факторы риска у детей с ожирением? *Артериальная гипертензия*. 2015, 21(4): 426-435.
50. Никитина И.Л., Тодиева А.М., Каронова Т.Л., Гринева Е.Н. Взаимосвязь уровня витамина D, содержания адипоциткинов и метаболических нарушений у детей с ожирением. *Трансляционная медицина*, 2013, 3(20): 37-46.



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынок России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

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

www.remedium.ru

ПОДПИСКА • 2018

ВЕДУЩИЕ РОССИЙСКИЕ ИЗДАНИЯ ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ
МЕДИЦИНСКОГО И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКОВ



РЕМЕДИУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ «РЕМЕДИУМ»

I полугодие 2018 года – **6360 руб.**
Годовая подписка – **12000 руб.**

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ «РОССИЙСКИЕ АПТЕКИ»

I полугодие 2018 года – **2712 руб.**
Годовая подписка – **4992 руб.**
Один месяц – **452 руб.**

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

«Роспечать», индекс **47277**
«Пресса России», индекс **43043**

«Пресса России», индекс **27871**
Официальный каталог ФГУП
«Почта России» – индекс **П5807**

Дополнительные возможности для подписки:
на наших сайтах www.remEDIUM.ru, www.rosapteki.ru
на выставках и семинарах
пишите заявку на e-mail: podpiska@remedium.ru

ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

**у наших партнеров –
альтернативных
подписных агентств**

ООО «Информнаука»
тел. (495) 787–3873,
152–5481

www.informnauka.com

ООО «Руспресса»
(495) 729–4700,
(495) 651–8219

ООО АП «Деловая пресса»,
тел. (495) 665–6892

ЗАО «МК-Периодика»
тел. (495) 672–7089

ООО «Урал-пресс»
(филиалы
в 52 регионах России)
тел. (495) 789–8636
www.ural-press.ru

ПЕРИОДИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

(СЕМЕЙНАЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ЛИХОРАДКА) У ДЕТЕЙ

В статье представлены современные подходы к этиопатогенезу, диагностике и лечению семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни) у детей, рассмотрены клинико-генетические аспекты заболевания.

Ключевые слова: периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка), дети, клинические и генетические особенности, колхициноterapia.

G.G. AMARYAN, MD, Yerevan State Medical University, Medical Complex Arabkir – Institute of Health of Children and Teenagers, Yerevan, Republic of Armenia

PERIODIC DISEASE (FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER) IN CHILDREN

The article provides modern approaches to etiopathogenesis, diagnostics and therapy of the familial Mediterranean fever (periodic disease) in children, clinical and genetic aspects of the disease are considered.

Keywords: period disease (familial Mediterranean fever), children, clinical and genetic peculiarities, colchicinotherapy.

Периодическая болезнь (ПБ), или семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever, FMF) (MIM по 249100) – моногенное наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое характеризуется спонтанными возвратными приступами лихорадки и асептическим воспалением серозных оболочек – полисерозитов: перитонита, плеврита, синовитов. Основное и наиболее тяжелое его осложнение – системный амилоидоз, в частности, амилоидная нефропатия, с прогрессирующей хронической почечной недостаточностью (ХПН) при отсутствии лечения. Второе осложнение ПБ – спаечная болезнь, нередко с развитием тонкокишечной непроходимости или бесплодия.

ПБ – наиболее распространенный аутовоспалительный синдром гетерогенной группы редких наследственных периодических лихорадок (Hereditary Periodic Fever Syndromes), для которых общим является развитие спонтанного воспалительного процесса при отсутствии какого-либо явного аутоиммунного или инфекционного причинного фактора. ПБ, по существу, считается прототипом этих болезней [10, 16].

ПБ болеют в основном представители популяций средиземноморского происхождения: евреи-сефарды (реже евреи-ашкенази и друзы), арабы, армяне, турки с максимальной распространенностью болезни, колеблющейся в пределах 1:100 – 1:400. Частота носительства мутаций гена ПБ – MEFV в этих популяциях значительно варьирует (евреи-сефарды – 1:5, арабы – 1:16, армяне – 1:4–5, турки – 1:5). Болезнь встречается также в других значимых по ПБ этнических группах, включая греков, киприотов, итальянцев, испанцев, вследствие многовековых контактов этих народов, населяющих Средиземноморье [3, 11].

Будучи исторически эндемичным заболеванием, ПБ широко распространена в Армении (2–100/10000), где

отмечается высокая частота гетерозиготных носителей мутаций гена MEFV (1:4–5). Об этом свидетельствуют данные Центра медицинской генетики и первичной охраны здоровья (ЦМП) РА, согласно которым еженедельная обращаемость превышает 60 случаев [1, 4]. С 1997 по 2016 г. в ЦМП зарегистрировано более 27 тыс. больных ПБ. По данным Республиканского детского центра ПБ, в течение 2003–2016 гг. отмечалась высокая выявляемость ПБ среди детей: ежегодно 300–350 первичных больных и 6-кратное увеличение общего числа больных детей – с 500 до более 3000 [1, 2, 24].

Случаи ПБ описаны и в странах, далеких от Средиземноморского региона, в частности в Швеции, Финляндии, Англии, Японии, а также у народов Закавказья, Северного Кавказа и др., что, скорее всего, связано с влиянием миграционного процесса, роста числа межнациональных браков и ряда других факторов.

Проблема изучения ПБ имеет почти вековую историю. Большой вклад в ее изучение внесли ученые из Израиля, США, Франции: H. Heller, M. Eliakim, M. Pras, H. Mamou, E. Ben-Chetrit, A. Livneh, D. Kastner, I. Aksentijevich, I. Touitou, S. Amselem и др. В России начало изучения ПБ связано с именами акад. Е.М. Тареева и В.А. Насоновой (1959), О.М. Виноградовой (1966–1987) и др. [5, 6, 14, 17]. В исследованиях по ПБ значительные заслуги принадлежат также многим армянским ученым и клиницистам [1, 3, 4].

Однако значительные успехи были отмечены за последние 20 лет благодаря принципиально важному открытию в 1997 г. двумя международными консорциумами гена ПБ / семейной средиземноморской лихорадки (Familial Mediterranean Fever) – MEFV (Mediterranean FeVer), локализованного в коротком плече 16 хромосомы (16p13.3), кодирующего белок пирин (pyrus – огонь, лихорадка – греч.) или маренострин (Mare Nostrum – Средиземное море – лат.). В настоящее время идентифицировано более 230 мутаций, из которых не все являются

патологическими. Большинство из них, в частности, наиболее частые 5 мутаций гена MEFV (M694V, V726A, M680I, M694I) сосредоточены в 10 экзоне и составляют свыше 77% всех мутантных аллелей. Другие, более редкие, но значимые мутации MEFV сосредоточены в последовательностях 2, 3, 5, 9 экзонов [24, 25].

