



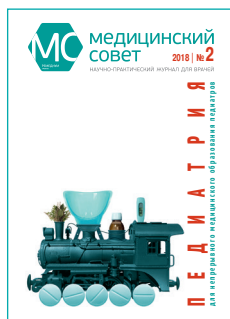
МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2018 | № 2

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



П Е Д И А Т Р И Я
для непрерывного медицинского образования педиатров



№2 2018

16+

СОДЕРЖАНИЕ

■ НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ 4

■ НЕОНАТОЛОГИЯ

А.Д. ПЕТРУШИНА

Вскармливание, питание, традиции и уход за детьми народов севера Тюменской области 16

Л.А. БАЛЫКОВА, С.В. ГАРИНА, И.С. НАЗАРОВА, Н.Р. БЕЛКИНА, Я.Р. СЕРГЕЕВА

Новый способ фармакологической коррекции постгипоксической кардиопазии новорожденных детей 19

С.И. ЖДАНОВА

Профилактика и лечение гипоголактин. Роль лактогонных средств 26

■ ЗДОРОВЫЙ РЕБЕНОК

И.Н. ЗАХАРОВА, О.А. ГРОМОВА, Л.Я. КЛИМОВ, С.В. МАЛЫЦЕВ, С.И. МАЛЯВСКАЯ, И.Ю. ТОРШИН, К.В. РУДАКОВ, В.А. КУРЬЯНИНОВА, С.В. ДОЛБНЯ, А.В. ЯГУПОВА, А.Н. КАСЬЯНОВА, Е.А. СОЛОВЬЁВА, Е.Ю. КОРОЛЁВА, А.М. ЗАКИРОВА, Е.В. ГОЛЫШЕВА, М.В. МОЗЖУХИНА, Е.А. ДЕРИНОВА, Павел ПЛУДОВСКИЙ
Эффективность профилактики и коррекции гиповитаминоза D у детей раннего возраста в России в зависимости от региона проживания (по материалам исследования РОДНИЧОК-2) 32

И.Н. ЗАХАРОВА, А.Н. КАСЬЯНОВА, Е.Б. МАЧНЕВА
Уход за кожей детей раннего возраста. Новые инновационные подходы 42

В.М. КОДЕНЦОВА, Д.В. РИСНИК

Витаминно-минеральные комплексы для детей в период активной социальной адаптации 52

■ АКТУАЛЬНО

С.И. ЖДАНОВА, Л.Ф. ВАХИТОВА, О.И. ПОЛЯКОВА
Современный взгляд на грудное вскармливание при неонатальных гипербилирубинемиях 58

■ СОВЕТЫ ГОМЕОПАТА

Эффективное лечение острых вирусных заболеваний: мнение педиатров и оториноларингологов 64

■ БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ И ЛОР

Э.Э. ЛОКШИНА, Т.И. РЫЧКОВА, О.В. ЗАЙЦЕВА
Новые возможности ингаляционной терапии эфирными маслами при острых респираторных заболеваниях у детей 70

И.М. МЕЛЬНИКОВА, Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ
Рациональное применение жаропонижающих средств при острых респираторных заболеваниях у детей 77

В.М. ДЕЛЯГИН

Кашель у детей – лечить или не лечить? 82

Симпозиум. Часто болеющие дети: современное состояние проблемы 86

И.М. МЕЛЬНИКОВА, Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ
Комбинированные отхаркивающие препараты растительного происхождения в педиатрической практике 93

Т.И. ГАРАЩЕНКО, Г.Д. ТАРАСОВА, М.В. АЛФЕРОВА, М.В. ГАРАЩЕНКО, Е.С. РОГОВА

Современные возможности терапии поствирусного риносинусита в детском возрасте 98

А.Л. ЗАПЛАТНИКОВ, А.А. ГИРИНА, И.Д. МАЙКОВА, Н.В. КОРОИД, М.В. МОЗЖУХИНА, Ю.И. ИВАХНЕНКО, Н.И. МЕЛЬНИКОВА, Е.С. ОБЛОГИНА
Острый обструктивный ларингит у детей: неотложная терапия на догоспитальном этапе (в таблицах и схемах) 110

Д.А. ТУЛУПОВ, Ф.А. ФЕДOTOV, Е.П. КАРПОВА, В.А. ГРАБОВСКАЯ
Современные аспекты применения назальных сосудосуживающих и вспомогательных препаратов в педиатрической практике 114

И.М. КИРИЧЕНКО

Роль топических деконгестантов в лечении острых ринитов у детей 118

А.С. ПОЛЯКОВА, М.Д. БАКРАДЗЕ, В.К. ТАТОЧЕНКО, И.Л. ЧАЩИНА

Острый тонзиллит у детей: принцип «Раз – и готово!»? 122

К.Н. УСТИНОВИЧ, Е.П. МЕРКУЛОВА, А.А. УСТИНОВИЧ
Факторы риска развития острого среднего отита у новорожденных и детей первых месяцев жизни 129

Н.В. МИНАЕВА

Современная стратегия антибактериальной терапии инфекций верхних дыхательных путей у детей в амбулаторной практике 134

■ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

А.В. ГОРЕЛОВ, Е.В. КАННЕР
Воспалительные заболевания кишечника у детей: особенности течения и терапии 140

М.И. ПЫКОВ, А.М. ДЕМИНА

Ультразвуковая диагностика функциональных изменений кишечника у детей 146

Н.М. БОГДАНОВА, Т.М. ЧЕРНОВА

Функциональные нарушения органов пищеварения у младенцев: причины возникновения, критерии диагностики и возможности коррекции с помощью пробиотиков 150

■ КЛУБ ЭКСПЕРТОВ ESPGHAN

Ю.А. ДМИТРИЕВА, И.Н. ЗАХАРОВА
Эффективность безглютеновой диеты при неврологических заболеваниях и психиатрических расстройствах: миф или реальность? 156

Д.Э. АБУТАЛЫБОВА, Ю.А. ДМИТРИЕВА, И.Н. ЗАХАРОВА

Проблемы маркировки безглютеновой продукции в российской федерации и связанные с этим трудности соблюдения безглютеновой диеты 161

И.Н. ЗАХАРОВА, И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.Г. СУГЯН, Т.Н. САННИКОВА, А.Е. КУЧИНА, Ю.О. САЗАНОВА
Что мы знаем сегодня о *Lactobacillus reuteri*? 163

■ ДЕРМАТОЛОГИЯ

Д.В. ЗАСЛАВСКИЙ, А.Н. БАРИНОВА
Микробом кожи при atopическом дерматите и особенности различных средств базисного ухода за кожей 170

З.И. ПИРОВОГА, Ф.Н. РЯБЧУК

Эффективность сочетания этиопатогенетической терапии и наружных дерматосредств у детей с кожно-интестинальной аллергией 177

■ НЕФРОЛОГИЯ/УРОЛОГИЯ

И.Н. ЗАХАРОВА, И.М. ОСМАНОВ, Э.Б. МУМЛАДЗЕ, Е.Б. МАЧНЕВА, В.И. СВИНЦИЦКАЯ, А.Н. КАСЬЯНОВА, И.С. ОБЛОГИНА, Е.В. ТАМБИЕВА, Г.Б. БЕКМУРЗАЕВА, Т.М. ВАСИЛЬЕВА, И.Н. ЛУПАН
Генетические и молекулярные основы бессимптомной бактериурии у детей: что нового? 182

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ/ПРАКТИКА

Т.М. ЧЕРНОВА, М.Ф. ДУБКО

Парвовирус B19 как причина кардита в сочетании с миоцитом 190

■ ШКОЛА ПЕДИАТРА

И.Н. ЗАХАРОВА, Н.Г. СУГЯН, И.В. БЕРЕЖНАЯ
Нежелательные эффекты антибактериальной терапии в педиатрической практике. Роль пре- и пробиотиков в профилактике антибиотико-ассоциированной диареи 194

Н.Л. ПАХОМОВСКАЯ, М.М. ВЕНЕДИКТОВА
Влияние микробиоты ребенка первого года жизни на его развитие 200

И.Н. ЗАХАРОВА, А.Н. ГОРЯЙНОВА
Лихорадка у детей: диагностическая значимость, критерии, тактика врача-педиатра. Как правильно назначить антипиретики? 206

В.К. КОТЛУКОВ, Н.В. АНТИПОВА
Нарушения кишечной микробиоты у детей: влияние на состояние здоровья, возможности коррекции 212

М.И. ПЫКОВ, В.В. БАЛАШОВ, Е.А. ФИЛИППОВА, В.Ю. БОСИН, Ч.М. ХИЗРОВА
Ультразвуковая диагностика некротического энтероколита 215

■ АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

О.А. РЫЧКОВА, М.А. ГРАХОВА
Иммунопрофилактика полиомиелита: от первой инактивированной до последней пероральной вакцины, или насколько близок «конец игры»? 224

О.А. ПРИТУЛО, Л.К. ЗНАМЕНСКАЯ, Марван Якин Нажи МАРАКАХ, И.В. РЫЧКОВА
Влияние синбиотика, содержащего *Lactobacillus rhamnosus* gg, на контроль симптомов atopического дерматита среднетяжелого течения у детей 229

■ ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ

А.В. ДЕГТЯРЕВА, А.А. ПУЧКОВА, А.В. БОЛМАСОВА, М.А. МЕЛИКЯН
Холестаз, гипогликемия и необычный фенотип как проявления врожденного гипопитуитаризма в составе синдрома моносомии 18p- 233

С.А. ЛОСКУТОВА, Т.В. БЕЛОУСОВА, А.Б. НИКУЛИНА
Дефицит лизосомной кислой липазы: болезнь накопления эфиров холестерина у ребенка раннего возраста. Клинический случай 238

И.И. НАЖМУДИНОВ, Т.И. ГАРАЩЕНКО, Д.П. ПОЛЯКОВ, И.Ю. СЕРЕБРЯКОВА, И.Г. ГУСЕЙНОВ
Предраковые заболевания гортани у детей 242

■ ТЕСТЫ/КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ 247

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 «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии
Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, заведующий отделом ангиологии и сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Блохин Б.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, НКЦО ФМБА России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Гасилина Е.С., д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ
Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации
Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» МЗ РФ
Ильина Н.И., д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клинического института
Ишмухаметов А.А., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова» ФАНО
Крюков А.И., д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ
Леонова М.В., член-корр. РАЕН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова
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 Центральной государственной медицинской академии (ЦГМА) 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
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 «Национальный медицинский исследовательский 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
Русаков 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 «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ
Суших 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 Чередиченко

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

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов, 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

Каталог Пресса России – подписной индекс 88144

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 9 февраля 2018 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC 

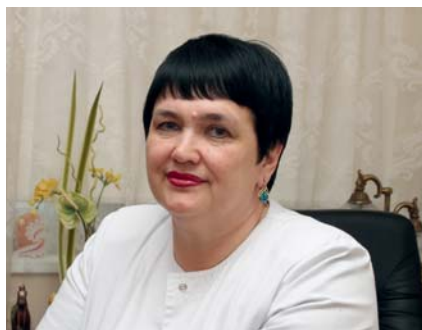
© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2018

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 flirpova@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!

Педиатр свою профессиональную деятельность посвящает лечению детей. Хотелось бы напомнить о значимости педиатрии как специализации и о том, как она зарождалась.

Основоположники педиатрии по крупницам собирали необходимую информацию и определяли симптомы заболеваний, распространенные в детской популяции, доказывая, что лечение детей в корне отличается от лечения взрослых из-за характерных анатомических, физиологических и психологических особенностей. Они находили клинические подтверждения тому, что в детском возрасте возникают заболевания, редко встречающиеся у взрослых. Например, рахит возникает исключительно в раннем детском возрасте и требует незамедлительного лечения для предотвращения инвалидизации. Кроме того, такие заболевания, как скарлатина, инфекционный мононуклеоз и корь, были выделены в качестве отдельных нозологических форм благодаря знаниям выдающегося педиатра профессора Н.Ф. Филатова. В 1872–1874 гг. он изучал детские болезни, работая в клиниках и больницах Вены, Праги, Гейдельберга. Его дальнейшая научная, врачебная, педагогическая деятельность была связана с Москвой, а именно с детской больницей на улице Бронной и медицинским факультетом университета. Н.Ф. Филатов создал школу педиатров, основал Московское общество детских врачей (1892). Он спас тысячи детских жизней, следуя своему убеждению, что лечение детей требует особенного подхода, т. к. организм ребенка не просто

сильно отличается от организма взрослого, но и в разные периоды детства – от рождения до юности – имеет колоссальные отличия. Особого внимания заслуживает вклад Н.Ф. Филатова в борьбу с детскими бактериально-вирусными инфекциями. Благодаря определению первых признаков гриппозных осложнений, подробно описанных профессором в конце XIX в., педиатрам по сей день удается в периоды эпидемии гриппа предотвратить грозные осложнения и спасти детские жизни.

Одним из выдающихся учеников и последователей профессора Н.Ф. Филатова стал Г.Н. Сперанский, который воспринял лучшие традиции филатовской школы: проникновенное внимание к ребенку, умение распознавать едва уловимые симптомы заболевания. Он сумел собрать и опубликовать материалы лекций профессора, сделав их доступными для будущих поколений врачей. Сформировав свое, оригинальное отношение к педиатрии как к науке о ребенке, учитывая высокую детскую смертность в России, Сперанский задумался над проблемой профилактики заболеваний. Он сформулировал свою позицию следующим образом: «Надо не только лечить больных, но и выращивать здоровых детей и делать это с самого рождения». Этому принципу необходимо следовать и в современной педиатрии. В 1905 г. Сперанский стал первым в России педиатром, который появился в родовспомогательном учреждении Московского воспитательного дома, до этого времени в родильные дома педиатры не допускались. Это положило начало наблюдению за развитием ребенка с момента рождения и после выписки из родильного дома, а также способствовало появлению специализированных учреждений: амбулаторий и молочных кухонь для детей раннего возраста, яслей, домов матери и ребенка, организации выставок по охране материнства и младенчества. Профессор Г.Н. Сперанский щедро делился собственным опытом, выступая с докладами на заседаниях Общества детских врачей. В 1914 г. были опубликованы два выпуска «Материалов по изучению грудного воз-

раста» под его редакцией. В 1916 г. начал издаваться журнал «Вопросы охраны материнства и младенчества» под редакцией А.К. Раухфуса.

В 1921 г. в обстановке Гражданской войны Г.Н. Сперанский был назначен руководителем 13-го отделения – отделения для подкидышей Дома охраны младенца (ДОМ) Наркомздрава РСФСР. Вскоре он был избран главным врачом этого учреждения. Со временем 13-е отделение приобрело статус клиники, где врачи, кроме лечения детей, на регулярных конференциях разбирали сложные и интересные случаи, обменивались опытом: в тот период только так они могли совершенствоваться профессионально. В 1922 г. ДОМ был реорганизован в Государственный научный институт охраны материнства и младенчества (ГНИОММ) с пятью научными кафедрами на базе отделений. Его возглавил Г.Н. Сперанский. В 1925 г. институт был причислен к высшим научно-исследовательским и педагогическим учреждениям. Именно здесь была создана первая в стране кафедра патологии раннего детского возраста, и Г.Н. Сперанский стал ее руководителем. В 1931 г. открылся Центральный институт усовершенствования врачей (ЦИУв) – сегодня это всем известная Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования. При нем была создана научная кафедра педиатрии, которая стала важнейшим центром повышения профессиональной квалификации педиатров.

Сегодня мы часто слышим про модернизацию и введение семейных врачей в первичное звено здравоохранения. Однако при реализации такого подхода в некоторых республиках бывшего Советского Союза была допущена серьезная стратегическая ошибка, дорого стоившая здоровью детского населения: педиатров заменили семейными врачами. Именно непрерывное медицинское образование каждого специалиста в своей области является залогом успешного лечения пациентов, и это особенно важно в педиатрической практике!

Ирина Николаевна Захарова,
д.м.н., профессор, главный редактор



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. Башляевой 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). Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология (целиакия, воспалительные заболевания кишечника), нутрициология, нарушения обмена веществ у детей.



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 (Sanja 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 (хронические энтеропатии, хроническая кишечная недостаточность, воспалительные заболевания кишечника), нутрициология (недостаточность питания при различных заболеваниях, проблемы нутритивной поддержки).



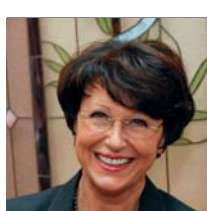
Хорхе Диас (Jorge Amil Dias), д.м.н., профессор педиатрии, руководитель Отделения детской гастроэнтерологии и педиатрии Госпиталя S. Joao города Порто, Португалия. Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология (воспалительные заболевания кишечника, эозинофильные эзофагиты, моторные нарушения ЖКТ).



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.



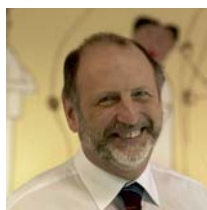
Альфредо Гуарино (Alfredo Guarino), д.м.н., профессор, руководитель Отделения педиатрии и детских инфекционных болезней Университета города Неаполь, Италия. Сфера научных интересов: гастроэнтерология и нутрициология детского возраста, детские инфекционные болезни, организация здравоохранения.



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 SIPPS, SINPE, SINUPE, ESPGHAN, ESPR. Член редколлегий журналов Minerva Pediatrica и PeerJ.



Амарян Гаяне Геворговна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии №2 Ереванского государственного медицинского университета; руководитель гастроэнтерологической/гепатологической службы и Республиканского детского центра периодической болезни МК «Арабкир» – Института здоровья детей и подростков. В 2011 г. защита докторской диссертации: «Периодическая болезнь у детей: клинико-генетические аспекты и современные подходы к лечению». Является членом Международного общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN, full member); детских ревматологов (PRESS), Pediatric Rheumatology International Trial Organization; по изучению ауто-воспалительных заболеваний (ISSAID). Автор более 130 научных публикаций.



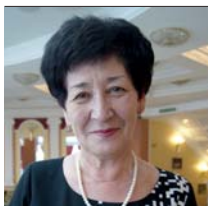
Меркулова Елена Павловна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, врач высшей категории. Член Европейского общества оториноларингологов, хирургии головы и шеи; член немецкого общества оториноларингологов; член общества аудиологов РФ;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



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.



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.



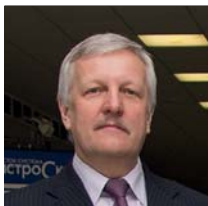
Вялкова Альбина Александровна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, эндокринологии ГБОУ ВПО ОргМУ МЗ РФ. Президент Оренбургского регионального отделения Союза педиатров России. Лауреат российского конкурса «Лучший врач России» в номинации «Врач, ученый,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



Гарашченко 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, руководитель пилотного проекта по непрерывному медицинскому образованию, 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. Эксперт Восточно-Европейской группы по вакцинопрофилактике.



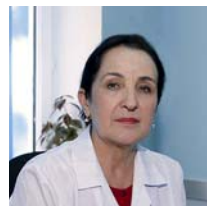
Дегтярева Анна Владимировна, д.м.н., высшая квалификационная категория по педиатрии, профессор кафедры неонатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель научно-консультативного педиатрического отделения ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ. В 2008 г. – защита докторской диссертации по теме «Дифференциальная диагностика и принципы этиопатогенетического лечения заболеваний печени и желчных путей у новорожденных и детей раннего возраста».



Жобова Елена Спартакровна, 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. 1993 г. – защита кандидатской диссертации, 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. Автор более 300 научных публикаций.



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 факультетской 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 РАН. 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.



Котлукова 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, Центральной аттестационной комиссии Северо-Западного федерального округа.



Минаева Наталья 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 противоинфекционной 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, отличник здравоохранения РФ; главный педиатр Минздрава России по Северо-Западному федеральному округу. Имеет более 100 научных публикаций. Член европейских профессиональных сообществ (ESPE, ENEA), Ассоциации детских кардиологов России.



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». Автор более 170 научных публикаций.



Саверская Елена Николаевна, д.м.н., профессор кафедры фармазии 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 (EACPT).



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». Автор более 200 научных публикаций.



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), эксперт Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов». Автор более 170 научных публикаций.



Сусиков Андрей Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник НИЦ, профессор кафедры клинической фармакологии РМАПО. 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 DiabetesIndia и др.



Сычев Дмитрий Алексеевич, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО, главный научный сотрудник группы клинко-фармакологических технологий НИЦ РМАПО, проректор по развитию и инновациям РМАПО. Является членом Экспертного совета по терапевтическим наукам ВАК России, Росздравнадзора, РФФИ и РНФ, а также диссертационных советов по защите кандидатских и докторских диссертаций при Первом МГМУ им/ И.М. Сеченова и НИИ фармакологии им/ В.В. Закусова РАН.



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.



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. 1990 г. – защита кандидатской диссертации; 2005 г. – докторская диссертация, посвященная созданию реабилитационных программ для детей раннего возраста. В 2008 г. – лауреат премии года правительства Москвы в области медицины, награждена грамотой Министерства образования РФ «Отличник здравоохранения».



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. Является научным редактором журнала «Доктор Ру», членом редколлегий журналов «Вопросы современной педиатрии», «Вопросы детской диетологии», «Вопросы практической педиатрии», «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология», «Медицинский совет». Награждена грамотой МЗ РФ, нагрудным знаком «Отличник здравоохранения».

МЕДИКИ РАССКАЗАЛИ, КАКИМ ОБРАЗОМ КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ ЗАЩИЩАЕТ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН

Медиками было обнаружено, что кормление ребенка грудью на протяжении первых 6 месяцев его жизни значительно снижает вероятность развития диабета и многих других болезней у самих матерей. Трейси Фланиган (Tracy Flanagan) из госпиталя Kaiser Permanente в Окленде (США) рассказала, что ученым давно известно, что кормление грудью полезно и для ребенка, и для самой матери, однако раньше плюсы для женщин ограничивались лишь небольшим снижением частоты возникновения хронических болезней. На самом деле, польза от этого гораздо более существенная – к примеру, женщины, которые кормят детей грудью на протяжении нескольких месяцев, уменьшают собственный риск развития диабета в пожилые годы жизни примерно на 50%. Исследования, проведенные в последние годы, показали, что грудное молоко, да и сам акт кормления, несет много пользы для детей: оно улучшает работу иммунной системы и нормализует микрофлору кишечника младенцев, повышает их IQ в будущем и делает их более приспособленными к жизни. Трейси Фланиган вместе с коллегами попыталась выяснить, какие плюсы и минусы несет за собой кормление грудью для самих женщин. С этой целью они наблюдали за здоровьем примерно 1,2 тыс. молодых матерей на протяжении последних 30 лет, посещавших их больницу и согласившихся участвовать в эксперименте. Оказалось, что кормление грудью сильнее всего влияло на вероятность развития диабета – она снижалась на 25% у женщин, чьи дети пили молоко матери хотя бы месяц, и на 48% у тех матерей, которые кормили младенцев своим молоком в течение полугода. По словам медиков, данная закономерность была характерна и для обеспеченных, и для малоимущих семей, и для представителей различных этнических и расовых групп. Причина закономерности пока не выяснена, однако очевидный положительный эффект от кормления грудью, как надеются ученые, заставит и самих женщин, и здравоохранительные органы серьезнее относиться к питанию детей в первые дни и месяцы их жизни.



ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ СНИЖАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ ГИПЕРТОНИИ

Женщины, которые кормили грудью в течение более длительных периодов времени, будут с меньшей вероятностью страдать от гипертонии после того, как наступит менопауза.

Анализ данных демонстрирует, что грудное вскармливание оказывает положительное воздействие на здоровье матери и ребенка. Долгосрочное грудное вскармливание связывают со снижением риска развития у ребенка аллергических реакций, глютеиновой болезни, ожирения и сахарного диабета. Однако воздействие грудного вскармливания на женский организм изучено сравнительно мало.

Повышенное артериальное давление является фактором наибольшего риска заболеваний и смертности. В ходе исследования был проведен анализ данных более 3000 некурящих женщин в возрасте 50 лет и старше в период 2010–2011 гг. (Национальная программа проверки здоровья и питания в Корее). Ученые выявили, что те женщины, которые в течение жизни кормили большее количество детей и в течение более длительных промежутков времени, имеют меньший риск развития гипертонии в период менопаузы и постменопаузы, при этом степень ожирения и инсулинорезистентности ослабляет взаимосвязь грудного вскармливания и гипертонии. В частности, грудное вскармливание от 5 до 10 детей ведет к снижению риска развития гипертонии до 51% в сравнении с грудным вскармливанием 1 ребенка. Более высокие показатели длительности грудного вскармливания (96–324 месяца) снижают риск развития гипертонии на 45%.

Результаты исследования подтверждают текущие рекомендации необходимости грудного вскармливания и его положительного воздействия на здоровье женщины на более поздних этапах жизни.



ПОПЫТКИ ПЕДИАТРОВ ОБРАТИТЬ ВНИМАНИЕ НА ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ РОДИТЕЛЕЙ ОГРАНИЧЕНЫ НЕСКОЛЬКИМИ ФАКТОРАМИ

Исследование демонстрирует, что педиатры понимают необходимость данного подхода, но не уверены в том, входит ли это в их обязанности.

Профессиональные организации, такие как Американская академия педиатрии, рекомендуют педиатрам обращать внимание на проблемы со здоровьем у родителей, поскольку это может оказывать сильное влияние на состояние здоровья детей.

Результаты проведенного американскими экспертами исследования демонстрируют, что в ходе практики педиатры, предпринимая попытки внедрить меры по укреплению здоровья родителей, сталкиваются с такими барьерами, как недостаток времени и трудности в том, чтобы объяснить родителям необходимость соответствующих услуг. В ходе исследования ученые провели опрос 1 000 педиатров и изучили данные более 1,4 млн врачей. Особое внимание было сфокусировано на шести основных проблемах со здоровьем у родителей: 1) материнской депрессии; 2) потреблении табака; 3) насилии в семье; 4) прививочном статусе АКДС; 5) состоянии медицинского страхования; 6) планировании семьи. Также оценивалась значимость данных проблем для состояния здоровья детей с точки зрения специалиста.

Чаще всего во время обследования педиатры обращаются к проблеме материнской депрессии (82,8%) и потребления табака (92,4%). Большинство опрошенных врачей указывают на недостаток времени для того, чтобы уделить внимание данным проблемам.

Более 90% педиатров полагают, что для состояния здоровья детей важно иметь представление о таких факторах, как материнская депрессия, потребление табака, насилие в семье и прививочный статус АКДС, и что обсуждение данных проблем с родителями входит в их обязанности.

Меры по укреплению здоровья родителей в педиатрии имеют огромный потенциал для поддержания здоровья целых поколений, однако необходимо понять, как усовершенствовать текущие практики.



Отривин Бэби

Позвольте носу дышать

Удобный и современный способ ухода за носиком малыша:

- ▶ при простудных заболеваниях
- ▶ для ежедневной гигиены
- ▶ при аллергии

0+

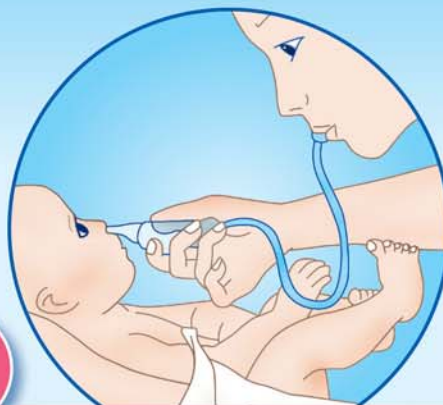
Применение комплекса Отривин Бэби

Шаг 1



Увлажнить полость носа **Каплями** или **Спреем** для орошения.*

Шаг 2



Освободить полость носа от слизистого секрета с помощью **Аспиратора**.

Комплекс Отривин Бэби предназначен для новорожденных, грудных детей и детей младшего возраста



*Спрей с 3 месяцев.

АО «ГлаксосмитКляйн Хелскер»

123112, Россия, Москва, Пресненская наб., д. 10. Тел.: 8 (495) 777-98-50

Рег. уд.: № ФСЗ 2008/01133 от 15.08.2016, ФСЗ 2008/02184 от 05.07.2016, ФСЗ 2010/06857 от 04.07.2016. РЕКЛАМА. CHRUS/CHOTRI/0005/16a



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ РАБОТНИКОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ИССЛЕДОВАТЕЛИ ВЫЯСНИЛИ, ЧТО НЕДОНОШЕННЫЕ ДЕТИ ЗАВОДЯТ МЕНЬШЕ ДРУЗЕЙ

У детей, появившихся на свет раньше срока, в среднем меньше друзей, чем у их ровесников, родившихся в срок. К счастью, эта проблема сохраняется недолго. Британские ученые в своем новом исследовании отмечают: недоношенные дети в первые годы жизни часто становятся изгоями. Специалисты из Университета Варвика проанализировали данные более 1 000 детей. Эксперты выяснили, что преждевременно рожденные дети, как сильно недоношенные, так и родившиеся почти в срок, хуже налаживали контакт со сверстниками. К 6 годам у детей, родившихся вовремя, было 5 друзей, а у их недоношенных ровесников – только 4. Кроме того, сильно недоношенные дети проводили со своими друзьями на 15% меньше времени. По словам родителей, сверстники не хотели принимать в коллектив таких детей. Однако в начальной школе все вставало на свои места.



НАЧАЛИСЬ ПРОДАЖИ ПОЛИСОВ НА ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИЕ КОНСУЛЬТАЦИИ ДЕТЕЙ

Открылись продажи страховых полисов «Детский доктор», покрывающих дистанционные врачебные консультации. Стоимость полиса стартует от 5 900 руб. Владелец страхового полиса «Детский доктор» сможет получать онлайн-консультации в любое время суток через мобильное приложение или по телефону. Базовая программа включает срочные консультации дежурного врача-педиатра, плановые консультации врача-педиатра по предварительной записи и консультации с врачами профильной специальности по ранее поставленному диагнозу. К сервису будут подключены врачи из ведущих медучреждений, включая НИИ неотложной детской хирургии и травматологии. Премияльная версия программы за 12,9 тыс. руб. позволит также пообщаться с кандидатами и докторами медицинских наук и при необходимости получить очную консультацию.



ПОЧТИ ТЫСЯЧА МОСКОВСКИХ ВРАЧЕЙ СТАЖИРОВАЛАСЬ ЗА РУБЕЖОМ

Департамент здравоохранения намерен продолжать эту практику и в будущем. За три года правительство Москвы направило на зарубежную стажировку 990 врачей, рассказала заместитель руководителя Департамента здравоохранения г. Москвы Татьяна Мухтасарова. «За три года у нас сформировалась достаточно широкая география сотрудничества: это и Швейцария, и Израиль, Бельгия, также Южная Корея, Германия, Литва», – сказала Мухтасарова. Она уточнила, что стажировки для специалистов длятся около двух недель. В настоящее время столичные власти работают над организацией образовательного курса для педиатров и терапевтов. «В Европе не так представлена педиатрическая служба, как у нас. Там врач общей практики – семейный врач, а мы хотим, чтобы упор на детство был не нивелирован, а наибольшее значение могли уделить педиатрам», – сказала Мухтасарова. Она добавила, что для создания специальных циклов для медицинских сестер уже организована совместная работа с Израилем. Обучающие циклы будут узконаправлены в соответствии с профилем, в котором работает специалист.



АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ БЕРЕМЕННЫХ УВЕЛИЧИВАЕТ РИСК ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Назначение антибиотиков беременным женщинам на 18% повышает вероятность госпитализации детей из-за инфекционных заболеваний. В рамках исследования ученые отобрали из национальной базы данных Дании информацию о беременностях за период 1995–2009 гг. Медицинская информация о рожденных детях отслеживалась до момента первой госпитализации из-за инфекционного заболевания, смерти, 14-летия, эмиграции или конца 2009 г. Оказалось, что антибактериальные препараты получает в Дании каждая пятая беременная пациентка, в течение 18 месяцев до беременности антибиотикотерапию проходит 29,4% женщин. Из всех живых рожденных детей 28,6% были рано или поздно госпитализированы с инфекционными заболеваниями. Оказалось, что воздействие антибиотиков на плод повышает риск инфекции у детей на 18%. Наибольшая вероятность наблюдалась при назначении противомикробной терапии ближе к родам и в случае нескольких курсов такого лечения в течение беременности. Также было отмечено небольшое увеличение риска госпитализации у детей, чьи матери принимали антибиотики до беременности.



ПРИЧИНА ИЗБИРАТЕЛЬНОГО ОТНОШЕНИЯ К ЕДЕ У ДЕТЕЙ КРОЕТСЯ В ГЕНАХ

Сообщается, что с данным явлением сопряжены сразу две вариации генов. Обе они имеют непосредственную связь с рецепторами, распознающими горький вкус. Причем один из генов присутствует у детей, просто избегающих вкуса тех или иных продуктов, тогда как присутствие второго является ключевым фактором проблем с кормлением. В настоящее время специалисты намерены разработать на основе вышеописанного открытия принципиально новые стратегии питания для малышей. При этом приведенные выше выводы основываются на данных, полученных в результате исследования пищевых предпочтений и генетических профилей 153 детей. В процессе исследований малышей разделили на три группы, в состав первой из которых включили детей, отдающих предпочтение определенным продуктам, во второй оказались те, кто демонстрировал эмоциональное отношение к еде в целом, в третью попали наиболее сложные случаи, связанные с категорическим отказом от еды. В результате удалось выяснить, что представители разных групп имели ряд существенных отличий в комбинациях генов. Диетологи констатируют, что именно в возрасте 2–4 лет начинаются первые детские капризы, связанные с едой, способные позднее стать источником больших проблем с питанием. Педиатры же склонны полагать, что ребенок недостаточно хорошо ест из-за неверного поведения родителей, которые его кормят. Однако если верить специалистам-генетикам, на деле все может оказаться совершенно иначе.



ВИБРОЦИЛ

Бережная забота о дыхании

gsk

- Даже у маленьких детей от 1 года*
- У пациентов с вазомоторным и аллергическим ринитом*
- Диметинден не снижает активность мерцательного эпителия*

2 АКТИВНЫХ КОМПОНЕНТА*

ФЕНИЛЭФРИН (СИМПАТОМИМИТИК)

Мягкое сосудосуживающее
действие*

Уменьшение отека слизистой
носа и придаточных пазух*



ДИМЕТИНДЕН (АНТАГОНИСТ H1-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ)

Патогенетическое
антигистаминное действие*

Уменьшение ринореи, зуда, чихания
и других проявлений аллергии**



Капли в нос

От 1 до 6 лет

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

Старше 6 лет

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

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

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. **Основные противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата. Атрофический ринит. Прием ингибиторов MAO. Закрытоугольная глаукома. Для формы капли – возраст до 1 года.

С осторожностью: сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия, аритмии, генерализованный атеросклероз), гипертиреоз, аденома простатической железы, сахарный диабет, 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.

* Инструкция по медицинскому применению препарата.

** Н.Э. Бойкова, Т.И. Гарашенко «Комплексный подход в лечении аллергического ринита у детей», Детская оториноларингология №2, 2014, 42-46.

CHUR/CHVIBR/0001/18

Товарный знак принадлежит
или используется Группой Компаний
ГлаксоСмитКляйн

АО «ГлаксоСмитКляйн Хелскер»,
РФ, 123112, г. Москва, Пресненская наб., д.10,
тел.: +7 (495) 777-98-50.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СОТРУДНИКОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

В США ОТ СЕЗОННОГО ГРИППА УМЕРЛО УЖЕ 53 РЕБЕНКА

Вспышка сезонного гриппа в США стала причиной смерти 53 детей, сообщает Reuters. Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC) предсказывают, что текущая вспышка может превзойти по тяжести зимний сезон 2014–2015 гг. Эпидемический сезон 2017/18 г. длится в США уже 10 недель, доминирующим штаммом признан H3N2. Вирус регистрируется в 48 штатах. В начале месяца Роспотребнадзор сообщил, что по совокупному населению превышение недельных эпидемических порогов заболеваемости ОРВИ и гриппом зарегистрировано в 5 субъектах РФ. Превышение эпидпорога по центральному городу без превышения эпидпорога в регионе зафиксировано в четырех городах.



СПЕЦИАЛИСТЫ ВЫЯВИЛИ ЗАВИСИМОСТЬ УСПЕВАЕМОСТИ ШКОЛЬНИКОВ ОТ ИХ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ

Новые исследовательские мероприятия ученых Университета Гренады показали зависимость успеваемости детей с их физическим развитием. Результаты экспериментов утверждают наличие большой массы серого вещества в ряде мозговых отделов у хорошо развитых физически детей школьного возраста. Как известно, большая масса серого вещества мозга свидетельствует о высоком уровне успеваемости учащихся. В ходе экспериментальных исследований, в которых приняли непосредственное участие порядка 100 школьников, страдающих избыточным весом и ожирением различных степеней, ученым удалось определить прямую зависимость структурного развития головного мозга и детской успеваемости от уровня их физического развития. В частности, развитая аэробная выносливость оказывала непосредственное влияние на массовую долю серого вещества в отделах премоторной коры, дополнительной моторной коры, гиппокампа, хвостатого ядра, нижней височной извилины, шпорной коры, отвечающих за функционирование зрительных органов, развитие моторики, а также за способности к обучению и функции исполнения. Развитые двигательные способности, как выяснилось, напрямую влияют на увеличение массы серого вещества в нижней лобной и верхней височной извилинах, функции которых связаны с обработкой языка и чтением. Примечательно, что мышечная сила никак не связана с образованием серого вещества мозга. Исследователи также зафиксировали хороший уровень успеваемости у школьников, обладающих большим количеством серого вещества в корковых и подкорковых отделах мозга, выработка которого обуславливалась хорошим физическим развитием детского организма.



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 тыс. 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% (4 239) детей был назначен рекомендованный в руководствах амоксициллин, в то время как 42,5% (4 430) 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. В больницах, 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.



Нам важно Заботиться о здоровье своих близких
и делать Разумный выбор лекарств



БРОМГЕКСИН-АКРИХИН

Разумная альтернатива
известным западным брендам



МНН: бромгексин

Фармакотерапевтическая группа:
отхаркивающее муколитическое средство

Показания к применению: заболевания
дыхательного тракта, сопровождающиеся
затруднением отхождения вязкой мокроты:
трахеобронхит, бронхиты разной этиологии
(в т.ч. осложненные бронхоэктазами),
бронхиальная астма, туберкулез легких,
пневмония (острая и хроническая),
муковисцидоз*

Форма выпуска:
сироп 4 мг/5 мл фл. 100 мл
таблетки 4 мг №50, 8 мг №20

АКРИХИН

УВЕРЕННО. РАЗУМНО. С ЗАБОТОЙ.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Рег. №: ЛС-003802. Рнв. №: Р-002584.01. Р-002481.01

На правах рекламы

* Полная информация о препаратах представлена в инструкции по медицинскому применению.

ПРЕБИОТИКИ ПОЛОЖИТЕЛЬНО ВЛИЯЮТ НА ПАМЯТЬ ДЕТЕЙ, СЧИТАЮТ УЧЕНЫЕ

Сотрудники Университета Иллинойса полагают, что в детские смеси нужно добавлять пребиотики. Исследователи обнаружили: поросята, которым давали смеси с пребиотиками, значительно лучше справлялись с тестами на память. Ученые связывают это с воздействием пребиотиков на полезные бактерии в кишечнике. Животные получали смесь со 2-го до 33-го дня жизни. В конце исследования ученые собрали у животных образцы крови, тканей кишечника и мозга, и выяснили, что поросята, получавшие пребиотики, лучше справлялись с тестами на память и тратили меньше времени на изучение знакомых предметов.



ПОСЛЕРОДОВАЯ ДЕПРЕССИЯ У МАТЕРИ ПОДРЫВАЕТ ЗДОРОВЬЕ ЕЕ РЕБЕНКА

Не секрет, что послеродовая депрессия может негативно повлиять на процесс формирования связи между матерью и новорожденным. Теперь ученые выяснили: из-за послеродовой депрессии матери страдает здоровье детей.

В исследовании приняли участие 48 матерей и их дети. Исследователи определяли уровень кортизола (гормона стресса) в слюне детей. Еще специалисты оценивали выраженность симптомов депрессии у матерей. Кроме того, ученые измерили длину теломеров у детей, когда тем исполнилось 18 месяцев. Теломеры – защитные элементы хромосом, укорачивающиеся по мере старения. Известно, что из-за стресса теломеры укорачиваются быстрее.

Исследование показало: выраженные симптомы депрессии у матерей оказались связаны с повышенными уровнями кортизола у их детей в возрасте 6 и 12 месяцев. Также специалисты установили, что у детей с повышенными уровнями кортизола теломеры в возрасте 18 месяцев нередко были короче.



НЕДОСТАТОК СНА У ДЕТЕЙ ПОВЫШАЕТ СТЕПЕНЬ РИСКА РАЗВИТИЯ ДИАБЕТА

Дети, которые в той или иной степени испытывают недостаток сна, демонстрируют большую склонность к диабету второго типа, нежели их сверстники, спящие больше. Ученые предпочитают объяснять это тем, что каждые 60 мин дополнительного сна в ночное время ведут к росту мышечной массы, понижению веса и уменьшению уровня содержания глюкозы в клетках крови. Участниками недавнего эксперимента стали 4 525 детей, возраст которых варьировался от 9 до 10 лет. Добровольцам было предложено ответить на ряд связанных с режимом их сна вопросов. Кроме того, специалисты подвергли тщательному анализу результаты некоторых тестов на предмет наличия факторов, способных увеличить степень риска возникновения диабета. Длительность сна маленьких добровольцев программы на протяжении учебного года варьировалась в пределах от 8 до 12 ч и составляла в среднем 10,5 ч. В итоге оказалось, что у тех малышей, которые спали меньше, чем остальные, отмечалось занижение чувствительности к действию инсулина. Помимо этого, такие дети чаще демонстрировали наличие избыточной массы тела. Это позволило сделать однозначный вывод о том, что недостаточно продолжительный сон самым непосредственным образом повышал вероятность развития диабета второго типа.



НИЗКОУГЛЕВОДНАЯ ДИЕТА МАТЕРИ МОЖЕТ СТАТЬ ПРИЧИНОЙ ВРОЖДЕННЫХ ДЕФЕКТОВ У РЕБЕНКА

Во всем мире популярны диеты с низким содержанием углеводов (палеолитическая, кетогенная, Аткинса). Однако эти диеты опасны для женщин, желающих завести ребенка. Исследователи выяснили, что у женщин, придерживающихся низкоуглеводной диеты, на 30% чаще рождаются дети с дефектами нервной трубки, пишет The Deccan Chronicle. К дефектам нервной трубки относятся расщепление позвоночника и анэнцефалия – полное или частичное отсутствие больших полушарий головного мозга, костей свода черепа и мягких тканей. Фолиевая кислота уменьшает риск дефектов нервной трубки. Специалисты настоятельно рекомендуют женщинам на время беременности отказаться от низкоуглеводной диеты. Ранее ученые из университетов Ливерпуля и Манчестера установили: прием некоторых противосудорожных средств во время беременности повышает вероятность рождения ребенка с врожденными дефектами. К примеру, вальпроат натрия увеличивал риск серьезных врожденных дефектов у ребенка на 10%.



С АЛЛЕРГИЕЙ НА КОРОВЬЕ МОЛОКО ПОМОЖЕТ СПРАВИТЬСЯ САМО МОЛОКО

Полноценная аллергия на молоко встречается примерно у 3–5% европейских детей и еще реже у взрослых. Это отклонение отличается от непереносимости лактозы. При непереносимости лактозы у людей нет специального фермента и их тело не может расщеплять лактозу – сахар в молочных продуктах.

При аллергии на молоко иммунная система реагирует агрессивно на молочные белки. Формируются особые иммунные клетки – Th2-лимфоциты. И они производят специфические к белкам антитела. В итоге развивается реакция – отек ротовой полости и слизистых оболочек, диарея, дерматит, а иногда и аллергический шок. Плюс параллельно может развиваться астма.

Оказывается, компоненты молока можно использовать для предотвращения аллергической реакции. Секрет – белок бета-лактоглобулин. Это один из самых значимых молочных аллергенов, и относится он к транспортным белкам-липокалинам. Данные белки способны вбирать в себя небольшие молекулы вроде ретиноевой кислоты, метаболита витамина А.

Если это происходит, то кислота превращает молочный аллерген в молочный толероген (антиаллергенное средство). Такой «нагруженный» аллерген не вызывает острой реакции. Однако в этом случае коровы должны получать добавки с витамином А, говорят ученые.



Нам важно Заботиться о здоровье своих близких
и делать Разумный выбор лекарств



ИБУПРОФЕН-АКРИХИН

Разумная альтернатива
известным западным брендам

МНН: ибупрофен

Фармакотерапевтическая группа: нестероидный
противовоспалительный препарат (НПВП)

Показания к применению: применяют у детей
с 3 месяцев жизни до 12 лет для симптоматического
лечения в качестве жаропонижающего средства
при острых респираторных заболеваниях (в том числе,
гриппе), детских инфекциях, других инфекционно-
воспалительных заболеваниях и постпрививочных
реакциях, сопровождающихся повышением
температуры тела*

Форма выпуска:
суспензия для приема внутрь
[апельсиновая] 100 мг/5 мл 100 г



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Reg. №: ЛС-0014601. Рег. №: ПН №11428/01

УВЕРЕННО. РАЗУМНО. С ЗАБОТОЙ.

АКРИХИН

На правах рекламы

* Полная информация о препаратах представлена в инструкции по медицинскому применению.

ВСКАРМЛИВАНИЕ, ПИТАНИЕ, ТРАДИЦИИ И УХОД ЗА ДЕТЬМИ

НАРОДОВ СЕВЕРА ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

В статье представлены исторические данные по вскармливанию, уходу и воспитанию детей северных народов Тюменской области.

Ключевые слова: дети, традиции, народы севера, вскармливание.

A.D. PETRUSHINA, MD, Prof.

Tyumen medical University Ministry of health of Russian Federation, Russia

FEEDING, FOOD, TRADITIONS AND CARE FOR THE CHILDREN OF THE PEOPLES OF THE NORTH OF TYUMEN REGION

The article presents historical data on the feeding, care and education of children of the Northern peoples of the Tyumen region

Keywords: children, traditions of the peoples of the North, feeding.

Начиная с древних времен наши предки понимали, что продолжение рода человеческого возможно только при воспитании здорового ребенка. Поэтому беременная женщина и у народов Крайнего Севера пользовалась большим вниманием. Вот что пишут в исторических материалах и документах о малых народах Крайнего Севера Тюменской области [1].

Особое положение женщины в традиционном обществе ненцев связано с ее сакральным статусом, обусловленным так называемой нечистотой в критические дни, и особенно в период родов. В то время, когда женщины еще рожали в тундре, ненцы ставили специальный чум для роженицы – сакрально «нечистый» чум.

При родах она должна жить в особом чуме или родить на улице. Если роды вдруг происходили в жилом чуме, мужчины покидали его до того момента, пока чум не

будет освящен. Для освящения чума и роженицы использовали дым, выделяемый при сжигании бобровой шерсти, кишки жертвенного оленя и можжевельник. В течение недели окурилась роженица, ее олени, сани [1].

По убеждениям ненцев, женщина не должна рожать лежа. На время родов свекром приглашалась бабка, опытная женщина, которая не давала роженице спать, лежать, подвязывала ее под мышки ремнем, концы которого прикреплялись к шестам чума. В таком положении женщина находилась до рождения ребенка. Для облегчения трудных родов применялись различные способы. В шатре женщина оставалась наедине с повивальной бабкой.

Во время родов пуповину перерезали ножом, перевязывали оленьим сухожилием, ребенка укладывали в люльку на приготовленную подстилку из болотного мха.

Рисунок 1. Современная люлька народов Тюменского Севера

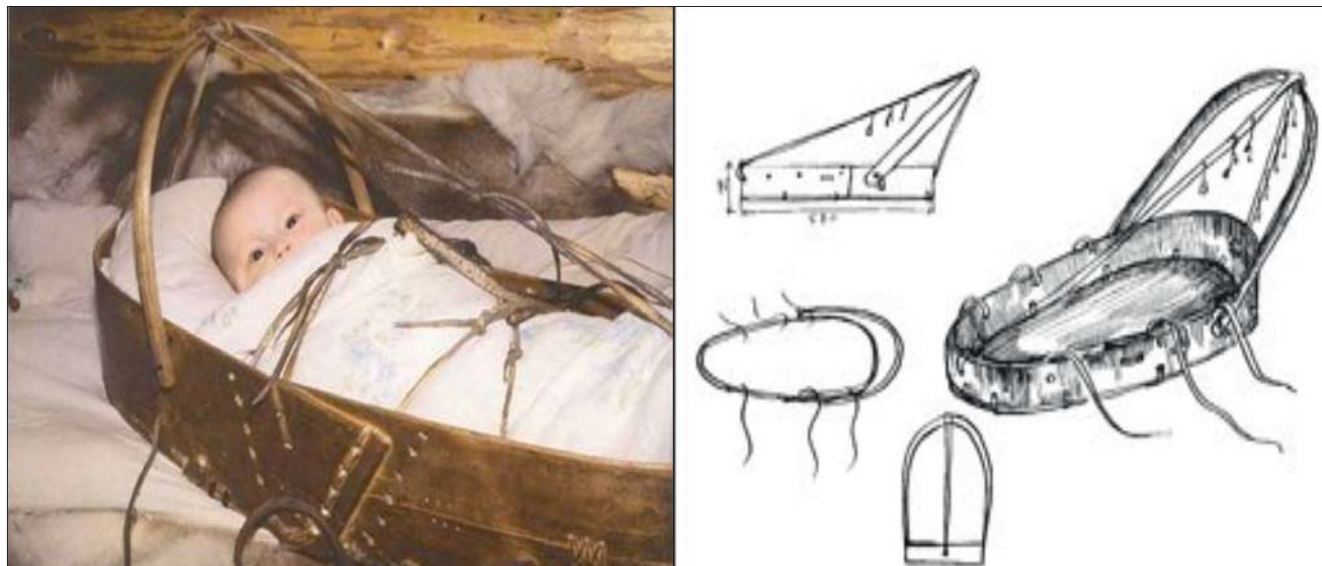


Рисунок 2. Образ молодой матери с ребенком в 50–60-е гг. прошлого столетия



Вероятно, использование ножа было обусловлено семантикой этого железного предмета, обеспечивающего здоровье, крепость, жизненную энергию. Постродовой цикл обрядов состоял из нескольких обрядовых действий, которые совершались с момента появления младенца на свет и продолжались до возвращения матери и ребенка в чум.

Прежде всего, знахарка поила роженицу отварами трав, окуривала дымом можжевельника, или роженица, сняв одежду, совершала переход через разведенный огонь. Затем повитуха мыла ребенка теплой водой, в которой были распарены ветки можжевельника, мазала его оленьим салом, а затем клала без рубашки в специально приготовленный меховой мешок в люльке.

Особое положение женщины в традиционном обществе ненцев связано с ее сакральным статусом, обусловленным так называемой нечистотой в критические дни, и особенно в период родов

Если рождалась девочка, ее выносили из чума на улицу и там оставляли на несколько минут. По случаю рождения ребенка отец убивал оленя или олениху в соответствии с полом новорожденного и угощал всех соплеменников. Приплод от дареного оленя считался собственностью ребенка [1].

Чаще мать кормила младенца грудью, не доставая из люльки. Когда ребенок подрастал и мог садиться, он также находился в колыбели, одетый в специально пошитую одежду типа балахона. В люльке ребенок оставался до тех пор, пока не начинал ходить.

Детей до полутора лет кормили почти исключительно грудным молоком, добавляя в небольших количествах жеваное вареное мясо и вареный мозг. С полутора-двух лет дети питались так же, как взрослые. Во многих семьях было распространено кормление детей грудью до трех-четырех и даже пяти лет. Стоит отметить, что данная традиция сохраняется и по сей день.

Рисунок 3. Ненецкая молодая мать (фото Н.А. Носкович)



Много десятилетий назад разработаны чертежи и макет люльки, по которому изготавливают и современные люльки (рис. 1). Матери практически не расставались со своими грудными детьми, которые находились в люльке до 2–3-летнего возраста, даже когда ребенок спал, матери сидели рядом (рис. 2–4). Вскармливаются дети преимущественно грудным молоком или молоком оленей (рис. 5).

У ненцев не принято, чтобы мать запасалась необходимым по уходу за ребенком до его рождения, это должна делать бабушка. Когда же бабушки нет, будущей матери приходится самой заранее готовиться к предстоящему событию. Женщина готовится стать матерью незаметно для окружающих.

Летом собирают как можно больше сфагнума, который сушат несколько дней на кочках, затем собирают в мешки. Зимой для женщин, имеющих маленьких детей, сфагнум становится предметом первой необходимости. Измельченный до состояния порошка, он играет роль талька, которым присыпают ребенка, используя его пористую структуру. Сфагнум кладут под ребенка, который лежит на двух шкурках с подшейным ворсом, повернутых навстречу друг другу, чтобы стекало на мох. Таким образом, младенец всегда остается сухим.

Рисунок 4. Мать кочует со своими детьми (фото Н.А. Носкович)



В спальный мешок кладут крошку сухого дерева, мох и подстилки из шкуры, а когда они наполняются влагой – их меняют на свежие. Подстилки можно часто менять, мыть и сушить.

У ненцев не принято, чтобы мать запасалась необходимым по уходу за ребенком до его рождения, это должна делать бабушка. Когда же бабушки нет, будущей матери приходится самой заранее готовиться к предстоящему событию. Женщина готовится стать матерью незаметно для окружающих

В изголовье люльки кладут мешочек с оленьим жиром. Считается, что когда ребенок спит, его душа бродит, захочет поест – поест жира. В колыбель, кроме того, кладут спички, чтобы «огонь ребенка хранил». Раньше вместо спичек клали камешки для высечения огня и трут (наrost на дереве, который легко воспламеняется). Спички кладут сбоку у бортика колыбели с той стороны, где спит мать. Колыбель ставят на постель рядом с материнским местом, т. е. вдоль боковой стены дома. Вносят и выносят колыбель вперед головой, а поворачиваются с ней только по направлению солнца.

День рождения по ненецкому обычаю празднуют один раз в жизни, когда рождается ребенок. Гости приносят подарки: одеяльца, сшитые из лоскутков оленьего меха, накидушку из меха, которую подкладывают под голову ребенка, пеленки из оленьей бороды, порошок из высушенной березы, игрушки, которые отражают бытовые предметы жизни ненцев.

С 3-летнего возраста дети питаются, как взрослые. Распространено и до сих пор сыроедение (мясо оленя, различная рыба), по осени в большом количестве ягоды, коренья трав. Этот обычай сохраняется и сегодня, когда дети дошкольного возраста кочуют вместе с родителями.

Дети народов Крайнего Севера ненцы, ханты, селькупы воспитываются в любви и внимании. Очень рано, с 7–8

Рисунок 5. Кормление ребенка



Рисунок 6. Мальчик, коренной житель Крайнего Севера



лет, они уже самостоятельны и являются активными помощниками своим родителям (рис. 6).

С 3-летнего возраста дети питаются, как взрослые. Распространено и до сих пор сыроедение (мясо оленя, различная рыба), по осени в большом количестве ягоды, коренья трав. Этот обычай сохраняется и сегодня, когда дети дошкольного возраста кочуют вместе с родителями

Мальчики заняты с отцами, а девочек матери обучают ведению домашнего хозяйства (шить, готовить пищу, содержать чум в чистоте и ухаживать за детьми).

Благодаря вековым традициям питания, как правило, дети народов Крайнего Севера растут здоровыми и физически выносливыми.



ЛИТЕРАТУРА

1. Ямал: грань веков и тысячелетий. Салехард: «Артвид»; СПб.: «Русская коллекция», 2000.

Примечание. В статье использованы фото и материалы из ГБОУ ЯНАО «Ямало-Ненецкий окружной музейно-выставочный комплекс им. И.С. Шемановского», предоставленные заместителем директора А.А. Арефьевой, старшим научным сотрудником отдела новой и новейшей истории Л.Ю. Липатовой и художником-фотографом Л.В. Костиневой.

Л.А. БАЛЫКОВА¹, д.м.н., профессор, С.В. ГАРИНА¹, И.С. НАЗАРОВА¹, Н.Р. БЕЛКИНА², Я.Р. СЕРГЕЕВА¹¹ Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск² Детская республиканская клиническая больница РФ, Саранск

НОВЫЙ СПОСОБ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПОСТГИПОКСИЧЕСКОЙ КАРДИОПАТИИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Ранняя диагностика и своевременная коррекция патологических изменений со стороны сердца у новорожденных детей может стать важнейшим фактором в снижении частоты и тяжести кардиоваскулярной патологии у детей более старшего возраста и взрослых. Учитывая важную роль вторичного дефицита карнитина в развитии дезадаптационных кардиопатий у новорожденных (особенно недоношенных и незрелых), изучение эффективности экзогенного левокарнитина (L-карнитин) в неонатальной кардиологии является перспективным. Целью исследования была оценка эффективности раствора L-карнитин при постгипоксическом синдроме дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных, в том числе недоношенных детей. После курса препарата показана эффективная редукция признаков электрической нестабильности и ишемии миокарда, восстановление ЧСС и нормализация систолической и диастолической функции сердца, размеров полостей сердца, уменьшение диаметра и гемодинамической значимости функционирующих фетальных коммуникаций, восстановление циркадной организации ритма сердца, а также сокращение длительности пауз ритма и представленности аритмий. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности раствора L-карнитин в коррекции кардиальных нарушений у новорожденных с гипоксическим повреждением миокарда.

Ключевые слова: новорожденные дети, постгипоксическая кардиопатия, L-карнитин, гипоксия.

L.A. BALYKOVA¹, MD, Prof., S.V. GARINA¹, I.S. NAZAROVA¹, N.R. BELKINA², Ya.R. SERGEEVA¹¹ Ogarev Mordovia State National Research University² Children Republican Clinical Hospital of the Russian Federation, Saransk

NEW METHOD OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF POST-HYPOXIC CARDIOPATHY IN NEWBORNS

Early diagnosis and timely correction of pathological changes in the newborns' heart can be a major factor in reducing the frequency and severity of cardiovascular pathology in older children and adults. Given the important role of secondary carnitine deficiency in developing disadaptant cardiopathies in newborns (especially premature and immature), the study of the efficacy of exogenous levocarnitine (L-carnitine) in neonatal cardiology offers the greatest promise. The study was aimed at evaluating the efficacy of L-carnitine solution in the post-hypoxic syndrome of cardiovascular deconditioning in newborns, including premature infants. After the treatment course, the newborns showed the effective reduction of signs of electrical instability and myocardial ischemia, restoration of heart rate and resetting of systolic and diastolic function of the heart, the size of the heart cavities, a decrease in the diameter and hemodynamic significance of functioning fetal communications, the restoration of the circadian heart rhythm profile, as well as a reduction in the duration of pauses in rhythm and arrhythmias. The study results showed the efficacy and safety of the L-carnitine solution in correcting cardiac disorders in newborns with hypoxic myocardial damage.

Keywords: newborns, post-hypoxic cardiopathy, L-carnitine, hypoxia.

Сохранение и укрепление здоровья детей является одной из первоочередных задач нашего государства. В условиях сложившейся неблагоприятной демографической ситуации и значительного ухудшения состояния здоровья женщин фертильного возраста особую актуальность приобретает сохранение жизни и здоровья каждого родившегося ребенка. Показатели младенческой и перинатальной смертности в течение последних лет являются довольно низкими, практически соответствующими уровню развитых европейских стран, однако общая заболеваемость детского населения неуклонно возрастает [1]. Происходит это преимущественно за счет последствий отдельных состояний перинатального периода, среди которых ведущую роль играет внутриутробная гипоксия и асфиксия при рождении. Комплекс изменений, возникающих при этом, оказывает неблагоприятное влияние как на центральную нерв-

ную систему (ЦНС), нарушая регулирующие влияние подкорковых структур головного мозга на функциональное состояние внутренних органов, так и непосредственно на сердечно-сосудистую систему (ССС) [2]. Ранняя диагностика и своевременная коррекция патологических изменений со стороны сердца у новорожденных и детей первого года жизни может стать важнейшим фактором в снижении частоты и тяжести кардиоваскулярной патологии у детей более старшего возраста и взрослых [3].

Особенности строения кардиомиоцитов у новорожденного, ведущая роль углеводного обмена с быстрым истощением аэробного гликолиза определяют значительную роль гипоксии в генезе нарушений процессов адаптации ССС. В результате гипоксии у плода и новорожденного нарушается вегетативная регуляция сердца и сосудов, в том числе и коронарных. Возникающие нарушения вызывают изменения в энергетическом обмене миокар-

да, приводя к быстрому снижению его сократительной функции [4]. Этому способствуют анатомо-физиологические особенности: рассыпной тип коронарных артерий, физиологическая карнитиновая недостаточность [5]. Результатом гипоксического повреждения миокарда является очаговая дистрофия, которая может иметь два варианта развития – полное восстановление функции либо формирование очагового кардиосклероза. Нарушения со стороны ССС, возникающие в неонатальном периоде и обусловленные гипоксическим воздействием, характеризуются значительным полиморфизмом и в целом объединены в понятие «синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы» (постгипоксическая кардиопатия) [6]. Предложено [3] выделять четыре клинико-патогенетических варианта постгипоксической кардиопатии: 1) неонатальная легочная гипертензия и персистенция фетальных коммуникаций (персистирующее фетальное кровообращение), 2) транзиторная дисфункция миокарда с дилатацией полостей, нормальной или повышенной сократительной способностью, 3) транзиторная дисфункция миокарда с дилатацией полостей и сниженной сократительной способностью, 4) нарушения ритма и проводимости.

В последнее время большое внимание в научной литературе уделяется вопросу кардиопротекции при ишемическом и стрессорном повреждении миокарда. Одним из путей оптимизации метаболизма сердечной мышцы в условиях ишемии и гипоксии является воздействие на процессы энергообеспечения [7]. Возможность медикаментозного влияния на биогенез митохондрий и поиск средств, препятствующих оксидативному стрессу, повышающих содержание аденозинтрифосфата (АТФ) в миокарде, весьма перспективны [8]. Основным источником энергии для миокарда являются свободные жирные кислоты, активация их окисления в условиях нетяжелой гипоксии будет давать максимальный энергетический эффект. Одним из веществ, участвующих в окислении свободных жирных кислот, является L-карнитин. При участии левокарнитина возможен транспорт длинноцепочечных жирных кислот через мембраны митохондрий, где происходит их окисление с образованием АТФ, связывание и удаление токсичных органических соединений, образующихся в результате окисления жирных кислот, процесс гликолиза, обмен кетоновых тел и холина [9]. У новорожденных, особенно недоношенных детей, способность к синтезу карнитина крайне ограничена, причем на активность эндогенного образования влияет функциональное состояние внутренних органов. Период новорожденности отличается напряжением и дефицитом энергетического обмена в виде «функциональной» карнитиновой недостаточности [5, 10], выраженного снижения активности митохондриальных ферментов – сукцинат-, лактат-, глутаматдегидрогеназ (СДГ, ЛДГ, ГДГ) [7]. Нарушения энергетического обмена и карнитиновый дефицит значительно усугубляются в случае недоношенности, повреждения нервной системы, дыхательных расстройств и сердечно-сосудистой недостаточности, анемии и гипербилирубинемии [11, 12].

Одним из перспективных средств для коррекции дезадаптационных нарушений ССС у новорожденных являются препараты L-карнитина, пероральная форма которых давно и успешно используется в детской кардиологии, проявляя противоишемическое, антиоксидантное, положительное гемодинамическое действие, уменьшая явления электрической нестабильности миокарда и автономной дисфункции [8, 10]. Однако с учетом фармакокинетики лекарственных средств у новорожденных оптимальная биодоступность препарата будет получена при внутривенном способе введения.

Ранняя диагностика и своевременная коррекция патологических изменений со стороны сердца у новорожденных и детей первого года жизни может стать важнейшим фактором в снижении частоты и тяжести кардиоваскулярной патологии у детей более старшего возраста и взрослых

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность применения препарата L-карнитин (раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл) в комплексном лечении новорожденных детей разного срока гестации с постгипоксической кардиопатией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С одобрения Локального этического комитета при ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева» (протокол №48 от 12.05.2015) проведено открытое простое сравнительное рандомизированное исследование препарата L-карнитин для коррекции признаков дезадаптационной (постгипоксической) кардиопатии у 83 доношенных и недоношенных новорожденных. Все дети находились на обследовании и лечении в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей ГБУЗ РМ «ДРКБ» и нуждались в проведении инфузионной терапии в связи с основной и/или сопутствующей патологией (церебральная ишемия, гипербилирубинемия, гипотрофия, недоношенность и др.).

Критериями включения явилось наличие в анамнезе ребенка указаний на перенесенную перинатальную гипоксию с явлениями гипоксически-ишемического (или гипоксически-геморрагического для недоношенных) повреждения ЦНС по типу церебральной ишемии (ЦИ) и внутрижелудочковых кровоизлияний I–II ст. для недоношенных, а также постгипоксическими сердечно-сосудистыми нарушениями перинатального периода (код P29 по МКБХ) или дезадаптационной кардиопатией по классификации Н.П. Котлуковой по данным объективного и/или инструментального обследования (нарушение процессов реполяризации на ЭКГ, расстройство ритма и проводимости сердца, нарушение сократительной способности миокарда, дилатация полостей сердца, признаки легочной гипертензии) на 4–6-е сутки жизни.

Из исследования исключались дети с органической патологией ССС (врожденные пороки сердца, кардиты, кардиомиопатии) и нервной системы (врожденные поро-

Таблица 1. Характеристика обследуемых детей

Показатель	Исследуемая группа (n = 43)		Группа сравнения (n = 40)	Контрольная группа (n = 20)
	Подгруппа 1 (n = 23)	Подгруппа 2 (n = 20)		
Срок гестации, М ± m (нед.)	36,2 ± 0,59	36,05 ± 0,57	37,3 ± 0,85	37,9 ± 0,71
Мальчики/девочки	11/12	10/10	20/20	11/9
Масса при рождении, М ± m (г)	2480,5 ± 124,2	2486,7 ± 130,9	2500,1 ± 71,6	2710,2 ± 82,5
Оперативные роды, n (%)	12 (52,1)	10 (50)	16 (40,0)	6 (30,0)
Оценка по Апгар, 1 мин, М ± m 5 мин, М ± m	6,9 ± 0,11 7,4 ± 0,13	6,8 ± 0,13 7,3 ± 0,16	6,8 ± 0,30 7,3 ± 0,07	8,1 ± 0,2 9,6 ± 0,05
Доношенные/недоношенные	11/12	11/9	20/20	15/5
Степень недоношенности I/II/III	8/3/1	7/1/1	28/8/4	4/1/0
Степень ЦИ I/II/III	10/7/6	10/8/2	18/16/6	-/-/-

ки развития, перинатальные поражения ЦНС травматического генеза), тяжелой соматической и хирургической патологией (клинически значимые врожденные пороки развития других органов и систем, например гастрошизис, атрезия пищевода, атрезия желчевыводящих путей, некротизирующий энтероколит, муковисцидоз, врожденный гипотиреоз, кишечная непроходимость и др.), с экстремально низкой массой тела при рождении, требующие длительной кардиотонической поддержки или приема антиаритмических препаратов.

Пациенты были рандомизированы на две группы (табл. 1), а исследуемая группа – на 2 подгруппы, сопоставимые по возрасту, сроку гестации, степени ЦИ, характеру и тяжести сопутствующей патологии. Новорожденные основной группы получали дополнительно к стандартным мерам по выхаживанию и лечению (оптимальное вскармливание, респираторная поддержка, коррекция электролитов, инфузионная, антибактериальная и диуретическая терапия по показаниям) 10 внутривенных инфузий препарата L-карнитин с переходом на прием препарата *per os* в дозе 50 мг/кг/сут в 2 приема до 1 месяца. Препарат, разведенный в 20 мл 5%-ного раствора глюкозы, вводили внутривенно капельно со скоростью 20 капель в минуту первой подгруппе (n = 23) в дозе 80–100 мг/кг/сут, второй (n = 20) – 50 мг/кг/сут.

Группу сравнения составили 40 пациентов (доношенные и недоношенные) с постгипоксической кардиопатией, сопоставимые с детьми исследуемой группы по гендерному составу, сроку гестации, характеру основной и сопутствующей патологии. Контрольную группу составили 20 доношенных и недоношенных детей без признаков перинатальной гипоксии и клинически значимого постгипоксического повреждения ЦНС и ССС.

Протокол исследования включал ежедневный осмотр и физикальное обследование в течение 10 дней и анализ результатов инструментальных (ЭКГ и эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ) и биохимических иссле-

дований (клинический и биохимический анализы крови с оценкой уровня кардиоспецифических ферментов: креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, уровня тропонина I на автоматическом анализаторе) на 1, 10, 25–27-й день наблюдения. Безопасность препарата оценивали по динамике витальных функций (частота дыхания, сердечных сокращений, температура тела), лабораторных показателей: общий анализ крови (определение гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов); биохимический анализ крови (определение общего белка, общего билирубина, креатинина, мочевины, активности АСТ и АЛТ). Катамнестическое наблюдение осуществляли через 3 месяца.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами вариационной статистики, достоверность оценивали с помощью метода хи-квадрат и t-критерия Стьюдента при 5%-ном уровне значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Состояние детей на момент включения в исследование определялось степенью морфо-функциональной незрелости и тяжестью ЦИ. Масса тела детей при рождении в зависимости от гестационного возраста варьировала от 1090 до 3850 г (составив в среднем в исследуемой группе $2483,5 \pm 127,3$ г и в группе сравнения – $2500,1 \pm 71,6$ г), при этом 45–51,2% детей в каждой группе родились раньше срока и каждый 8-й ребенок имел задержку внутриутробного развития плода. Около половины детей, включенных в исследование, перенесли хроническую внутриутробную гипоксию, 15–23,2% – острую асфиксию в родах и 27,9–35% – их сочетание. 17 (39,5%) детей исследуемой группы (по 8–9 в каждой подгруппе) и 16 (40%) группы сравнения находились на зондовом кормлении. В респираторной поддержке нуждались 15–18,6% детей. У 40–41,8% новорожденных в каждой группе имела место анемия, у 55,8–60% – неонатальная желтуха со средними цифрами билирубина $139,83 \pm 16,3$ мкмоль/л, у 11,6–15% – инфекции кожи, мягких тканей, мочевыводящих путей.

Нами было подтверждено известное положительное влияние препарата L-карнитин на общесоматический статус детей. В исследуемой группе отмечалась более выраженная динамика прибавки массы тела относительно группы сравнения: $236,0 \pm 23,1$ г против $190,7 \pm 31,9$ г за 10 дней и $806,2 \pm 49,1$ г против $703,4 \pm 52,1$ г за месяц соответственно, $p \leq 0,05$). Анаболический эффект препарата L-карнитин был более выражен у детей, имевших задержку внутриутробного развития. Длительность ИВЛ в исследуемой группе составила $5,3 \pm 0,4$ дня против $7,2 \pm$

0,5 дня в группе сравнения ($p \leq 0,05$). К 10-му дню терапии 16 из 21 (76,2%) недоношенных детей исследуемой группы (11 из которых получали препарат L-карнитин в дозе 80–100 мг/кг/сут), а к 1-му месяцу жизни все недоношенные перешли на самостоятельное питание, тогда как в группе сравнения к 1-му месяцу жизни у 5 недоношенных сохранялось нарушение координации актов глотания и сосания. Положительная динамика неврологического статуса была более наглядной к концу 1-го месяца жизни. В исследуемой группе отмечен значительный регресс синдрома угнетения и мышечной дистонии, тогда как в группе сравнения он сохранялся в 62,5–90% случаев от исходного уровня.

Чаще всего постгипоксическая дезадапционная кардиопатия у новорожденных, включенных в исследование, проявлялась признаками неонатальной легочной гипертензии и/или персистированием фетальных коммуникаций (43,5–40%), а также транзиторной дисфункцией миокарда с дилатацией полостей с нормальной или повышенной сократительной способностью миокарда (34,7–30%), реже встречались расстройства ритма и проводимости (8,8–10%). У каждого 10-го ребенка имели место сочетанные нарушения.

В объективном статусе на 2–4-е сутки жизни у новорожденных отмечались различные клинические проявления, сопоставимые в обеих подгруппах исследуемой группы и группе сравнения. Почти у всех детей, находившихся под наблюдением, регистрировались мраморность кожных покровов (86,9–90%), больше чем у половины регистрировались различные нарушения ритма: тахи- и брадикардия, аритмия, экстрасистолия (50–65%), а также систолический шум средней интенсивности во 2–3-м межреберье слева от грудины (50–52,2%). Чуть реже отмечались цианоз носогубного треугольника (35–39,1%) и приглушенность сердечных тонов (35–43,5%). Одышка и другие дыхательные нарушения имели место у 20–26,1%, акцент II тона легочной артерии у 15–16,3%.

Анаболический эффект препарата L-карнитин был более выражен у детей, имевших задержку внутриутробного развития

В процессе исследования у новорожденных обеих групп отмечалась положительная динамика клинического статуса. Но скорость редукции клинических симптомов была максимальна в группе получавших препарат L-карнитин в дозе 80–100 мг/кг/сут. Уже к концу курса внутривенных инъекций препаратом L-карнитин у новорожденных этой группы статистически значимо реже, чем в группе сравнения, определялись цианоз носогубного треугольника (в 8 случаях из 23 против 32 из 40) и нарушения ритма, особенно брадиаритмия (в 6 случаях из 23 против 20 из 40). После месяца лечения препаратом L-карнитин в обеих подгруппах исследуемой группы зарегистрировано полное купирование дыхательных нарушений и статистически значимое уменьшение представленности другой клинической симптоматики. В груп-

пе сравнения также был отмечен регресс симптомов поражения сердечно-сосудистой системы, однако их представленность была в среднем в 1,8–2,4 раза выше, чем в исследуемой. К 3-му месяцу жизни клинических проявлений дезадапционной кардиопатии в исследуемой группе не наблюдалось, а в группе сравнения они сохранялись у 5–7,5% новорожденных.

После месяца лечения препаратом L-карнитин в обеих подгруппах исследуемой группы зарегистрировано полное купирование дыхательных нарушений и статистически значимое уменьшение представленности другой клинической симптоматики

По результатам стандартной ЭКГ синусовая тахикардия с ЧСС $188,6 \pm 4,3$ уд/мин выявлялась в 32,6–35% случаев в исследуемой группе (с сопоставимой представленностью в обеих подгруппах) и группе сравнения, чаще у недоношенных детей, а синусовая брадикардия с ЧСС $87,3 \pm 3,96$ уд/мин в 20–20,9%, как правило, у доношенных с ЦИ II–III ст. Резкое отклонение электрической оси сердца вправо определялось у 30,2–35%, а экстрасистолия – у 9,3–10% новорожденных, включенных в исследование, с сопоставимой представленностью у детей обеих подгрупп исследуемой группы и группы сравнения. Нарушение проводимости по правой ножке пучка Гиса как следствие перенесенной гипоксии зафиксировано у 22 из 43 (51%) детей исследуемой группы (по 12–10 в 1-й и 2-й подгруппе) и 18 из 40 (45%) новорожденных группы сравнения. Удлинение скорректированного интервала QT (QTc) свыше 440 мс выявлено у 12 (27,9%) новорожденных исследуемой группы (у 7 в 1-й подгруппе и у 5 – во второй) и 10 (25%) детей группы сравнения, при этом существенное замедление этого показателя (свыше 460 мс), отражающее наличие электрической нестабильности миокарда с высоким риском развития аритмий, имело место у 2 из 43 новорожденных в исследуемой группе и у 2 из 40 в группе сравнения (4,7 и 5% соответственно). Максимальная продолжительность QTc (565 мс) была зафиксирована у недоношенного ребенка с ЦИ II ст., рожденного на сроке гестации 35 недель путем кесарева сечения. Нарушения реполяризации отмечались у 58,1–60% детей, включенных в исследование, но типичные ишемические изменения (инверсия зубцов T, депрессия/подъем сегмента ST) регистрировались у каждого пятого ребенка (табл. 2).

Уже к 10-му дню лечения в обеих группах отмечалась положительная динамика ЭКГ-показателей. В исследуемой группе у половины детей, имевших исходно признаки перегрузки правых отделов сердца, резкое отклонение электрической оси сердца вправо, блокаду правой ножки пучка Гиса, нарушения реполяризации, ЭКГ-проявления постгипоксической кардиопатии исчезли к концу курса лечения, тогда как в группе сравнения подобные эффекты были отмечены только у каждого 10-го ребенка. При этом статистически значимая относи-

тельно исхода редукция расстройств реполяризации была выявлена только в группе больных, получавших препарат L-карнитин в дозе 80–100 мг/кг/сут. В исследуемой группе у 14 из 27 (51,9%) больных произошло восстановление синусового ритма с нормальной ЧСС, тогда как в группе сравнения исчезновение аритмий (синусовой тахи-, брадиаритмии, миграции водителя ритма, экстрасистолии) произошло у 6 из 26 (23,1%) пациентов. Кроме того, у всех детей, получавших препарат L-карнитин, полностью купировались ишемические нарушения, тогда как в группе сравнения они продолжали регистрироваться (хотя и меньшей выраженности) у 20% новорожденных. Представленность замедления электрической систолы уменьшилась на 58,3% от исходного уровня в основной группе и на 20% – в группе сравнения, однако только у детей, получающих большую дозу препарата L-карнитин, перестало регистрироваться существенное замедление QTc (выше 460 мс).