Белок пирин/маренострин (П/М) экспрессируется в основном в лейкоцитах и регулирует воспалительный ответ посредством активации каспазы-1 и синтеза высокопотентного медиатора воспаления – интерлейкина 1 β (IL-1 β). Как известно, за активацию каспазы-1 ответственна инфламасома – многобелковый цитоплазматический комплекс, контролирующий также активность цитокинов IL-1 β и IL-18 [7, 15]. Инфламасома участвует в патогенезе аутовоспалительных и ревматических болезней. Конечные продукты ее активации являются в настоящее время терапевтической мишенью для лечения этих заболеваний. Вероятно, ключевой функцией П/М является торможение интенсивности воспалительного ответа, опосредованного гранулоцитами, а мутантный белок теряет способность контроля за воспалительным процессом, что приводит к усиленной и бесконтрольной миграции лейкоцитов в серозные мембраны, чрезмерной продукции провоспалительных цитокинов, развитию серозного воспаления и приступа болезни.

Клонирование гена MEFV и идентификация его мутаций предопределили проведение многочисленных исследований, в т. ч. изучение фенотип-генотипических корреляций во всех этнически значимых по ПБ популяциях, в т. ч. в Армении [1–3, 24]. За последние годы во всех этих популяциях выявлены наиболее распространенные мутации гена MEFV, спектр которых определяет степень тяжести и возраст манифестации болезни. Очевидна корреляция между генотипами MEFV, клиникой и осложнениями ПБ. Фенотипические особенности болезни напрямую зависят от спектра мутаций гена MEFV.

ПБ – наиболее распространенный аутовоспалительный синдром гетерогенной группы редких наследственных периодических лихорадок (Hereditary Periodic Fever Syndromes), для которых общим является развитие спонтанного воспалительного процесса при отсутствии какого-либо явного аутоиммунного или инфекционного причинного фактора

Наиболее тяжелое течение болезни наблюдается при мутациях в 10 экзоне, наиболее патогенными считаются мутации M694V, M680I, M694I, а также гомозиготные и компаунд-гетерозиготные генотипы по этим мутантным аллелям. Мутация M694V, в частности, является наиболее частой и патогенной мутацией во всех четырех этнически значимых популяциях, с очень высокой пенетрантностью – до 99%. Статистически достоверные корреляции выявлены между M694V гомозиготным генотипом (M694V/M694V) и наиболее тяжелым фенотипом болезни.

Доказано, что M694V гомозиготный генотип является фактором риска ранней манифестации ПБ, тяжелого течения, развития артритов, спленомегалии, осложнений и резистентности к колхицину.

У гетерозиготных носителей одной из мутаций MEFV, за исключением мутации M694V, обычно наблюдается более легкая форма болезни. В частности, легкий фенотип и неполная пенетрантность описаны у пациентов с редкими мутациями – K695R и P369S. Редкие типы мутаций обнаруживаются в основном в популяциях, для которых не типична заболеваемость ПБ. Мутация E148Q во многих популяциях (ашкенази, иракских евреев, турок) ассоциирована в основном с относительно легким фенотипом ПБ, но нередко – с сопутствующим иммунным заболеванием (ювенильный идиопатический артрит, воспалительные заболевания кишечника, др.) [1, 2, 6, 8, 9, 11].

Генетическое тестирование – наиболее чувствительный и точный метод как ранней и окончательной диагностики ПБ, так и коррекции колхицинотерапии, проведения медико-генетического консультирования при планировании семьи. Оно позволяет также выявлять случаи с атипичным течением и гетерозиготных (бессимптомных) носителей в отягощенных по ПБ популяциях, что в настоящее время становится особенно актуальным.

ПБ, являясь аутосомно-рецессивным заболеванием, манифестирует не во всех поколениях и не у всех членов семьи, а в большинстве случаев проявляется в одном поколении. Частота семейных случаев ПБ колеблется в пределах 28–60%. Аутосомно-рецессивным типом передачи ПБ обусловлена гораздо более высокая частота носительства гена MEFV в популяции, чем число больных. Однако имеются сообщения и о псевдоминантном варианте наследования в некоторых семьях, где большинство членов болеют ПБ [24].

В целом на патогенез ПБ влияют не только генетические, но и внешнесредовые модифицирующие факторы, определенным образом взаимодействуя друг с другом. Некоторые факторы окружающей среды, пол, сывороточный амилоид А, а также ряд генов, ответственных за развитие артритов, могут играть роль модифицирующих факторов [11, 22, 23].

ПБ манифестирует в основном в детстве, в первой декаде жизни (50–53%), чаще в возрасте до 5 лет, причем нередко случаи дебюта болезни в течение первого года жизни. Средний возраст манифестации заболевания обычно приходится на 3,5 года, с достоверно ранним началом у мальчиков по сравнению с девочками (1.6:1). Раннее начало ПБ обычно коррелирует с более тяжелым и нередко атипичным течением болезни [2, 4].

Классическими проявлениями ПБ являются повторные, острые (длительностью в среднем до 2–4 дней) эпизоды лихорадки (максимум Т до 39,5 °С) в сочетании с абдоминальными болями, торакалгией, артритами (асептические серозиты: перитонит и/или плеврит/перикардит и/или синовит), а также рожеподобной эритемой кожи (васкулит в основном в области нижних конечностей), в сочетании с повышением уровня неспецифических маркеров острофазного воспаления (лейкоциты,

СОЭ, С-РБ и др.). У одного и того же больного ПБ возможно последовательное развитие разных видов асептических серозитов. Частыми, но непостоянными симптомами ПБ являются миалгии, мигреноподобные головные боли, перикардит, спленомегалия, орхит. В отягощенных по ПБ популяциях подтверждена более высокая частота встречаемости четырех так называемых ПБ-ассоциированных васкулитов (геморрагическая пурпура Шенлейна – Геноха, болезнь Бехчета, узелковый полиартериит, затяжная фебрильная миалгия) по сравнению с их частотой в здоровой популяции в целом. Описаны также различные типы гломерулонефритов (неамилоидные нефропатии) [2, 7, 9, 12]. Нередкими клиническими проявлениями ПБ считаются также так называемые «малые серозиты», в частности, эпизоды асептического серозного тонзиллита (катарального/экссудативного) в сочетании с лихорадкой, шейным лимфаденитом, болями в животе при нормальных значениях АСЛ-О в крови и отрицательных результатах Strep-test или бактериологического исследования мазка из зева на стрептококк. Они могут быть ранним и необычным проявлением ПБ в раннем детстве, требующим дифференциальной диагностики с синдромом Маршала [25].

Клиника ПБ и тяжесть течения могут также варьировать в разных этнических группах. Приступы ПБ длятся в среднем 3 дня, начинаются в разное время суток (чаще вечером или поздно ночью) и обычно купируются спонтанно, без лечения. Их частота колеблется от 1–2 раз в неделю до одного или нескольких раз в год, без строгой периодичности, при этом ритм обострений может меняться. Возможна тяжелая пролонгированная форма болезни, приковывающая больного к постели в течение многих недель (затяжная фебрильная миалгия).

ПБ болеют в основном представители популяций средиземноморского происхождения: евреи-сефарды (реже евреи-ашкенази и друзы), арабы, армяне, турки с максимальной распространенностью болезни, колеблющейся в пределах 1:100 – 1:400

В межприступном периоде самочувствие пациентов обычно удовлетворительное. Длительность межприступных интервалов различна как у разных больных, так и у одного и того же больного.

Особенностью клиники ПБ при манифестации в течение первого года жизни является часто атипичное (абортное) течение в виде кратковременных эпизодов гипертермии с выраженным беспокойством, коликами, неустойчивым стулом, которые часто оцениваются как изолированные эпизоды лихорадки неясной этиологии и/или, чаще, как вирусно-бактериальные инфекции (острые респираторные/кишечные инфекции), становясь нередко причиной поздней диагностики и необоснованного лечения.

У больных ПБ из этнически значимых популяций чаще, чем предполагалось, встречаются также некоторые

сопутствующие иммунные заболевания, в частности воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), ювенильный идиопатический артрит, неамилоидные гломерулопатии, при которых мутации гена MEFV могут играть роль модифицирующих генетических факторов [2, 3, 8, 9].

У нелеченных больных ПБ, особенно при ранней манифестации и частых приступах болезни, нередко выражены отставание в физическом развитии, признаки полового инфантилизма, проявления нейроэндокринной недостаточности, успешно корригируемые колхицинотерапией.

Белок пирин/маренострин (П/М) экспрессируется в основном в лейкоцитах и регулирует воспалительный ответ посредством активации каспазы-1 и синтеза высокопотентного медиатора воспаления – интерлейкина 1β(IL-1β)

Нервно-психическое развитие детей с ПБ соответствует возрастной норме, нередко отмечается лабильность нервной системы, а лечение колхицином и прекращение приступов значительно улучшают качество жизни и психологическое состояние пациентов. В подавляющем большинстве случаев не удается выявить специфический провоцирующий фактор манифестации ПБ или приступа. Обострения болезни могут спровоцировать такие триггеры, как простуда/переохлаждение, стресс, смена климата, реже – интеркуррентные заболевания (острые респираторные, кишечные инфекции, др.).

Окончательный диагноз ПБ основан на общепринятых международных критериях клинической диагностики и оценки степени тяжести по системе Tel-Hashomer, а также результатах молекулярно-генетического тестирования [17–19].

Клинико-диагностические критерии включают: типичные повторные приступы ПБ, семейный анамнез, национальность, положительный ответ на колхицинотерапию, развитие амилоидоза. Важное условие диагностики ПБ – спонтанное и полное исчезновение клинических симптомов и признаков воспаления вне приступа без лечения, с последующей ремиссией в несколько недель или месяцев (табл. 1, 2).

Лабораторная диагностика ПБ во время приступа выявляет лейкоцитоз с нейтрофилизом в сочетании с повышенными показателями острофазного воспаления (СОЭ, СРБ). На рентгенограмме легких и на Эхо-КГ констатируются серозиты: утолщение плевры (возможен незначительный выпот в плевральной полости) и/или утолщение перикарда (редко – незначительный перикардальный выпот). Наиболее чувствительными маркерами субклинического воспаления при ПБ считаются острофазный SAA-протеин и СРБ в крови. Транзиторная и, далее, персистирующая протеинурия, выявляемые в дальнейшем (в отдаленные сроки – в среднем через 12–15 лет после начала болезни), в основном у нелеченных больных, указывают на присоединение амилоидоза почек (ежегодный контроль микроальбуминурии!).

Среди больных ПБ в разных популяциях констатировано ~10–20% гетерозиготных носителей одной мутации гена MEFV (в частности, в армянской популяции – 18%) [1, 2, 23]. Заболеваемость ПБ среди гетерозигот может быть связана с патологическими мутациями гена, возможным наличием пока неизвестных генов-модификаторов и др. В таких случаях характерно более легкое по сравнению с гомозиготами или атипичное клиническое течение ПБ с нерегулярными приступами изолированного подъема температуры и/или абдоминальных/торакальных болей, реже артритов, рожеподобной эритемы, с отсутствием амилоидоза и удовлетворительным ответом на колхицинотерапию. У гетерозигот, а также в редких случаях отсутствия мутаций (~1%) диагноз ПБ не исключается при наличии клинических критериев болезни, включая положительный ответ на колхицин. Терапевтическое решение зависит от сопоставления клинических и генетических данных. Молекулярно-генетический анализ особенно показан при атипичных, малосимптомных и редких фенотипах болезни, отсутствии семейного анамнеза по ПБ, нехарактерном этническом происхождении больного.

Системный амилоидоз, в частности амилоидоз почек (АП), – предотвратимое, но тяжелое, фатальное осложнение, возникающее в основном у нелеченных или резистентных к колхицину больных ПБ. Он относится к А-типу амилоидоза, подобно вторичному (реактивному), развивающемуся у больных с хроническими заболеваниями бактериальной природы (остеомиелит, бронхоэктатическая болезнь) или иммунной системы (ревматоидный артрит, лимфогранулематоз, наследственные периодические воспалительные синдромы). АП при ПБ относится к фенотипу 1-го типа, когда у пациента наблюдаются фебрильные приступы болезни, а позже развивается амилоидоз. Амилоидный плазматический белок АА продуцируется печенью в ответ на воспаление из сывороточного белка SAA и оседает в тканях различных органов. Характерно образование внеклеточных депозитов АА амилоида, поражающих многие органы, включая почки, сердце, кишечник, селезенку, печень, щитовидную железу, легкие. Однако наибольшую клиническую значимость имеет угрожающий жизни АП с развитием ХПН. Особенностью АП при ПБ является его развитие у нелеченных/нерегулярно леченных пациентов, больных ПБ, в основном до 40-летнего возраста. Поражение почек при АП происходит последовательно, стадиями: начинается с прогрессирующей протеинурии (транзиторной, позднее – персистирующей) в течение ~до 8 лет, далее развивается нефротическая стадия (нефротический синдром), с переходом в среднем через 3–5 лет в прогрессирующую терминальную стадию хронического заболевания почек (ХПБ) с летальным исходом в течение 1,5 года. Для своевременной диагностики АП необходима нефробиопсия, когда при окраске биоптатов по Congo Red выявляются типичные амилоидные депозиты. Развитие амилоидоза при ПБ возможно предотвратить адекватной и регулярной колхицинотерапией, даже при резистентности к препарату и продолжении приступов.