К 1-му месяцу у 22,5% детей группы сравнения и у 10% детей во второй подгруппе исследуемой группы продолжали выявляться синусовая тахикардия, экстрасистолия, признаки перегрузки правых отделов сердца и резкое отклонение ЭОС вправо, ишемические нарушения. Среди пациентов, получавших препарат L-карнитин в дозе 80–100 мг/кг, подобные изменения купировались полностью, регистрировалась лишь блокада правой ножки пучка Гиса (в 8,7%). Средняя продолжительность интервала QTc и отклонения сегмента ST от изолинии были значимо меньше в первой подгруппе исследуемой группы, чем в группе сравнения (табл. 2) и соответствовали показателям здоровых детей.

Терапевтический эффект препарата L-карнитин сохранялся даже после его отмены. Так, к концу 3-го месяца в группе детей, дополнительно получивших препарат L-карнитин, отмечена нормализация электрофизиологической активности миокарда, полное восстановление ЧСС, продолжительности интервала QTc и возвращение сегмента ST к изолинии и приближение их к показателям

здоровых детей, рожденных от физиологической беременности и родов, тогда как у 7 детей группы сравнения (17,5%) сохранялись нарушения ритма (тахи- и брадиаритмия, экстрасистолия, у 2 (5%) – отклонение ЭОС вправо и у 4 (10%) – умеренное замедление QTc.

По данным ЭхоКГ, выявляемость открытого артериального протока (ОАП) и межпредсердных сообщений (МПС) в раннем неонатальном периоде была одинаково высока у всех детей (95–93%), причем у недоношенных она достигала 100%, при этом более чем в половине случаев отмечалось сочетанное функционирование МПС и ОАП. Диаметр МПС у детей колебался в пределах 2,2–5,1 мм, диаметр ОАП – 1,0–2,6 мм. Право-левый сброс отмечался у 20,9–22,5% детей и связан с наличием персистирующей ЛГ (ПЛГ) (повышение скорости струи регургитации на трикуспидальном клапане более 25–30 мм рт. ст.). Сочетанная дилатация полостей сердца, в основном правого предсердия и правого желудочка, определялась чаще у недоношенных детей (в 15 из 43 (34,9%) случаев) в сравнении с доношенными (5 из 40 (12,5%)). У 25–30,4% детей функционирующие фетальные коммуникации сочетались со снижением систолической функции левого желудочка (ЛЖ), а у 30–35% – с ее повышением, отражающим наличие гиперкинетического типа гемодинамики. Нарушение диастолической функции желудочков как более чувствительной к влиянию гипоксии регистрировалось у 70–72,1% детей. ПЛГ несколько чаще определялась у доношенных (13 из 40 – 32,5%), чем у недоношенных новорожденных (11 из 43 – 25,6%), однако средний градиент давления на трикуспидальном клапане был существенно выше у недоношенных детей ($37,4 \pm 2,6$ мм рт. ст. против $33,2 \pm 3,4$ мм рт. ст. у доношенных) и тесно связан с размерами ОАП и потребностью в респираторной поддержке.

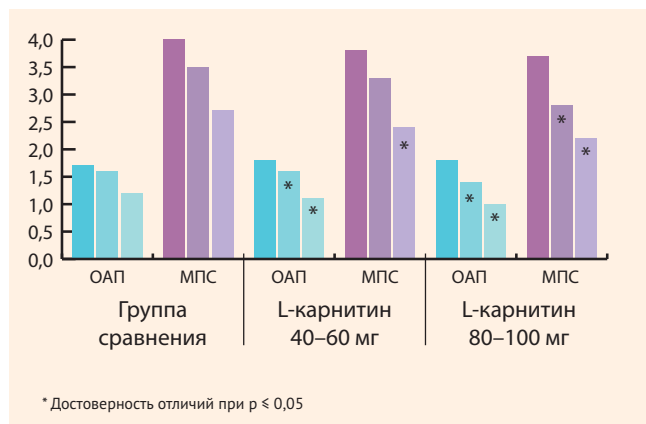
На фоне типичных постнатальных сдвигов системы кровообращения уже через 10 дней лечения признаки ПЛГ сохранялись лишь у 2 (8,7%) детей 1-й подгруппы исследуемой группы, у 4 (20%) – 2-й подгруппы и 10 (25%) новорожденных группы сравнения. К концу 1-го месяца

Таблица 2. Динамика некоторых показателей ЭКГ у детей с постгипоксической кардиопатией

Показатель	Группа сравнения, n = 40			Исследуемая группа, n = 43					
				препарат L-карнитин 80–100 мг/кг, n = 23			препарат L-карнитин 50 мг/кг, n = 20		
	до лечения	через 10 дней	через 1 мес.	до лечения	через 10 дней	через 1 мес.	до лечения	через 10 дней	через 1 мес.
ЧСС средняя, уд/мин	136,3 ± 10,7	135,4 ± 9,2	133,3 ± 9,3	137,8 ± 11,4	132,9 ± 9,2	130,7 ± 9,5*	137,2 ± 10,5	136,4 ± 11,0	132,6 ± 10,2*
Тахи- или брадиаритмия, n (%)	22 (55%)	16 (40%)	11 (27,5%)	13 (55%)	4 (17%)#	0 (0%)*	10 (50%)	6 (30%)	1 (5%)*
QTc средняя, мс	410,9 ± 32,0	408,9 ± 21,5	405,6 ± 16,7	412,7 ± 25,3	386,7 ± 21,6*	375,3 ± 15,1*	411,6 ± 21,4	398,5 ± 20,9	389,4 ± 19,7*
Удлинение интервала QTc, n (%)	10 (25%)	8 (20%)	4 (10%)	7 (30,1%)	1 (4%)	0 (0%)	5 (25%)	4 (20%)	2 (10%)
ПСО-ST, мм	0,66 ± 0,08	0,49 ± 0,04	0,39 ± 0,05*	0,69 ± 0,06	0,35 ± 0,03*#	0,17 ± 0,05*#	0,67 ± 0,07	0,42 ± 0,04*	0,20 ± 0,03*#
Ишемические изменения n (%)	8 (20%)	4 (10%)	0 (0%)	5 (21,7%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (20%)	2 (10%)	0 (0%)

* Достоверность отличий от исходных показателей при $p \leq 0,05$; # достоверность отличий от показателей детей группы сравнения при $p \leq 0,05$.

Рисунок 1. Изменения размеров фетальных коммуникаций на фоне терапии



жизни ПЛГ продолжала определяться у 5 из 43 (11,6%) детей исследуемой группы, рожденных раньше срока, и 8 из 40 (20%) детей в группе сравнения. К 3 месяцам жизни ЛГ была зарегистрирована только в группе сравнения у одного ребенка, рожденного на сроке 33 недели.

Уже к концу неонатального периода у недоношенных детей обеих групп уменьшалось функционирование фетальных коммуникаций (рис. 1). Персистирование ОАП продолжалось у 1 ребенка (2,3%) исследуемой группы, получавшего препарат L-карнитин в дозе 50 мг/кг/сут, и 4 (10%) детей группы сравнения против 13 (30,2%) и 10 (25%) соответственно. Размеры ОАП уменьшились на 43% от исходных значений ($p \leq 0,05$) в основной группе (более значимо у детей, лечившихся большей дозой препарата L-карнитин) и на 28% у детей группы сравнения. Статистически значимое уменьшение встречаемости МПС было зафиксировано лишь к 3 месяцам жизни: в исследуемой группе на 30–34%, тогда как в группе сравнения – на 12%. При этом значительная положительная динамика размеров МПС у детей, получавших препарат L-карнитин в дозе 80–100 мг/кг/сут, отмечалась уже к 10-му дню лечения и была четко связана с более быстрым регрессом ПЛГ.

Проведение стандартной терапии к 1-му месяцу способствовало восстановлению систолической и диастолической функции у 65–42,5% пациентов. Использование препарата L-карнитин в составе стандартной терапии способствовало статистически значимому увеличению фракции выброса (ФВ) на 9–10% ($p < 0,05$) и восстановлению систолической функции ЛЖ у всех детей с ее исходным снижением. Размеры левых камер сердца, исходно увеличенные у 32–67,5% детей, нормализовались у всех детей, получавших препарат L-карнитин к месяцу жизни, а у детей группы сравнения показатели центральной гемодинамики приближались к показателям практически здоровых детей к 3 месяцам жизни.

По данным суточного мониторирования ЭКГ на 4–6-й день жизни у детей исследуемой и группы сравнения было выявлено статистически значимое повышение среднедневной и минимальной ночной ЧСС, а также продолжительности пауз ритма по сравнению с показателя-

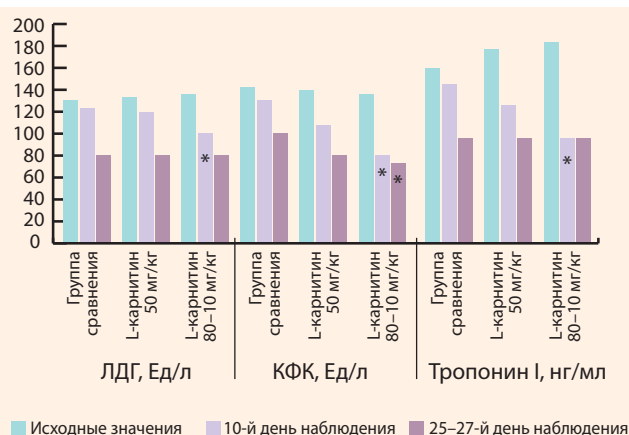
ми здоровых детей ($p < 0,05$). При этом у 15–20% обследованных значения асистолии выходили за границы возрастной нормы, достигая максимально 1220 мс. У 12–33% детей выявлены различные нарушения ритма и проводимости в виде одиночных, парных, групповых, блокированных экстрасистол, эпизодов миграции водителя ритма, синоатриальной блокады 2-й степени, атрио-вентрикулярной диссоциации. Их количество не было клинически значимым и ни у одного ребенка не потребовало подключения традиционных противоритмических препаратов. Среднее значение циркадного индекса (ЦИ), представляющего собой отношение среднедневной к среднечасовой ЧСС, составило $1,02 \pm 0,02$ и $1,03 \pm 0,03$ в исследуемой группе и группе сравнения против $1,16 \pm 0,03$ у здоровых детей, что свидетельствует о ригидности циркадного ритма и недостаточных адаптационных возможностях системы кровообращения.

Среднедневная, среднечасовая ЧСС и продолжительность пауз ритма снижалась на всем протяжении исследования. К концу 1 месяца разница с исходными параметрами составила 5,6–9,4% ($p \leq 0,05$) в 1-й подгруппе исследуемой группы, 2,0–4,3% – во 2-й подгруппе и 2,6–1,5% – в группе сравнения. К 3 месяцам динамика по сравнению с исходными данными достигала 12,5–13,7% и была статистически значима во всех группах, а показатели ЧСС в различные периоды суток не отличались от показателей здоровых детей.

Введение инъекционной формы препарата L-карнитин в план лечения доношенных и недоношенных детей способствует лучшему набору массы тела, более быстрому регрессу неврологических изменений, улучшению дыхательных функций, становлению глотательного и сосательного рефлексов у недоношенных детей

К месяцу лечения у новорожденных исследуемой группы отмечался статистически значимый рост минимальной ЧСС на 12–14% по сравнению с исходными данными, тогда как в группе сравнения подобная динамика была отмечена только к концу 3-го месяца жизни. Максимальная ЧСС снизилась к концу периода новорожденности с $199,9 \pm 9,3$ до $180,5 \pm 7,2$ уд/мин ($p \leq 0,05$) в исследуемой группе и с $201,2 \pm 9,4$ до $194,3 \pm 12,2$ уд/мин ($p \geq 0,05$) в группе сравнения. Положительная динамика была особенно заметна у детей, получавших препарат L-карнитин в дозе 80–100 мг/кг/сут: $194,7 \pm 4,8$ уд/мин против $182,2 \pm 5,0$ в группе сравнения ($p \leq 0,05$). Средние значения ЦИ у детей, лечившихся препаратом L-карнитин, увеличились к месяцу жизни с $1,02 \pm 0,02$ до $1,09 \pm 0,01$ ($p \leq 0,05$) (в группе сравнения данный показатель практически не изменился: $1,04 \pm 0,01$ против $1,03 \pm 0,03$ исходно). Патологические значения циркадного индекса и пауз ритма, как и признаки дисфункции синусового узла, регистрировались значимо реже в исследуемой группе относительно группы сравнения (14% против 43%).

Рисунок 2. Динамика уровня кардиоспецифических ферментов у детей с постгипоксической кардиопатией (в % от нормы) на фоне лечения



* Достоверность отличий от исходных значений при $p \leq 0,05$

Концентрация кардиоспецифических ферментов превышала референсные значения у 5–45% детей в каждой группе. Причем наиболее часто (в 39–45%) определялось повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК), реже (5–8%) – тропонина I. Однако именно последний показатель четко ассоциировался с наличием ишемических изменений ЭКГ. Уровни кардиоспецифических ферментов на фоне терапии достоверно снижались в обеих группах. В исследуемой группе нормализации показателей у абсолютного большинства пациентов удалось добиться уже к 10-му дню лечения, а в группе сравнения – к концу 1-го месяца жизни. Наиболее динамично менялся под влиянием лечения уровень тропонина I. Положительная динамика этого показателя была максимально выражена в группе получавших препарат L-карнитин в дозе 80–100 мг/кг/сут: нормализация отмечалась у всех новорожденных к 10-му дню жизни (рис. 2).

Во время внутривенного введения препарата L-карнитин и после прекращения инфузии не отмечалось нарушения общего самочувствия ребенка. У 3 недоношенных

(6,9%) детей отмечалось появление срыгиваний до 2 раз в сутки в течение 2 дней, что не потребовало отмены препарата. У 2 новорожденных (1 из них получал препарат в дозе 50 мг/кг/сут и 1 – в дозе 80–100 мг/кг/сут) усилились признаки гиперактивности в виде затруднения при засыпании, вздрагиваний, поверхностного сна в течение 2–3 дней, что также не потребовало отмены препарата. Аллергических реакций, нарушений стула, гипертермии, изменения функции жизненно важных органов не отмечено ни у одного ребенка. Значения лабораторных показателей в ходе лечения не претерпевали существенной динамики и не отличались от нормы для данного возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение инъекционной формы препарата L-карнитин в план лечения доношенных и недоношенных детей способствует лучшему набору массы тела, более быстрому регрессу неврологических изменений, улучшению дыхательных функций, становлению глотательного и сосательного рефлексов у недоношенных детей. Дополнительное назначение L-карнитина внутривенно более эффективно по сравнению с использованием только стандартной схемы лечения, оно способствовало улучшению клинического статуса и оптимизации постнатальной деятельности сердечно-сосудистой системы. Нами отмечены эффективная редукция признаков электрической нестабильности и ишемии миокарда, восстановление ЧСС и нормализация систолической и диастолической функции сердца, размеров полостей сердца, уменьшение диаметра и гемодинамической значимости функционирующих фетальных коммуникаций, восстановление циркадной организации ритма сердца, а также сокращение длительности пауз ритма и представленности аритмий. Наиболее быстрый и полный регресс проявлений постгипоксической кардиопатии наблюдался при введении препарата в течение 10 дней в дозе до 100 мг/кг/сут и продолжении приема до 1 месяца. Внутривенные инфузии препарата L-карнитин переносились новорожденными удовлетворительно и не сопровождалась клинически значимыми побочными эффектами.



ЛИТЕРАТУРА

1. Здравоохранение в России. 2015: Стат.сб./ Росстат. М., 3-46. 2015. 174 с.
2. Белозеров Ю.М. Детская кардиология. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 600 с.
3. Котлукова Н.П. Патология новорожденных и детей раннего возраста: лекции по педиатрии. М., 2002. Т. 2: 153–172.
4. Armstrong K, Franklin O, Sweetman D, Molloy EJ. Cardiovascular dysfunction in infants with neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child*, 2012 Apr, 97(4): 372-5.
5. Николаева Е.А., Ледаев М.Я., Ключников С.О. Недостаточность карнитина у детей: причины возникновения, профилактика и лечение (пособие для врачей). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2008, 2: 35-40.
6. Прахов А.В. Неонатальная кардиология. Н. Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2008. 388 с.
7. Sweetman D, Armstrong K, Murphy JF, Molloy EJ. Cardiac biomarkers in neonatal hypoxic ischaemia. *Acta Paediatr*, 2012 Apr, 101(4): 338-43. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02539.x. Epub 2011 Dec 23.
8. Ледаев М.Я. Применение препарата Элькар в практике неонатолога. *Медицинский вестник*, 2007, 4: 12-15.
9. Crill C, Helms RA. The Use of Carnitine in Pediatric Nutrition. *Nutrition in Clinical Practice*, 2007, 22(2): 204-213.
10. Балыкова Л.А., Гарина С.В., Назарова И.С. и др. Оценка эффективности применения Элькара (L-карнитин) у недоношенных новорожденных. *Вестник Мордовского университета*, 2016, 26(2): 169-179.
11. Тумаева Т.С., Балыкова Л.А., Пиксайкина О.А. и др. Недоношенные дети, рожденные посредством кесарева сечения: динамика состояния в раннем возрасте при использовании в составе комплексной терапии препарата левокарнитина. *Вопросы практической педиатрии*, 2016, 11(2): 31-37.
12. Агапитов Л.И., Белозеров Ю.М. Эффективность L-карнитина в коррекции эндотелиальной дисфункции у детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями и нарушением легочной гемодинамики. *Вопросы практической педиатрии*, 2010, 4: 74-77.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГИПОГАЛАКТИИ

РОЛЬ ЛАКТОГОННЫХ СРЕДСТВ

Главной причиной преждевременного завершения грудного вскармливания, по данным литературы, является гипогалактия, ее профилактика и лечение могут значительно продлить кормление грудью. В статье представлен опыт профилактики гипогалактии путем чтения лекций на курсах для беременных женщин в рамках антенатальной подготовки к родам, что привело к достоверным различиям в продолжительности грудного вскармливания: до 1,5 года кормили грудью 62% прослушавших лекции женщин и только 37% женщин, которые не посещали курсы по собственной инициативе ($p < 0,001$). Таким образом, антенатальная профилактика гипогалактии, информирование беременных о рекомендациях ВОЗ (частое прикладывание ребенка к груди, контакт «кожа к коже», ночные кормления и сцеживание) могут значительно продлить грудное вскармливание. Кроме того, может быть полезно применение лактогонных средств. В статье дан обзор современной информации об эффективности и применении в разных странах лактогонных средств, как травяных, так и фармакологических. Особое внимание уделено травам: фенхелю, анису, крапиве и тмину, входящим в состав травяного чая Лактафитол®, широко применяемого в России.

Ключевые слова: гипогалактия, антенатальная профилактика гипогалактии, лечение гипогалактии, лактогонные фармакологические средства, лактогонные травяные средства.

S.I. ZHDANOVA, PhD in medicine, Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia

PREVENTION AND TREATMENT OF HYPOGALACTIA. THE ROLE OF LACTOGENIC AGENTS

According to the literature, hypogalactia is the main reason for premature termination of breastfeeding. The prevention and treatment of hypogalactia can significantly prolong breastfeeding. The article describes the hypogalactia preventing practice by delivering the lecturing courses for pregnant women during antenatal classes and preparation for childbirth, which led to significant differences in the duration of breastfeeding: 62% of women who attended the lectures and only 37% of women who did not attend courses on their own initiative ($p < 0.001$) were breastfeeding up to 1.5 years. Thus, antenatal prevention of hypogalactia, informing pregnant women about WHO guidelines (frequent breastfeeds, skin-to-skin contact, night feeding and expression of breast milk) can significantly prolong breastfeeding. In addition, the use of lactogenic agents can be useful. The article gives an overview of modern information on the efficacy and administration of lactogenic agents, both herbal and pharmacological in different countries. Special attention is paid to herbs: fennel, anise, nettle and cumin, which form a part of Lactaphytol® herbal tea that is widely used in Russia.

Keywords: hypogalactia, antenatal prophylaxis of hypogalactia, treatment of hypogalactia, lactogenic pharmacological agents, lactogenic herbal agents.

Преимущества грудного вскармливания (ГВ) как для ребенка, так и для матери в настоящее время не вызывают сомнений [1, 2]. ВОЗ рекомендует исключительно ГВ в течение 6 месяцев и поддержку любого ГВ как минимум до двух лет¹. Несмотря на то что многие страны включили эти рекомендации в руководства различных педиатрических обществ, лишь небольшое количество матерей достигают этих целей как в России, так и за рубежом [4, 5].

Намерение кормить грудью является важным предиктором практики фактического ГВ, и, если женщина еще до родов нацелена на это, у нее будет более высокая вероятность сохранить ГВ даже в случае возникновения проблем с лактацией. В исследованиях Forster et al. (2006) и Meedya S. et al. (2010) было установлено, что очень сильное желание матери сохранить ГВ положительно сказывается на его продолжительности [6, 7].

По данным литературы, главной причиной потери ГВ является недостаток молока [8–10]. Согласно результатам проведенного опроса, зачастую утверждение о недостаточном количестве или плохом качестве молока, не отвечающем потребностям ребенка, основывается исключительно на субъективном мнении матерей [11]. Дополнительное введение смеси в родильном отделении также является основным фактором риска раннего отлучения от груди [12].

В Кокрейновском обзоре 2017 г. [13] показано, что рекомендованные ВОЗ меры [14] по поддержанию длительного ГВ могут стать эффективнее при профессиональной дородовой и послеродовой поддержке квалифицированным медицинским персоналом. Значимость дородовой поддержки и формирование настроения на ГВ отражены в протоколе №19 Американской академии по грудному вскармливанию [15].

Нами был проведен опрос 330 женщин, наблюдавшихся во время беременности в Клинике Нуриевых (Казань) в период 2013–2014 гг. Средний возраст детей 3,6 года (для наблюдавшихся в 2013 г.) и 2,6 года (для наблюдавшихся в 2014 г.). Всем наблюдавшимся женщинам предлагали прослушать цикл из 3 лекций, знакомя-

¹ Исключительно грудное вскармливание: ребенок получает грудное молоко без каких-либо дополнительных пищевых продуктов или питья, даже воды. – Полное грудное вскармливание: включая как исключительно грудное вскармливание, так и почти исключительно грудное вскармливание (грудное молоко, другие жидкости, за исключением замесительных молочных смесей, и другие типы молока). – Любое грудное вскармливание: включая исключительно грудное вскармливание; почти исключительно грудное вскармливание; дополнительное грудное вскармливание (грудное молоко, другая еда и жидкости) [3].

щих беременных с физиологией лактации, современными данными о пользе ГВ с позиций доказательной медицины и рекомендациями ВОЗ на этот счет. Курс лекций входил в плановое ведение беременности без дополнительной оплаты. Из 330 опрошенных 156 женщин во время беременности посещали лекции по ГВ, а 174 женщины не посещали по разным причинам. В результате опроса были выявлены достоверные различия между группами:

- в 1-й группе, которая не посещала лекции, не кормили грудью 18 женщин, что составило 10,3%;
- во 2-й группе, посещавшей лекции, не кормили грудью только 4 человека (2,5%, $p < 0,001$), причем у 3 из них ГВ было изначально ограничено по причине обнаружения высокого титра резус-антител в крови и, несмотря на изначальную мотивацию на сцеживание, сохранить ГВ не удалось. Необходимо отметить, что в 2013–2014 гг. еще не вступили в силу клинические рекомендации по ведению детей с гемолитической болезнью новорожденных, регламентирующие отмену запрета на ГВ при резус-конфликте, они были приняты в 2015 г. на съезде РАСПМ и опубликованы в 2016 г. [16].

В исследованиях Forster et al. (2006) и Meedya S. et al. (2010) было установлено, что очень сильное желание матери сохранить ГВ положительно сказывается на его продолжительности

Средняя продолжительность любого ГВ у матерей 2-й группы составила 17 мес., у матерей 1-й группы – 11 мес., что соответствует данным итогового отчета по результатам «Выборочного обследования репродуктивного здоровья населения России – 2011» [17], где была указана средняя продолжительность любого ГВ в мегаполисах – 10 мес., конкретно в Москве – 6 мес., в других городах – 11,4 мес., в целом по России – 10,6 мес. Кроме того, получены статистически достоверные различия ($p < 0,001$) в количестве кормящих матерей (любое ГВ) в 9 мес. (1-я группа (не посещавшие лекции) – 61%, 2-я группа (посещавшие лекции) – 77%), 12 мес. (1-я группа – 52%, 2-я группа – 71%), 17 мес. (1-я группа – 37%, 2-я группа – 62%). В группе кормящих до 2–2,5 года также преобладали женщины, посещавшие лекции, – 25% (20% составила 1-я группа); в группе кормящих более 2,5 года: 1-я группа – 3%, 2-я – 6%, но статистические различия были недостоверны. Это может быть обусловлено, с одной стороны, малым количеством длительно кормящих женщин, а с другой – личной мотивацией длительно кормящих женщин, сформированной ранее, еще до посещения лекций. Таким образом, дородовая подготовка и формирование нацеленности на ГВ, обусловленные современными знаниями о пользе ГВ как для матери, так и для ребенка, а также разъяснение физиологии лактации и, как следствие, уменьшение необоснованного потребления смесей могут значительно повлиять на длительность ГВ, что согласуется с данными мировой литературы [18–20].

Поскольку недостаточность молока, как субъективно воспринимаемая матерями, так и действительная, является основной причиной докорма смесью и часто приводит к полной потере ГВ, то методы увеличения лактации являются актуальной проблемой. В рекомендациях Американской академии грудного вскармливания и ВОЗ особое внимание уделено оптимизации методов кормления [20, 3]. Показаниями для назначения лактогонных средств являются недостаточная продукция молока, сохраняющаяся после применения нефармакологических методов у здоровых матерей, а также возникшая вследствие длительного разлучения матери и ребенка (например, в палатах интенсивной терапии), или необходимость инициации лактации [21, 22].

К нефармакологическим методам повышения уровня лактации (уровень доказательности А) относятся:

- увеличение контакта матери и ребенка «кожа к коже»;
- частое прикладывание к груди (по требованию ребенка) при правильном захвате ареолы [3, 20, 23];
- сцеживание молока – ручное или с помощью молокоотсоса, особенно в сочетании с массажем груди [24, 25].

Из лактогонных средств (ЛС) наибольшей доказательной базой по стимуляции лактации располагает домперидон [26, 27], однако в 80-х гг. XX в. были описаны случаи смертельного исхода от остановки сердца на фоне приема домперидона парентерально в высоких дозах у онкологических больных [28, 29]. В связи с этим FDA (2004, 2013) не одобрило его применение на территории США с целью стимуляции лактации [30, 31]. Несмотря на запрет FDA, домперидон в США, Канаде и многих других странах использовался перорально в качестве индуцирующего лактацию средства без каких-либо значимых побочных эффектов. В систематическом обзоре 2015 г. [32] также не описано никаких побочных действий на ребенка при приеме препарата матерью в дозах 30–60 мг/сут в связи с крайне низкой концентрацией в молоке.

Показаниями для назначения лактогонных средств являются недостаточная продукция молока, сохраняющаяся после применения нефармакологических методов у здоровых матерей, а также возникшая вследствие длительного разлучения матери и ребенка (например, в палатах интенсивной терапии), или необходимость инициации лактации

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование сообщает о безопасности перорального применения домперидона для матерей: в дозах до 80 мг/сут не происходит укорочения QT-интервала [33]. В ведущих клиниках США препарат входит в клинические протоколы как средство для стимуляции лактации у матерей недоношенных детей [34]. Описан опыт применения домперидона для инициации лактации у нерожавших женщин [35, 36]. Другой препарат – метоклопрамид уступает по эффективности и увеличивает риск возникновения побочных эффектов в сравнении с домперидоном [37].

Известно и описано большое количество трав, которые могут повышать лактогенез [38–40]. В иностранной литературе одним из самых эффективных растительных средств называется пажитник (Fenugreek, *Trigonella foenum-graecum*), его применение особенно распространено в Канаде (в 99% рекомендован акушерками), а в Европе он используется значительно реже, в Швейцарии например, его рекомендуют всего 15% акушеров [41].

Фенхель не должен применяться, если у матерей или их детей, находящихся на ГВ, есть аллергия на морковь, сельдерей или другие растения семейства зонтичных (*Ariaceae*) из-за возможной перекрестной аллергенности

Многие сообщения, в т. ч. обзор лидеров La Leche League и консультантов по лактации, указывают на эффективность пажитника и увеличение количества молока примерно у 75% лактирующих женщин [42]. Подробные протоколы в отношении использования пажитника были опубликованы Хаггинсом в 1998 г. [43], а затем Ньюманом и Питманом в 2000 г. [44]. Возможно, столь высокая распространенность использования и высокий профиль безопасности пажитника в Канаде объясняются тем, что Ньюман живет и работает там. Из побочных эффектов описаны потливость, запах пота по типу «кленового сиропа», аллергические реакции. Turkyilmaz С. et al. (2011) сообщают, что применение чая из пажитника матерями снижало потерю веса у новорожденных на первой неделе жизни по сравнению с плацебо и контрольной группой ($p < 0,05$). Младенцы вернули первоначальный вес при рождении раньше, чем в группах контроля и плацебо ($p < 0,05$). Среднее измеренное количество грудного молока у матерей, получавших чай с пажитником, было значительно выше, чем у плацебо и контрольных групп ($p < 0,05$) [45].

В исследовании Bazzano A.N. с соавт. (2017) представлены результаты онлайн-опроса 188 американских матерей, кормящих грудью. Большинство матерей (76%) сообщили, что при ГВ они чувствовали, что не производят достаточное количество молока для удовлетворения потребностей своего ребенка, и все же 54% из них не ввели докорм смесью. Большая часть респондентов сообщили, что используют лактогонные средства для увеличения лактации и находят их полезными. В то же время многие респонденты сообщили о том, что воспринимают ЛС как бесполезные. Авторы делают вывод, что необходимы дополнительные доказательства безопасности и эффективности, чтобы правильно информировать женщин, которые их используют [46]. Этими же авторами годом ранее [37] в результате опроса было выявлено, что более 70% медработников и консультантов по ГВ в США рекомендуют лактогонные средства. Более 80% респондентов указали, что ЛС полезны, и только одна треть сталкивалась с некоторыми побочными эффектами (чаще метоклопрамида). Причиной отказа от ЛС у 30% респондентов были недостаточность доказательств их эффективности и безопасности.

На российском рынке одним из самых распространенных и изученных лактогонных средств является фиточай Лактафитол®. В состав этого натурального средства входят плоды фенхеля обыкновенного (*Foeniculum vulgare*), аниса обыкновенного (*Pimpinella anisum*), тмина обыкновенного (*Carum carvi*) и листья крапивы двудомной (*Urtica dioica*). Е.С. Кешишян с соавторами сообщают о значительном повышении лактации на фоне приема данного травяного чая [47]. Эффективность данного фитосбора изучалась в отделе детского питания ГУ НИИ питания РАМН у 28 кормящих матерей на разных сроках лактации (от 2 недель до 5 мес.). Матери и дети наблюдались амбулаторно в условиях детской поликлиники. Женщины в течение 3–6 недель получали исследуемый фиточай в количестве 4,5 г (3 фильтр-пакета) в день. При оценке среднесуточного объема лактации у 21 кормящей матери было установлено, что у женщин имело место достоверное увеличение лактации, в среднем на 45% от исходного объема.

Фенхель и крапива двудомная – растения, обладающие лактогонным эффектом, описаны в известном пособии по ГВ Халле и Хартмана (2007) [48]. При этом фенхель занимает первое место среди растительных лактогонных средств по частоте назначения в Швейцарии – 80% [41], а также второе место после пажитника в США [46]. Причем авторы отмечают, что 16% (29 человек из 188 проживающих в США) из опрошенных применяли фенхель, 58% не были уверены, что количество молока увеличилось при приеме, однако при этом 79% из них сообщили, что будут использовать фенхель повторно, 76% рекомендовали бы его использование другим, и только 5 человек не стали бы его рекомендовать из-за неэффективности, большинство (55,2%) сообщили о высоком уровне безопасности фенхеля, только 6 человек сообщили о неукзанных побочных эффектах.

Фенхель и анис описаны в обзоре 2017 г. по лактогонным растениям, применяемым в традиционной иранской медицине [38].

В статье Hausner H. et al. (2010) на примере введения тмина в рацион кормящих женщин показана лучшая адаптация к этому вкусу их детей в дальнейшем при введении прикорма по сравнению с детьми, находившимися на искусственном вскармливании

Водно-спиртовой экстракт плодов фенхеля значительно повышает в сыворотке крови у мышей уровни пролактина, эстрогена и прогестерона [49]. Кроме того, фенхель увеличивает рост и развитие молочных желез у девственных крыс, увеличивает секрецию молока у лактирующих крыс [50]. В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) участвовали 78 новорожденных, находящихся исключительно на ГВ. Матери основной группы получали травяной чай, содержащий 3 г черного чая и 7,5 г порошка семян фенхеля, матери контрольной группы – только 3 г черного чая три раза в день в течение 4 недель.

КОРМИТЕ ГРУДЬЮ!



Лактафитол®

Фиточай при недостатке грудного молока

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

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

БАД • ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ С ВРАЧОМ • НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ
Эксклюзивный дистрибьютор: АО «Европлант». СГР № RU.77.99.88.003.E.000531.02.16 от 04.02.2016 г. Изготовитель: АО «Красногорсклексредства», 143444, Россия, Московская обл., г. Красногорск, мкр. Опалиха, ул. Мира, 25.

У новорожденных, матери которых получали фенхель, статистически значимо были выше вес, окружность головы, количество мочеиспусканий, частота дефекации ($p < 0,001$) [51]. Анетол (семена фенхеля содержат 40–60% анетола) относится к фитоэстрогенам, имеет структурное сходство с допамином. Было установлено, что секреция пролактина ингибируется дофамином. Анетол может конкурировать с дофамином за рецепторы, блокируя ингибирующее влияние дофамина на секрецию пролактина [52]. Учитывая возможность токсических эффектов при применении фенхеля в очень высоких дозах, следует не нарушать рекомендации по способу приема при его применении [53]. Фенхель не должен применяться, если у матерей или их детей, находящихся на ГВ, есть аллергия на морковь, сельдерей или другие растения семейства зонтичных (Ariaceae) из-за возможной перекрестной аллергенности.

Эфирное масло аниса повышает количество грудного молока. Hosseinzadeh с соавт. (2014) сообщают, что водный и спиртовой экстракты аниса могут значительно увеличить производство молока (68,1 и 81% – больше, чем контрольная группа) у крыс. Причем крысята в основных группах тоже набрали вес значительно быстрее [54]. Семена аниса также содержат анетол, который увеличивает синтез пролактина за счет конкуренции с допамином за рецепторы [52, 21]. В Швейцарии около половины (47%) из 338 опрошенных акушеров применяют анис в качестве растительного лактогонного средства, в то время как в Канаде только 4% [41].

Тмин в англоязычной литературе чаще встречается под названием Carvone. В качестве растительного лактогонного средства его применение описано как в традиционной, так и в современной сирийской медицине [39, 40].

Фиточай Лактафитол®, разработанный на основе уникальной комбинации плодов фенхеля, аниса, тмина, листьев крапивы, может быть обоснованно включен в комплекс мероприятий при гипогалактии с целью увеличения количества молока у кормящих женщин

В статье Hausner H. et al. (2010) на примере введения тмина в рацион кормящих женщин показана лучшая адаптация к этому вкусу их детей в дальнейшем при введении прикорма по сравнению с детьми, находивши-

мися на искусственном вскармливании [55]. Подчеркивается значимость разнообразного питания кормящей женщины.

Кроме того, эти растения часто используются против младенческих колик. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании описан эффект от приема фенхеля в виде уменьшения колик у новорожденного, находящегося на ГВ [56]. Анис описан как травяное средство, наиболее часто применяемое у плачущего младенца в арабских странах [57]. Также было показано, что анис эффективен не только при спастических болях, но и при лечении послеродовой депрессии [58]. Крапива (*Urtica dioica*) также входит в состав многих зарубежных комбинированных растительных ЛС, используемых для стимуляции лактации [48, 59].

Восприятие лактации как недостаточной распространено среди кормящих женщин и в послеродовой период, и в дальнейшем, что приводит к тревоге, которая, в свою очередь, может ухудшить ГВ и самочувствие женщины

Таким образом, фиточай Лактафитол®, разработанный на основе уникальной комбинации плодов фенхеля, аниса, тмина, листьев крапивы, может быть обоснованно включен в комплекс мероприятий при гипогалактии с целью увеличения количества молока у кормящих женщин.

В исследовании Sim T.F. с соавт. (2015) подчеркивается важность потенциальных психологических преимуществ использования травяных лактогонных средств [22]. Восприятие лактации как недостаточной распространено среди кормящих женщин и в послеродовой период, и в дальнейшем, что приводит к тревоге, которая, в свою очередь, может ухудшить ГВ и самочувствие женщины [60].

Таким образом, травяные лактогонные средства могут повысить количество секретируемого молока, а кроме того, способствовать повышению удовлетворенности от ГВ в результате влияния на материнскую тревожность по поводу недостаточности молока. Но использование травяных лактогонных сборов возможно только после применения методов нефармакологической стимуляции лактации, рекомендованных ВОЗ, а не вместо них, как это иногда бывает на практике.



ЛИТЕРАТУРА

1. Fewtrell M, Wilson DC, Booth I, Lucas A. Six months of exclusive breast feeding: how good is the evidence? *The British Medical Journal*, 2011, 342.
2. Melnik BC, Schmitz G Milk's Role as an Epigenetic Regulator in Health and Disease. *Diseases*, 2017 Mar 15, 5(1).
3. World Health Organization. Global Strategy on Infant and Young Child Feeding. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003.
4. Аболян Л.В., Новикова С.В. Современные аспекты грудного вскармливания. *Педиатрия*, 2011, 90(1): 80–83.
5. Negayama K, Norimatsu H, Barratt M, Bouville J-F. Japan-France-US comparison of infant weaning from mother's viewpoint. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*, 2012, 30(1): 77–91.
6. Forster DA, McLachlan HL, Lumley J. Factors associated with breastfeeding at six months postpartum in a group of Australian women. *Int Breastfeed J*, 2006, 1: 18.
7. Meedya S, Fahy K, Kable A. Factors that positively influence breastfeeding duration to 6

- months: a literature review. *Women and Birth*, 2010, 23(4): 135–145.
8. Huang Y, Lee J, Huang C, et al. Factors related to maternal perception of milk supply while in the hospital. *J Nurs Res*, 2009, 17: 179–188.
9. Lewis JA. Maternal perceptions of insufficient milk supply in breastfeeding. *Am J Matern Child Nurs*, 2009, 34: 264.
10. McCann MF, Bender DE. Perceived insufficient milk as a barrier to optimal infant feeding: Examples from Bolivia. *J Biosoc Sci*, 2006, 38: 341–364.
11. Gatti L. Maternal perceptions of insufficient milk supply in breastfeeding. *Journal of Nursing Scholarship*, 2008, 40(4): 355–363.
12. Chantray CJ, Dewey KG, Peerson JM, Wagner EA, Nommsen-Rivers LA. In-hospital formula use increases early breastfeeding cessation among first-time mothers intending to exclusively breastfeed. *Journal of Pediatrics*, 2014, 164(6): 1339.e5–1345.e5.
13. McFadden A, Gavine A, Renfrew MJ, Wade A, Buchanan P, Taylor JL, et al. Support for healthy breastfeeding mothers with healthy term babies. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 2: CD001141.
14. Evidence for the Ten Steps to Successful Breastfeeding World Health Organization Geneva, 1998.
15. Casey RC, Scott H. ABM Clinical Protocol №19: Breastfeeding Promotion in the Prenatal Setting, Revision 2015. *Breastfeed Med*, 2015 Dec 1, 10(10): 451–457.
16. Избранные клинические рекомендации по неонатологии под ред. Е.Н. Байбариной и Д.Н. Дегтярева. М.: ГЗОТАР-Медиа, 2016. 240 с.
17. Итоговый отчет по результатам Выборочного обследования репродуктивного здоровья населения России 2011 (БОРЗ). Федеральная служба государственной статистики (Росстат), Министерство здравоохранения РФ, Фонд ООН в области народонаселения (ЮНФПА), Отдел репродуктивного здоровья Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC, Атланта, США), ИИЦ «Статистика России», 2013.
18. Lumbiganon P, Martis R, Laopaiboon M, Festin MR, Ho JJ, Hakimi M. Antenatal breastfeeding education for increasing breastfeeding duration. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016 Dec 6, 12.
19. Hmone MP, Li M, Agho K, Alam A, Dibley MJ. Factors associated with intention to exclusive breastfeed in central women's hospital, Yangon, Myanmar. *Int Breastfeed J*, 2017 Jul 6, 12: 29.
20. The Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee ABM clinical protocol №9: use of galactagogues in initiating or augmenting the rate of maternal milk secretion (first revision January 2011). *Breastfeed Med*, 2011, 6(1): 41–49.
21. Foong SC, Tan ML, Marasco LA, et al. Oral galactagogues for increasing breast-milk production in mothers of nonhospitalised term infants. *Cochrane Libr*, 2015, 4: CD011505.
22. Sim TF, Hattigh HL, Sherriff J, Tee LB. The use, perceived effectiveness and safety of herbal galactagogues during breastfeeding: a qualitative study. *Int J Environ Res Public Health*, 2015, 12(9): 11050–11071.
23. Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM Protocol №3: Hospital guidelines for the use of supplementary feedings in the healthy term breastfed neonate. Revised 2009. *Breastfeed Med*, 2009, 4: 175–182.
24. Jones E, Dimmock P, Spencer SA. A randomised controlled trial to compare methods of milk expression after preterm delivery. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 2001, 85: F91–F95.
25. Becker GE, McCormick FM, Renfrew MJ. Methods of milk expression for lactating women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, 8(4): CD006170.
26. Campbell-Yeo ML, Allen AC, Joseph K, et al. Effect of domperidone on the composition of preterm human breast milk. *Pediatrics*, 2010, 125: e107–e114.
27. Wan EWX, Davey K, Page-Sharp M, et al. Dose-effect study of domperidone as a galactagogue in preterm mothers with insufficient milk supply, and its transfer into milk. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 66: 283–289.
28. Joss RA, Goldhirsch A, Brunner KW, Galeazzi RL. Sudden death in cancer patient on high-dose domperidone. *Lancet*, 1982, 1: 1019.
29. Osborne RJ, Slevin ML, Hunter RW, Hamer J. Cardiotoxicity of intravenous domperidone. *Lancet*, 1985, 2: 385.
30. US Food and Drug Administration. FDA warns against women using unapproved drug, domperidone, to increase milk production [FDA Talk Paper]. 2004. www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2004/ANS01292.html. Accessed August 31, 2004.
31. U.S. Food, Drug Administration. Safety: Domperidone. URL: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm154914.htm> (date of access 08.2013).
32. Biewenga J, Keung C, Solanki B, Natarajan J, Leitz G, Deleu S, SoonsPUse of Domperidone as a Galactagogue Drug: A Systematic Review of the Benefit-Risk Ratio. *J Hum Lact* February, 2015, 31: 57–63.
33. Absence of QTc Prolongation with Domperidone: A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled Thorough QT/QTc Study in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2015 Jan, 4(1): 41–48. Epub 2014 May 30.
34. Haase B, Taylor S, Mauldin J, Johnson TS, Wagner CL. Domperidone for Treatment of Low Milk Supply in Breast Pump-Dependent Mothers of Hospitalized Premature Infants: A Clinical Protocol. *J Hum Lact*, 2016, 32(2): 373–81. doi: 10.1177/0890334416630539.
35. Newman J. Dr. Jack Newman's Guide to Breastfeeding (in the US the title is The Ultimate Breastfeeding Book of Answers by Dr. Jack Newman). Prima Publishing, 2000: 250–254.
36. Жданова С.И., Галимова И.Р., Идиатуллина А.Р. Инициация лактации – миф или реальность? *Неонатология*, 2017, 1: 93–97.
37. Bazzano AN, Hofer R, Thibeau S, Gillispie V, Jacobs M, Theall KP. A Review of Herbal and Pharmaceutical Galactagogues for Breastfeeding. *Ochsner J*, 2016 Winter, 16(4): 511–524.
38. Javan R, Javadi B, Feyzabadi Z. Breastfeeding: A Review of Its Physiology and Galactagogue Plants in View of Traditional Persian Medicine. *Breastfeed Med*, 2017 Sep, 12(7): 401–409.
39. Alachkar A, Jaddouh A, Elsheikh MS, Bilal AR, Vincieri FF. Traditional medicine in Syria: folk medicine in Aleppo governorate. *Nat Prod Commun*, 2011 Jan, 6(1): 79–84.
40. Коpec K. Herbal medications and breastfeeding. *J Hum Lact*, 1999, 15: 157–61.
41. Winterfeld U, Meyer Y, Panchaud A, Elnarsson A. Management of deficient lactation in Switzerland and Canada: a survey of midwives' current practices. *Breastfeed Med*, 2012 August, 7: 317–318.
42. Renfree C, editor. Herbal Galactagogue Use for the Breastfeeding Mother, Proceedings of ILCA Conference, Scottsdale, AZ, USA. 2004.
43. Huggins KE. Fenugreek: One remedy for low milk production. *Medela Rent. Round-Up*, 1998, 15: 16–17.
44. Newman J, Pitman T. The Ultimate Breastfeeding Book of Answers. Prima Publishing, Rocklin, CA, USA: 2000.
45. Turkylmaz C, Onal E, Hirfanoglu IM, et al. The effect of galactagogue herbal tea on breast milk production and short-term catch-up of birth weight in the first week of life. *J Altern Complement Med*, 2011, 17: 139–142.
46. Bazzano AN, Cenac L, Brandt AJ, Barnett J, Thibeau S, Theall KP. Maternal experiences with and sources of information on galactagogues to support lactation: a cross-sectional study. *Int J Womens Health*, 2017, 9: 105–113.
47. Кешишян Е.С., Мархулия Х.М., Балашова Е.Д. Гипогалактия и методы ее коррекции. *Практика педиатра. Фитотерапия*, 2013, март-апрель: 23–26.
48. Hale TW, Hartmann PE. Hale & Hartmann's Text book of Human Lactation. 1st ed. Hale Publishing, L.P., Amarillo, TX, USA: 2007.
49. Sadeghpour N, Khaki AA, Najafpour A, et al. Study of Foeniculum vulgare (fennel) seed extract effects on serum level of estrogen, progesterone and prolactin in mouse. *Crescent J Med Biol Sci*, 2015, 2: 23–27.
50. Al-Sudany NM, Al-Oubaidei SR, Abdul-Jabbar OQ. Histological study of fennel's (Foeniculum vulgare) effect on female rats' mammary glands. *Med J Islamic World AcadSci*, 2014, 22: 76–84.
51. Ghasemi V, Kheirkhah M, Samani LN, et al. The effect of herbal tea containing fennel seed on breast milk sufficiency signs and growth parameters of Iranian infants. *Shiraz E Med J*, 2014, 15: e22262.
52. Albert-Puleo M. Fennel and anise as estrogenic agents. *J Ethnopharmacol*, 1980, 2: 337–344.
53. Fennel. In e-lactancia.org Retrieved 23 December, 2017 from <http://e-lactancia.org/breastfeeding/fennel/product/>.
54. Hosseinzadeh H, Tafaghodi M, Abedzadeh S, et al. Effect of aqueous and ethanolic extracts of Pimpinellaanimum L. seeds on milk production in rats. *J Acupunct Meridian Stud*, 2014, 7: 211–216.
55. Hausner H, Nicklaus S, Issanchou S, Mølgaard C, Møller P. Breastfeeding facilitates acceptance of a novel dietary flavour compound. *Clin Nutr*, 2010 Feb, 29(1): 141–8.
56. Savino F, Cresi F, Castagno E, Silvestro L, Oggero RA. A randomized double-blind placebo-controlled trial of a standardized extract of Matricariae-recutita, Foeniculum vulgare and Melissa officinalis (ColiMil) in the treatment of breastfed colicky infants. *Phytother Res*, 2005 Apr, 19(4): 335–40.
57. Abdulrazzaq YM, Al Kendi A, Nagelkerke N. Soothing methods used to calm a baby in an Arab country. *Acta Paediatr*, 2009, 98: 392–6.
58. Ghoshgir SA, Mazaheri M, Ghannadi A, Feizi A, Babaeian M, Tanhaee M, et al. Pimpinellaanimum in the treatment of functional dyspepsia: A double-blind, randomized clinical trial. *J Res Med Sci*, 2015, 20: 13–21.
59. Demirci JR, Bare S, Cohen SM, Bogen DL. Feasibility and Acceptability of Two Complementary and Alternative Therapies for Perceived Insufficient Milk in Mothers of Late Preterm and Early Term Infants. *Altern Complement Ther*, 2016 Oct 1, 22(5): 196–203.
60. Westfall RE. Galactagogue herbs: A qualitative study and review. *Can J Midwifery Res Pract*, 2003, 2: 22–27.

И.Н. ЗАХАРОВА¹, д.м.н., профессор, О.А. ГРОМОВА², д.м.н., профессор, Л.Я. КЛИМОВ³, к.м.н., С.В. МАЛЬЦЕВ⁴, д.м.н., профессор, С.И. МАЛЯВСКАЯ⁵, д.м.н., профессор, И.Ю. ТОРШИН⁶, к.ф.-м.н., К.В. РУДАКОВ⁶, В.А. КУРЬЯНИНОВА³, к.м.н., С.В. ДОЛБНЯ³, к.м.н., А.В. ЯГУПОВА³, А.Н. КАСЬЯНОВА³, Е.А. СОЛОВЬЕВА⁴, Е.Ю. КОРОЛЕВА⁷, А.М. ЗАКИРОВА⁸, к.м.н., Е.В. ГОЛЫШЕВА⁹, М.В. МОЗЖУХИНА¹, Е.А. ДЕРИНОВА¹, к.м.н., Павел ПЛУДОВСКИЙ¹⁰, профессор

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва; ² Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России; ³ Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России; ⁴ Казанская государственная медицинская академия последипломного образования Минздрава России; ⁵ Северный государственный медицинский университет Минздрава России, Архангельск; ⁶ ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Институт современных информационных технологий в медицине), Москва; ⁷ Клиника «Мать и дитя», Москва; ⁸ Казанский государственный медицинский университет Минздрава России; ⁹ Архангельская областная детская больница им. П.Г. Выжлецовца; ¹⁰ Детский мемориальный институт здоровья, PhD, MD, Варшава

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ ГИПОВИТАМИНОЗА D У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В РОССИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕГИОНА ПРОЖИВАНИЯ

(по материалам исследования РОДНИЧОК-2)

В результате обследования 360 детей из четырех регионов России (Москва, Астрахань, Ставрополь, Казань) установлены достоверные региональные различия в обеспеченности и компенсации дефицита витамина D на момент начала исследования (день 0) и факторы, ассоциированные с обеспеченностью витамином D на день 0. Установленные межрегиональные различия в уровнях витамина D обусловлены вовсе не инсоляцией, а прежде всего адекватными дотациями витамина D на момент начала исследования. Дотации витамина D (в среднем $894 \pm 632,6$ МЕ/сут) существенно снижали риск недостаточности витамина D (ОР 0,15, 95% ДИ 0,09–0,26, $P = 5,7 \times 10^{-14}$). Проведен анализ факторов, ассоциированных с приростом уровней 25(OH)D в ходе приема препарата Аквадетрим, установлены предикторы отклика пациента и проведен анализ установленных предикторов. Наиважнейшим фактором, определяющим отклик пациента, является принимаемая пациентом доза витамина D: уровни 25(OH)D повышались на 1 нг/мл при увеличении дозы витамина D на каждые 90 МЕ/сут. Таким образом, результаты исследования указывают на необходимость проведения долговременной профилактики дефицита витамина D (по меньшей мере несколько месяцев) адекватными дозами витамина D (1000–2000 МЕ/сут).

Ключевые слова: гиповитаминоз D, дети, регион проживания, Аквадетрим.

I.N. ZAKHAROVA¹, MD, Prof., O.A. GROMOVA², MD, Prof., L.Ya. KLIMOV³, PhD in medicine, S.V. MALTSEV⁴, MD, Prof., S.I. MALYAVSKAYA⁵, MD, Prof., I.Yu. TORSHIN⁶, PhD in physics and mathematics, K.V. RUDAKOV⁶, V.A. KURYANINOVA³, PhD in medicine, S.V. DOLBNYA³, PhD in medicine, A.V. YAGUPOVA³, A.N. KASYANOVA³, E.A. SOLOVYOVA¹, E. Yu. KOROLEVA⁷, A.M. ZAKIROVA⁸, PhD in medicine, E.V. GOLYSHEVA⁹, M.V. MOZZHUKHINA¹, Pavel PLUDOVSKY¹⁰, Prof.

¹ Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow; ² Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia; ³ Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of Russia; ⁴ Kazan State Medical Academy of Postgraduate Studies of the Ministry of Health of Russia; ⁵ Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Arkhangelsk; ⁶ Federal Research Center for Information Technology and Management, RAS (Institute of State-of-the-art IT Solutions in Medicine), Moscow; ⁷ Mother and Child Clinic, Moscow; ⁸ Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia; ⁹ Vyzhletsov Arkhangelsk Regional Children's Hospital; ¹⁰ Children's Memorial Health Institute, PhD, MD, Warsaw

EFFICIENCY OF PREVENTION AND MANAGEMENT OF VITAMIN D DEFICIENCY IN YOUNG CHILDREN IN RUSSIA DEPENDING ON THE REGION OF RESIDENCE (based on the results of RODNICHOK-2 study)

Medical examination of 360 children from four regions of Russia (Moscow, Astrakhan, Stavropol, Kazan) showed significant regional differences in the sufficiency and compensation of vitamin D deficiency at the baseline (Day 0) and established factors associated with vitamin D sufficiency on Day 0. The established interregional differences in vitamin D levels were not due to insolation, but primarily to adequate vitamin D supplementation received at the baseline. Vitamin D supplementation (an average of 894 ± 632.6 IU/day) significantly reduced the risk of vitamin D deficiency (RR 0.15, 95% CI 0.09–0.26, $P = 5.7 \times 10^{-14}$). The study included the analysis of factors associated with the increase in 25(OH)D levels during the administration of Aquadetrim, identification of predictors of patient's response and the analysis of identified predictors. The most important factor determining the patient's response was the dose of vitamin D taken by the patient: 25(OH)D levels increased by 1 ng/ml with an increase in the dose of vitamin D by 90 IU per day. As can be seen from the above, the study results indicate that the vitamin D deficiency requires a long-term preventive therapy (for at least several months) with adequate doses of vitamin D (1000–2000 IU/day).

Keywords: hypovitaminosis D, children, region of residence, Aquadetrim.

ВВЕДЕНИЕ

Крупномасштабные клинико-эпидемиологические исследования, проводимые в течение последних 10 лет, в т. ч. в России, свидетельствуют о высокой распространенности недостаточности витамина D у детей [1–5]. Например, в Бразилии, несмотря на обильную инсоляцию, дефицит витамина D (концентрация 25(OH)D в плазме крови менее 20 нг/мл) был выявлен у 14% детей до 10 лет и у 60% подростков [6]. Исследование когорты подростков 12–17 лет ($n = 1\,006$) указало на низкую обеспеченность витамином D в 9 странах ЕС. У 61% детей, проживающих в США, уровень 25(OH)D находится в пределах 15–29 нг/мл [7]. Дефицит витамина D широко распространен среди кормящих (у 73% женщин после родов) и их детей (у 80%) [8].

Проведенное нами ранее многоцентровое исследование «Родничок» ($n = 1\,230$), включившее участников из 15 регионов России, указало на крайне низкую обеспеченность витамином D детей 2–3-летнего возраста. В то же время дети до двух лет, регулярно получавшие витамин D для профилактики рахита, были обеспечены значительно лучше. В частности, дефицит витамина D встречался у 35% детей до 6 мес., у 20% детей второго полугодия жизни, у 45% детей второго года и у 62% детей третьего года жизни [9–12].

Профилактика и коррекция недостаточной обеспеченности детей витамином D является одной из актуальных задач российского здравоохранения, т. к. с недостаточной обеспеченностью витамином D в детском и в подростковом возрасте ассоциировано более раннее развитие и тяжелое течение таких патологических состояний, как атеросклероз сосудов, ишемическая болезнь сердца, ожирение, сахарный диабет, нарушения памяти и внимания (дементные состояния), острые респираторные заболевания, туберкулез, опухолевые заболевания и др. [13–18].

Наиболее богаты витамином D некоторые сорта рыбы (сельдь, угорь, дикий лосось), и в особенности жир печени морских рыб [19, 20]. По данным Федеральной службы государственной статистики, потребление рыбы российскими детьми, к сожалению, не достигает рекомендуемых норм. Недостаточное потребление витамина D с пищей должно компенсироваться дополнительным потреблением этого витамина в составе обогащенных этим витамином пищевых продуктов, биологически активных добавок (БАД) к пище или витаминно-минеральных комплексов [20–23].

Обычно считается, что для профилактики недостаточности витамина D у детей достаточен прием препаратов витамина D в дозах, составляющих 30–100% от рекомендованного в настоящее время суточного потребления витамина D (400 МЕ/сут). Вопрос об адекватности рекомендуемых в настоящее время норм суточного потребления всех витаминов (в т. ч. витамина D) активно дискутируется, при этом высказываются вполне обоснованные аргументы о необходимости их повышения [4, 11, 13, 22]. Следует подчеркнуть, что между дозой витамина и хро-

мом достоверного повышения его уровня в крови существует обратная зависимость: чем меньше доза витамина, тем более длительный срок требуется для ликвидации витаминной недостаточности [10, 24].

Более того, данные современных фундаментальных и клинических исследований демонстрируют, что эффективная и безопасная профилактика дефицита витамина D у детей достигается только при использовании дозировок в 800–4 000 МЕ/сут. В работе О.А. Громовой и соавт. [25] представлен анализ результатов клинических исследований, в которых зафиксирована положительная динамика концентрации 25(OH)D в плазме крови на фоне применения витамина D у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет. Продолжительность приема витамина D в проанализированных исследованиях составила от 1 до 12 мес., доза – от 800 до 4 000 МЕ/сут. По результатам проведенного анализа была предложена ступенчатая схема назначения витамина D: для детей в возрасте до 4 мес. рекомендуется ежедневный прием 500 МЕ/сут (для недоношенных 800–1 000 МЕ/сут), от 4 мес. до 4 лет 1 000 МЕ/сут, 4–10 лет 1 500 МЕ/сут, 10–16 лет 2 000 МЕ/сут витамина в течение года. При этом достигается эффективная компенсация дефицита витамина D (концентрация 25(OH)D > 20 нг/мл) и отмечается снижение риска развития инфекционных и аллергических заболеваний [17, 26].

В связи с этим становится ясно, что для эффективного использования витамина D для профилактики рахита у детей, а также для снижения риска упоминаемых выше хронических патологий необходимо применять препараты витамина D в достаточных для профилактики дозах.

Целью настоящего исследования является оценка обеспеченности детей младшего возраста витамином D на фоне комплексных коррекционных мероприятий его дефицита и недостаточности в широкой Клинической практике с учетом региональных особенностей проживания (РОДНИЧОК-2).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

РОДНИЧОК-2 представляет собой многоцентровое проспективное когортное фармакоэпидемиологическое исследование поперечным срезом. Исследование проводилось с октября 2015 г. по ноябрь 2016 г. в четырех исследовательских центрах Центрального, Южного и Северного регионов РФ (Москва, Казань, Ставрополь, Архангельск). В исследовании участвовали дети в возрасте от 0 месяцев до 3 лет, находящиеся на стационарном и амбулаторном лечении в ЛПУ.

Обследовано 360 детей первых трех лет жизни, из которых 84 ребенка (23,3%) в возрасте от 1 до 5 месяцев, 65 детей (18,1%) – от 6 до 12 месяцев, 106 (29,4%) детей второго года и 105 (29,2%) детей третьего года жизни.

Исследование проводилось в соответствии с «Правилами проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации» (ОСТ 42-511-99), правилами надлежащей эпидемиологической практики (GEP) и надлежащей клинической практики (GCP). Получено одобрение этического комитета при ФГБОУ

ДПО РМАНПО МЗ РФ, а также разрешения локальных этических комитетов в региональных исследовательских центрах: ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ; ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ; ФГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» МЗ РФ. Включение детей в исследование осуществлялось после подписания их родителями/законными представителями информированного согласия.

Критерии включения:

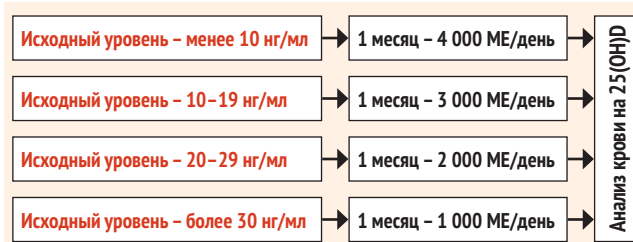
- Дети в возрасте от 0 месяцев до 3 лет.
- Условно здоровые дети.
- Дети, поступающие в стационар/поликлинику – возможность взятия крови.
- Дети без органической патологии и генетических синдромов.
- Постоянные жители регионов, участвующих в исследовании.

Критерии исключения:

- Дети с установленным диагнозом «рахит».
- Дети с минимальными нарушениями печеночной функции.
- Дети, имеющие нарушения почечной функции.
- Дети с нарушениями психического развития.
- Дети с гипотрофией 2–3-й степени.
- Дети с неуточненным синдромом мальабсорбции (в т. ч. подозрение на пищевую аллергию, целиакию).

Анализ эффективности и безопасности курсовой профилактики и коррекции гиповитаминоза D проводился на фоне приема водного раствора препарата витамина D Аквадетрим (Medana Pharma, Польша) по общей схеме, представленной на рисунке 1.

Рисунок 1. Схема профилактики и коррекции недостаточности витамина D у детей раннего возраста



Методика забора крови и определение уровней 25(ОН)D3

Кровь бралась натошак в стерильную пробирку Vacuette® с активатором свертывания и гелем для получения сыворотки. Сразу же после помещения крови в пробирку производилось перемешивание (перевернуть пробирку 5–10 раз) без встряхивания, т. к. резкое смешивание вызывает пенообразование и гемолиз. Не позднее 1 часа с момента взятия крови проводилось центрифугирование при 1800g, 10 минут при комнатной температуре. Во 2-ю пробирку отбиралось не менее 0,5 мл сыворотки. Для длительного хранения пробы замораживались при -20 °С, без повторного замораживания. Уровни

25(ОН)D3 определялись методом хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA) на анализаторе Liaison DiaSorin Pleutschland GmbH (Германия) с использованием набора реактивов Liaison 25 OH Vitamin D Total Assay (кат. номер 310600). В зависимости от установленного уровня 25(ОН)D3 в сыворотке крови выделялись следующие подгруппы детей по уровню обеспеченности: <10 нг/мл – авитаминоз (тяжелый дефицит), 10–20 нг/мл – дефицит, 20–29 нг/мл – недостаточность, >30 нг/мл – нормальная обеспеченность [27–29].

Основная документация и статистическая обработка полученных результатов

В ходе проведения исследования на каждого ребенка, включенного в программу наблюдения, была оформлена индивидуальная регистрационная карта, содержащая данные анамнеза, объективного осмотра, лабораторного обследования, рекомендации по комплексной коррекции выявленного дефицита или недостаточности витамина D. Все данные, полученные в ходе наблюдения, были внесены в базу данных.

Для стандартной обработки результатов исследования использовались методы математической статистики, включающие расчет числовых характеристик случайных величин, проверки статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа. Карты и анкеты, заполненные с нарушением предписаний, а также содержащие неполные данные, не были включены в статистическую обработку. Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводилось с помощью критерия хи-квадрат, Т-критерия Вилкоксона – Манна – Уитни и теста Стьюдента. Для подтверждения статистической достоверности устанавливаемых различий в значениях исследованных показателей состояния пациентов использовался тест Колмогорова – Смирнова.

Для расчетов использовалась прикладная программа STATISTICA 6.0 и электронные таблицы Microsoft Excel. Помимо стандартных методов статистики, в ходе анализа данных скрининга были использованы новые математические подходы для установления интервалов информативных значений численных параметров, нахождение метрических сгущений в пространстве параметров биомедицинского исследования и построения метрических карт [30, 31].

Методы нахождения метрических сгущений в пространстве параметров биомедицинского исследования

Одной из основных проблем анализа биомедицинских данных является адекватное проведение мультипараметрического анализа, что связано с эффектами т. н. «множественного тестирования» (термин математической статистики) или «смешивания эффектов различных факторов» (биостатистика). В настоящей работе использован подход, основанный на фундаментальной концепции *метрики* (в математике метрика – функция измерения расстояния между точками, которая удовлетворяет

аксиоме треугольника). «Точками» в данном случае являются изученные параметры пациентов. Набор точек с заданной метрикой называется *метрической конфигурацией*. В качестве метрики использовались метрики, построенные на основании непараметрических статистических критериев, разработанных в научной школе академика АН СССР А.Н. Колмогорова (на основе статистик максимального отклонения D, D^+, D^-) [32, 33].

Измеряя попарные расстояния между этими точками, становится возможным установление *метрических сгущений* (кластеров близко лежащих точек) и затем построение *метрических карт* (проекций метрических конфигураций на плоскость), которые являются наглядными диаграммами, отражающими весь массив исследованных корреляций биомедицинских параметров.

Пусть X – таблица элементарных бинарных описаний пациентов, в которой каждый из пациентов описывается набором из N -признаков. Будем считать каждый из признаков точкой в пространстве соответствующей размерности, тогда $X = \{x_1, \dots, x_N\}$ – множество, состоящее из N -точек. Задана метрика $\rho_{ij} = \rho(x_i, x_j)$, определенная на всех парах точек из X . *Метрическим сгущением* называется множество близких в смысле заданной метрики точек, образующих компактные области.

Полученные в работах И.Ю. Торшина и К.В. Рудакова [34, 35] теоретические результаты позволили разработать семейство новейших алгоритмов поиска сгущений, или т.н. алгоритмов кластеризации, которые основаны на «восстановлении» множества по компонентам его проекции на оси метрической конфигурации. Параметрами произвольного алгоритма из этой группы являются способ вычисления значений метрики ρ_{ij} и распределение σ . Алгоритмы могут отличаться друг от друга используемым определением обобщенной плотности η , способом построения непрерывных представлений i -спектров $\{\gamma_i^\sigma(r)\}$ (осуществляемым причем с точностью до σ), способом выбора окрестности точки при анализе сгущений, способом выбора границ «сгущений» (или, наоборот, «разрежений»), критериями оценки качества набора сгущений и др.

В целом алгоритм данного семейства строится следующим образом. На первом шаге алгоритма, при заданном распределении σ -изоморфизма, для каждой i -й точки ρ -конфигурации α вычисляются i -спектры $\{F_i(r) = \gamma_i(r)\}$, их непрерывные представления $\{F_i(r) = \gamma_i^\sigma(r)\}$ и профили обобщенной плотности $\{\eta_i(r) = F_i'(r) = f_i(r)\}$. i -спектром называется функция $\gamma_i(r)$, которой соответствует подстановка $\gamma_i = ((\rho_{ij_1} | \hat{O}_i(\alpha, \rho_{ij_1}) | / N, \rho_{ij_1} \leq \rho_{ij_2} \leq \dots \leq \rho_{ij_N})$, где $\hat{O}_i(\alpha, x) = \{j \in \alpha | \rho_{ij} \leq x\}$ – замкнутая сферическая x -окрестность i -й точки в α .

На втором шаге для каждой точки находится соответствующее множество $\tilde{S}_j$ – множество множеств S_{ik} , в которые входит j -я точка α , $\tilde{S}_j = \{S_{ik} | j \in S_{ik}\}$. Множества S_{ik} определяются как $S_{ik} = \{s_{ikm} = j | \rho_{ij} \in \pi_{ik}, m = 1..n_{ik}, j = 1..N\}$, где $n_{ik} = |S_{ik}|$, а множества $\{\pi_{ik}\}$ представляют собой множества интервалов, локализирующих пики обобщенной плотности $\eta_i(r)$ на i -й оси. Множества $p_i = \{\pi_{ik}\} = \{[lb(r_k, \kappa_{i,min}) \dots rb(r_k, \kappa_{i,min})] | r_k \in \kappa_{i,max}\}$, $k = 1..|\kappa_{i,max}$

вычисляются с использованием функции выделения элемента множества κ , ближайшего к g слева, $lb(r, \kappa) = a \in \kappa, a < r | \forall b \in \kappa, b < r : r - b > r - a$, функции выделения элемента множества κ , ближайшего к g справа, $rb(r, \kappa) = a \in \kappa, a > r | \forall b \in \kappa, b > r : b - r > a - r$. Множества $\kappa_{i,min}$ и $\kappa_{i,max}$ вычисляются на основании определенных на первом этапе профилей обобщенной плотности $\{\eta_i(r) = F_i'(r) = f_i(r)\}$, $\kappa_{i,min} = \{r \in R | (\eta_i'(r) = 0) \wedge (\eta_i''(r) > 0)\}$, а множество координат всех максимумов обобщенной плотности – как $\kappa_{i,max} = \{r \in R | (\eta_i'(r) = 0) \wedge (\eta_i''(r) < 0)\}$.

На третьем шаге на основании множества $\{\tilde{S}_j\}$ находится множество $X_\alpha = \{\chi_j = \tilde{S}_j | / N\}$, каждый элемент которого является оценкой того, насколько часто j -я точка входит в пики плотности (и потенциально входит в сгущение). Строится упорядоченное множество $\hat{X}_\alpha$, в котором точки α расположены по убыванию значений оценок $|\tilde{S}_j|/N$. Одновременно для каждой точки в списке $\hat{X}_\alpha$ определяется система β -окрестностей $\hat{O}_\beta(j, r)$ и находится соответствующее зерно – $\hat{O}_\beta(j, 0)$. Альтернативно возможно вычислить значения $B_\alpha = \{\frac{1}{N} \sum \lambda_i(j), i = 1..N\}$, где $\lambda_i(j)$ оценивает выполнимость условия вхождения j -й точки в максимум обобщенной плотности i -й оси, $\lambda_i(j) = (\exists r \in \kappa_{i,max} | \sigma(|r - \rho_{ij}|) < 1)$ и провести упорядочение точек и зерен по списку $\hat{X}_\alpha$. Далее, на основании упорядоченного списка зерен и окрестностей $\hat{O}_\beta(j, r)$ строится дерево возможных (ξ, γ) -разбиений точек α и на основании тех или иных критериев оценки качества набора сгущений проводится анализ дерева возможных (ξ, γ) -разбиений. Пример реализации такого алгоритма нахождения сгущений посредством итеративной процедуры более подробно описан в работе О.А. Громовой и соавт. [36].

Построение метрических карт. Как было указано выше, карта метрической конфигурации, или метрическая карта, является наглядной диаграммой, отражающей весь массив исследованных корреляций. С математической точки зрения метрическая карта представляет собой проекцию метрической конфигурации на плоскость. Эта проекция осуществляется на основе определенной ранее матрицы D -расстояний точек ρ -сети до остальных точек X . Посредством гомоморфного преобразования метрическая конфигурация (D, ρ) , описанная матрицей D , проецируется в декартово пространство R^n размерности n . Подпространство $R^3 \subseteq R^n$, построенное на двух главных вершинах ρ -сети, содержит искомую проекцию исследуемой метрической конфигурации на плоскость.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведения исследования были собраны значения 18 показателей состояния здоровья для каждого из участников. Был проведен анализ статистической значимости всех попарных взаимодействий исследуемых показателей. В результате проведенного анализа были установлены достоверные региональные различия в обеспеченности и компенсации дефицита витамина D на момент начала исследования (день 0) и факторы, ассоциированные с обеспеченностью витамином D на день 0. Проведен анализ факторов, ассоциированных с приоро-

Таблица 1. Результаты анализа региональных различий между пациентами в обеспеченности и в режиме компенсации дефицита витамина D (города расположены в алфавитном порядке)

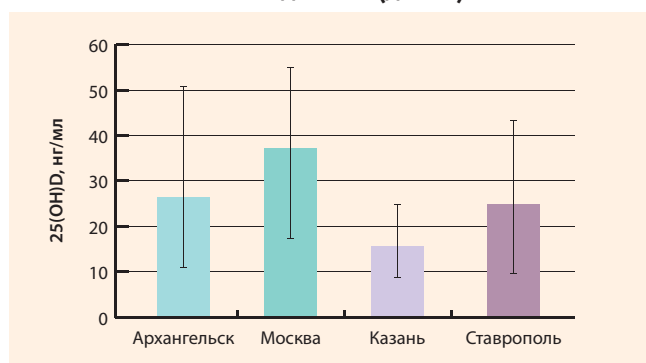
Показатель	Значения	P
25(OH)D, день 0	Архангельск: $31,74 \pm 18,55$ Казань: $15,11 \pm 9,61$ Москва: $36,66 \pm 15,74$ Ставрополь: $26,92 \pm 14,44$	0,0016
Вес ребенка на момент назначения витамина D, кг	Архангельск: $11,2 \pm 2,5$ Казань: $10,2 \pm 3,6$ Москва: $9,7 \pm 2,8$ Ставрополь: $10,3 \pm 4,4$	0,0152
Кумулятивная доза витамина D, ME	Архангельск: $134\,408 \pm 67\,299$ Казань: $109\,096 \pm 37\,277$ Москва: $62\,887 \pm 39\,945$ Ставрополь: $80\,379 \pm 58\,576$	0,0193
Интервал 25(OH)D в конце исследования (1 – менее 10, 2 – 10–20, 3 – 20–30, 4 – более 30)	Архангельск: $3,77 \pm 0,606$ Казань: $3,28 \pm 0,975$ Москва: $3,79 \pm 0,662$ Ставрополь: $3,82 \pm 0,520$	0,0302
Дотации (получал ли витамин D ко дню 0), ME/сут	Архангельск: $894,0 \pm 632,6$ Казань: $105,8 \pm 204,2$ Москва: $499,0 \pm 485,5$ Ставрополь: $270,7 \pm 371,0$	0,0571

стом уровней 25(OH)D в ходе приема препарата Аквадетрим, установлены предикторы отклика пациента и проведен анализ установленных предикторов.

Установлены достоверные различия между регионами в подходах к обеспеченности и к компенсации дефицита витамина D на день 0 в значениях уровней 25(OH)D на день 0, в весе детей, кумулятивной дозе витамина D, дотациях витамина D на день 0 и интервале значений 25(OH)D в конце исследования (табл. 1).

Очевидно, что Архангельск расположен значительно севернее, чем Москва, Казань и тем более Ставрополь. Тем не менее обеспеченность детей витамином D в более северных регионах была существенно выше (Архангельск: $31,74 \pm 18,55$ нг/мл), чем в более южных (Казань: $15,11 \pm 9,60$ нг/мл, Ставрополь: $26,92 \pm 14,44$ нг/мл, $p = 0,0016$), а

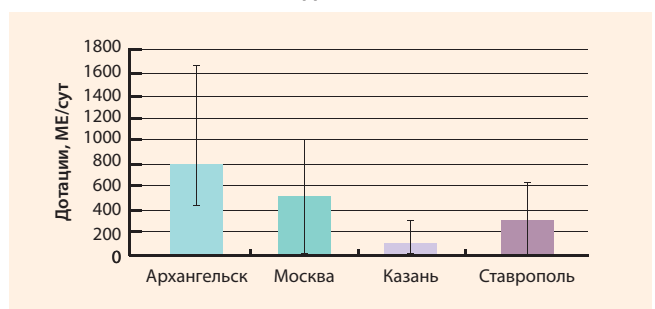
Рисунок 2. Региональные различия в уровнях 25(OH)D на момент начала исследования (день 0)



в Москве она была максимальной из всех анализируемых городов ($36,66 \pm 15,74$ нг/мл), что было обусловлено контингентом детей из более обеспеченных семей, обслуживаемых в крупном медицинском центре (рис. 2).

Очевидно, что региональные различия в уровнях кальцидиола обусловлены отнюдь не интенсивностью инсоляции, а другими факторами, наиболее значимым из которых являлось наличие адекватной дотации витамина D на момент начала исследования. Так, среднесуточная доза витамина D была достоверно ($P = 0,057$) выше в Архангельске ($894,0 \pm 632,6$ ME/сут) и в Москве ($499,0 \pm 485,5$ ME/сут) по сравнению со Ставрополем ($270,7 \pm 371,0$ ME/сут) и с Казанью ($105,8 \pm 204,2$ ME/сут) (рис. 3). Например, в Архангельске практически каждый ребенок получал дотации витамина D, что существенно снижало риск недостаточности витамина D ($OR = 0,15$, 95% ДИ 0,09–0,26, $P = 5,7 \times 10^{-14}$).