Из факторов риска АП у детей основное значение имеет сочетание определенных гомозиготных генотипов двух генов: MEFV (M694V/M694V генотип) и SAA1 (a/a изоформы). К другим факторам риска АП относятся: ранняя манифестация ПБ, затяжное течение артритов, спленомегалия, рожеподобная эритема, семейный анамнез, нерегулярная колхицинотерапия. Развитие АП не всегда является обязательным компонентом ПБ и зависит также от национальности больного, пола (мужского) и некоторых внешнесредовых факторов (в частности, страны происхождения), что подтверждается существованием различных фенотипов и генотипов MEFV в одной семье. Частота встречаемости амилоидоза может варьировать и в пределах одной популяции. Поздняя диагностика ПБ (длительный период между манифестацией и постановкой диагноза) также ассоциируется с высоким риском развития АП. АП может развиваться у асимптомных индивидуумов как первое и единственное проявление ПБ (в группе риска в основном подростки) [1, 2, 7, 12, 16]. Гемодиализ / трансплантация почки, продлевающие жизнь больных с ХПН, не предотвращают прогрессирование системного амилоидоза, и амилоидные депозиты обнаруживаются в различных органах, чаще – в селезенке, кишечнике, печени, надпочечниках, реже – в сердце, легких.

Клонирование гена MEFV и идентификация его мутаций предопределили проведение многочисленных исследований, в т. ч. изучение фенотип-генотипических корреляций во всех этнически значимых по ПБ популяциях, в т. ч. в Армении

Спаечная болезнь – второе по частоте (после АП) тяжелое, угрожающее жизни осложнение ПБ, результат повторных эпизодов асептического перитонита и/или оперативных вмешательств (нередко необоснованных аппендэктомий, холецистэктомий и др.). Большинство больных ПБ имеют перитонеальные спайки, осложняющие течение болезни в 3% случаев развитием спаечной (механической) тонкокишечной непроходимости (СКН).

У первичных, нелеченных больных ПБ риск развития основных осложнений (АП, СКН) ассоциируется с тяжелым течением болезни, ранним ее началом, наличием мутации M694V гена MEFV, особенно гомозиготного M694V/M694V генотипа, поздними диагностикой болезни и началом колхицинотерапии [1, 2, 7, 11, 27].

Дифференциальная диагностика ПБ включает прежде всего исключение ПБ-подобных синдромов, особенно в популяциях Западной Европы с экстремально низкой частотой распространенных (частых) мутаций гена MEFV. Это относится прежде всего к аутовоспалительным болезням, в частности, к наследственным периодическим лихорадкам (НПЛ) (Hereditary Periodic Fever Syndromes) – гетерогенной группе редких генетических заболеваний, характеризующихся приступами лихорадки, воспаления и клинической симптоматикой, схожей с ревматической, при отсутствии явных аутоиммунных или инфекционных

причин. Благодаря достижениям молекулярной биологии, генетики, иммунологии сформулирована современная аутовоспалительная концепция, рассматривающая наследственные аутовоспалительные заболевания как новую расширяющуюся классификацию воспалительных болезней [8, 12, 13]. Эти заболевания, манифестируя чаще всего в детском возрасте, нередко скрываются под маской различных, чаще ревматических болезней [14, 15, 20]. При этом более 50% больных ПБ обращаются в первую очередь к гастроэнтерологам, проходя разнообразные необоснованные исследования [10, 12]. Недостаточная осведомленность врачей об этих заболеваниях определяет трудность их диагностики и дифференциальной диагностики, в т. ч. с ПБ.

В группе НПЛ основными считаются семь синдромов:

1. Семейная средиземноморская лихорадка (FMF) / ПБ.
2. Гипер-IgD с синдромом периодической лихорадки (HIDS).
3. Синдром периодической лихорадки, ассоциированный с TNF- α (TRAPS).
- Криопирин-ассоциированные синдромы (CAPS):
4. Семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS).
5. Muckle-Wells синдром (MWS).
6. Хронический инфантильный неврологический, кожно-суставной синдром (CINCA).
7. NLRP12-ассоциированные болезни (NLRP12AD).

Общая клиническая характеристика НПЛ: начало в детском (иногда на 1-м году жизни) и пубертатном возрасте, рецидивирующие атаки лихорадки, серозиты, миалгии, артриты, кожная сыпь, высокие показатели неспецифического воспаления (СОЭ, лейкоциты, фибриноген, CRP, SAA протеин), отсутствие аутоантител / активация аутоспецифических клеток, возможное осложнение – АП (FMF, TRAPS, MWS).

Трудности клинической диагностики НПЛ: отсутствие специфических симптомов манифестации; интер- и интрасемейная клиническая гетерогенность, комплекс фенотипов.

Генетическое тестирование – наиболее чувствительный и точный метод как ранней и окончательной диагностики ПБ, так и коррекции колхицинотерапии, проведения медико-генетического консультирования при планировании семьи

Дифференциальная диагностика ПБ включает также заболевания, протекающие с рецидивирующими абдоминальными болями и клиникой «острого живота» (механическая тонкокишечная непроходимость, аппендицит, мезаденит, пиелонефрит, аднексит, панкреатит, холецистит, дивертикулит и др.); торакалгией (бактериальный плеврит – туберкулез(!), легочная эмболия); артритам (ювенильный ревматоидный артрит, ревматическая лихорадка, септические артриты, васкулиты и др.); орхитом («острая мошонка»). Повышение острофазных маркеров

воспаления во время приступа ПБ, особенно у детей раннего возраста, требует также исключения интеркуррентных инфекций.

Современные подходы к лечению ПБ. В настоящее время колхицин остается единственным официальным препаратом для лечения ПБ и профилактики амилоидоза. Лечение колхицином необходимо начинать как можно раньше, сразу после подтверждения клинического диагноза.