Рисунок 3. Региональные различия в дотациях витамина D на момент начала исследования



Анализ объединенной выборки, включившей данные по пациентам из всех четырех регионов России, позволил установить достоверную корреляцию между уровнем дотации (ME/сут) и уровнями 25(OH)D на момент начала исследования ($r^2 = 0,305$, $r = 0,55$, $P < 0,01$). Так, для увеличения уровня 25(OH)D на каждый +1 нг/мл необходима дополнительная дотация витамина D в количестве $1/0,017 = 59$ ME/сут. Соответственно, например, в Казани, где средние уровни 25(OH)D составили $15,0 \pm 9,6$ нг/мл, для достижения нижнего порога нормы (30 нг/мл) каждому ребенку потребуются в среднем дополнительные дотации витамина D в количестве $15 \cdot 59 = 885$ ME/сут (рис. 4).

Более высоким дотациям витамина D на момент начала исследования соответствовало более высокое среднее значение интервала 25(OH)D в конце исследования (1 – менее 10 нг/мл, 2 – 10–20 нг/мл, 3 – 20–30 нг/мл, 4 – более 30 нг/мл). Так, в Архангельске ($3,77 \pm 0,61$) и в Москве ($3,79 \pm 0,66$) значения были достоверно выше, чем в Казани ($3,28 \pm 0,98$, $P = 0,0302$).

Шансы сохранения в конце исследования недостаточности витамина D (т. е. значения интервала 25(OH)D менее 4) в Архангельске, Москве или Ставрополе были достоверно ниже ($OR = 0,19$, 95% ДИ 0,11–0,32, $P = 7,9 \times 10^{-12}$). Очевидно, что этот факт убедительно демонстрирует необходимость долговременной профи-

лактики дефицита витамина D (по меньшей мере несколько месяцев) адекватными дозами витамина D (1000–2000 МЕ/сут).

Результаты настоящего исследования показывают, что профилактику недостаточности витамина D следует проводить непрерывно, как в течение первых трех лет жизни, так и в последующем. Анализ полученных данных показал, что уровни 25(OH)D, определенные на день 0, резко падают от подгруппы пациентов первого года жизни к подгруппе пациентов третьего года жизни (1-й год: $31,1 \pm 22,1$ нг/мл, 2-й: $28,9 \pm 15,7$ нг/мл, 3-й: $19,5 \pm 10,6$ нг/мл, $P = 0,052$). Единственным достоверным фактором, объясняющим данное наблюдение, является падение уровней дотаций витамина D (1-й год: 469 ± 553 МЕ/сут, 2-й: 565 ± 551 МЕ/сут, 3-й: 185 ± 412 МЕ/сут, $P = 0,057$).

Иначе говоря, к третьему году жизни вполне традиционно считается, что риск рахита минимален, врачи, как правило, не назначают препараты витамина D, но даже если холекальциферол и назначается, родители пациентов не дают детям препараты витамина D. В результате обеспеченность детей витамином D резко падает (в среднем на -10 нг/мл), так что риск недостаточности витамина D возрастает в 6 раз ($OR = 6,3$, 95% ДИ 3,8–10,7, $P = 2,03 \times 10^{-14}$).

Помимо региона, возраста и объема дотации витамина D, на обеспеченность витамином D на момент начала исследования существенное воздействие оказывает грудное вскармливание ребенка. Так, при отсутствии грудного вскармливания в анамнезе (60% пациентов) уровни 25(OH)D на день 0 составляли $22,6 \pm 12,8$ нг/мл, а при грудном вскармливании были достоверно выше (32 ± 20 нг/мл, $P = 0,0503$).

В соответствии с показаниями пациентов врачами были назначены персонализированные режимы и длительность приема витамина D. Одним из основных показателей к назначению более высоких доз витамина D являлись низкие значения уровней 25(OH)D на день 0, так что между назначенной дозой витамина D и уровнями 25(OH)D на день 0 существует достоверная корреляция ($r^2 = 0,56$, $r = 0,75$, $P = 0,0102$) (рис. 5).

В среднем по общероссийской выборке пациентам с уровнями 25(OH)D в диапазоне 20–30 нг/мл было назна-

Рисунок 4. Корреляция между уровнем дотации (МЕ/сут) и уровнями 25(OH)D на момент начала исследования (день 0). Объединены данные по 4 исследовательским центрам

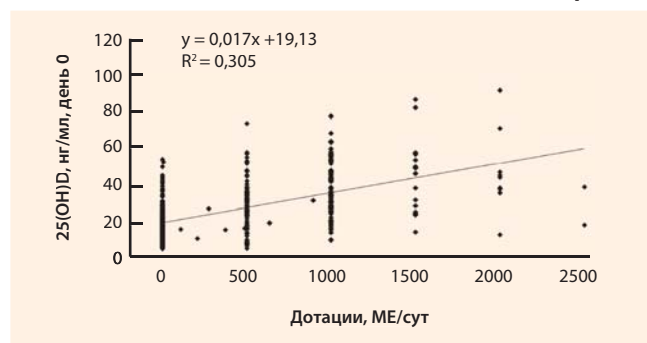
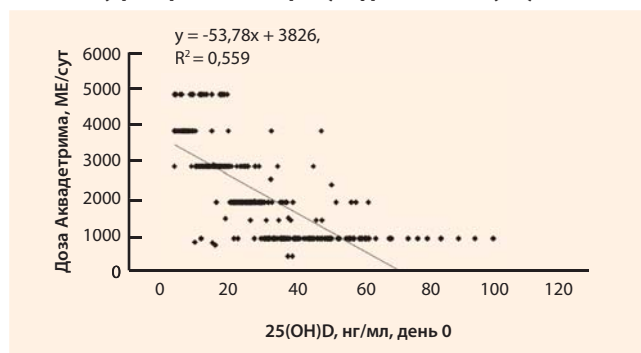


Рисунок 5. Корреляция между назначенной дозой витамина D (препарат Аквадетрим) и уровнями 25(OH)D на день 0



чено 2000 МЕ/сут, а пациентам с уровнями 25(OH)D в диапазоне 11–20 нг/мл – 3000 МЕ/сут.

Межрегиональные различия в назначенных дозах витамина D были пропорциональны исходным уровням 25(OH)D и поэтому существенно отличались для различных регионов (Архангельск – $2\,646 \pm 1\,541$ МЕ/сут, Москва – $1\,559 \pm 817$ МЕ/сут, Казань – $3\,049 \pm 900$ МЕ/сут, Ставрополь – $2\,040 \pm 891$ МЕ/сут).

В среднем по объединенной выборке пациентов в результате приема витамина D в дозах $2\,411 \pm 1\,217$ МЕ/сут в течение 48 ± 39 суток уровни 25(OH)D достоверно увеличились: от $26,7 \pm 17,0$ до $48,2 \pm 23,5$ нг/мл ($+21,5 \pm 27,5$ нг/мл, $P = 1,07 \times 10^{-24}$). С приростом уровней 25(OH)D в ходе приема препарата Аквадетрим ($\Delta 25(OH)D$) были ассоциированы такие показатели, как пол, уровни 25(OH)D на день 0, регион и др. (табл. 2).

Взаимодействия между приростом уровней 25(OH)D и другими показателями были исследованы с использованием интеллектуального анализа данных – метода метрических сгущений и метрических карт. Метрическая карта исследования представляет каждый из исследованных параметров точкой на плоскости. Расстояние между каждой парой точек пропорционально статистической значимости взаимодействия между соответствующими параметрами.

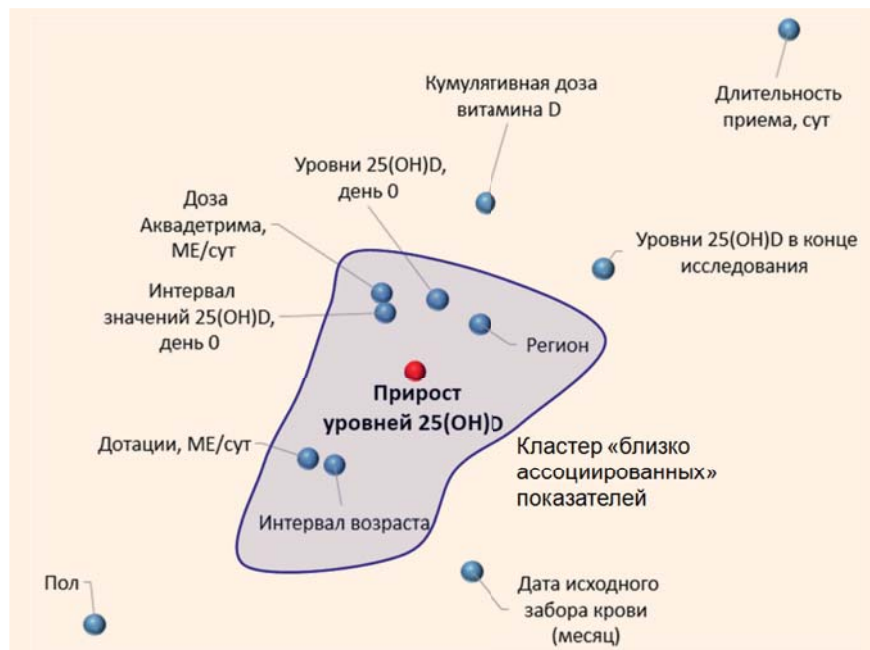
Анализ метрической карты исследования позволяет сделать дополнительные выводы о свойствах «сильно взаимодействующих» показателей состояния пациентов. Соответственно, кластеры (сгущения) на метрической карте исследования отражают степень корреляции между группами параметров (рис. 6).

Анализ метрической карты настоящего исследования позволил установить наличие единственного сгущения (кластера) взаимодействий между параметрами исследования, в центре которого располагается показатель «прирост уровней 25(OH)D ($\Delta 25(OH)D$)». В данный кластер («сгущение») входят такие показатели, как интервал значений 25(OH)D на день 0, регион, суточная доза Аквадетрима, ME, возрастной интервал на день 0 (1-й, 2-й, 3-й годы жизни), дотации витамина D на день 0, уровни 25(OH)D на день 0, нг/мл. Присутствие этих показателей в одном кластере с показателем «прирост уровней 25(OH)D» позволяет предположить, что они являются наиболее

Таблица 2. Факторы, ассоциированные с приростом уровня 25(ОН)D в ходе приема препарата Аквадетрим (факторы упорядочены по возрастанию значения P)

Фактор	Значения прироста 25(ОН)D по подгруппам	P
Пол	М: 20,78 ± 27,75, Ж: 23,06 ± 25,77	10 ⁻²⁹
Интервал значений 25(ОН)D на день 0 (1 – менее 10, 2 – 10–20, 3 – 20–30, 4 – более 30)	1: 49,1 ± 0,0 2: 28,17 ± 35,24 3: 21,34 ± 32,1 4: 2,577 ± 19,33	3,3 × 10 ⁻⁷
Регион	Архангельск: 17,15 ± 27,69 Казань: 21,43 ± 23,7 Москва: 15,07 ± 30,97 Ставрополь: 26,6 ± 30,6	0,0178
Суточная доза Аквадетрима, МЕ/сут	1000: 0,14 ± 18,1, 2000: 23,5 ± 23,8 3000: 23,47 ± 37,3, 4000: 47,2 ± 12,4 5000: 53,96 ± 11,0	0,0189
Месяц забора крови, день 0	январь: 36,38 ± 30,8, февраль: 10,08 ± 53,4 март: 12,6 ± 21,4, апрель: 0,6709 ± 31,0 май: -5,277 ± 48,99, июнь: 1,13 ± 31,6 ноябрь: 52,5 ± 0,0, декабрь: 23,65 ± 27,5	0,0198
Возрастной интервал – 1 (первый, второй, третий годы жизни)	первый год: 25,8 ± 38,2 второй год: 15,43 ± 25,1 третий год: 25,25 ± 23,2	0,0214
Дотации витамина D на день 0, МЕ/сут	0: 29,64 ± 21,05, 1000: 13,21 ± 30,74 1500: -3,876 ± 28,94, 2000: -19,28 ± 30,6	0,0349
Уровни 25(ОН)D на день 0, нг/мл	<7,4: 41,9 ± 10,0, <12,0: 40,9 ± 32,9 <16,0: 7,3 ± 54,6, <20,0: 14,6 ± 49,4 <24,0: 22,0 ± 49, <27,0: 11,0 ± 45, <32,0: 51,0 ± 39,4, <39,0: 8,5 ± 22,7 <50,9: -2,7 ± 20,3, <96,5: -6,0 ± 22,1	0,0369
Кумулятивная доза витамина D, МЕ	<34 000: 1,4 ± 21,8, <43 000: 0,5 ± 23 <61 000: 16,1 ± 32,2, <70 000: 12,0 ± 42,9 <90 000: 10,5 ± 57, <150 000: -3,1 ± 71,5 <177 000: 25,0 ± 32,0, <382 500: 7,1 ± 25,0	0,0379

Рисунок 6. Метрическая карта исследования, на которой показан кластер показателей, «близко ассоциированных» с приростом уровней кальцидиола (Δ25(ОН)D)



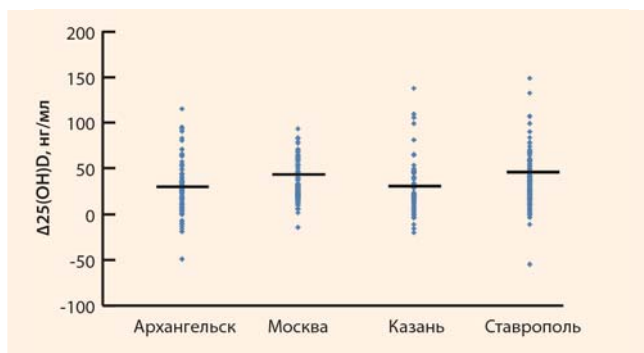
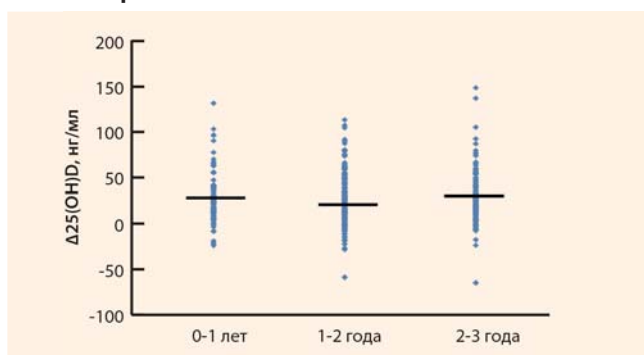
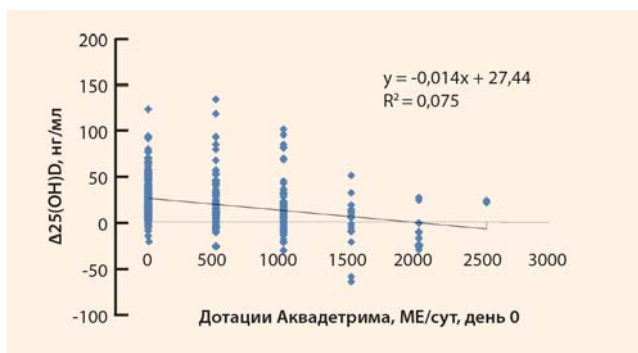
значимыми предикторами прироста уровней 25(ОН)D, т. е. отклика пациента на курсовой прием препарата Аквадетрим. Рассмотрим взаимодействия этих показателей с Δ25(ОН)D более подробно.

Наибольшие значения Δ25(ОН)D наблюдались в Ставрополе (26,6 ± 30,6 нг/мл) и Казани (21,43 ± 23,7 нг/мл) – в регионах с исходно более низкой исходной обеспеченностью детей витамином D. Динамика уровня 25(ОН)D в регионах, где выше исходные показатели кальцидиола, менее выражена, в частности в Архангельске (17,15 ± 27,69 нг/мл) и Москве (15,07 ± 30,97 нг/мл, *рис. 7*).

Зависимость Δ25(ОН)D от возрастного интервала ребенка на день 0 (первый, второй, третий годы жизни) имела U-образный характер с минимальным приростом Δ25(ОН)D на втором году жизни (1-й год: 25,8 ± 38,2 нг/мл, 2-й: 15,43 ± 25,1 нг/мл, 3-й: 25,25 ± 23,2 нг/мл, P = 0,0214) (*рис. 8*). Этот факт вполне объясним и соответствует выявленному нами выше достаточно резкому падению исходного уровня кальцидиола от подгруппы пациентов 1-го года жизни к подгруппе пациентов 3-го года жизни (P = 0,052), связанному со снижением доли детей, получающих на втором-третьем году жизни витамин D (P = 0,057). Закономерно, что при более низкой исходной обеспеченности прирост Δ25(ОН)D на фоне назначения холекальциферола в лечебных дозах будет существенно выше.

Была установлена слабая, но достоверная обратная корреляция между Δ25(ОН)D и величиной дотации витамина D ко дню 0 (P = 0,0349). Парадоксально, но факт: при отсутствии дотаций значение Δ25(ОН)D составило 29,64 ± 21, в то время как при дотациях выше 1500 МЕ/сут значения Δ25(ОН)D были отрицательными (*рис. 9*).

Парадоксальность установленной корреляции между Δ25(ОН)D и величиной дотации витамина D на день 0 заключается именно в отрицательных значениях Δ25(ОН)D. В норме при более высокой исходной обеспеченности прирост Δ25(ОН)D есте-

Рисунок 7. Прирост уровней 25(OH)D по регионам**Рисунок 8.** Приросты Δ25(OH)D для различных возрастных интервалов**Рисунок 9.** Корреляция между Δ25(OH)D и величиной дотации витамина D ко дню 0

ственным образом будет несколько меньше, но способен иметь положительный знак. При приеме достаточных доз витамина D прирост уровней 25(OH)D в принципе не может принимать отрицательные значения.

Опросы отдельных участников исследования показали, что возможным объяснением существования парадоксальной корреляции «Δ25(OH)D – дотации на день 0» является снижение комплаентности пациентов вследствие психологических причин, которые условно можно охарактеризовать как головокружение от успехов (со стороны родителей). Дело в том, что 88% пациентов с отрицательными Δ25(OH)D характеризовались уровнями 25(OH)D > 30 нг/мл в начале исследования, так что среднее значение



АкваДетрим®

ПЕРВЫЙ В РОССИИ ВОДНЫЙ
РАСТВОР ВИТАМИНА D₃¹

Водный раствор вит. D₃ всасывается
в ЖКТ независимо от степени его
зрелости и сопутствующей патологии



ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ:
АО «АКРИХИН» 142450, МОСКОВСКАЯ ОБЛАСТЬ,
НОГИНСКИЙ РАЙОН, Г. СТАРАЯ КУПАВНА, УЛ. КИРОВА, 29.
ТЕЛ. (495) 702-9506

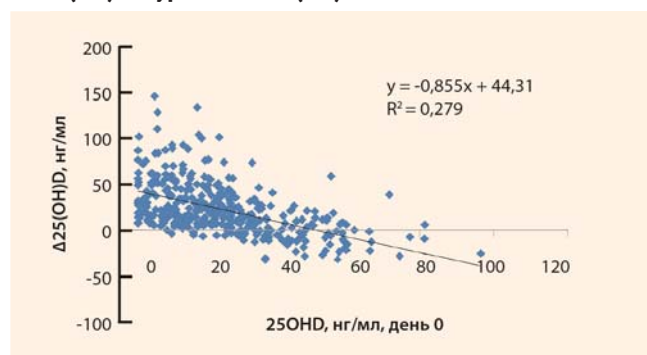
1 <http://grds.rosminzdrav.ru>

2 Инструкция по медицинскому применению Аквадетрим®

3 Стенина О.И. «Гипокальциемическая тетания и рахит у детей первых двух лет жизни» // Практика педиатра, февраль 2013

25(OH)D на день 0 в этой подгруппе пациентов составило $47,8 \pm 17,3$ нг/мл. В то же время в подгруппе пациентов с $\Delta 25(\text{OH})\text{D} > 0$ исходные уровни 25(OH)D были существенно ниже ($22,4 \pm 13,4$ нг/мл, $P < 10^{-25}$). По всей видимости, исходно высокие уровни 25(OH)D у ряда детей стимулировали их родителей фактически пренебрегать приемом препарата Аквадетрим в ходе проведения настоящего исследования. Данный вывод отчасти подтверждается существованием отрицательных значений $\Delta 25(\text{OH})\text{D}$ в достоверной обратной корреляции ($P = 0,0369$) между $\Delta 25(\text{OH})\text{D}$ и уровнями 25(OH)D на день 0 (рис. 10).

Рисунок 10. Обратная корреляция между приростом $\Delta 25(\text{OH})\text{D}$ и уровнями 25(OH)D на день 0



Анализ предикторов прироста уровня 25(OH)D на фоне приема холекальциферола показал, что наиболее значимым фактором прироста являлась доза Аквадетрима. Установлена выраженная положительная корреляция между дозировкой Аквадетрима и значением $\Delta 25(\text{OH})\text{D}$ ($r^2 = 0,24$, $r = 0,49$, $P = 0,0189$, рис. 11).

Рисунок 11. Корреляция между $\Delta 25(\text{OH})\text{D}$ и дозой Аквадетрима (МЕ/сут)



Дозе в 1000 МЕ/сут соответствовал средний прирост уровня 25(OH)D в $0,14 \pm 18,09$ нг/мл, а для дозы 2000 МЕ/сут среднее значение $\Delta 25(\text{OH})\text{D}$ составило $23,5 \pm 23,8$ нг/мл. Таким образом, повышению дозы витамина D на 1 МЕ/сут соответствовал прирост $\Delta 25(\text{OH})\text{D}$ в 0,011 нг/мл, т.е. уровни 25(OH)D повышались на 1 нг/мл при увеличении дозы витамина D на каждые 90 МЕ/сут.

Проведенный анализ позволил разработать формулу для прогнозирования отклика пациента ($\Delta 25(\text{OH})\text{D}$), в которой $\Delta 25(\text{OH})\text{D}$ является функцией от дотаций D на день 0, уровней 25OHD на день 0 и дозы Аквадетрима.

Подчеркнем, что полученная формула отклика пациента ($\Delta 25(\text{OH})\text{D}$, теор.» = $22,5 - 0,007 \times \text{«Дотации D, день 0»} - 0,41 \times \text{«25OHD, день 0»} + 0,005 \times \text{«Доза Аквадетрима»}$) учитывает реалии настоящего исследования, в т. ч. найденные нами парадоксальные обратные корреляции между $\Delta 25(\text{OH})\text{D}$ и дотациями витамина D (слагаемое $-0,007 \times \text{«Дотации D, день 0»}$), а также между $\Delta 25(\text{OH})\text{D}$ и уровнями 25OHD на день 0 (слагаемое $-0,41 \times \text{«25OHD, день 0»}$).

Аккуратность прогнозирования знака $\Delta 25(\text{OH})\text{D}$, т.е. различия пациентов-респондеров от пациентов-нореспондеров, была весьма высокой и составила 87%. Корреляция между экспериментальными и рассчитанными значениями $\Delta 25(\text{OH})\text{D}$ была достаточно выражена и статистически достоверна ($r = 0,53$, $p < 0,001$) (рис. 12).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

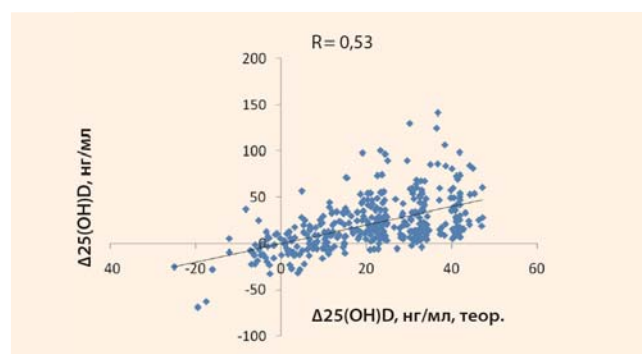
В результате обследования 360 детей из четырех регионов России (Москва, Астрахань, Ставрополь, Казань) установлены достоверные региональные различия в обеспеченности и компенсации дефицита витамина D на момент начала исследования (день 0) и факторы, ассоциированные с исходным уровнем витамина D.

Установленные межрегиональные различия в обеспеченности витамином D обусловлены вовсе не инсоляцией, а прежде всего фактом назначения и дозой витамина D к моменту начала исследования. Независимо от региона проживания, дотация холекальциферола (в среднем $894 \pm 632,6$ МЕ/сут) существенно снижала риск недостаточности витамина D ($OR = 0,15$, 95% ДИ $0,09 - 0,26$, $P = 5,7 \times 10^{-14}$).

Проведен также детальный анализ факторов, ассоциированных с приростом уровней 25(OH)D в ходе приема

Рисунок 12. Корреляция между экспериментально определенными значениями $\Delta 25(\text{OH})\text{D}$ и «теоретическими» значениями, рассчитанными по формуле

$$\text{«}\Delta 25(\text{OH})\text{D, теор.}\text{»} = 22,5 - 0,007 \times \text{«Дотации D, день 0»} - 0,41 \times \text{«25OHD, день 0»} + 0,005 \times \text{«Доза Аквадетрима»}$$



препарата Аквадетрим, установлены предикторы отклика пациента. Важнейшим прогностическим фактором, определяющим отклик пациента на курсовой прием холекальциферола, является доза витамина D: уровни 25(ОН)D повышались на 1 нг/мл при увеличении дозы витамина D на каждые 90 МЕ/сут. При компенсации дефицита витамина D препарат Аквадетрим продемонстрировал высокую эффективность

Таким образом, результаты исследования РОДНИЧОК-2 не только подтверждают ранее выявленные возрастные закономерности, но и убедительно демонстрируют необходимость проведения круглогодичной долговременной профилактики дефицита витамина D (по меньшей мере

несколько месяцев) адекватными дозами витамина D (1000–2000 МЕ/сут).

Очевидно, что важнейшим фактором, который в соответствии с аналогичными закономерностями, существующими уже к настоящему времени в мире, должен измениться в сознании как российского врачебного профессионального сообщества, так и в широких кругах населения, является переход от концепции профилактики рахита в младенческом возрасте к решению существенно более широкой и важной проблемы – профилактике гиповитаминоза D, требующей пожизненного назначения препаратов холекальциферола в адекватных дозах начиная с раннего возраста.



ЛИТЕРАТУРА

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357(3): 266–281.
- Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol. Pol.*, 2013, 64(4): 319–327.
- Климов Л.Я., Захарова И.Н., Курьянинова В.А. [и др.]. Статус витамина D у детей юга России в осенне-зимнем периоде года. *Медицинский совет*, 2015, 14: 14–19.
- Мальцев С.В., Закирова А.М., Мансурова Г.Ш. Обеспеченность витамином D детей первого года жизни и коррекция его дефицита. *Вестник современной клинической медицины*, 2016, 9(2): 61–64.
- Мальевская С.И., Захарова И.Н., Кострова Г.Н. [и др.]. Обеспеченность витамином D населения различных возрастных групп, проживающих в городе Архангельске. *Вопросы современной педиатрии*, 2015, 14(6): 681–685.
- Peters BS, dos Santos LC, Fisberg M, Wood RJ, Martini LA. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann Nutr Metab*, 2009, 54(1): 15–21. doi: 10.1159/000199454. Epub 2009 Feb 5.
- Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM. MLM Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001–2004. *Pediatrics*, 2009, 124: 362–370.
- Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)*, 2007, 46: 42–44.
- Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э. [и др.]. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России (результаты многоцентрового исследования – зима 2013–2014 гг.). *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*, 2014, 93(2): 75–80.
- Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А. [и др.]. Эффективность профилактики гиповитаминоза D у детей первого года жизни: роль вскармливания, влияние дозы и длительности применения препаратов холекальциферола. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*, 2016, 95(6): 62–70.
- Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А. [и др.]. Обеспеченность витамином D детей грудного возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2016, 61(6): 68–76.
- Захарова И.Н., Климов Л.Я., Громова О.А. [и др.]. Схема профилактики и коррекции недостаточности витамина D у детей раннего возраста: эффективность и безопасность водного раствора холекальциферола. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2016, 4: 86–93.
- Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы. Под ред. акад. РАН Е.И. Гусева, проф. И.Н. Захаровой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017, 576.
- Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2012, 5: 95–105.
- Grant WB. The role of vitamin D supplements in treating health condition and diseases common among those with intellectual and/or developmental disabilities. *Standards Medyczne pediatria*, 2015, 12(5): 775–780.
- Takacs I, Benko I, Toldy E. Hungarian consensus regarding the role of vitamin D in the prevention and treatment of diseases. *Orv Hetil*, 2012, 153: 5–26.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Учайкин В.Ф., Лиманова О.А. Роль витамина D в поддержании противотуберкулезного, антивирусного и общего противоиного иммунитета. *Инфекционные болезни*, 2014, 12(4): 65–74.
- Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш., Закирова А.М., Васильева Э.Н. Роль витамина D в системе «мать – плацента – плод». *Практическая медицина*, 2016, 1(93): 26–31.
- Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006: 129–37.
- Munns CF, Shaw N, Kiely M et al. Global Rickets Consensus. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016 February, 101(2): 394–415.
- IOM (Institute of Medicine): Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.
- Pludowski P, Holick M, Grant WB et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Ster. Biochem. Mol. Biol.*, 2017. Published February 12.
- Захарова И.Н., Гасилина Е.С., Тютюник Л.П. Обеспеченность детей витаминами-микроэлементами в осенне-зимний период. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2015, 3: 5–7.
- Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы в питании детей: соотношение «доза – эффект». *Вопросы детской диетологии*, 2009, 7(5): 6–14.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н., Спиричев В.Б. О дозировании витамина D у детей и подростков. *Вопросы современной педиатрии*, 2015, 14(1): 38–47.
- Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С. Витамины в профилактике и лечении аллергических заболеваний у детей. *Педиатрическая фармакология*, 2015, 12(5): 562–572.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2006, 84(1): 18–28.
- German Nutrition Society. New reference values for vitamin D. *Ann Nutr Metab*, 2012, 60: 214–246.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney DA, Murad MH, Weaver CM. Endocrine Society: evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96: 1911–1930.
- Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В., Владимирова И.С., Торшин И.Ю., Громова О.А. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. Комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных. *Земский Врач*, 2013, 2(19): 34–38.
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О. [и др.]. Роль обеспеченности микронутриентами в поддержании здоровья детей и подростков: анализ крупномасштабной выборки пациентов посредством интеллектуального анализа данных. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*, 2015, 94(6): 68–78.
- Колмогоров А.Н. Избранные труды. Теория вероятностей и математическая статистика. М., 1986.
- Смирнов Н.В. Приближение законов распределения случайных величин по эмпирическим данным. *Успехи математических наук*, 1944, 10: 179–206.
- Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. Part 1: Properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis*, 2016, 26(2): 274–284.
- Torshin IYu, Rudakov KV. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis*, 2015, 25(4): 577–579.
- Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. [и др.]. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*, 2013, 6(259): 116–129.

УХОД ЗА КОЖЕЙ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

НОВЫЕ ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ

В статье представлены современные данные об онтогенезе кожи, о формировании всех ее элементов и структур во время внутриутробного развития и в постнатальный период. Подробно освещены современные представления об особенностях строения кожи у новорожденного и младенца. Особое внимание уделено как защитным механизмам кожи, обеспечивающим механический барьер, так и факторам врожденного иммунитета, липидам, а также микробиому кожи. Большое внимание в представленной статье уделено значению сыровидной смазки для кожи плода и новорожденного, а также процессам адаптации кожи новорожденного к внеутробной среде. Представлены современные рекомендации по уходу за кожей, основанные на данных об особенностях развития, строения и функционирования кожи новорожденного и младенца.

Ключевые слова: адаптация, дерма, дети, кожа, микробиота кожи, новорожденные, сыровидная смазка, уход, эпидермис, эмбриогенез.

I.N. ZAKHAROVA¹, MD, Prof., A.N. KASYANOVA, E.B. MACHNEVA, PhD in medicine
 Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education of the Ministry of Health of Russia
 SKIN CARE IN YOUNG CHILDREN: INNOVATIVE APPROACHES

The article presents modern data on the ontogenesis of the skin, the formation of all its elements and structures during prenatal development and postnatal period. The modern ideas about the features of the structure of the skin in the newborn and infant are highlighted in detail. Particular attention is paid to the protective mechanisms of the skin, providing a mechanical barrier, and factors of innate immunity, lipids, as well as skin microbiome. Much attention is paid to the importance of the dampening for the skin of the fetus and newborn, as well as the processes of adaptation of the skin of the newborn to the extrauterine environment. The modern recommendations for skin care, based on data of the features of the development, structure and functioning of the skin of the newborn and infant are presented.

Keywords: adaptation, dermis, children, leather, skin microbiota, newborns, skin, epidermis, embryogenesis.

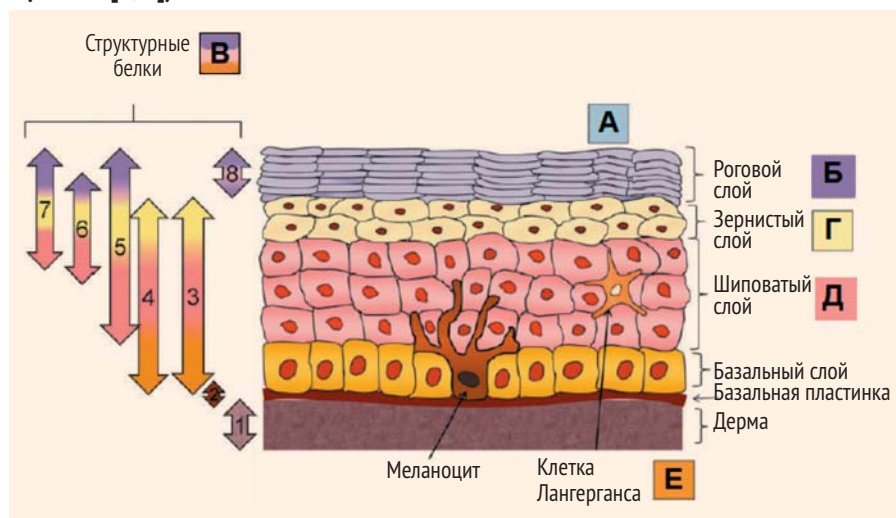
После рождения новорожденный ребенок попадает из теплой, влажной, стерильной и безопасной среды в чреве матери в совершенно противоположные условия – относительно сухой, холодный и с многочисленным количеством разнообразных микроорганизмов мир. Первым органом, обеспечивающим защиту малыша от такого стресса, является кожа. Кожа новорожденного ребенка имеет важнейшее значение в осуществлении безопасного «перехода» между двумя этими средами, выполняя множество важнейших функций, таких как барьерная, дыхательная, защитная от механических повреждений, выделительная, сенсорная, терморегуляторная, иммунная, эндокринная [1–3].

Для полного понимания важности правильного и безопасного ухода за кожей новорожденного ребенка важно знать, как происходит формирование и созревание кожи, а также особенности ее строения у доношенных и недоношенных новорожденных. Во время эмбриогенеза образование кожи происходит из эктодермы. Начальный одиночный слой подвергается дифференцировке, формируя в дальнейшем сложный стратифицированный эпителий, который способен постоянно обновлять себя [4]. К 4-й неделе эмбрионального развития кожа эмбриона состоит из двух слоев – перидерма (надкожицы) и базального слоя [5]. Перидерм защищает развитие эпидермиса от амниотической жидкости и регулирует баланс глюкозы.

Меланоциты появляются в базальном слое в период от 5 до 8 недель беременности. К 8–11-й неделям эмбриогенеза кожа формирует три эпидермальных слоя. За счет пролиферации кератиноцитов базального слоя образуется шиповатый слой между двумя ранее сформированными слоями. Волосные фолликулы начинают формироваться с 9-й недели гестации. В период с 12-й по 16-ю неделю внутриутробного развития кожа состоит из следующих структур: перидерма, двух слоев шиповатых клеток, базального слоя, десмосом, волосных фолликулов [6]. Далее формируется зернистый слой, а с 23-й недели гестации перидерм заменяется роговым слоем. Полностью сформированный эпидермис определяется с 26-й недели внутриутробного развития и состоит из базального слоя, 2–3 слоев шиповатых клеток, слоя зернистых клеток и 5–6 слоев роговых клеток [4]. В целом же в период с 5-й по 26-ю неделю беременности эпидермальная дифференцировка претерпевает 8 этапов изменений. Эпидермальные клетки Лангерганса являются частью врожденной иммунной системы. Они появляются с 6-й недели эмбрионального периода, а в течение 4–7 недель после рождения происходит их быстрая пролиферация (плотность 1000/мм²), создавая иммунную сеть в коже.

Дерма, расположенная под эпидермисом, формируется из мезодермы. Она образует структурную основу и состоит из коллагена и эластина. Волосные фолликулы,

Рисунок 1. Структура кожи. Компоненты врожденной иммунной системы кожи
(цит. по [4, 8])



микробный эффект и способность к заживлению обеспечивают цитокины и белки кератиноцитов (Д). Клетки Лангерганса (Е) защищают организм, если нарушается целостность рогового слоя.

Защитная функция кожи обеспечивается за счет эпидермального барьера. Понятие эпидермального барьера характеризует роговой слой и его функции, а именно процессы кератинизации, синтеза липидов и образование натурального увлажняющего фактора [9].

Роговой слой находится в непосредственном контакте с окружающей средой, что делает его первой линией обороны, и состоит у доношенных новорожденных из 16 слоев корнеоцитов, связанных

сальные железы, нервы и сосудистая сеть находятся внутри дермы. Базальная пластинка состоит из внеклеточного матрикса и белков – интегрин и ламинина. Дерма новорожденного более тонкая, мягкая за счет отсутствия ретикулярного слоя в ней. Основным структурным компонентом дермы новорожденного является коллаген III типа, который считается «эмбриональным», но в первый месяц постнатального развития он замещается коллагеном I типа, который входит в структуру кожи взрослого человека. Также в дерме новорожденного снижено содержание белка эластина, из-за чего снижается функция эластических волокон [4, 7].