Согласно консенсусу по ведению и лечению ПБ у детей [16], на протяжении более 30 лет колхицин признан безопасным и эффективным препаратом для длительной, пожизненной терапии, а также для профилактики приступов и АП как у взрослых, так и у детей и подростков, больных ПБ. Использование адекватных доз препарата может способствовать также как улучшению репродуктивной функции у взрослого контингента, так и прибавке массы тела и росту детей.

Колхицин – жирорастворимый, альбумин-связывающий нейтральный алкалоид, абсорбируемый в основном в тощей и подвздошной кишке. Впервые он был выделен из двух растений семейства лилиевых: *Colchicum autumnale* (безвременник, или осенний крокус) и *Gloria lily*. Точный механизм действия препарата при ПБ до конца не установлен. Однако доказано, что он нарушает митоз, предупреждает активацию нейтрофилов и тормозит хемотаксис лейкоцитов, снижая их способность к продукции цитокинов и простаноидов. Кроме того, колхицин обладает антиоксидантными свойствами, а также ингибирует транспорт коллагена во внеклеточное пространство и, таким образом, оказывает лечебный эффект при амилоидозе и способствует уменьшению перитонеальных спаек, предотвращая механические причины кишечной непроходимости и бесплодия у женщин [16].

Эффективность колхицина в основном зависит от дозы препарата, генотипа MEFV и возраста манифестации ПБ. Важно то, что минимальная доза препарата способствует прекращению приступов у большинства больных ПБ [2, 16, 21]. Длительный прием колхицина способствует полной ремиссии у 60–75% больных ПБ, неполной ремиссии (значительное снижение частоты приступов или ремиссия одного симптома) – у 10–30% пациентов. Однако, несмотря на высокую в целом эффективность колхицина, частичная резистентность к нему наблюдается почти в 5–8%, значительно реже – полная (истинная) резистентность – в 0,4% случаев (сохранение частоты приступов ≥ 1 в течение 3 мес., даже при приеме высокой дозы ≥ 2 мг/сут) [16, 21]. Резистентность к колхицину, в целом редко встречаясь, развивается в основном у гомозигот по мутации M694V гена MEFV и изоформам α/α гена SAA1, а также при низкой приверженности лечению (нерегулярный прием препарата или прекращение лечения).

Регулярный прием колхицина показан пожизненно всем больным ПБ со дня установления диагноза. Ответная реакция на колхицин (начиная с 1 мг/сут в течение 6 мес.) считается третьим этапом диагностики ПБ [19]. У большинства больных ПБ прерывание лечения колхицином

обычно сопровождается обострением болезни и возобновлением приступов. В большинстве случаев он предотвращает АП, однако у ~ 30% М694V гомозигот возможно его развитие.

Начальная доза колхицина составляет $\leq 0,5$ мг/сут ($\leq 0,6$ мг/сут в тех случаях, когда таблетка содержит 0,6 мг) для детей < 5 лет; 0,5–1,0 мг/сут (1,2 мг/сут в тех случаях, когда таблетка содержит 0,6 мг) для детей 5–10 лет; 1,0–1,5 мг/сут (1,8 мг/сут в тех случаях, когда таблетка содержит 0,6 мг) для детей старше 10 лет и взрослых [22]. У детей препубертатного возраста и подростков минимальная начальная доза колхицина обычно составляет 1,0 мг/сут. Терапевтическая доза колхицина для детей может рассчитываться и с учетом массы тела, которая колеблется между 0,03–0,07 мг/кг/сут при максимальной суточной дозе не выше 1,5–2,0 мг/сут [16, 21].

Клинический эффект колхицина и доза, предотвращающая приступы ПБ, зависят также от генотипа MEFV и возраста манифестации болезни (пациенты с ранним началом болезни и М694V гомозиготы требуют назначения более высокой дозы). По показаниям («тяжелый» М694V гомозиготный генотип, частичная резистентность к лечению и др., см. выше) доза может быть постепенно повышена до 1,2, 1,5 или 2,0 мг/день в зависимости от массы тела / возраста, а также спектра мутаций гена MEFV, особенно при гомозиготном генотипе. В случае развития у больного осложнений (например, амилоидоза) или высокой активности болезни показано назначение более высоких доз специалистом по ПБ. Превышение дозы колхицина 2,0 мг/сут у детей противопоказано из-за возможных побочных эффектов препарата [22].

В течение колхицинолечения обязательны регулярное наблюдение и контроль за ответной реакцией на препарат, побочными/токсическими эффектами, протеинурией, субклинической воспалительной активностью: через каждые 6 мес. наряду с осмотром больного проведение периферического анализа крови и общего анализа мочи, ежегодно – контроль биохимических маркеров функции почек (креатинин, мочевины, K, Na), печени (AST, ALT) и острофазных белков (CRP/SAA, протеин), 1 раз в 1,5 года – УЗИ органов брюшной полости и мочевой системы. При превышении маркеров цитолиза печени в 2 раза показаны снижение дозы колхицина и дальнейшее исследование причины повышения. У больных со

сниженной функцией почек и высоким риском токсического действия колхицина также необходимо уменьшение дозы препарата. Побочные эффекты при контролируемой колхицинолечении наблюдаются редко (у ~ < 1% детей) – в основном в виде диареи (дозозависимой), реже эритематозной сыпи в начале лечения, которые корректируются временным снижением дозы / дроблением кратности приема препарата.

Назначение больным ПБ макролидов, а также циклоспорина одновременно с приемом колхицина противопоказано и требует особой осторожности и информированности лечащего врача о взаимодействии этих лекарств.

Последовательная, ежедневная и регулярная колхицинолечение является основой лечения и ведения ПБ, что позволяет уменьшить частоту и тяжесть приступов, а также предупредить развитие амилоидоза, почечной недостаточности и преждевременный летальный исход у большинства пациентов [22].

Постоянная колхицинолечение, регулярный врачебный контроль (диспансерное наблюдение) и поддержка семьи обеспечивают больным ПБ удовлетворительное качество жизни, позволяя вести активный образ жизни, посещать школу, заниматься спортом с умеренными нагрузками, стать полноценными и полезными членами общества.

Хотя колхицин – пока единственный официальный препарат для лечения ПБ и профилактики амилоидоза, однако, с учетом данных о непереносимости и/или частичной (8–10%) или полной (0,4–1%) резистентности к нему, отсутствии полной ремиссии у почти 30% больных, потенциальной токсичности препарата (низкий терапевтический порог) и необходимости его постоянного, пожизненного приема и контроля дозы, поиск альтернативных средств лечения ПБ по-прежнему остается актуальным.