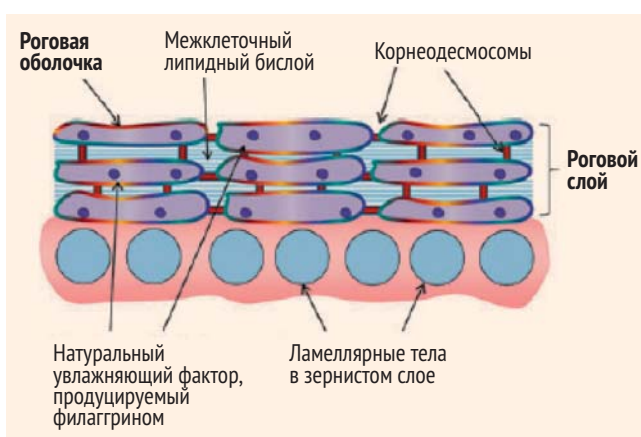
Структура кожи представлена составляющими, включая различные белки и липиды, выполняющими разнообразные функции (рис. 1) [8]. Целостность эпидермиса обеспечивают белки кератиноцитов – кератины. Они представляют собой волокнистую структуру и могут обладать щелочной или кислой средой. Кератины 5 и 14 обнаруживаются в пролиферирующем базальном слое. Кератины 1, 2, 9 и 10 находятся в супрабазальных слоях (шиповатый, зернистый) [8]. В шиповатом и зернистом слоях клетки связаны между собой посредством десмосом, которые включают в себя белки десмоглеин и десмоплакин. Десмосомы соединяют воедино все слои эпидермиса, обеспечивая его целостность.

Кожа обеспечивает врожденный иммунитет с помощью нескольких механизмов, осуществляемых при помощи различных белков. Структурные белки, расположенные по всей поверхности кожи (В), образуют высокоструктурированный барьер и включают коллаген в дерме (1), интегрин (2), трансглутаминазы (3), десмоплакин (4), кератин 1, 10 (5), инволюцин (6), филаггрин (7) и лорикрин (8). Секрет сальных желез, пот и жирные кислоты на поверхности кожи (А) обеспечивают противомикробный эффект. Роговой слой (Б) обеспечивает структурную целостность посредством слоя липидов, противомикробных лизоцима и лактоферрина. В пластинчатых телах (Г) продуцируются липиды для рогового слоя. Противо-

между собой корнеодесмосомами и встроенных в липидную матрицу (рис. 2). Недоношенные дети имеют значительно меньшую толщину рогового слоя, длительность созревания которого определяется гестационным возрастом, поэтому в первую очередь у таких младенцев страдает барьерная функция.

Ламеллярные тела зернистого слоя продуцируют полярные липиды, гликозинсфинголипиды (глюкозилцерамид, сфингомиелин), свободный стерол (холестерин), фосфолипиды, ферменты и β -дефензины. В период с 16-й по 22-ю неделю эмбрионального развития происходит высвобождение липидов в межклеточное пространство между зернистым и роговым слоем. Под действием ферментов пластинчатого тела (липаз, протеаз, гликозидаз) полярные липиды превращаются в неполярные, фосфолипиды – в жирные кислоты, гликозинсфинголипиды – в керамиды. Результатом таких преобразований становится образование массивного липидного бислоя, чередующегося с водной составляющей между клетками рогового слоя. Толщина его составляет 10–40 лм, изменяясь в зависимости от анатомического места нахождения. В роговом

Рисунок 2. Строение рогового слоя эпидермиса (цит. по [4])



слое белок филаггрин подвергается протеолизу с последующим формированием натурального увлажняющего фактора, который обеспечивает оптимальную влажность рогового слоя, его водоотталкивающие свойства и пластичность [10].

СЫРОВИДНАЯ СМАЗКА (VERNIX CASEOSA) ДО И ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ

Кожа доношенного новорожденного достаточно хорошо развита, несмотря на то, что подвергается воздействию воды и амниотической жидкости в течение 9 месяцев. Как только формируется роговой слой, постоянное воздействие жидкости на него должно вызывать значительное повреждение кожи, включая мацерацию, повреждение эпидермиса. Однако этого не происходит благодаря наличию сыровидной смазки Vernix caseosa (рис. 3). Она состоит из секрета сальных желез, лануго и эпителиальных клеток, которые покрывают кожу плода [11]. В целом это комплекс представляет собой смесь, состоящую из 80% воды, 10% белка и 10% липидов, а именно плотно прилегающих друг к другу корнеоцитов, которые покрыты аморфным липидным матриксом [12, 13].

Vernix caseosa покрывает кожу плода в течение последнего триместра [2], способствуя защите эпидермиса от воздействия воды за счет своих гидрофобных свойств [14], обеспечивая сухость под своим покровом, необходимую для целостности рогового слоя [15]. После рождения Vernix выполняет несколько важных функций. Он содержит антимикробные пептиды, такие как лизоцим и лактоферрин, которые активны против грибковых и бактериальных патогенов [16, 17]. Помимо этого, сыровидная смазка содержит цитокины (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6),

интерлейкин-8 (ИЛ-8) и моноцитарный хемотаксический белок 1 (MCP1) [18], а также холестерин, церамиды и ряд жирных кислот (включая олеиновые, линолевые и длинноцепочечные кислоты) [19]. Жирные кислоты, в частности линолевая, обладают противовоспалительными свойствами, задействуют рецептор, активируемый пролифератором пероксисом альфа (PPAR- α), что увеличивает скорость образования эпидермального барьера [2].

Существует практика удаления первородной смазки после рождения. Однако в исследованиях продемонстрировано, что ее сохранение способствует лучшей увлажненности кожи в течение 24 часов после рождения и снижению pH кожи, способствуя формированию кислотной (гидролипидной) мантии кожи, обеспечивающей защитную функцию [20]. Гидролипидная мантия кожи представляет собой смесь себума (кожного сала), пота, остаточных веществ от процесса кератинизации (ороговения) и кожной микрофлоры, которые поддерживают кислый pH кожи и тем самым не позволяют болезнетворным микроорганизмам нарушить защитную функцию кожи [21]. Исследования также демонстрируют повышение заживляющей способности кожи при использовании Vernix caseosa при лечении ран [15–17]. Наличие сыровидной смазки также препятствует проникновению протеолитического фермента химотрипсина, который обнаруживается в меконии [22]. В целом Vernix способствует развитию рогового слоя, обеспечивая защитную функцию за счет различных адаптивных механизмов. Эти выводы позволяют рекомендовать практику сохранения Vernix в течение не менее 6 часов после рождения, как рекомендует Всемирная организация здравоохранения [23].

АДАПТАЦИЯ КОЖИ НОВОРОЖДЕННОГО ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ

Вопрос о зрелости эпидермального барьера при рождении остается дискуссионным. Ряд авторов утверждает, что при рождении кожа доношенного новорожденного не сформирована полностью, тогда как другие авторы сообщают доказательства того, что дети рождаются с полностью или почти компетентным эпидермальным барьером. Первая группа объясняет свою точку зрения различием в функции натурального увлажняющего фактора или содержании и размере корнеоцитов [24], тогда как вторая группа исследователей приводит в доказательство своей гипотезы такое важное свойство кожи, как трансэпидермальная потеря влаги (ТЭПВ), которое, по их мнению, аналогично этой же функции кожи взрослого (рис. 4А) [25]. Оптимальная ТЭПВ составляет от 4 до 8 г/м²/ч [26, 27] и ниже, что обычно указывает на эффективность эпидермального барьера. Повышение данных значений расценивается как недостаточно сформированное или имеющее менее 16 слоев роговых чешуек. Данные, полученные при исследовании ТЭПВ, подтверждают мнение о том, что функция барьера у зрелых младенцев при рождении [27] или вскоре после него (2–4 недели) идентична коже здорового взрослого [27, 28].

Рисунок 3. Vernix caseosa (цит. по [4])

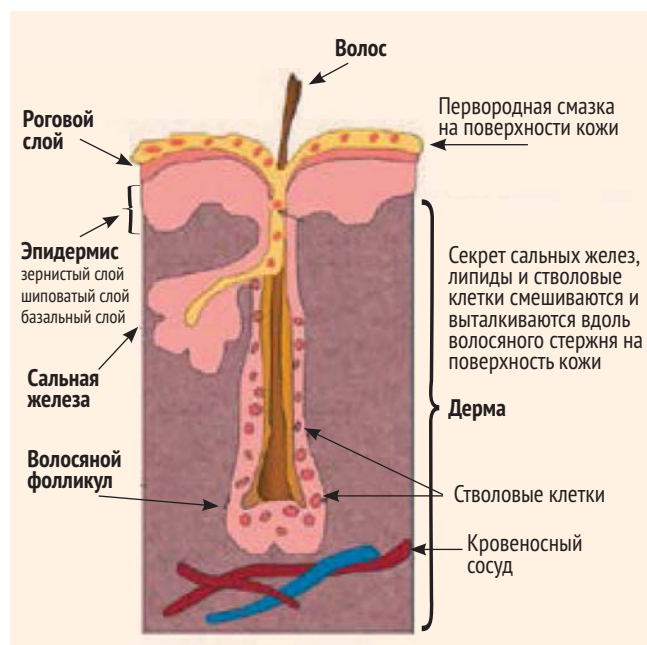
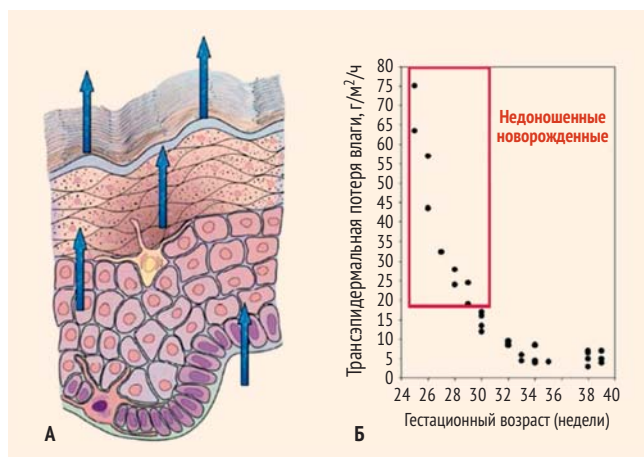


Рисунок 4. Трансэпидермальная потеря влаги:
А – процесс ТЭПВ; Б – зависимость ТЭПВ от срока
гестации (цит. по [2, 29])



Естественно, что степень созревания эпидермального барьера зависит от гестационного возраста при рождении (рис. 4Б). При сроке гестации менее 26 недель роговой слой практически отсутствует, при этом ТЭПВ в среднем равна 75 г/м²/ч, аналогично тому, что имеется при наличии повреждений кожи [29]. К 26-й неделе по мере формирования рогового слоя ТЭПВ снижается (45 г/м²/ч). На 29-й неделе гестации ТЭПВ в среднем составляет 17 г/м²/ч, что также заметно выше должного. Около 34–36-й недели беременности эпидермальный барьер относительно хорошо сформирован, ТЭПВ приближается к оптимальным значениям.

Адекватная гидратация рогового слоя имеет важное значение для предотвращения повреждения и шелушения самого поверхностного слоя. Чрезмерное количество влаги вызывает мацерацию, расщепление липидов, деградацию десмосом, повышение проницаемости, воспаление. Недостаток влаги приводит к сухости, скейлингу (слущиванию), десквамации, формированию трещин и зуда [2, 30, 31].

У младенцев со сроком гестации более 41 недели обычно наблюдается значительная сухость кожи и шелушение. Показано, что данные дети имеют значительно меньшее количество сыровидной смазки при рождении, а, следовательно, их кожа испытывает длительный период воздействия амниотической жидкости, что нарушает в первую очередь липидную архитектуру рогового слоя. В ответ на это эпидермис повышает образование корнеоцитов рогового слоя, что приводит к гиперпролиферации и неадекватному шелушению [20].

Вскоре после рождения гидратация кожи новорожденного зависит от локализации, длительности пребывания под источником лучистого тепла и наличия сыровидной смазки [28, 32]. Кожа новорожденного ребенка значительно суше, чем кожа детей грудного возраста и взрослых [32–34]. Способность связывания воды увеличивается в течение первых 14 дней жизни (рис. 5). Эти изменения гидратации указывают на адаптацию кожи к новой среде [35].

Отечественные исследователи показали, что состав липидной оболочки претерпевает значительные изменения в количественном составе ее компонентов. Так, было показано, что в первые 6 суток жизни отмечается достоверное снижение уровня триацилглицеридов по сравнению с первыми сутками жизни при одновременном увеличении количества эфиров холестерина. Авторами высказано мнение, что такие изменения в гидролипидной пленке в неонатальном периоде, вероятно, связаны с сухостью кожи, из-за чего холестерин перемещается из глубоких слоев в поверхностные. Также было установлено, что по истечении первого месяца жизни снижается количество холестерина, его эфиров и жирных кислот. Количественный состав гидролипидной пленки детей последующих месяцев жизни существенно не отличался от тех, что имелись в возрасте 1 месяца, что может свидетельствовать о сформированной гидролипидной пленке к концу неонатального периода [21].

Интересным является изменение витаминного состава кожи новорожденного ребенка. Так, в исследованиях установлено, что в первые сутки жизни в составе кожи новорожденных детей преобладает α-пальмитат, в меньшем количестве представлены β-каротин, α-токоферол и D2-эргокальциферол. При этом на 6-е сутки происходит достоверное снижение содержания D2-эргокальциферола без значительных изменений остальных показателей [36].

Кожа обеспечивает функцию врожденного иммунитета через комплексный баланс про- и противовоспалительных цитокинов, структурных белков, липидов, специфических антиген-презентирующих клеток, антимикробных пептидов (рис. 1).

На поверхности кожи присутствуют определенные биомаркеры, различные для кожи недоношенных и доношенных новорожденных и взрослых [37]. Например, младенцы со сроком гестации менее 34 недель имеют более высокие уровни инволюкрина и альбумина по сравнению с доношенными младенцами и взрослыми (рис. 6А-Б). Уровни этих белков отрицательно коррелируют со сроком гестации [38]. Ранняя экспрессия инволюкрина связана с недостаточностью эпидермального барьера и склонностью к быстрому развитию воспаления [2, 38]. Уровни альбумина положительно коррелируют со скоростью ТЭПВ и отрицательно – с гидратацией кожи [39]. Кератины

Рисунок 5. Гидратация кожи новорожденного и кожи матери (цит. по [35])

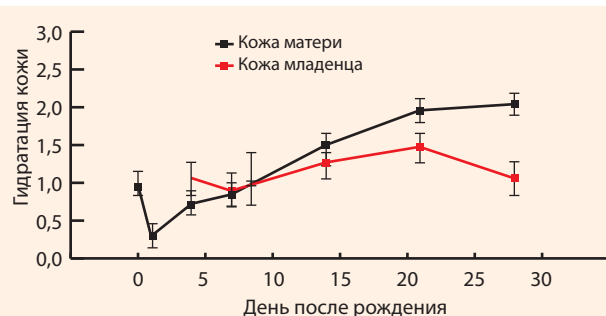
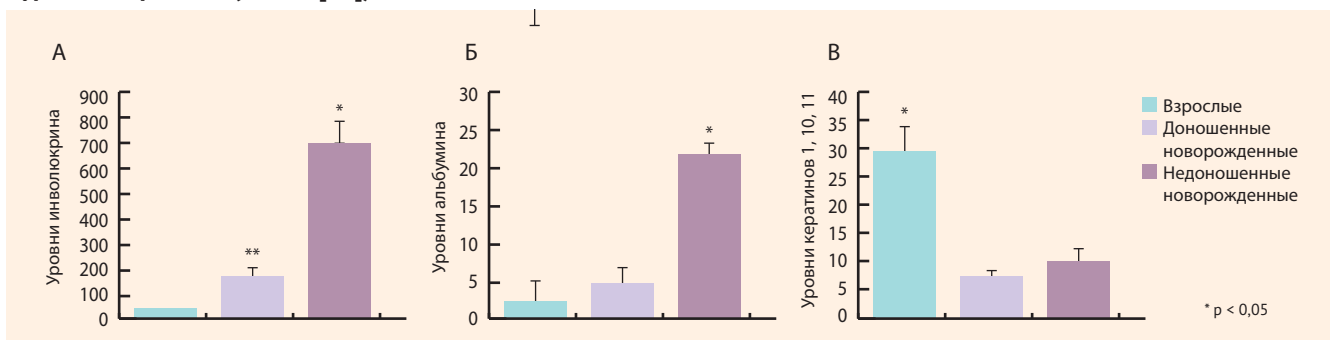


Рисунок 6. Белки кожи: А – различия в уровнях инволюкрина; Б – различия в уровнях альбумина; В – различия в уровнях кератинов (цит. по [37])



1, 10, 11 имеются в значительно меньших концентрациях среди обеих групп младенцев по сравнению со взрослыми (рис. 6В). Низкие уровни кератинов связаны с большей сухостью кожи младенцев [2].

Также имеются различия в содержании определенных цитокинов. Так, ИЛ-1α среди новорожденных имеет большие концентрации по сравнению со взрослыми, при этом его уровни у недоношенных младенцев выше, чем у доношенных. Поскольку новорожденные быстро переходят из среды с высокой влажностью в среду с низкой влажностью, показано, что уровни ИЛ-1α повышаются при снижении гидратации (<10%), возрастая при рождении. Кератиноциты вырабатывают ИЛ-1 в ответ на повреждение рогового слоя эпидермиса, регулируя процессы восстановления [40]. Недоношенные дети также имеют более высокие уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и МСР1 по сравнению с доношенными младенцами [40].

Сальные железы вырабатывают липидную смесь (кожное сало), которая состоит из сквалена, триглицеридов и моноэфиров. Триацилглицериды гидролизуют с образованием сапиеновой и лауриновой жирных кислот, которые обладают антибактериальными свойствами [20].

Кератиноциты, подвергающиеся дифференцировке, продуцируют два класса антимикробных пептидов, бета-дефензины человека (HBD) и кателицидин [20, 41]. Их уровни значительно увеличиваются при повреждении эпидермиса (раны) или при инфекциях кожи [41, 42]. Другие белки, такие как лизоцим и лактоферрин, присутствуют в коже новорожденного в уровнях, превышающих значения взрослых более чем в пять раз [43].

Для эффективного обеспечения барьерной функции важна также определенная среда поверхности кожи, которая обеспечивает целостность покрова, метаболизм липидов, поддерживая двухслойную структуру липидного слоя [2], гомеостаз микробиоты кожи [44, 45].

Кислотность (pH) младенческой кожи относительно нейтральна сразу после рождения, однако она значительно снижается в течение первых 1–4 дней и продолжает уменьшаться в первые 3 месяца [46]. Подкисление также необходимо для лучшего сцепления клеток рогового слоя за счет увеличения синтеза липидов [47], в то время как повышенная pH способствует нарушению целостности

рогового слоя, повышая тем самым восприимчивость кожи к механическим повреждениям. Применение средств с кислой средой было предложено в качестве терапии воспалений кожи, демонстрируя хороший терапевтический эффект [47].

Оптимальная pH является частью врожденной иммунной системы, поскольку она способствует бактериальному гомеостазу [2, 48].

Микробиом младенческой кожи формируется во время беременности, во время и после родов. В первые дни после рождения происходит быстрая колонизация поверхности кожи. Уменьшение ТЭПВ и pH кожи, повышение активности сальных желез, постепенное увеличение гидратации кожи способствуют созданию благоприятных условий для развития одних бактерий и неблагоприятных – для других [44, 48].

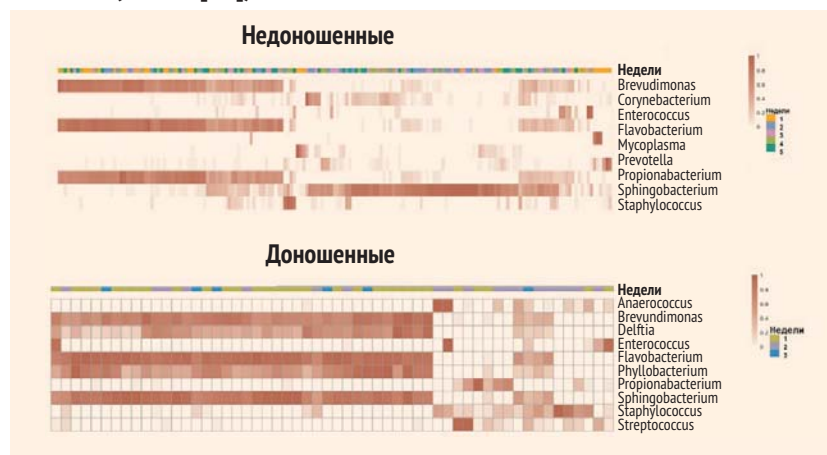
Нестабильный микробиом при условии высокого микробного разнообразия окружающей среды предрасполагает новорожденных к развитию септических состояний, особенно это характерно для недоношенных младенцев [20, 44]. Причиной неонатального сепсиса в основном являются бактерии, колонизирующие кожу, такие как коагулазонегативный *Staphylococcus spp.* (45%) и *Candida spp.* (6%) [49]. Микробиом также играет важную роль в функции иммунной системы [50].

Кожа взрослого человека колонизирована бактериями типа *Proteobacteria*, *Actinobacteria* и *Firmicutes* [51].

В недавнем исследовании М. Рамми с соавт. (2017) продемонстрировали различный состав микробиоты кожи доношенных и недоношенных новорожденных (рис. 7) [44]. В целом авторы установили, что доминирующими типами среди всего состава микробиоты новорожденных являлся тип *Firmicutes* (40%) и *Bacteroidetes* (39%), затем следовали типы *Proteobacteria* (11%) и *Actinobacteria* (7%).

Кожа недоношенных младенцев имела относительно большее содержание бактерий типа *Firmicutes*, чем бактерий типа *Bacteroidetes*. При этом преобладающими родами являлись *Staphylococcus* (тип *Firmicutes*), за которым следуют *Flavobacterium* (тип *Bacteroidetes*), *Sphingobacterium* (тип *Bacteroidetes*) и *Brevundimonas* (тип *Proteobacteria*). Также в составе микробиоты кожи недоношенных новорожденных было относительно большее содержание таких бактерий, как *Staphylococcus*, *Corynebacterium* и

Рисунок 7. Микробиота кожи доношенных и недоношенных новорожденных (цит. по [44])



Prevotella, по сравнению с *Brevundimonas*, *Flavobacterium* и *Sphingobacterium* в составе микробиоты кожи доношенных младенцев [44].

Наивный микробиом кожи младенца достаточно быстро созревает [45, 52]. На рисунке 8 представлено, как меняется микробное разнообразие кожи детей на первом году жизни [53].

Специфическое для конкретного участка кожи микробное разнообразие начинает прослеживаться примерно через 1–3 месяца после рождения, тогда как при рождении различий в составе микробиоты различных участков поверхности кожи нет (рис. 9) [53, 54].

Микробиота кожи рук в основном представлена родами *Streptococcus*, *Staphylococcus* и *Corynebacterium*, кожи лба – родами *Streptococcus*, *Staphylococcus* и *Propionibacterium*. Наряду с родами *Streptococcus* и *Staphylococcus*, преобладающими бактериями на коже ягодиц также были *Clostridium*, *Runinococcus* и *Finogoldia* [53]. Ранняя колонизация кожи области ягодиц *Clostridium* и другими кишечными и/или анаэробными бактериями, вероятно, может быть обусловлена близостью к желудочно-кишечному тракту и фактом наличия подгузника, что может изменять pH и водоудерживающую функцию кожи [53].

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К УХОДУ ЗА КОЖЕЙ НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА

Обеспечение правильного ухода за кожей новорожденного имеет принципиальное значение, поскольку несоблюдение обоснованных правил ухода может привести к дисбалансу различных механизмов, обеспечивающих основные функции кожи, способствуя дисфункции эпидермального барьера и формированию сопутствующих патологий.

КУПАНИЕ. ВЫБОР МОЮЩИХ СРЕДСТВ

Купание – это важный фактор, влияющий на терморегуляцию в раннем неонатальном периоде, особенно для младенцев, рожденных сроком до 37 полных недель гестации (табл.) [9, 55].

Средства для очищения кожи содержат поверхностно-активные вещества (ПАВ), которые способны эмульгиро-

Рисунок 8. Наиболее распространенные роды бактерий на коже детей первого года жизни

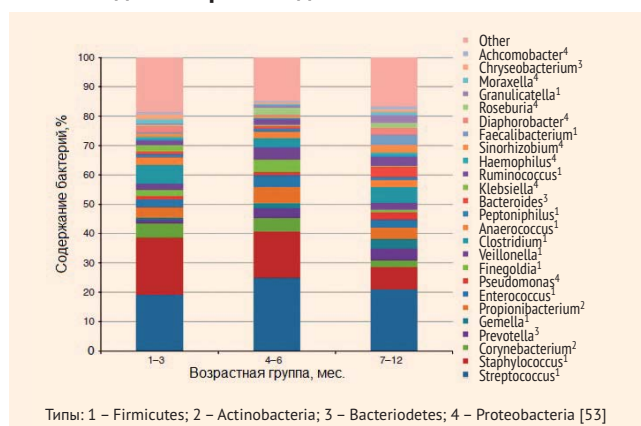
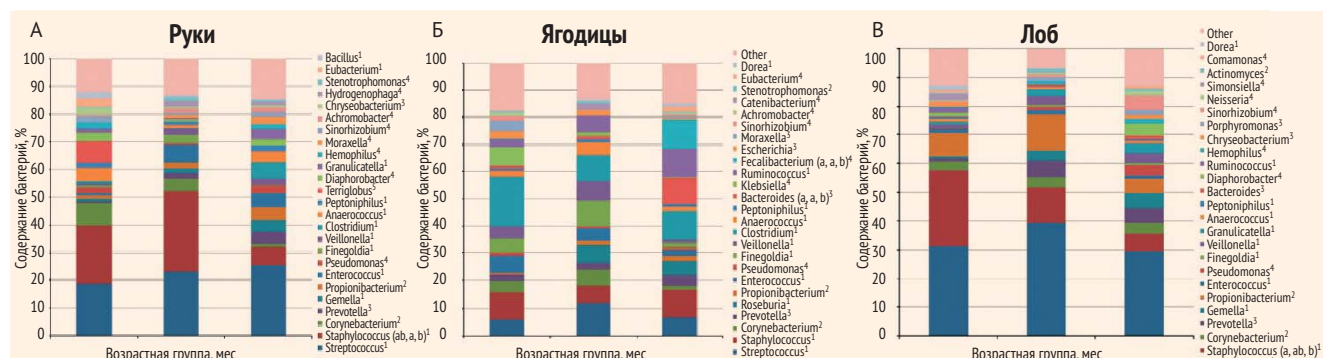


Рисунок 9. Микробиота кожи в зависимости от локализации: А – кожа рук; Б – кожа ягодиц; В – кожа лба



Типы: 1 – Firmicutes; 2 – Actinobacteria; 3 – Bacteroidetes; 4 – Proteobacteria; 5 – Acidobacteria [53]

Таблица. Рекомендации Европейского круглого стола – 2016 (цит. по [55])

Ванна должна находиться в безопасном месте	Ребенка можно купать до отпадения пуповинного остатка; это не причиняет вреда здоровому ребенку
Ванна и игрушки для купания должны быть чистыми	Мочалка может быть использована только для обливания кожи для поддержания тепла
Температура воды для купания должна составлять 37–37,5 °С	Ребенка нельзя оставлять одного в ванне
Температура воздуха в помещении должна составлять 21–24 °С	Запрещается купание ребенка детьми младшего возраста без присутствия взрослых
Длительность купания должна составлять 5–10 минут	Частота купания не менее 2–3 раз в неделю

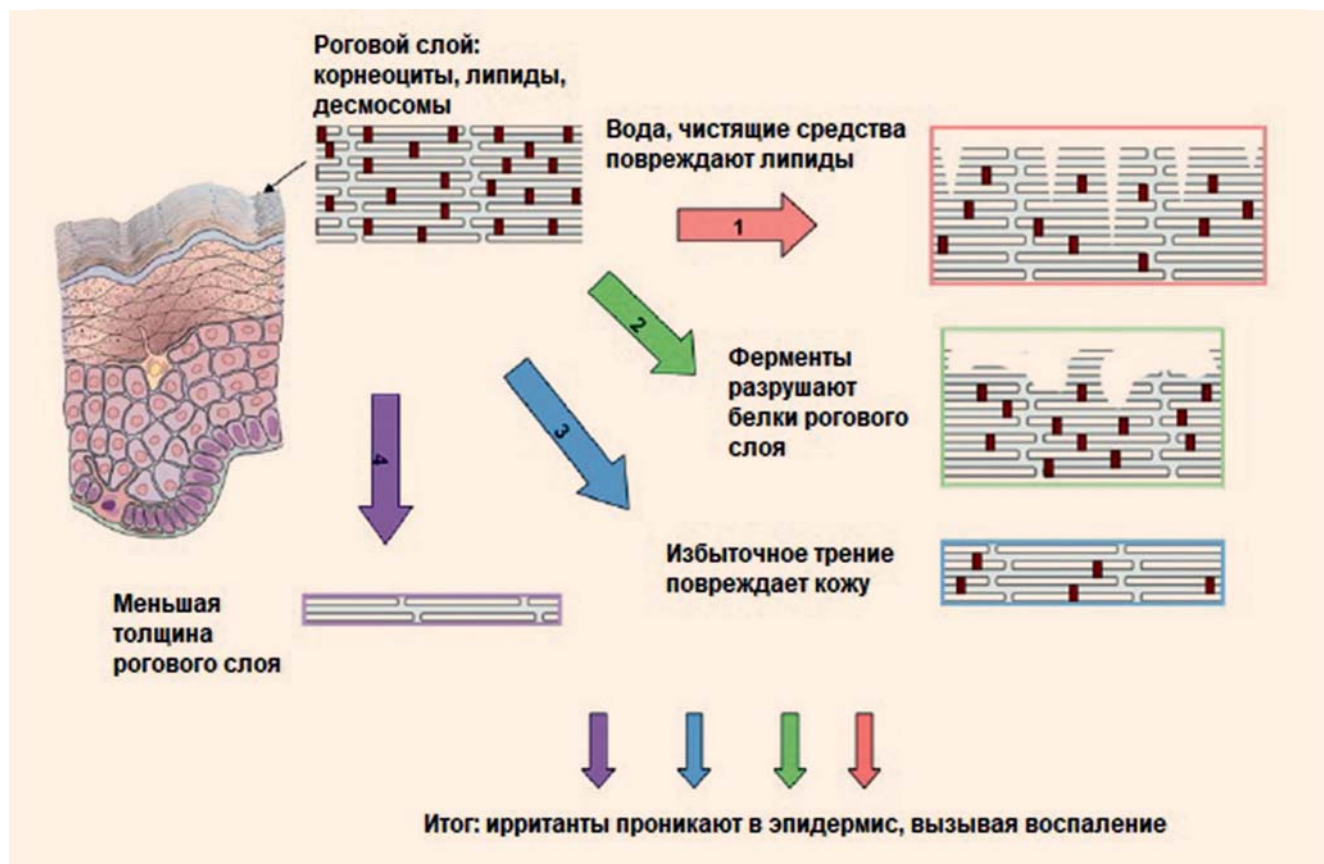
вать липиды рогового слоя эпидермиса, увеличивая проницаемость и раздражение кожи (рис. 10). Рекомендации по использованию моющих средств для купания новорожденного ребенка должны учитывать это. В целом рекомендованы жидкие моющие средства со слабыми ПАВ, использование минимального количества вещества, снижение длительности экспозиции и тщательное промывание кожи от остатков моющего средства [2, 56].

Важно понимать различие между мылом и моющим средством – синдиатов. Мыло представляет собой соли жирных кислот, имея щелочной характер среды ($pH = 10$). Мыло способно удалять с поверхности кожи натуральный увлажняющий фактор, повреждать липиды рогового слоя, что потенциально опасно в плане развития патологических состояний кожи [57]. В отличие от мыла моющие средства на основе синдиатов имеют нейтральную или кислую pH и состоят из более мягких компонентов, чем мыло [57]. Также показано, что синтетические жидкие моющие средства не изменяют естественных процессов созревания эпидермального барьера [55].

Немаловажно избегать использования моющих средств, содержащих в своем составе антимикробные компоненты, поскольку это может отрицательно воздействовать на естественную колонизацию кожи новорожденного ребенка, снижая потенциал иммунной функции кожного барьера [9, 45, 55].

УХОД ЗА КОЖЕЙ ПОСЛЕ КУПАНИЯ

На сегодняшний день после купания рекомендуется покрывать ребенка мягкой тканью, не надевая на него одежду сразу. Данные рекомендации основаны на фактах, что покрытие предотвращает значительное падение температуры тела, которое происходит в первые 10 минут

Рисунок 10. Повреждение кожи новорожденного (цит. по [2])



Для самой важной кожи на свете
Дышащие подгузники
 для нежной кожи малыша!



**Новая
разработка**



**Надежный
впитывающий слой**



* Бренд Merries занимает самую большую долю рынка по розничным продажам в Японии в денежном исчислении в категории детских подгузников, включающей подгузники на липучках и подгузники-трусики (по результатам исследований Intage SRI в Японии, 10 лет подряд с января 2007 года по декабрь 2016 года).

** Подгузники пропускают воздух, благодаря трем дышащим слоям.

8-800-333-00-87

www.merries.com/ru

Сделано в Японии

после купания, но в отличие от одежды не исключает возможности контакта кожи малыша с кожей родителя [55].

Особого внимания заслуживает уход за кожей области подгузника. Как было показано ранее, в первые дни жизни кожа претерпевает различные механизмы адаптации, при этом в течение первых 14 дней кожа области подгузника имеет свои особенности адаптации. Так, для данной области характерны более высокие значения pH и скорости гидратации [24, 28]. Помимо этого, для данной области характерны другие особенности «окружающей среды»: моча, жидкий стул, повышенное трение – все это приводит к повреждению липидов и керамидов рогового слоя, обеспечивая условия для воспаления [34, 58].

С целью снижения риска развития пеленочного дерматита необходимо, чтобы область подгузника была сухой и чистой, поскольку чрезмерная влажность увеличивает трение, повышает проницаемость кожи, увеличивает риск мацерации и стимулирует рост микроорганизмов [1, 55].

По мере открытия новых данных о строении и функции кожи совершенствовались и подходы к созданию подгузников. Так, были пройдены этапы использования тканей с покрытиями, препятствующими проникновению жидкостей, одноразовых подгузников с целлюлозным ядром, подгузников с высокопоглощающими полимерами и подгузников с абсорбирующим гелеобразующим материалом с проницаемым, «дышащим» покрытием [2, 59].

Развитие технологий создания подгузников способствовало достоверному снижению частоты пеленочного дерматита [2, 60]. Особого внимания в этом вопросе заслуживает уникальная разработка компании КАО, включающая создание подгузника Merries, состоящего из трех воздухопроницаемых слоев: внутреннего слоя с волнистой поверхностью, обеспечивающего снижение площади контакта подгузника с кожей младенца по сравнению с гладкой поверхностью других подгузников, удерживающего жидкий стул и повышающего воздухопроницаемость; среднего впитывающего слоя с воздушными каналами, благодаря чему происходит распределение жидкости по поверхности, а также содержащего уникальный полимер-абсорбент, обеспечивающий впитывание жидкости, по объему превышающей его вес в 200–300 раз; внешнего супердышащего слоя, который обеспечивает оптимальную влажность кожи области подгузника, удерживая необходимую жидкость и одно-

временно выводя прелый воздух, что защищает кожу малыша от опрелостей.

Смягчающие средства (эмоленты) могут использоваться у новорожденных детей для поддержания или улучшения барьерной функции после купания по крайней мере 2 раза в неделю [55, 61]. Необходимо учитывать факторы окружающей среды, такие как влажность и температура воздуха, адаптируя применение эмолентов с учетом географического положения и сезона [55]. Более частое использование смягчающих средств может потребоваться при холодных климатических условиях. Эмоленты следует наносить тонким слоем, избегая втирания в кожу и попадания в естественные кожные складки, что может приводить к нарушению регуляции естественного теплообмена и процессов бактериальной колонизации [55].

Масла широко используются в качестве смягчающих средств. Исследования демонстрируют положительный эффект от массажа с использованием масел [62]. Такие масла, как подсолнечное, сафлоровое, кунжутное и абрикосовое, содержат в составе жирные кислоты (особенно линолевую), которые обладают противовоспалительными эффектами [63] и увеличивают скорость образования эпидермального барьера [2]. Применение кремов на основе вазелинового [64], оливкового и ланолинового масел [65] способствует развитию кожного барьера у недоношенных новорожденных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рациональный уход за кожей новорожденного и младенца играет важную роль в сохранении и поддержании всех ее многочисленных функций. Барьерная, дыхательная, защитная, выделительная, сенсорная, терморегуляторная, иммунная, эндокринная и другие функции кожи обеспечивают гомеостаз всего организма и могут осуществляться лишь при условии сохранения физиологического состояния и здоровья этого важного органа. Рекомендации по уходу за кожей ребенка первого года жизни родители в первую очередь получают от педиатра, который ребенка наблюдает. Данная статья призвана ознакомить педиатров с современными данными об онтогенезе кожи, а также особенностях строения и адаптации к окружающей среде кожи новорожденного и младенца, поскольку именно на этих данных основаны современные рекомендации по уходу за кожей младенца.



ЛИТЕРАТУРА

- Захарова И.Н., Пшеничникова И.И., Мачнева Е.Б. Правильный уход за кожей новорожденных и детей раннего возраста: что нужно знать педиатру. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2016, 1: 24–30.
- Visscher MO, Adam R, Brink S, Odio M. Newborn infant skin: physiology, development, and care. *Clin Dermatol*, 2015, 33: 271–280.
- Kutlubay Z, Tanakol A, Engin B, Onel C, Symsek E, Serdaroglu S, Tuzun Y, Yilmaz E, Eren B. Newborn Skin: Common Skin Problems. *Maedica (Buchar)*, 2017, 12(1): 42–47.
- Visscher M, Narendran V. The Ontogeny of Skin. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2014, 3(4): 291–303.
- Fuchs E. Scratching the surface of skin development. *Nature*, 2007, 445: 834–842.
- Blanpain C, Fuchs E. Epidermal homeostasis: a balancing act of stem cells in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10: 207–217.
- Blume-Peytavi U, Hauser M, Stamatatos GN. Skin care practices for newborns and infants: Review of the clinical evidence for best practices. *Pediatr Dermatol*, 2012, 29: 1–14.
- Candi E, Schmidt R, Melino G. The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6: 328–340.
- Уход за кожей новорожденного ребенка. Союз педиатров России. 2016: 66 с.
- Kalinin A, Marekov LN, Steinert PM. Assembly of the epidermal cornified cell envelope. *J Cell Sci*, 2001, 114: 3069–3070.
- Pickens WL, Warner RR, Boissy YL, Boissy RE, Hoath SB. Characterization of vernix caseosa: water content, morphology, and elemental analysis. *J Invest Dermatol*, 2000, 115: 875–881.
- Visscher MO, Narendran V, Pickens WL, LaRuffa AA, Meinen-Derr J, Allen K, Hoath SB. Vernix caseosa in neonatal adaptation. *J Perinatol*, 2005, 25: 440–446.

13. Rissmann R, Groenink HW, Weerheim AM, Hoath SB, Ponc M, Bouwstra JA. New insights into ultrastructure, lipid composition and organization of vernix caseosa. *J Invest Dermatol*, 2006, 126: 1823-1833.
14. Youssef W, Wickett RR, Hoath SB. Surface free energy characterization of vernix caseosa. Potential role in waterproofing the newborn infant. *Skin Res Technol*, 2001, 7: 10-17.
15. Barai N. Effect of vernix caseosa on epidermal barrier maturation and repair: Implications in wound healing. [PhDthesis] Cincinnati, OHUSA: University of Cincinnati, Pharmacy. 2005. http://rave.ohiolink.edu/etdc/view?acc_num=ucin1115914411. Accessed March 13, 2014.
16. Oudshoorn MHM, Rissmann R, van der Coelen D. Development of a murine model to evaluate the effect of vernix caseosa on skin barrier recovery. *Exp Dermatol*, 2009, 18: 178-184.
17. Visscher MO, Barai N, LaRuffa AA. Epidermal barrier treatments based on vernix caseosa. *Skin Pharmacol Physiol*, 2011, 24: 322-329.
18. Narendran V, Visscher MO, Abril I. Biomarkers of epidermal innate immunity in premature and full-term infants. *Pediatr Res*, 2010, 67: 382-386.
19. Tollin M, Bergsson G, Kai-Larsen Y. Vernix caseosa as a multicomponent defence system based on polypeptides, lipids and their interactions. *Cell Mol Life Sci*, 2005, 62: 2390-2399.
20. Visscher MO, Narendran V, Pickens WL. Vernix caseosa in neonatal adaptation. *J Perinatol*, 2005, 25: 440-446.
21. Нагаева Т.А., Басарева Н.И., Пономарева Д.А. Особенности липидного состава поверхностной гидролипидной пленки кожи новорожденных детей. В сборнике: Актуальные направления фундаментальных и прикладных исследований. Материалы IX международной научно-практической конференции. Н.-и. ц. «Академический». 2016: 28-31.
22. Tansirikongkol A, Wickett RR, Visscher MO. Effect of vernix caseosa on the penetration of chymotryptic enzyme: Potential role in epidermal barrier development. *Pediatr Res*, 2007, 62: 49-53.
23. Newborn care until the first week of life: Clinical practice pocket guide. World Health Organization. http://www.wpro.who.int/immunization/documents/newborn_care_final.pdf. [Published 2009. Accessed March 13, 2014].
24. Stamatas GN, Nikolovski J, Mack MC. Infant skin physiology and development during the first years of life: A review of recent findings based on in vivo studies. *Int J Cosmet Sci*, 2011, 33: 17-24.
25. Darlenski R, Fluhr JW. Influence of skin type, race, sex, and anatomic location on epidermal barrier function. *Clin Dermatol*, 2012, 30: 269-273.
26. Hoeger PH. Physiology of neonatal skin. In: Irvine AD, Hoeger PH, Yan AC, eds. *Harper's textbook of pediatric dermatology*. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2011. p. 3.1-3.7.
27. Kelleher MM, O'Carroll M, Gallagher A. Newborn transepidermal water loss values: A reference data set. *Pediatr Dermatol*, 2013, 30: 712-716.
28. Fluhr JW, Darlenski R, Lachmann N. Infant epidermal skin physiology: Adaptation after birth. *Br J Dermatol*, 2012, 166: 483-490.
29. Sedin G, Hammarlund K, Stromberg B. Transepidermal water loss in full-term and preterm infants. *Acta Paediatr Scand Suppl*, 1983, 305: 27-31.
30. Agren J, Sjors G, Sedin G. Ambient humidity influences the rate of skin barrier maturation in extremely preterm infants. *J Pediatr*, 2006, 148: 613-617.
31. Захарова И.Н., Мачнева Е.Б. Уход за кожей детей раннего возраста. *Вопросы современной педиатрии*, 2014, 13(2): 95-100.
32. Fluhr JW, Darlenski R, Taieb A. Functional skin adaptation in infancy-almost complete but not fully competent. *Exp Dermatol*, 2010, 19: 483-492.
33. Nikolovski J, Stamatas GN, Kollias N. Barrier function and water-holding and transport properties of infant stratum corneum are different from adult and continue to develop through the first year of life. *J Invest Dermatol*, 2008, 128: 1728-1736.
34. Minami-Hori M, Honma M, Fujii M, et al. Developmental alterations of physical properties and components of neonatal-infantile stratum corneum of upper thighs and diaper-covered buttocks during the 1st year of life. *J Dermatol Sci*, 2014, 73: 67-73.
35. Visscher MO, Chatterjee R, Munson KA. Changes in diapered and nondiapered infant skin over the first month of life. *Pediatr Dermatol*, 2000, 17: 45-51.
36. Нагаева Т.А., Басарева Н.И., Пономарева Д.А. Особенности витаминного состава поверхностной гидролипидной пленки кожи у здоровых новорожденных и грудных детей. *Международный журнал экспериментального образования*, 2016, 9(1): 75-76.
37. Narendran V, Visscher MO, Abril I, Hendrix SW, Hoath SB. Biomarkers of epidermal innate immunity in premature and full-term infants. *Pediatr Res*, 2010, 67: 382-386.
38. Hirao T, Terui T, Takeuchi I, Kobayashi H, Okada M, Takahashi M, Tagami H. Ratio of immature cornified envelopes does not correlate with parakeratosis in inflammatory skin disorders. *Exp Dermatol*, 2003, 12: 591-601.
39. Yamane Y, Moriyama K, Yasuda C, Miyata S, Aihara M, Ikezawa Z, Miyazaki K. New horny layer marker proteins for evaluating skin condition in atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol*, 2009, 150: 89-101.
40. Jiang YJ, Lu B, Crumrine D, Man MQ, Elias PM, Feingold KR. IL-1 α accelerates stratum corneum formation and improves permeability barrier homeostasis during murine fetal development. *J Dermatol Sci*, 2009, 54: 88-98.
41. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Ягупова А.В., Курьянинова В.А. Долбня С.В., Батурич В.А., Бобрышев Д.В., Анисимов Г.С., Масальский С.С., Болотчиев А.Д. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противомикробной защиты. *Педиатрия, Журнал им. Г.Н. Сперанского*, 2017, 96(4): 171-179.
42. Agier J, Brzezinska-Blaszczak E. Cathelicidins and defensins regulate mast cell antimicrobial activity. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2016, 70(0): 618-636.
43. Walker VP, Akinbi HT, Meinzen-Derr J, Narendran V, Visscher M, Hoath SB. Host defense proteins on the surface of neonatal skin: implications for innate immunity. *J Pediatr*, 2008, 152: 777-781.
44. Pammi M, O'Brien JL, Ajami NJ, Wong MC, Versalovic J, Petrosino JF. Development of the cutaneous microbiome in the pre-term infant: A prospective longitudinal study. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0176669.
45. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*, 2011, 9: 244-253.
46. Hoeger PH, Enzmann CC. Skin physiology of the neonate and young infant: a prospective study of functional skin parameters during early infancy. *Pediatr Dermatol*, 2002, 19: 256-262.
47. Hachem J, Roelandt T, Schürer N. Acute acidification of stratum corneum membrane domains using polyhydroxy acids improves lipid processing and inhibits degradation of corneodesmosomes. *J Invest Dermatol*, 2010, 130: 500-510.
48. Eggesbo M, Moen B, Peddada S, Baird D. Development of gut microbiota in infants not exposed to medical interventions. *APMIS*, 2011, 119(1): 17-35.
49. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*, 2002, 110: 285-291.
50. Naik S, Bouladoux N, Wilhelm C, Molloy MJ, Salcedo R, Kastenmuller W. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science*, 2012, 337: 1115-1119.
51. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*, 2009, 324: 1190-1192.
52. Gao Z, Tseng CH, Pei Z, Blaser MJ. Molecular analysis of human forearm superficial skin bacterial biota. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104: 2927-2932.
53. Capone KA, Dowd SE, Stamatas GN, Nikolovski J. Diversity of the human skin microbiome early in life. *J Invest Dermatol*, 2011, 131(10): 2026-32.
54. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 11971-11975.
55. Blume-Peytavi U, Lavender T, Jenerowicz D, Ryumina I, Stalder JF, Torrelo A, Cork MJ. Recommendations from a European Roundtable Meeting on Best Practice Healthy Infant Skin Care. *Pediatr Dermatol*, 2016, 33(3): 311-221.
56. Telofski LS, Morello AP, Mack Correa MC, Stamatas GN. The infant skin barrier: Can we preserve, protect, and enhance the barrier? *Dermatol Res Pract*, 2012, 2012: 198789.
57. Ananthapadmanabhan KP, Moore DJ, Subramanyam K. Cleansing without compromise: the impact of cleansers on the skin barrier and the technology of mild cleansing. *Dermatol Ther*, 2004, 17(Suppl 1): 16-25.
58. Garcia Bartels N, Massoudy L, Scheufele R. Standardized diaper care regimen: A prospective, randomized pilot study on skin barrier function and epidermal IL-1 α in newborns. *Pediatr Dermatol*, 2012, 29: 270-276.
59. Тамразова О.Б. Особенности ухода за кожей новорожденных детей. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2014, 1: 77-82.
60. Erasala G, Merlay I, Romain C. Evolution of disposable diapers and reduction of diaper dermatitis. *Arch Pediatr*, 2007, 14: 495-500.
61. Котлуков В.К., Казюкова Т.В., Антипова Н.В. Наружные дерматологические средства для ухода за кожей детей первых лет жизни. *Медицинский совет*, 2017, 9: 160-161.
62. Walker VP, Akinbi HT, Meinzen-Derr J. Host defense proteins on the surface of neonatal skin: Implications for innate immunity. *J Pediatr*, 2008, 152: 777-781.
63. Schürer NY. Implementation of fatty acid carriers to skin irritation and the epidermal barrier. *Contact Dermatitis*, 2002, 47: 199-205.
64. Nopper AJ, Horii KA, Skoedro-Drost S, et al. Topical ointment therapy benefits premature infants. *J Pediatr*, 1996, 128: 660-669.
65. Kiehl-Kohlendorfer U, Berger C, Inzinger R. The effect of daily treatment with an olive oil/lanolin emollient on skin integrity in preterm infants: A randomized controlled trial. *Pediatr Dermatol*, 2008, 25: 174-178.

ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ДЛЯ ДЕТЕЙ

В ПЕРИОД АКТИВНОЙ СОЦИАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ

Субнормальная форма недостаточности витаминов представляет собой угрозу для нормального роста и развития ребенка. Сниженная обеспеченность витаминами А, РР, В₆, В₁₂, Е ассоциируется со снижением иммунитета, повышает риск задержки физического развития и формирования функциональных заболеваний. По данным за 2015–2017 гг. независимо от места проживания, картина витаминной обеспеченности детей дошкольного и школьного возраста практически одинакова: обеспечен всеми витаминами лишь каждый четвертый-пятый ребенок. До 50% детей находятся в состоянии полигиповитаминоза, (т. е. недостатка 3 и более витаминов). В условиях недостаточного производства обогащенных витаминами пищевых продуктов основным способом устранения витаминной недостаточности является использование витаминно-минеральных комплексов. Существование межвитаминных взаимодействий, а также высокая частота встречаемости среди детского населения именно полигиповитаминозных состояний служат основанием для применения витаминно-минеральных комплексов (ВМК). Прием ВМК более эффективен по сравнению с применением моновитаминов. При выборе ВМК для детей следует отдавать предпочтение комплексам, содержащим полный набор витаминов, причем в количестве, сопоставимом с возрастным рекомендуемым потреблением, и ряд минеральных веществ, дефицит которых наиболее часто обнаруживается у населения России. Эффект систематического потребления обогащенных витаминами пищевых продуктов и/или ВМК проявляется в повышении уровня витаминов в плазме крови, снижении частоты полигиповитаминозов, увеличении количества адекватно обеспеченных всеми витаминами детей.

Ключевые слова: витаминно-минеральные комплексы, дети, дефицит витаминов, полигиповитаминоз, обогащенные пищевые продукты.

V.M. KODENTSOVA, Doctor of Biology, Prof., D.V. RISNIK, PhD in Biology

Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, RF

Vitamin mineral complexes for children in the period of active social adaptation

The subnormal vitamin deficiency form poses a threat to the normal growth and development of the child. Reduced supply of vitamins A, PP, B₆, B₁₂, E is associated with decreased immunity, and increases the risk of physical development delay and the formation of functional diseases. According to 2015–2017 data, the vitamin provision pattern for preschool and school children is almost the same regardless of the place of their residence: only one in four or five children are provided by all vitamins. Up to 50% of children suffer from polyhypovitaminosis, (i.e., a deficiency of 3 or more vitamins). In the settings of insufficient production of food products enriched with vitamins, the main way to eliminate vitamin deficiency is the use of vitamin mineral complexes. The inter-vitamin interactions and the high incidence of polyhypovitaminosis conditions among the children give occasion to use the vitamin mineral complexes (VMCs). The intake of VMCs is more efficient in comparison with the use of monovitamins. When choosing an VMC for children, one should give preference to complexes containing a full set of vitamins to be taken in an amount comparable with the age recommended intake, and mineral substances, which deficit is most often found in the population of Russia. The systematic consumption of food products enriched with vitamins and/or VMCs results in increased levels of vitamins in blood plasma, a decreased frequency of polyhypovitaminosis, increased number of children adequately provided with all the vitamins.

Keywords: vitamin-mineral complexes, children, vitamin deficiency, polyhypovitaminosis, enriched food products.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВИТАМИНОВ В ПИТАНИИ И ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ

По образному выражению академика В.А. Энгельгардта, «витамины проявляют себя не своим присутствием, а своим отсутствием». В современных условиях уже нет речи об авитаминозах того или иного витамина, скорее, на практике встречаются гиповитаминозные состояния, при которых наблюдается снижение запасов витаминов в организме, сопровождающееся возникновением ряда микросимптомов витаминной недостаточности. Еще чаще встречается субнормальная обеспеченность витаминами

(маргинальная или биохимическая форма витаминной недостаточности) – доклиническая стадия дефицита витаминов, проявляющаяся в нарушении метаболических реакций, в которых участвует данный витамин. Субнормальная витаминная недостаточность выявляется биохимическими методами по содержанию витаминов в крови или моче. Между тем даже такая форма недостаточности витаминов представляет собой угрозу для нормального роста и развития ребенка.

Считается, что основная роль в регуляции иммунной функции принадлежит витаминам D и A [1]. Даже незначительный дефицит витаминов A и C приводит к повы-

шению чувствительности организма к инфекциям. Поступление в организм ребенка достаточных количеств витамина А является обязательным условием для дифференцировки клеток иммунной системы, барьерной функции слизистых оболочек. Недостаток цинка, являющегося компонентом супероксиддисмутазы, также может приводить к снижению иммунитета. Дефицит селена повышает вероятность инфекционных заболеваний. С использованием современных методов интеллектуального анализа данных было установлено, что сниженная обеспеченность витаминами А, РР, В₆, В₁₂, Е статистически значимо ассоциировалась со снижением иммунитета, повышенной массой тела, сниженной активностью систем детоксикации организма ребенка, повышенной частотой приступов астмы, головными болями (вегето-сосудистая дистония) и миопией [2].

Установлено, что дефицит витаминов А, С, D, В₆ и В₁₂ ассоциируется с увеличением в 1,4–6,9 раза риска повышения в крови повышенных концентраций органических веществ техногенного происхождения, а неблагоприятные экологические условия способствуют возникновению недостаточности витаминов [3]. У детей с субклиническим полигиповитаминозом в условиях техногенной нагрузки токсикантами возрастает напряженность эритропоэза, снижается активность пролиферативных процессов лимфоцитарного роста, клеточных факторов неспецифической резистентности, снижается активность системы антиоксидантной защиты [3].

В моделях на растущих крысах показано, что выраженный хронический полигиповитаминоз приводит к нарушению обмена веществ и, как следствие, к снижению адаптационного потенциала организма. При сочетанном дефиците всех витаминов происходило усиление апоптоза клеток печени, ухудшение клеточного иммунитета (лимфоцитопения, снижение уровня Т-лимфоцитов, Т-хелперов и повышение уровня цитотоксических Т-лимфоцитов), уменьшение среднего объема эритроцита и среднего содержания гемоглобина в эритроците, лейкоцитопения, повышение уровня глюкозы в крови, ухудшение антиоксидантного статуса организма, снижение уровня коэнзима Q10, наблюдалось изменение активности ферментов метаболизма лекарственных средств (конечного эффекта лекарства) [4].

Установлено, что дефицит витаминов А, С, D, В₆ и В₁₂ ассоциируется с увеличением в 1,4–6,9 раза риска повышения в крови повышенных концентраций органических веществ техногенного происхождения, а неблагоприятные экологические условия способствуют возникновению недостаточности витаминов

Недостаточная обеспеченность детей витаминами А, С, D, В₆ и В₁₂ повышает риск задержки темпов физического развития в 2 раза, формирования функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта в 1,3 раза, заболеваний органов дыхания и кожи аллергического

характера – в 2,1–2,3 раза, функциональных расстройств нервной системы – в 2–3 раза, патологии опорно-двигательного аппарата – в 4,1 раза [5].

Дети в период активной социальной адаптации в связи с началом посещения детских дошкольных учреждений, начальной школы относятся к группе риска возникновения дефицитов витаминов. Установлена прямая корреляционная связь повышенной интеллектуальной и сенсорной составляющих образовательного процесса, а также общего показателя напряженности учебного труда с частотой формирования у детей расстройств вегетативной нервной системы и заболеваний опорно-двигательного аппарата [6]. Таким образом, высокие учебные нагрузки у детей, являясь по своей природе социальными, влекут неизбежные медицинские последствия, негативно влияя на заболеваемость детского населения.

ПОТРЕБЛЕНИЕ С ПИЩЕЙ ВИТАМИНОВ И МИНЕРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Естественным образом организм получает витамины из пищевых продуктов. Однако получить необходимое их количество с пищей оказывается не всегда возможным. По данным Федеральной службы государственной статистики, значительная часть детей потребляет основные продукты-витаминоносители в недостаточном количестве [7]. Так, только половина детей потребляет молоко ежедневно, 35% – несколько раз в неделю [8]. Пищевая ценность продуктов и блюд значительно снижается также при использовании современных технологий промышленного производства и способов приготовления пищи.

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНАМИ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО И ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Большая часть публикаций по оценке витаминного статуса детей посвящена исследованию содержания в крови одного витамина. В последние годы особое внимание уделяется витамину D, недостаток которого выявлен у значительной части детского населения России [9]. У детей третьего года жизни частота недостатка этого витамина возрастает, достигая 62,1 и 24,8%. В возрасте от 7 до 14 лет обеспечены витамином D (уровень 25(OH)D в плазме крови более 30 нг/мл) не более 10% детей Центрального и Северо-Западного регионов России (n = 790) [10]. У школьников коренной национальности Севера достаточно часто выявлялся дефицит витаминов А, С, Е [11].

Значительно меньше работ по оценке обеспеченности детей несколькими витаминами. В последние 3 года появились публикации по оценке витаминной обеспеченности детей из разных регионов по концентрации витаминов А, С, Е, фолатов, В₁₂ в крови или с помощью неинвазивных методов по экскреции витаминов С, В₁, В₂, В₆ или их метаболитов с мочой. Анализ этих публикаций позволил выявить особенности витаминного статуса в целом по стране. На *рисунке 1* представлено относительное количество детей, обеспеченных всеми витаминами, и детей с полигиповитаминозом по результатам исследо-

вания витаминной обеспеченности, проведенных разными авторами в период 2015–2017 гг. [5, 12–16]. Как следует из этого рисунка, обеспечен всеми витаминами лишь каждый четвертый-пятый ребенок. До 50% детей находятся в состоянии полигиповитаминоза, т. е. испытывают сочетанную недостаточность 3 и более витаминов. Независимо от места проживания, картина витаминной обеспеченности детей практически одинакова [15]. Таким образом, неоптимальная обеспеченность организма детей одновременно несколькими витаминами является широко распространенным явлением как среди здоровых, так и больных детей всех возрастов. Анализ обеспеченности организма детей витаминами в зависимости от приема поливитаминных комплексов показал, что дети, принимающие витамины, обеспечены витаминами лучше, а недостаток витаминов встречается у них реже по сравнению с детьми, не принимающими витамины [12, 13].

ПУТИ КОРРЕКЦИИ МИКРОНУТРИЕНТНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Проблема коррекции витаминной недостаточности у населения актуальна во всех странах. Мировая практика показывает, что восполнить недостающее количество витаминов можно путем обогащения рациона этими незаменимыми пищевыми веществами. Одним из путей является технологическая модификация пищевых продуктов, т. е. непосредственное добавление в пищевой продукт витамина или их смеси в процессе производства [17], особенно пищевых продуктов массового потребления, т. е. потребляемых регулярно и повсеместно в питания детей старше 3 лет и взрослых (молоко, хлеб, напитки и др.). Одна порция обогащенных (витаминизированных) продуктов содержит от 15 до 50% от рекомендуемого суточного потребления витаминов и/или минеральных веществ. Доказана эффективность использования обогащенных продуктов для оптимизации витаминного статуса детей [18]. Однако в Российской Федерации, несмотря на то что использование витаминизированных пищевых продуктов является наиболее физиологичным, обогащение пищевой продукции проводится в недостаточном объеме по инициативе отдельных изготовителей этих продуктов [17].

Периодически в отношении витаминов возникают необоснованные заблуждения типа «синтетические витамины плохо усваиваются», «витамины – лекарства, их назначает врач», «витамины вызывают аллергию», «импортные витамины лучше отечественных». Между тем многократно доказано, что химически синтезированные витамины усваиваются организмом, к тому же многие из витаминов (B_2 , B_{12} , K_2) в настоящее время получают микробным синтезом (т. е. назвать их синтетическими уже нельзя). Витамины – это пищевые вещества, они постоянно присутствуют в нашей пище и организме, принимать их можно без назначения врача, строго следуя инструкции по применению, касающейся доз, сроков применения и возрастных рекомендаций. Аллергические заболевания, наоборот, лечат на фоне назначения перорального приема витаминов [16]. Синтез субстанций витаминов в нашей стране не осуществляется, все витамины только импортного производства, в России осуществляется только смешивание индивидуальных витаминов и таблетирование или расфасовка готовых форм в потребительскую упаковку.

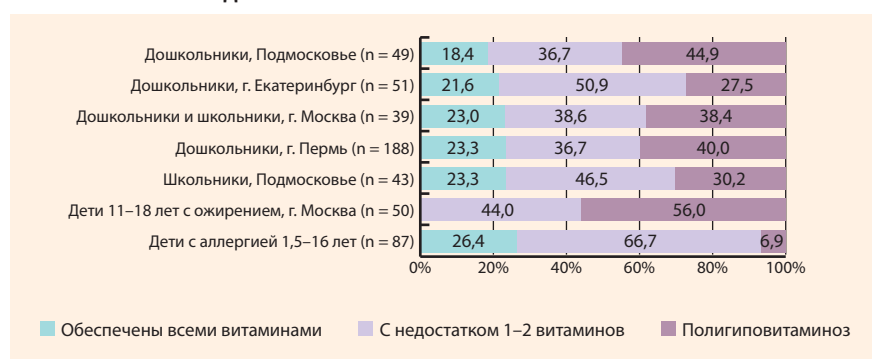
ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ДЛЯ ДЕТЕЙ

В условиях недостаточного производства обогащенных пищевых продуктов основным способом устранения витаминной недостаточности является использование витаминно-минеральных комплексов (ВМК) [19–21]. При этом важно подчеркнуть, что если дефицит одного витамина устранить достаточно легко, то при наличии полигиповитаминоза возникают определенные трудности, решить которые можно только, принимая мультивитаминный или поливитаминный комплекс, содержащий полный набор витаминов, причем в дозах, сопоставимых с возрастной физиологической потребностью ребенка. Поясним эту мысль несколько подробнее.

Дело в том, что недостаток в организме одного витамина может вызывать функциональную недостаточность других витаминов. Так, дефицит витаминов (С, B_6 , B_{12} , ФК, Е) нарушает превращение витамина D в его метаболитически активные гормональные формы и тем самым вызывает функциональную недостаточность этого витамина [22].

В отношении витаминов группы В существует даже понятие «функционально связанные витамины». Недостаточность витамина B_2 приводит к снижению активности витамин B_2 -зависимых ферментов, участвующих в превращении в организме витамина B_6 в его активные коферментные формы; в свою очередь, недостаток витамина B_6 приводит к нарушению синтеза никотинамидных коферментов – биологически активных форм ниацина (витамина РР). Это послужило основанием для введения понятия «вторичный эндогенный, или сопутствующий, дефицит витаминов

Рисунок. Относительное количество детей (в %), обеспеченных всеми витаминами и с недостатком витаминов



группы В». Улучшение обеспеченности одним витамином способствует эффективному превращению другого витамина в его биологически активную коферментную форму. Так, невозможно устранить нарушения, причиной которых является дефицит витамина В₆, если существует недостаток витамина В₂, поскольку сниженная активность витамин В₂-зависимых ферментов снижает эффективность превращения пиридоксина в пиридоксальфосфат. Другими словами, ликвидировать недостаточность витамина В₆ приемом этого витамина без оптимизации рибофлавинового статуса невозможно.

Основным отличием витаминов от витаминоподобных веществ является то, что организм человека синтезировать витамины не может (за исключением частичного синтеза ниацина из триптофана и витамина D), тогда как витаминоподобные вещества, наряду с поступлением с рационом, могут синтезироваться в организме

Необходимым условием осуществления витамином D своих многочисленных функций, в том числе по поддержанию гомеостаза кальция и ремоделированию скелета, является достаточная обеспеченность организма витаминами, участвующими в образовании гормонально активной формы витамина D. Недостаток витаминов С, В₆, В₂, ФК, Е, нарушая превращения этого витамина в его метаболически активные гормональные формы, вызывает функциональную недостаточность витамина D [22]. При эффективном использовании витамина D для профилактики рахита и снижения риска болезней, связанных с недостаточностью этого витамина, необходимо применять его в сочетании с полным набором всех необходимых для реализации его биологических свойств витаминов в дозах, соответствующих возрастной физиологической потребности организма. Суть концепции В.Б. Спиричева «D + 12 витаминов» состоит в необходимости устранения в современных условиях состояний полигиповитаминоза [22].

Дозы витаминов в составе ВМК для детей

В соответствии с действующей в РФ законодательной базой минимальное содержание витаминов и минеральных веществ в ВМК должно быть не менее 15% от рекомендуемого суточного потребления. Суточная доза витаминов и минеральных веществ в составе БАД к пище для детей от 1,5 до 3 лет не должна превышать 50% от суточной физиологической потребности, установленной Нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации (МР 2.3.1.2432-08). Суточная доза БАД к пище для детей старше 3 лет не должна превышать для витаминов А, D, минеральных веществ (селен, медь, цинк, йод, железо) 100%, для водорастворимых витаминов – 200% от суточной физиологической потребности.

Между дозой витамина и сроком достоверного повышения его уровня в крови существует обратная зависи-

мость: чем меньше доза витамина, тем более длительный срок требуется для ликвидации витаминной недостаточности, и, наоборот, чем более высокая доза, тем более короткий срок необходим для оптимизации витаминной обеспеченности [23]. Дозы, составляющие 30–50% от физиологической потребности организма в витаминах, в короткие сроки не могут восстановить обеспеченность организма до нормального уровня, а способны лишь приостановить дальнейшее ухудшение существующей витаминной обеспеченности, т. е. дают возможность поддерживать витаминный статус на том же уровне [23]. Это означает, что в предназначенных для них ВМК дозы этих микронутриентов должны приближаться к 100% от РНП.

Композиционный состав ВМК

Прием не отдельных витаминов, а их комплексов (сочетание микронутриентов в составе ВМК) целесообразен не только потому, что в обычном рационе витамины присутствуют одновременно, и у детей обнаруживается дефицит не какого-то одного витамина, а полигиповитаминозные состояния (одновременный недостаток нескольких витаминов), но также вследствие существования межвитаминных функциональных связей витаминов в организме.

В то же время на рынке присутствуют и комплексы целевого предназначения, состав которых разработан специально для поддержания каких-либо функций или состояний организма. Иногда в состав таких комплексов, наряду с витаминами и минеральными веществами, добавлены витаминоподобные вещества, каротиноиды, ПНЖК и/или бифидо- или лактобактерии.

Основным отличием витаминов от витаминоподобных веществ является то, что организм человека синтезировать витамины не может (за исключением частичного синтеза ниацина из триптофана и витамина D), тогда как витаминоподобные вещества, наряду с поступлением с рационом, могут синтезироваться в организме. Однако не совсем верное с научной точки зрения название не умаляет качество БАД, включающей в состав, помимо витаминов, витаминоподобные вещества (инозит, карнитин, холин), каротиноиды (лютеин, бета-каротин, зеаксантин), минеральные вещества йод, селен, а также органические соли железа, магния, меди и цинка. Название БАД к пище отчасти можно объяснить тем, что иногда в силу физиологической значимости для организма инозит называют витамином В₈, а холин – витамином В₄ (Вр), карнитин – витамином В₁₁. Инозит – витаминоподобное соединение, участвует в обмене веществ, вместе с холином участвует в синтезе лецитина, оказывает липотропное действие. Холин входит в состав лецитина, играет роль в синтезе и обмене фосфолипидов в печени, является источником свободных метильных групп, действует как липотропный фактор. Лютеин – природный каротиноид, особенно богат им яичный желток, капуста, кабачки, шпинат, зелень, содержится в масле зародышей пшеницы, спиролине. Лютеин является специфическим каротиноидом, сконцентрированным в желтом пятне сетчатки. Предполагают, что он может защищать пятно сетчатки от избыточного

воздействия солнечных лучей. Зеаксантин – природный каротиноид, содержится в кукурузе. Бета-каротин является провитамином А, обладает собственными антиоксидантными свойствами. Карнитин играет важную роль в энергетическом обмене, осуществляя перенос длинноцепочечных жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий для последующего их окисления. Основным источником карнитина является мясо, однако частично он может синтезироваться в организме из аминокислот лизина и метионина, для его эндогенного синтеза необходимы витамины С, В₆, ниацин и железо.

В России потребляют мультивитаминные комплексы менее половины детей младше 13 лет [7]. В США 31% детей (от рождения до 19 лет) используют диетические добавки, среди которых 90% составляют ВМК и поливитаминные комплексы. Частота мотиваций для приема витаминов составляет: «улучшить общее состояние здоровья» (41%), «поддерживать здоровье» (37%), «дополнить рацион» (23%), «предотвратить проблемы со здоровьем» (20%), «повысить иммунитет» (14%) [24]. В США назначают диетические добавки, причем преимущественно поливитамины 72% кардиологов, 66% дерматологов и 91% ортопедов [25].

НОРМАТИВНАЯ БАЗА ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ДЛЯ ДЕТЕЙ

Все ВМК подлежат государственной регистрации, причем большинство комплексов, содержащих физиологические дозы микронутриентов, зарегистрированы в качестве биологически активных добавок (БАД) к пище. К качеству БАД к пище предъявляются очень строгие требования, установленные «Едиными санитарно-эпидемиологическими и гигиеническими требованиями к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)» Таможенного союза ЕврАзЭС, Техническим регламентом Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции».

В питании детей 3–14 лет разрешено использовать БАД, содержащие только витамины и минеральные соли, пищевые волокна, пробиотики и пребиотики, а также отдельные виды растительного сырья. При производстве пищевой продукции для детского питания запрещено использование консервантов и подсластителей. Для придания аромата и вкуса допускается использовать только натуральные пищевые ароматизаторы (вкусоароматические вещества). Для пищевых продуктов, содержащих красители (азорубин Е122, желтый хинолиновый Е104, желтый «солнечный закат» FCF Е110, красный очаровательный АС Е129, понсо 4R Е124 и тартразин Е102), должна наноситься предупреждающая надпись: «Содержит краситель (красители), который (которые) может (могут) оказывать отрицательное влияние на активность и внимание детей».

Достоверная информация о зарегистрированных и разрешенных к ввозу и обороту на территории Российской Федерации ВМК (БАД к пище), включая сведе-

ния об области и способе их применения, дозировке, противопоказаниях, находится в свободном доступе в Интернете на официальном сайте Роспотребнадзора (<http://fp.crc.ru/>) в Реестре продукции, прошедшей государственную регистрацию. Реализация БАД к пище осуществляется через аптечную сеть и специализированные отделы торговой сети.

ПОЛЬЗА ОТ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ДЕТЬМИ

Витамины в дозах, близких к физиологической потребности организма, обеспечивают витаминную полноценность рациона и снижают риск нехватки витаминов. Положительный эффект систематического потребления обогащенных витаминами пищевых продуктов и/или ВМК проявляется в повышении уровня витаминов в плазме крови, снижении частоты полигиповитаминозных состояний, увеличении количества адекватно обеспеченных всеми витаминами людей [23, 26], смягчении клинических проявлений недостаточности микронутриентов, улучшении клинического состояния больных, уменьшении длительности пребывания в стационаре.

Прием в течение 10–15 дней больными инсулинзависимым сахарным диабетом детьми витаминного комплекса, содержащего 6 витаминов в дозах, соответствующих физиологической потребности ребенка, сопровождался сокращением микросимптомов полигиповитаминозов и их выраженности, исчез сочетанный дефицит 3 и более витаминов, примерно в 2 раза увеличилось количество детей, обеспеченных всеми витаминами [27].

Длительный срок приема таких доз, вплоть до 1–3 лет, сопровождается снижением заболеваемости [21], сокращением продолжительности заболевания, повышением физической и умственной работоспособности, улучшением когнитивных функций детей [29], повышением невербального интеллекта и улучшением поведенческих навыков у детей [21]. Уже не вызывает сомнений, что эффект при использовании ВМК выше, чем при использовании 1 или 2 микронутриентов [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика витаминной недостаточности у детского населения необходима для обеспечения полного соответствия между потребностями организма в витаминах и их поступлением с пищей. Существование межвитаминных взаимодействий, а также высокая частота встречаемости среди детского населения именно полигиповитаминозных состояний служат основанием для применения ВМК. Прием ВМК более эффективен по сравнению с применением моновитаминов.

При выборе витаминно-минеральных комплексов для детей следует отдавать предпочтение комплексам, содержащим полный набор витаминов, причем в количестве, сопоставимом с возрастным рекомендуемым суточным потреблением (РНП), и ряд минеральных веществ, дефи-

цит которых наиболее часто обнаруживается у населения России (йод, кальций, железо, магний и цинк).

Рациональная схема использования ВМК для здоровых детей должна состоять в курсовом приеме в течение 3-4 недель витаминов в дозе до 200% РНП для вывода обеспеченности организма на оптимальный уровень и затем в переходе на длительный прием более низких доз (30–50% от РНП) для поддержания адекватной обеспеченности организма.

Учитывая, что недостаточная обеспеченность витаминами организма нарушает многие витаминзависимые метаболические процессы, при лечении любого заболевания следует иметь в виду, что большинство детей неадекватно обеспечены витаминами. В соответствии с Приказом Минздрава России от 21.06.2013 № 395н «Об утвержде-

нии норм лечебного питания», в Нормы лечебного питания при соблюдении диет включены ВМК в дозе 50–100% от физиологической нормы потребления. Назначение ВМК создаст благоприятный фон для лечения, однако сможет скорректировать только те нарушения обмена веществ, причиной которых является их недостаток.

Разработанная в 2017 г. Союзом педиатров России «Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России», основанная на мониторинге состояния питания детского населения, направлена на профилактику алиментарно-зависимых состояний путем использования ВМК, поддержку отечественного производства обогащенных эссенциальными микронутриентами продуктов детского питания.