Основная современная тенденция в поисках терапии для резистентных к колхицинолечению больных ПБ – использование биологических препаратов с учетом патогенетической роли иммунного воспаления. В настоящее время широко исследуется, в т. ч. у детей, эффективность антагонистов IL-1 β рецепторов – Анакинры (Anakinra, Kinerit), Канакинумаба (Canacinumab, Illaris) и др., а также их биосимиляров. Нет подтверждающих данных

Таблица 1. Клиническая диагностика ПБ по системе Tel-Hashomer (Livneh A. et al., 1997, 2000)

Критерии диагностики		Клинический диагноз	
Основные	Дополнительные	Окончательный	Вероятный
Повторные приступы лихорадки с серозитом (перитонит, плеврит, синовит) Амилоидоз AA-типа без предрасполагающей к ней другой болезни Благоприятная ответная реакция на колхицинолечение	Повторные приступы лихорадки Рожеподобная эритема кожи Наличие ПБ среди родственников 1-й степени родства	2 основных критерия или 1 основной и 2 дополнительных критерия	1 основной и 1 дополнительный критерий

об эффективности кратковременного применения антагонистов IL-1 β рецепторов. Продолжаются активные исследования длительного их эффекта и отдаленных последствий, а также разработка новых подходов к лечению ПБ. Есть сообщения об успешном сочетании при ПБ Инфликсимаба (Infliximab) с низкими дозами Метотрексата (Methotrexate) [8, 25].

Для симптоматического обезболивающего и/или антипиретического эффекта, в основном при обострении суставного синдрома (артропатии, васкулиты), могут назначаться коротким курсом нестероидные противовоспалительные препараты (напроксен, диклофенак, ибупрофен, индометацин и др.), не влияющие на частоту и интенсивность приступов ПБ. Глюкокортикоиды могут уменьшить длительность приступов, одновременно усилив их частоту. При хроническом артрите больным ПБ дополнительно назначаются болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (DMARDs), внутрисуставные инъекции стероидов или биологические агенты.

Помимо медикаментозного лечения больные ПБ нуждаются в психологическом содействии. Специальная диета не требуется, возможно, необходимо лишь некоторое ограничение в рационе жирной и жареной еды. Профилактические вакцинации проводятся в период ремиссии ПБ (в межприступном периоде) на фоне колхицинотерапии в общепринятом порядке.

В настоящее время ПБ достаточно часто встречается в странах, далеких от Средиземноморского региона. Миграция народов, этнически предрасположенных к ПБ, межэтнические браки и другие факторы делают актуальной проблему ее своевременной диагностики и дифференциальной диагностики, а также медико-генетического консультирования семей и расчета генетического риска для потомства.



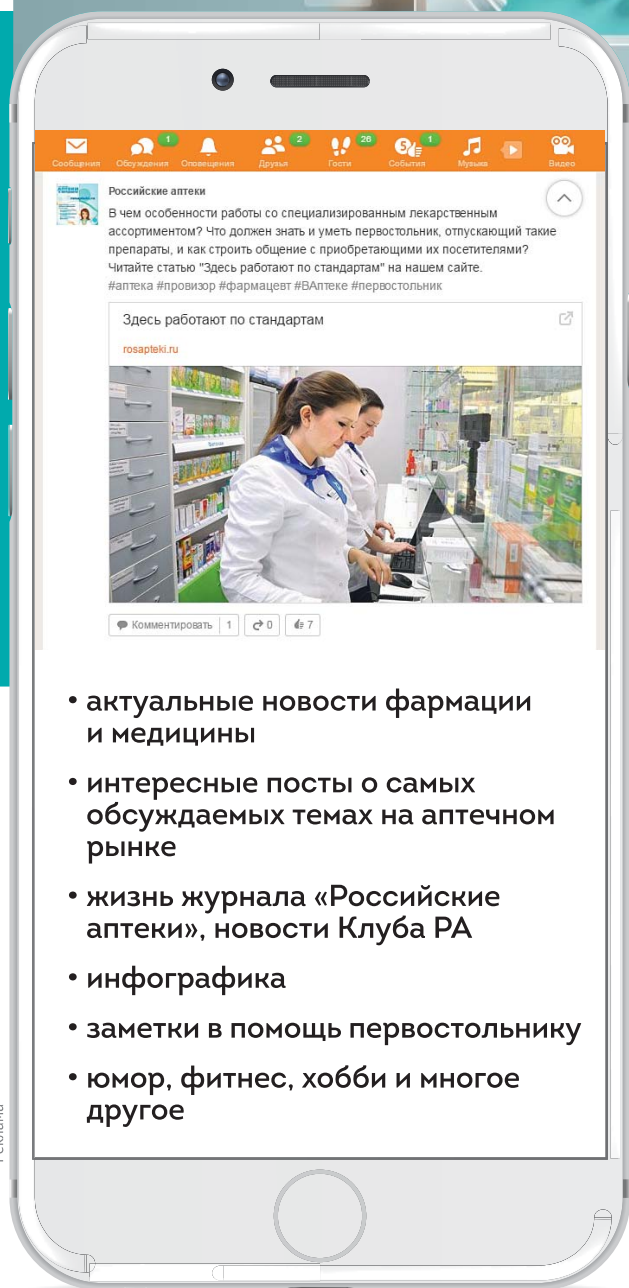
Таблица 2. Критерии степени тяжести ПБ по системе Tel-Hashomer (Livneh A. et al., 1997)

Критерии степени тяжести ПБ	Баллы
1. Возраст манифестации болезни • <5 лет • 5–10 лет • 10–20 лет • >20 лет	3 2 1 0
2. Частота приступов (в месяцах) • >2 • 1–2 • <1	3 2 1
3. Доза колхицина для контроля приступа • Без эффекта • 2 мг/сут • 1,5 мг/сут • 1 мг/сут	4 3 2 1
4. Артриты* • Затяжные • Острые	3 2
5. Рожеподобная эритема • Если наблюдается	2
6. Амилоидоз AA типа • Если наблюдается • При фенотипе 2	3 4
• Умеренная степень • Среднетяжелая степень • Тяжелая степень	2–5 6–10 >10

ЛИТЕРАТУРА

1. Айрапетян А.С., Саркисян Т.Ф. и соавт. Мед. наука Армении, 2003, 3: 31–48.
2. Амарян Г.Г. Дис... д-ра мед. наук, 2010.
3. Арутюнян В.М. Ереван, 2004, 341 с.
4. Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х. Ереван: Айастан, 1989, 249 с.
5. Кузьмина Н.Н., Фёдоров Е.С., Мовсисян Г.Р., Салугина С.О. НИИ РАМН, 2011.
6. Akentijevich I, Torosyan Y, Samuels J et al. Am. J. Hum. Genet., 1999, 64: 949–962.
7. Ben-Chetrit E, Lerer I, Malamud E et al. Hum. Mutat, 2000: 385–396.
8. Caso F, Rigante D, Cantarini L et al. Intern. J. Rheum, 2013, Art ID 513782, 15 p.
9. Dusunsel R, Dursun I et al. Pediatrics International, 2008, 50: 208–212.
10. Fidder H, Chowers Y et al. Am. J. Gastroenterol., 2005, 100(2): 338–343.
11. Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N et al. Arthritis Rheum, 2003, 48: 1149–1155.
12. Giaglis S, Papadopoulos V, Kambas K et al. Clin Genet, 2007, 71(5): 458–467.
13. Jeru I, Borgne Le, Hayrapetyan H, Sarkisian T et al. Arth. & Rheum, 2011, 63: 1459–1464.
14. Karen LW, Golbach-Marsky R, Hoffman H et al. The NOMID Alliance. 2008, 11 p.
15. Kastner D. Hematology. The American Society of hematology. 2005.
16. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K et al. Pediatrics, 2007, 119: 474–483.
17. Lidar M, Livneh A. The Netherlands Journal of Medicine, 2007; 65(9): 318–324.
18. Livneh A, Langevitz P, Zewer D et al. Arth. Rheum, 1997, 40: 1879–1885.
19. Livneh A, Langevitz P. Bailliere's Best Pract. Res. Clin. Rheumatol, 2000, 14: 477–498.
20. McGonagle D, McDermott M. PLoS Medicine, 2006 August, 3(Issue 8): 1242–1248.
21. Niel E, Sherrmann J-M. Joint Bone Spine, 2006, 73: 672–678.
22. Ozen S et al. EULAR recomm. for the management of FMF. Ann Rheum Dis, 2016, 0: 1–8. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208690.
23. Rigante D, LaTorraca I, Ansuni V et al. Eur. Rev. Med. & Pharm. Sci, 2006, 10: 163–171. Sarkisian T, Hayrapetyan H et al. Curr. Drug Targ. Infl. & Allergy, 2005: 113–116.
24. Stojanov S, Kastner D. Current Opinion in Rheumatology, 2005, 17: 586–599.
25. Touitou I, Grandemange S. 2010, Amsterdam, The Netherlands, P01.2: 27–29.
26. Vitale A, La Tore F, Fede C et al. 5th Int. Cong. FMF & SAID, 2008, 26/2, 60, p. 202.

РОССИЙСКИЕ АПТЕКИ



- актуальные новости фармации и медицины
- интересные посты о самых обсуждаемых темах на аптечном рынке
- жизнь журнала «Российские аптеки», новости Клуба РА
- инфографика
- заметки в помощь первостольнику
- юмор, фитнес, хобби и многое другое

Журнал «Российские аптеки»
представлен во всех
ведущих социальных сетях

Найти нас очень просто: наберите на своей
страничке в поисковой строке **rosapteki.ru**

 **3350**  Одноклассники
ok.ru/rosapteki

 **810**  Facebook
facebook.com/rosapteki

 **345**  ВКонтакте
vk.com/club76663902

 **533**  Instagram
instagram.com/rosapteki.ru

Сайт журнала **rosapteki.ru**

Присоединяйтесь.
С нами интересно!

ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Инструкция: выберите правильный ответ по схеме:

А – если правильны ответы 1, 2, 3

Б – если правильны ответы 1, 3

В – если правильны ответы 2, 4

Г – если правильный ответ 4

Д – если правильны ответы 1, 2, 3, 4

1. Причиной срыгивания у грудных детей является:
 1. незрелость эзофагокардиального отдела пищевода
 2. высокий тонус в пилорическом отделе
 3. высокое внутрибрюшное давление
 4. непостоянные расслабления нижнего пищеводного сфинктера
2. При выраженных срыгиваниях и рвоте у ребенка раннего возраста нередко развивается:
 1. фарингит
 2. аспирационная пневмония
 3. стоматит
 4. средний отит
3. Характерные для СРК клинические симптомы – это:
 1. разжиженный или водянистый стул
 2. твердый или бобовидный стул
 3. ощущение неполного опорожнения
 4. периодическая примесь крови в кале
4. К эзофагеальному симптому проявлений ГЭРБ относится:
 1. изжога
 2. боли в эпигастрии
 3. симптом «мокрого пятна»
 4. отрыжка кислым
5. Ятрогенные язвы желудочно-кишечного тракта могут быть следствием приема:
 1. минералокортикоидов
 2. глюкокортикоидов
 3. половых гормонов
 4. нестероидных противовоспалительных препаратов
6. К факторам патогенеза «аспириновых» язв желудка относится:
 1. уменьшение синтеза простагландинов группы E
 2. увеличение синтеза простагландинов группы E
 3. уменьшение образования слизи
 4. увеличение секреции соляной кислоты
7. К изменениям в копрограмме, характерным для внешне-секреторной недостаточности поджелудочной железы, относится:
 1. креаторея 2-го типа
 2. амилорея
 3. стеаторея 1-го типа
 4. стеаторея 2-го типа
8. Основными причинами относительной панкреатической недостаточности являются:
 1. падение интрадуоденального уровня pH ниже 5,5
 2. избыточный бактериальный рост в тонкой кишке
 3. нарушение моторной функции 12 п.к.
 4. запор
9. Наиболее типичная локализация абдоминальной боли при панкреатите у детей – это:
 1. левое подреберье
 2. правое подреберье
 3. эпигастральная область
 4. подвздошная область
10. Для синдрома холестаза характерно увеличение в крови:
 1. конъюгированного билирубина
 2. щелочной фосфатазы
 3. гаммаглутамилтранспептидазы
 4. холестерина

11. Типичные клинические проявления целиакии у детей первых лет жизни – это:

1. обильный зловонный стул
2. задержка физического развития
3. метеоризм
4. запор

12. К типичным морфологическим изменениям слизистой тонкой кишки при целиакии относится:

1. атрофия ворсинок
2. гиперплазия крипт
3. увеличение межэпителиальных лимфоцитов
4. воспалительная инфильтрация стромы

13. К последствиям недостаточного поступления желчи в кишечник относится:

1. ослабление моторики кишечника
2. нарушение всасывания витаминов группы B
3. нарушение всасывания витаминов A, D, E, K
4. усиление моторики кишечника

14. К внекишечным проявлениям болезни Крона относятся:

1. узловатая эритема
2. полиартриты
3. иридоциклит
4. миокардит

15. Типичными клиническими симптомами инвагинации у детей раннего возраста является:

1. внезапный приступ болей
2. опухолевидное образование при пальпации живота
3. испражнения с примесью крови
4. понос

Инструкция:

Установите соответствие между позициями, представленными в обозначенных колонках. Для каждого буквенного компонента левой колонки выберите пронумерованный элемент правой колонки. Каждый пронумерованный элемент правой колонки может быть выбран один раз, более одного раза или не выбран совсем.

16.

Заболевания	Клинические симптомы, морфологические признаки
А. язвенный колит Б. болезнь Крона	1. воспаление в слизистой и подслизистой оболочках 2. трансмуральная воспалительная инфильтрация 3. саркоидные гранулемы 4. септические осложнения, абсцессы, перфорация 5. щелевидные язвы 6. крипт-абсцессы 7. парапроктит 8. поражение желудка

17.

Группы антисекреторных препаратов	Названия препаратов
А. антациды Б. H ₂ -блокаторы В. ингибиторы протонной помпы	1. фосфолюгель 2. омепразол 3. ранитидин 4. маалокс 5. фамотидин 6. рабепразол

18.

Заболевания	Клинические симптомы
А. гастроэзофаге- альная рефлюксная болезнь Б. язвенная болезнь В. синдром раз- драженного кишечника	1. изжога 2. тошкательные боли в эпигастрии 3. мелена 4. боли за грудиной 5. боли в животе перед дефекацией 6. боли по ходу толстой кишки

19.

Заболевания	Лабораторные данные
А. хронический гепатит Б. болезнь Жиль- бера	1. гепатоцитолит 2. гипербилирубинемия за счет непрямого билиру- бина 3. гипербилирубинемия за счет прямой фракции 4. повышение активности ЩФ 5. диспротеинемия

20.

Тип воздействия на слизистую оболочку кишечника	Факторы воздействия на слизистую оболочку желудка
А. агрессия Б. защита	1. выработка простагландинов Е 2 2. повышение уровня кислотной продукции 3. снижение продукции секреторного Ig A 4. нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка и 12 п.к. 5. степень муцинообразования 6. гидрофобный фосфолипидный барьер поверх- ностного эпителия 7. регенерационная способность клеток слизистой оболочки

21.

Характер влияния на тонус нижнего пищеводного сфинктера:	Лечебные препараты
А. повышающие Б. снижающие	1. маалокс 2. фосфалюгель 3. атропин 4. препараты белладонны 5. теофиллин

22.

Тип боли	Клиническая характеристика
А. париетальная Б. висцеральная	1. спастическая 2. тупая, жгучая 3. имеет четкую локализацию 4. ощущается по средней линии живота 5. усиливается при движении

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧА

Ребенку 1 год, вес 7800 г. Психомоторное и интеллектуальное развитие соответствуют возрасту. За прошедший год перенес пневмонию в возрасте 6 месяцев, рецидивирующие бронхиты в период новорожденности и в 8 месяцев. Жалобы матери на недостаточную прибавку в весе, обильный, зловонный, замазкообразный стул до 8 раз в сутки. Клинический анализ крови без патологии. По данным копрограммы – большое количество нейтрального жира, жирных кислот и мышечных волокон. Концентрация хлоридов по потовой пробе 90 ммоль/л.

Инструкция: Выберите один наиболее правильный ответ

1.1. Ваш предварительный диагноз:

- А. муковисцидоз
- Б. лактазная недостаточность
- В. целиакия
- Г. синдром Швахмана
- Д. кишечная энтерокиназная недостаточность

1.2. Для эффективной коррекции недостаточности питания при данном заболевании предпочтительнее назначать:

- А. панкреатические ферменты с желчными кислотами
- Б. таблетированные панкреатические ферменты
- В. минимикросферические панкреатические ферменты
- Г. панкреатические ферменты с гемицеллюлозой
- Д. дисахаридазы

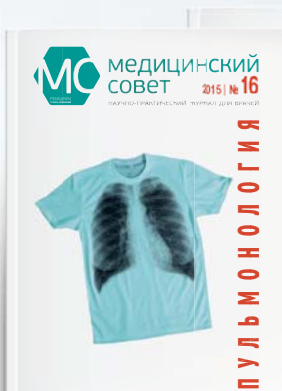
1.3. Такие больные нуждаются в ежедневном приеме витаминов:

- А. жирорастворимых
- Б. водорастворимых
- В. только витамина С
- Г. только группы В
- Д. поливитамины

Тесты и задачи составлены д.м.н., профессором И.Н. ХОЛОДОВОЙ, РМАНПО

Эталонные ответы к тестам и задачам по теме «Заболевания органов пищеварения» см. на сайте <http://www.med-sovet.pro/jour/pages/view/2017-19>

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2018 ГОД



«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год.**

Годовая подписка на 2018 год – 6 534 руб.

Подписка на I полугодие 2018 года – 3 630 руб.

ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ В ЛЮБОМ ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:

«Пресса России»

индекс 88144

«Подписные издания»,

Официальный каталог ФГУП «Почта России»

индекс П5802

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официального дилера:

РМВС-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 «Деловая пресса», г.
Киров, тел. (8332) 37-72-11

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

ООО «Руспресса»,
тел. (495) 369-11-22

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

**ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВОПРОСАМ
ОБРАЩАЙТЕСЬ В ОТДЕЛ ПОДПИСКИ**

☎ (495) 780-34-25 📠 (495) 780-34-26 ✉ podpiska@remedium.ru

ЛЬГОТНАЯ ПОДПИСКА СО СКИДКОЙ

На наших сайтах: www.remedium.ru, www.med-sovet.pro,
на выставках и семинарах,
e-mail: podpiska@remedium.ru

СЧЕТ № МС/900-18				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1-18 (январь – декабрь) 2018 год	комплект	1	6 534,00
	Итого			6 534,00
	В том числе НДС			594,00
	Всего к оплате			6 534,00
		К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.		
		Руководитель предприятия  (Макарова Е.Н.)		

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ИНН 7701669956\770101001	р/счет	40702810438000059976
Банк получателя: ПАО СБЕРБАНК г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	30101810400000000225

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ

WWW.MED-SOVET.PRO