ЛИТЕРАТУРА

- Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(9): 685–698.
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А., Егорова Е.Ю., Сардарян И.С., Юдина Н.В. и др. Роль обеспеченности микронутриентами в поддержании здоровья детей и подростков: анализ крупномасштабной выборки пациентов посредством интеллектуального анализа данных. *Педиатрия*, 2015, 94(6): 68–78. doi: <http://dx.doi.org/10.24110/0031-403X-2015-94-6-68-78>.
- Ямбулатов А.М., Устинова О.Ю. Развитие гиповитаминозов у детей дошкольного возраста, подвергнувшихся комплексному воздействию химических факторов промышленного происхождения. *Вестник Пермского университета. Серия: Биология*, 2017, 1: 118–126.
- Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Бекетова Н.А., Сото С.Х., Карагодина З.В., Шаранова Н.Э. и др. Биохимические показатели плазмы крови и некоторые параметры антиоксидантного статуса крыс при полигиповитаминозах разной степени. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2012, 154(10): 439–442.
- Устинова О.Ю., Лужецкий К.П., Валина С.А., Ивашова Ю.А. Гигиеническая оценка риска развития у детей соматических нарушений здоровья, ассоциированных с дефицитом витаминов. *Анализ риска здоровью*, 2015, 4: 79–90.
- Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Лужецкий К.П., Маклакова О.А., Землянова М.А., Долгих О.В. и др. Риск-ассоциированные нарушения здоровья учащихся начальных классов школьных образовательных организаций с повышенным уровнем интенсивности и напряженности учебно-воспитательного процесса. *Анализ риска здоровью*, 2017, 1: 66–83. doi: [10.21668/health.risk/2017.1.08](https://doi.org/10.21668/health.risk/2017.1.08).
- Лайкам К.Э. Государственная система наблюдения за состоянием питания населения. Федеральная служба государственной статистики. – 2014. http://www.gks.ru/free_doc/new_site/rosstat/smi/food_1-06_2.pdf.
- Батурин А.К., Оглоблин Н.А., Волкова Л.Ю. Результаты изучения потребления кальция с пищей детьми в Российской Федерации. *Вопр. дет. Диетологии*, 2006, 4(5): 12–16.
- Захарова И. Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Язык Г.В., Малявская С.И., Вахлова И.В. и др. Результаты многоцентрового исследования «Родничок» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России. *Педиатрия. Журнал им. Сперанского*, 2015, 94(1): 62–67.
- Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Сардарян И.С., Громова О.А., Малявская С.И., Гришина Т.Р. и др. Обеспеченность витамином D детей и подростков 7–14 лет и взаимосвязь дефицита витамина D с нарушениями здоровья детей: анализ крупномасштабной выборки пациентов посредством интеллектуального анализа данных. *Педиатрия. Журнал им. Сперанского*, 2015, 94(2): 175–184.
- Корчина Т.Я., Козлова Л.А., Корчина И.В., Глушенко Е.Д., Ямбарцев В.А. Анализ обеспеченности витаминами А, Е и С детей школьного возраста коренной и некоренной национальности Югорского Севера. *Вестник угро-ведения*, 2011, 2: 166–174.
- Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Сафронова А.И., Тоболева М.А., Алешина И.В., Переверзева О.Г. и др. Оценка обеспеченности витаминами детей дошкольного возраста неинвазивными методами. *Педиатрия. Журнал им. Сперанского*, 2016, 3: 119–123.
- Вржесинская О.А., Левчук Л.В., Коденцова В.М., Кошелева О.В., Переверзева О.Г., Ларионова З.Г. и др. Обеспеченность витаминами группы В детей дошкольного возраста (г. Екатеринбург). *Вопросы детской диетологии*, 2016, 14(4): 17–22. doi: [10.20953/1727-5784-2016-4-17-22](https://doi.org/10.20953/1727-5784-2016-4-17-22).
- Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Старовойтов М.В., Сафронова А.И., Абрамова Т.В., Тоболева М.А. и др. Оценка обеспеченности витаминами детей дошкольного возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2017, 62(1): 114–120. doi: [10.21508/1027-4065-2017-62-1-114-120](https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-1-114-120).
- Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Переверзева О.Г., Леоненко С.Н. Обеспеченность витаминами детей, посещающих дошкольные образовательные учреждения в разных регионах (Московская область, г. Екатеринбург). *Педиатр*, 2017, 8(5): 50–54. doi: [10.17816/PED8550-54](https://doi.org/10.17816/PED8550-54).
- Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С. Витамины в профилактике и лечении аллергических болезней у детей. *Педиатрическая фармакология*, 2015, 12(5): 562–572.
- Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник Д.В., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Обеспеченность населения России микронутриентами и возможности ее коррекции. Состояние проблемы. *Вопр. питания*, 2017, 86(4): 113–124.
- Коденцова В.М. Обогащенные молочные напитки для коррекции витаминной недоста-
- точности у детей дошкольного и дошкольного возраста. *Вопросы современной педиатрии*, 2017, 16(2): 118–125. doi: [10.15690/vsp.v16i2.1712](https://doi.org/10.15690/vsp.v16i2.1712).
- Коденцова В.М., Громова О.А., Макарова С.Г. Микронутриенты в питании детей и применение витаминно-минеральных комплексов. *Педиатрическая фармакология*, 2015, 12(5): 537–542. doi: [10.15690/pf.v12i5.1455](https://doi.org/10.15690/pf.v12i5.1455).
- Коденцова В.М. Коррекция полигиповитаминозов у детей. *Медицинский Совет*, 2017, 1: 87–92. doi: [10.21518/2079-701X-2017-1-87-92](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-87-92).
- Коденцова В.М. Применение мультивитаминов в питании детей с современных позиций. *Consilium medicum*, 2017, 3: 21–25.
- Спиричев В.Б. О биологических эффектах витамина D. *Педиатрия. Журнал им. Сперанского*, 2011, 90(6): 113–119.
- Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы в питании детей: соотношение доза – эффект. *Вопросы детской диетологии*, 2009, 7(5): 6–14.
- Bailey RL, Gahche JJ, Thomas PR, Dwyer JT Why US children use dietary supplements. *Pediatr Res*, 2013, 74(6): 737–741. doi: [10.1038/pr.2013.160](https://doi.org/10.1038/pr.2013.160).
- Dickinson A, Shao A, Boyon N, Franco JC. Use of dietary supplements by cardiologists, dermatologists and orthopedists: report of a survey. *Nutr J*, 2011, 10: 20. doi: [10.1186/1475-2891-10-20](https://doi.org/10.1186/1475-2891-10-20).
- Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Сокольников А.А. Влияние приёма поливитаминного комплекса на витаминную обеспеченность детей, посещающих детский сад. *Вопросы современной педиатрии*, 2007, 6(1): 35–39.
- Пустограев Н.Н., Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Трофименко Л.С. Коррекция полигиповитаминозов у больных инсулинзависимым сахарным диабетом детей с использованием «Гексавита» Сб. научных трудов РМАПО МЗ РФ «Медики в Великой отечественной войне и чрезвычайных ситуациях мирного времени». Под ред. Мошовой Л.К. М., 1995: 72–73.
- Stammers AL, Lowe NM, Pate MW, Dykes F, Pérez-Rodrigo C, Serra-Majam L, et al. The relationship between zinc intake and growth in children aged 1–8 years: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*, 2015, 69(2): 147–53. doi: [10.1038/ejcn.2014.204](https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.204).
- Студеникин В.М., Спиричев В.Б., Самсонова Т.В., Маркеева В.Д. Влияние дополнительной витаминизации на заболеваемость и когнитивные функции у детей. *Вопросы детской диетологии*, 2009, 7(3): 32–37.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ ПРИ НЕОНАТАЛЬНЫХ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯХ

В статье описываются современные представления о грудном вскармливании при неонатальных желтухах с повышением непрямого билирубина: гемолитической болезни новорожденных, желтухе от состава грудного молока и желтухе от исключительно грудного вскармливания. По рекомендациям Российского общества неонатологов (РОН), Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) и Национального руководства по неонатологии отсутствуют противопоказания к грудному вскармливанию или получению нативного молока детьми с гемолитической болезнью новорожденных, несмотря на наличие титра антител во время беременности. При желтухе от состава грудного молока возможен отказ от грудного вскармливания на 24–48 ч в исключительных случаях – после 5-го дня жизни на фоне проведения фототерапии по показаниям, оговоренным в клинических рекомендациях. Для профилактики желтухи от грудного вскармливания необходимо соблюдение рекомендаций ВОЗ по налаживанию ГВ с первых часов жизни. Показанием к докорму смесью может являться патологическая убыль массы тела, а не сам факт желтухи от грудного вскармливания.

Ключевые слова: неонатальная гипербилирубинемия, гемолитическая болезнь новорожденного, грудное вскармливание, желтуха от состава грудного молока, желтуха от грудного вскармливания.

S.I. ZHDANOVA, PhD in medicine, L.F. VAKHITOVA, PhD in medicine, O.I. POLYAKOVA
Kazan State Medical University

A MODERN LOOK AT BREASTFEEDING IN NEONATAL HYPERBILIRUBINAEMIA

The article describes the modern concepts of breastfeeding in neonatal jaundice with elevated indirect bilirubin levels: hemolytic disease of newborns, jaundice because of variations in the composition of the breast milk and exclusively-breastfed jaundice. According to the guidelines of the Russian Neonatal Society (RON), the Russian Association of Perinatal Medicine Specialists (RASPM) and the National Neonatology Guidelines, there are no contraindications to breastfeeding or receiving milk by children with hemolytic disease of newborns despite the presence of antibody titres during pregnancy. In the event of jaundice because of variations in the composition of the breast milk, breastfeeding may be dropped at 24th – 48th hour and in exceptional cases after the 5th day of life against the background of phototherapy used for its indications specified in the clinical guidelines. It is required to comply with WHO guidelines for BF management from the first hours of life to prevent jaundice caused by breastfeeding. It is a pathological loss of body weight which may be an indication for supplementary feeding with the mixture, but not the jaundice itself associated with breastfeeding.

Keywords: neonatal hyperbilirubinemia, hemolytic disease of the newborn, breastfeeding, jaundice because of variations in the composition of the breast milk, jaundice associated with breastfeeding.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует исключительно грудное вскармливание (ГВ) в течение 6 месяцев и любое грудное вскармливание в течение как минимум первых двух лет [1]. Поэтому грамотное налаживание ГВ, начиная с рождения, является важной задачей. Трудности с грудным вскармливанием могут вызвать неонатальную желтуху, обезвоживание и плохую прибавку в весе, что может привести к более длительному пребыванию в больнице, ранней госпитализации и прекращению грудного вскармливания [2–4]. Распространенность синдрома желтухи среди здоровых новорожденных составляет 60–80% [5]. Неонатальная гипербилирубинемия развивается у 8–10%, особенно на первой неделе жизни [6]. Наиболее частыми причинами гипербилирубинемии новорожденных являются [7]:

- восточно-азиатское или средиземноморское происхождение;
- несовместимость по АВ0- или резус-фактору матери и плода;

- использование окситоцина в родах;
- кефалогематома/экхимозы, крупные гемангиомы;
- гипогалактия, при исключительно грудном вскармливании;
- нарушенное сосание/недостаточное питание;
- эксикоз (патологическая убыль массы тела);
- полицитемия;
- врожденные и перинатальные инфекции;
- дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г-6-ФДГ).

Долгие годы в России существовало ограничение на ГВ у резус-отрицательных матерей, у которых во время беременности определялся титр антирезусных антител. Это объяснялось тем, что эти антитела, проникая в молоко матери и попадая к ребенку, могут поддерживать гемолиз эритроцитов ребенка. Однако до сих пор не существует никаких официально опубликованных исследований, которые бы это подтверждали. Поэтому в «Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в РФ» [8], утвержденной на XVI Съезде педиатров России в феврале 2009 г. и опубликованной в 2010 г.,

было прописано: «Ребенка с гипербилирубинемией, обусловленной несовместимостью по АВ0, целесообразно кормить грудью с рождения, поскольку антитела, содержащиеся в молоке, разрушаются соляной кислотой и ферментами пищеварительной системы. При резус-конфликте, если ребенку не проводилось заменное переливание крови, в течение первых 10–14 дней кормят пастеризованным (во время пастеризации антитела разрушаются) материнским или донорским молоком. В случаях проведения заменного переливания крови, через 3–5 часов после операции ребенка можно приложить к груди».

С 2015 г. вступили в силу новые клинические рекомендации «Диагностика и лечение гемолитической болезни новорожденных» [9], предложенные Российским обществом неонатологов, в 2017 г. они были пересмотрены на совместном съезде Российского общества неонатологов (РОН) и Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) [10]. В обоих документах, утвержденных Минздравом РФ, не описано каких-либо ограничений по получению нативного материнского молока ребенком с гемолитической болезнью новорожденного (ГБН). Это обусловлено тем, что любые антитела подвергаются протеолизу в желудке, а гемолитическая анемия у детей с ГБН по резус-фактору, иногда требующая повторных переливаний эритроцитарной массы в течение первых 2–4 месяцев жизни, обусловлена циркулирующими в кровяном русле антителами, которые ребенок получил ante- и интранатально, а не с молоком матери. Отдельно оговаривается необходимость продолжения ГВ даже на фоне фототерапии у детей с ГБН [9, 10]. В вышеупомянутых документах, а также в клинических рекомендациях «Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных с непрямой гипербилирубинемией» [7] сказано: «Грудное вскармливание на фоне фототерапии должно быть продолжено; детям с низкой массой тела может потребоваться увеличение суточного объема жидкости на фоне фототерапии на 10–20 мл/кг/сут по сравнению с физиологической потребностью. Доношенным детям дополнительного введения жидкости чаще не требуется». Это при условии, что проведение фототерапии рекомендуется в непрерывном режиме (в течение суток, допустимы лишь перерывы на кормление и манипуляции не более 30 мин) [7, 9, 10]. Таким образом,

Трудности с грудным вскармливанием могут вызвать неонатальную желтуху, обезвоживание и плохую прибавку в весе, что может привести к более длительному пребыванию в больнице, ранней госпитализации и прекращению грудного вскармливания

дополнительное пероральное введение жидкости может потребоваться не всем детям на фототерапии и в совсем небольших объемах, учитывая, если ребенок родился с низкой массой и весит 2500, то дополнительный объем жидкости составляет 25–50 мл/сут (практически в объеме

одного дополнительного кормления) и требуется только в том случае, если этот объем не обеспечивает ГВ. Показанием же к проведению инфузионной терапии будет не сама гипербилирубинемия, а развитие эксикоза или иных состояний, требующих терапии, т. к. на выведение водонерастворимого непрямого билирубина инфузионная терапия не влияет [7, 9, 10]. Также не показано применение гепатопротекторов, таких как Хофитол, Эссенциале и др., как при ГБН, так и при желтухах иного генеза с непрямой гипербилирубинемией. Показанием к применению урсодезоксихолевой кислоты в виде суспензии является только развитие холестаза – повышение прямого билирубина более 20% от общего [7, 9, 10]. Таким образом, в настоящее время не существует противопоказаний к ГВ при ГБН как по резус-фактору, так и по группе крови.

Грудное вскармливание на фоне фототерапии должно быть продолжено; детям с низкой массой тела может потребоваться увеличение суточного объема жидкости на фоне фототерапии на 10–20 мл/кг/сут по сравнению с физиологической потребностью. Доношенным детям дополнительного введения жидкости чаще не требуется

Arias et al. (1963) [11] и Newman et al. (1963) [12] впервые сообщили, что грудное молоко способствует развитию неонатальной желтухи. Вещества в грудном молоке – прегнан-3 α , 20 β -диол, неэстерифицированные жирные кислоты, β -глюкуронидаза и другие факторы, такие как недостаточное потребление жидкости, потеря веса, увеличение энтерогепатической циркуляции билирубина и умеренная недоношенность, могут вызывать желтуху, связанную с грудным вскармливанием [6, 12, 14–18]. В настоящее время существует разделение желтухи, связанной с ГВ, на желтуху, связанную с составом грудного молока, и желтуху от исключительно грудного вскармливания (ЖГВ). Патогенез желтухи от состава грудного молока (ЖГМ) заключается в угнетении веществами, входящими в его состав (прегнан-3 α , 20 β -диол, неэстерифицированные жирные кислоты, β -глюкуронидаза), микросомального фермента уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (УДФГТ), кодируемого геном UGT1A1, участвующим в конъюгации непрямого билирубина. Благодаря анализу мутаций в гене UGT1A1 было убедительно показано, что UGT1A1 является единственным ферментом, ответственным за глюкуронидирование билирубина [19], а его снижение вызывает коррелированное увеличение уровня непрямого билирубина (НБ) в течение неонатального периода. Следовательно, снижение экспрессии UGT1A1 в печени является ключевым фактором, определяющим развитие новорожденной желтухи. Несколько компонентов грудного молока, таких как прегнан-3 β , 20 α -диол (прегнандиол) [20], другие стероиды (кортизол и эстриол), неэстерифицированные жирные кислоты [14], β -глюкуронидаза [15] и эпидермаль-

ный фактор роста [21], были вовлечены в патогенез ЖГМ. Анализ аллельной вариабельности гена UGT1A1 выявил, что половина младенцев с ЖГМ были гомозиготными по аллелю UGT1A1 * 6 и концентрация билирубина в крови за счет НБ была значительно выше по сравнению с другими генотипами ($P < 0,0001$) [22]. Этот вывод показывает, что UGT1A1 * 6 является основной причиной ЖГМ у младенцев Восточной Азии. Один или несколько компонентов в молоке могут вызвать желтуху именно у младенцев, у которых имеются такие мутации. Таким образом, длительная неконъюгированная гипербилирубинемия может развиваться у младенцев с UGT1A1 * 6, которые получают грудное молоко [22, 23]. При желтухе, связанной с составом грудного молока, наблюдается более высокая концентрация НБ в крови к 4–6-му дню жизни, которая продолжает нарастать, достигая пика к 10–15-му дню жизни. Состояние ребенка при этом удовлетворительное, отмечается хорошая прибавка в массе. Желтуха держится 4–6 нед. и затем начинает постепенно ослабевать.

Задержка в иницировании грудного вскармливания после первого часа жизни и допаивание водой либо до начала грудного вскармливания, либо в добавление к грудному вскармливанию значительно снижает частоту ГВ и вызывает повышение концентрации билирубина в сыворотке крови младенца

Уровень НБ в крови нормализуется примерно к 16-й неделе жизни. Отмена ГВ на короткое время показана в исключительных случаях [7, 24]. Таким образом, желтуха грудного молока вызвана сочетанием генетических и экологических факторов (например, компонентов грудного молока) [25]. Желтуха, связанная с ГВ (ЖГВ), точнее с недостаточным ГВ, обусловлена, кроме сниженной конъюгации билирубина, еще и повышенной энтерогепатической циркуляцией билирубина, которая возникает при голодании [26]. В литературе известно, что голодание более 24 ч при достаточном питьевом режиме у взрослых вызывает повышение непрямого билирубина от 17 до 35 ммоль/л, и это обусловлено энтерогепатической циркуляцией билирубина [27, 28]. Кроме того, в основе желтухи, обусловленной ЖГВ, лежит усиление липолиза и, как следствие, повышение в крови неэстерифицированных жирных кислот, нарушающих процесс захвата билирубина гепатоцитом и подавляющих активность уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы [29, 30]. Большая потеря массы тела в первые дни жизни, провоцирующая гипербилирубинемия, связана с нарушением принципов ГВ, рекомендованных ВОЗ, и может быть снижена путем образования медицинских работников и матерей [31]. В частности, частота прикладывания к груди минимум 11 раз в день, начиная с первого дня жизни, снижает уровень билирубина сыворотки крови ребенка к 3–6-му дню жизни [32, 33]. Кроме того, задержка в иницировании грудного вскармливания после первого часа жизни и допаивание водой либо до

начала грудного вскармливания, либо в добавление к грудному вскармливанию значительно снижает частоту ГВ и вызывает повышение концентрации билирубина в сыворотке крови младенца [34]. Дегидратация, значительная потеря массы тела как в первые 5 дней жизни, так и за весь период новорожденности также могут способствовать развитию патологической гипербилирубинемии вплоть до ядерной желтухи [35]. Задержка кормления также может повышать энтерогепатическую циркуляцию билирубина [36, 37]. ЖГВ встречается примерно у 12% детей, получающих исключительно грудное молоко. Она появляется на 2–4-е сутки жизни, пик приходится на 3–6-й день, купируется чаще всего к концу 1-го месяца жизни при условии нормализации веса [29, 24].

Профилактика гипербилирубинемии от ГВ:

1. Время первого кормления не позднее 1-го часа после рождения, и дальнейшее кормление по требованию [1].
2. В случае если мама разлучена с ребенком, необходимо инициировать сцеживание груди в первый час после рождения и далее сцеживать каждые три часа не менее 15 мин каждую грудь на весь период разлучения с ребенком [38].
3. В первую неделю жизни нужно давать грудь по первому требованию, когда ребенок только начинает искать грудь, появляются «поисковые» рефлексы, до начала «голодного» крика [39].
4. Дети не должны получать воду, глюкозу, смесь без медицинских показаний в первые дни жизни, иначе отодвигается вторая стадия лактогенеза и, как следствие, повышается максимальная убыль первоначальной массы тела (МУМТ), замедляется эвакуация мекония – «голодный» стул и нарастание билирубина в крови [26].
5. Правильное прикладывание к груди и захват ареолы, помощь специалистов по ГВ, выявление и решение индивидуальных проблем («тугая» грудь, «плоские» соски и др.).

Благодаря двухфазной технологии сцеживания с помощью молокоотсоса Medela процесс сцеживания максимально приближен к естественному процессу сосания малышом груди

Правила отмены ГВ на 24–48 ч (эффективно только при желтухе от состава молока при высоких показателях билирубина – более 340–420 мкмоль/л, после 5-го дня жизни) по рекомендациям Американской академии по ГВ [40]:

■ Показанием к отлучению от ГВ на 24–48 ч можно считать уровень билирубина, при котором показана фототерапия (показания к фототерапии в виде почасового графика подробно описаны в клинических рекомендациях «Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных с непрямой гипербилирубинемией», 2017) [7].

■ С целью предотвращения госпитализации возможно отлучение от ГВ на 24–48 ч, когда уровень сывороточ-

ного билирубина на 30–50 мкмоль/л меньше, чем тот, который будет показанием к фототерапии; с целью избежать госпитализации при условии возможности контроля уровня билирубина в динамике через 6–12 ч.

■ Ребенок должен получать смесь не через бутылку, а из стаканчика, ложки, шприца без иглы.

■ Маме необходимо сцеживать обе молочные железы не реже чем каждые 3 ч весь период отлучения. Молоко можно заморозить, чтобы дать в более поздний период, когда минует угроза госпитализации.

■ С родителями обязательно должна быть проведена беседа о значимости ГВ для ребенка и что отмена ГВ направлена лишь для предотвращения риска билирубиновой энцефалопатии (БЭ), а не означает плохое качество или «неполезность» молока у матери.

Для поддержания лактации во время отлучения от груди на 24–48 ч при желтухе от состава грудного молока, а также для стимуляции лактации при желтухе от недостаточного ГВ необходимо сцеживать грудь. Для этого удобно воспользоваться молокоотсосом. Одними из лучших признаны молокоотсосы швейцарской компании Medela. Благодаря двухфазной технологии сцеживания с помощью молокоотсоса Medela процесс сцеживания максимально приближен к естественному процессу сосания малышом груди. Клинический двойной молокоотсос Symphony, обладающий технологией запуска лактации и двухфазного сцеживания, имеющий два комплекта для одновременного сцеживания, позволяет кормящей маме

поддерживать лактацию в должном объеме, а также увеличить лактацию, особенно если сочетать сцеживание с массажем груди. Причем время на сцеживание при этом затрачивается существенно меньше по сравнению с последовательным сцеживанием обеих молочных желез.

Для поддержания лактации во время отлучения от груди на 24–48 ч при желтухе от состава грудного молока, а также для стимуляции лактации при желтухе от недостаточного ГВ необходимо сцеживать грудь

Альтернативные бутылки, приспособления для кормления младенцев, которые желательно применять при отлучении от груди на 24–48 ч с целью профилактики отказа от груди, созданные на основе рекомендаций ВОЗ, также производятся компанией Medela (поильник Specialneeds, поильник Softcup, насадка на шприц Fingerfeeder) [41].

ВЫВОД

Таким образом, в современной педиатрии гипербилирубинемии за счет непрямого билирубина не являются причиной отлучения от груди. В качестве крайней меры, при цифрах билирубина только более 340–420 мкмоль/л, после 5-го дня жизни у доношенного здорового ребенка

**Грудное вскармливание — это молочный депозит
в здоровье Вашего малыша**

medela



Горячая линия Medela
8-800-200-6808
Звонок по России БЕСПЛАТНЫЙ

Клинический двойной молокоотсос Symphony®: технологии запуска лактации и двухфазного сцеживания 2-Phase Expression®, благодаря электронной карте Symphony PLUS для матерей недоношенных и доношенных детей

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ № ФСЗ 2010/06525 от 26.08.16.
Информация только для сотрудников системы здравоохранения

www.medela.ru

возможно отлучение на 24–48 ч с целью предотвращения угрозы развития ядерной желтухи [26]. Лучшей профилактикой возникновения желтухи от исключительно грудного вскармливания является соблюдение рекомендаций ВОЗ – налаживание лактации у матери сразу после рождения:

■ раннее прикладывание к груди – в первый час жизни ребенка,

■ как можно более частое прикладывание к груди,
 ■ ночные кормления,
 ■ воздержание от допаивания (другими жидкостями), которое может снизить частоту прикладывания к груди,
 ■ воздержание от кормления детей смесью в первые 2 дня жизни при совместном пребывании, при отсутствии медицинских показаний и отсутствии патологической утраты массы тела.



ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization. Global Strategy on Infant and Young Child Feeding. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003.
- Seagraves K, Brulte A, McNeely K, Pritham U. Supporting Breastfeeding to Reduce Newborn Readmissions for Hyperbilirubinemia. *Nurs Womens Health*, 2013, 17(6): 498–507.
- Yang WC, Zhao LL, Li YC, Chen CH, Chang YJ, Fu YC, et al. Bodyweight loss in predicting neonatal hyperbilirubinemia 72 hours after birth in term newborn infants. *BMC Pediatr*, 2013, 13: 145.
- Абольшан Л.В., Новикова С.В. Современные аспекты грудного вскармливания *Педиатрия*, 2011, 90(1)6: 80–83.
- Chou RH, Palmer RH, Ezhuthachan S, et al. Management of hyperbilirubinemia in newborns: measuring performance by using a benchmarking model. *Pediatrics*, 2003, 112: 1264–73.
- American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*, 2004, 114: 297–316.
- Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Дегтярева А.В., Карпова А.Л., Мебелова И.И., Пруткин М.Е., Сенькевич О.А., Харламова Н.В. Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных с непрямой гипербилирубинемией (клинические рекомендации). *Неонатология: новости, мнения, обучение*, 2017, 2: 113–126.
- Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М., 2010.
- Избранные клинические рекомендации по неонатологии. Под ред. Е.Н. Байбариной, Д.Н. Дегтярева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
- Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБН). Клинические рекомендации. М., 2017.
- Arias IM, Gartner LM, Seifter S. Neonatal unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast-feeding and a factor in milk that inhibits glucuronide formation in vitro. *J. Clin. Invest.*, 1963, 42: 913.
- Newman AJ, Gross S. Hyperbilirubinemia in breast-fed infants. *Pediatrics*, 1963, 32: 995–1001.
- Arias IM, Gartner LM, Seifter S, 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. *J. Clin. Invest.*, 1964, 43: 2037–2047.
- Bevan BR, Holton JB. Inhibition of bilirubin conjugation in rat liver slices by free fatty acids, with relevance to the problem of breast milk jaundice. *Clin. Chim. Acta.*, 1972, 41: 101–107.
- Gourley GR, Arend RA. β -Glucuronidase and hyperbilirubinemia in breast-fed and formula-fed babies. *Lancet*, 1986, 1: 644–646.
- Ip S, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glickman S, Maisels MJ, Lau J. An Evidence-Based Review of Important Issues Concerning Neonatal Hyperbilirubinemia. *Pediatrics*, 2004, 114: e130–e153.
- Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant > or =35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics*, 2009, 124: 1193–1198.
- Горайнова А.Н., Анцупова М.А., Захарова И.Н. Желтухи здорового новорожденного. Причины. Течение. Прогноз. *Медицинский совет*, 2017, 19.
- Bosma PJ, Seppen J, Goldhoorn B, Bakker C, Oude Elferink RP, Chowdhury JR, Chowdhury NR, Jansen PL. Bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 is the only relevant bilirubin glucuronidating isoform in man. *J. Biol. Chem.*, 1994, 269: 17960–17964.
- Arias IM, Gartner LM, Seifter S, 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. *J Clin Invest*, 1964, 43: 2037–47.
- Kumral A, Ozkan H, Duman N, Yesilirmak DC, Islekeli H, Ozalp Y. Breast milk jaundice correlates with high levels of epidermal growth factor. *Pediatr Res*, 2009, 66: 218–21.
- Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, Sawa H, Shimada M. Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast milk and mutations of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene. *Pediatrics*, 2000 Nov, 106(5): E59.
- Maruo Y, Morioka Y, Fujito H, Nakahara S, Yanagi T, Matsui K, Mori A, Sato H, Tukey RH, Takeuchi Y. Bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase variation is a genetic basis of breast milk jaundice. *J Pediatr*, 2014, 165(1): 36–41.
- Ефимов М.С., Дегтярева А.В. Желтухи новорожденных. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Н.Н. Володиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016: 490–502.
- Memon N, Weinberger BI, Hegyi T, Aleksunes LM. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatr. Res.*, 2016, 79: 378–386.
- Gartner LM. *Journal of Perinatology*, 2001, 21: 25–29.
- Bloomer JR, Barrett PV, Rodkey FL, et al. Studies on the mechanism of fasting hyperbilirubinemia. *Gastroenterology*, 1971, 61: 479–487.
- White GL Jr, Nelson JA, Pedersen DM, et al. Fasting and gender (and altitude?) influence reference intervals for serum bilirubin in healthy adults. *Clin Chem*, 1981, 27: 1140–1142.
- Дегтярева А.В., Дегтярев Д.Н. Современные принципы диагностики и лечения негемолитической гипербилирубинемии у доношенных и «поздних» недоношенных детей в раннем неонатальном периоде. *Неонатология: новости, мнения, обучение*, 2014, 3: 67–76.
- Dewey KG, Nommsen-Rivers LA, Heinig MJ et al. Risk factors for suboptimal infant breastfeeding behavior, delayed onset of lactation, and excess neonatal weight loss. *Pediatrics*, 2003, 112: 607–619.
- Seagraves K, Brulte A, McNeely K, Pritham U. Supporting breastfeeding to reduce newborn readmissions for hyperbilirubinemia. *Nurs Womens Health*, 2013 Dec, 17(6): 498–507.
- De Carvalho M, Klaus MH, Merkatz RB. Frequency of breast-feeding and serum bilirubin concentration. *Am J Dis Child*, 1982, 136: 737–8.
- Yamauchi Y, Ymanouchi H. The relationship between rooming – in / not rooming – in and breast – feeding variables. *Acta Pediatr Scand*, 1990, 79: 1017–22.
- Kuhr M, Paneth N. Feeding practices and early neonatal jaundice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1982, 1: 485–8.
- Maisels MJ, Newman TB. Kernicterus in otherwise healthy, breastfed term newborns. *Pediatrics*, 1995, 96: 730–3.
- Weisman LE, Merenstein GB, Digirol M, et al. The effect of early meconium evacuation on early – onset hyperbilirubinemia. *Am J Dis Child*, 1983, 137: 666–8.
- Brodersen R, Herman LS. Intestinal absorption of unconjugated bilirubin: a possible contributing factor in neonatal jaundice. *Lancet*, 1963, i: 1242.
- American Academy of Pediatrics: Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*, 2012, 129: e827–841.
- ABM clinical protocol #3: Hospital guidelines for the use of supplementary feedings in the healthy term breastfed neonate, revised 2009. *Breastfeed Med*, 2009, 4: 175–182.
- ABM clinical protocol #22: guidelines for management of jaundice in the breastfeeding infant equal to or greater than 35 weeks' gestation. Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. *Breastfeed Med*, 2010 Apr, 5(2): 87–93.
- Protocol #10: Breastfeeding the Near Term Infant (35 to 37 Week Gestation). Academy of Breastfeeding Medicine. 2005. *Breastfeeding Medicine*, 2011, 6(3).
- <http://www.medela-russia.ru>.

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:

РМБС-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 № MC/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



ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ:

МНЕНИЕ ПЕДИАТРОВ И ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГОВ

В рамках XVI Российского конгресса с международным участием «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» был проведен симпозиум «Рецидивирующий респираторный синдром – банальная простуда или реальная угроза? Решенные и нерешенные вопросы». Руководившие работой симпозиума заведующий кафедрой оториноларингологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, член-корр. РАН, профессор М.Р. Богомилский и заведующая кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО РМАНПО профессор И.Н. Захарова подчеркнули, что значительный интерес к симпозиуму педиатров и отоларингологов закономерен, ведь повседневная практика именно этих специалистов тесно связана с лечением респираторных заболеваний у детей. После завершения симпозиума мы обратились к экспертам, принимавшим в нем участие, и более подробно расспросили о выборе оптимальных терапевтических мероприятий при респираторных заболеваниях у детей.

EFFECTIVE TREATMENT OF ACUTE VIRAL DISEASES: CURRENT OPINION IN PEDIATRICS AND OTORHINOLARYNGOLOGY

Symposium "Recurrent respiratory syndrome: a common cold or real threat?" was held as part of the XVI Russian Congress with international participation "Innovative technologies in pediatrics and pediatric surgery. Resolved and unresolved issues". The head of the Otorhinolaryngology Department of Pirogov Russian National Research Medical University, Corresponding Member, Professor M.R. Bogomilsky and the head of Paediatrics Department of Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education GBOU DPO Professor I.N. Zakharova, who ran the symposium, stressed that considerable interest of pediatricians and otolaryngologists in the symposium was understandable, because the routine practice of these particular specialists was closely related to the treatment of respiratory diseases in children. After the symposium was over, we turned to the experts, who took part in it, and questioned them closely about the optimal therapeutic choice for respiratory diseases in children.



Михаил Рафаилович Богомилский – заведующий кафедрой оториноларингологии ПФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор.



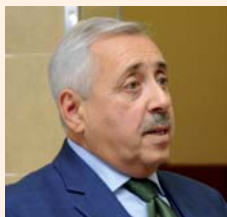
Ирина Николаевна Захарова – заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, заслуженный врач РФ, главный педиатр Центрального ФО России, д.м.н., профессор.



Татьяна Ильинична Гаращенко – ФГБУ «НКЦ оториноларингологии ФМБА России, кафедра оториноларингологии ФУВ ГБОУ ВПОЛ РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, д.м.н., профессор.



Елена Юрьевна Радциг – зав. учебной частью кафедры оториноларингологии ПФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессор.



Борис Моисеевич Блохин – заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии ПФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор.

Статистические данные указывают на высокую распространенность респираторных инфекций у детей. О причинах частых ОРВИ и выборе тактики лечения мы спросили главного педиатра ЦФО России, профессора И.Н. Захарову.

– **Уважаемая Ирина Николаевна, как Вы уже говорили на симпозиуме, дети раннего возраста часто болеют из-за незрелости адаптивного иммунитета. Возможно ли компенсировать эту временную иммунологическую незрелость, снизить риск заболевания?**

– Да, конечно, существует целый ряд факторов, способных нивелировать временную иммунологическую недостаточность. Прежде всего это естественное вскармливание – грудное молоко матери. Последние исследования позволяют утверждать, что грудное молоко – это живая ткань, содержащая целый ряд важнейших элементов, в том числе иммунные клетки, которые помогают преодолеть морфофункциональную незрелость иммунной системы. Пока ребенок находится на грудном вскармливании, он может вообще не болеть либо болеть достаточно легко. Затем ребенок подрастает, и для сохранения его здоровья важно прежде всего полноценное питание, поэтому каждый педиатр при осмотре ребенка должен определить, нет ли нутритивного дефицита. Также важно определить баланс витаминов и микроэлементов, влияющих на иммунную систему.

Безусловно, важным фактором, определяющим повышенную заболеваемость, является стресс. Например, если в детском саду у ребенка сложные отношения с воспитательницей, для него каждый день – стресс, и это оказывает губительное воздействие на иммунную систему. То же можно сказать и о повышенных нагрузках, когда родители неправильно организуют режим учебы и отдыха ребенка, когда он много занимается и мало спит, что сегодня встречается очень часто. Повысить устойчивость организма к стрессу из-за неизбежных перегрузок и нейтрализовать нежелательные последствия стрессовых ситуаций поможет препарат Гомеострес®. Препарат улучшает состояние психоэмоциональной сферы и нормализует сон.

Для общего укрепления иммунной системы важны соблюдение режима сна и бодрствования и первичных правил гигиены, а также проведение своевременной иммунизации в плановом порядке и по эпидемическим показаниям для стимулирования собственного иммунитета.

– Ирина Николаевна, как показывает практика, чаще всего педиатры сталкиваются именно с проблемой лечения вирусных заболеваний. Насколько точно современные условия диагностики позволяют определять вирусы, наиболее часто поражающие организм детей? Помогает ли их точная верификация в выборе терапии?

– Да, сегодня мы знаем, что приблизительно в 70% случаев мы имеем дело с собственно респираторной инфекцией и лишь в 5% случаев – с другими вирусами. Также можем предполагать, что в 25% случаев возможна различная бактериальная флора. В последнее время мы уделяем все больше внимания, казалось бы, безобидным риновирусам, однако типирование вирусов позволило установить, что именно тип С часто дает респираторные осложнения в виде пневмонии. Также недавно были открыты бокавирусы, метапневмовирусы и другие, выявлена их высокая контагиозность.

Надо отметить, что сегодня провести анализ крови ребенку не составляет труда, и многие родители согласны на это для решения вопроса о выборе терапии. Конечно, когда мы сталкиваемся с бактериальными осложнениями ОРВИ (синуситами, отитами и тонзиллофарингитами), то выбираем препараты самого высокого уровня доказательности – пероральные антибиотики и ингаляционные кортикостероиды, но данная комбинация рекомендована только для детей старше 12 лет. Однако мы должны помнить о том, что в условиях роста резистентности время антибиотиков заканчивается, как и о том, что многие антибиотики обладают иммуносупрессией.

Также следует напомнить о нерациональном применении антигистаминных препаратов, которые мы много лет использовали в комплексном лечении ОРВИ. В настоящее время признано, что эта группа препаратов сушит слизистую и приносит только вред. Поэтому терапия должна основываться на принципах безопасности и эффективности, и сегодня выбор часто падает на препараты натурального, растительного происхождения, кроме того, для приема детьми важна удобная форма выпуска. Хочу обратить особое внимание на необходимость контроля применения местных антисептиков, которые сегодня бездоказательно часто применяют в педиатрической практике для обработки слизистых глаз, носа, рта и ингалирования в дыхательные пути. Часть таких препаратов довольно токсичная, обладает раздражающим эффектом и может оказывать серьезное аллергизирующее воздействие. А мы знаем, что микробиота дыхательных путей разнообразна, и снижение ее разнообразия из-за такой ингаляции может привести даже к пневмонии.

– Ирина Николаевна, а насколько оправданным является выбор гомеопатических препаратов при лечении детей?

– Сегодня педиатры имеют возможность широко использовать гомеопатические препараты с клинически доказанной эффективностью и безопасностью, приме-

ром такого препарата служит зарегистрированный в России, а также еще в 30 странах мира Оциллококцинум – препарат с более чем 70-летним международным опытом применения. Важно, что при раннем назначении Оциллококцинума в острый период заболевания буквально на второй день приема почти в 3 раза уменьшается общая интоксикация, в 3 раза снижаются симптомы боли в горле и в 1,5 раза уменьшаются клинические проявления ринита. Есть масса зарубежных и российских исследований, доказывающих еще более динамичное снижение выраженности симптомов. Кроме этого, есть положительные результаты применения препарата в качестве профилактики: в период высокой заболеваемости детям назначали по 1 дозе 1 раз в неделю, в итоге 9 из 10 детей не заболели. Проводились исследования, которые включали и детей до 3 месяцев, и очень пожилых людей.

Когда мы выбираем препарат для лечения вирусной инфекции, основные требования – клиническая эффективность, безопасность, отсутствие токсичности, отдаленных последствий, влияния на фертильность. И, конечно, мы должны помнить, что именно своевременное, то есть раннее, назначение противовирусной терапии обуславливает ее эффективность. Конечно, если человек разболелся, у него симптомы с гнойным отделяемым, то противовирусный препарат уже бесполезен. Однако препараты, оказывающие неспецифическое противовирусное действие, предназначены именно для снижения риска таких бактериальных осложнений.

– Ирина Николаевна, очень часто при жалобах родителей на плохое самочувствие ребенка первого года жизни педиатры указывают, что оно возможно при прорезывании зубов. Насколько оправданны данные заключения?

– Да, нередко в нашей клинической практике приходится дифференцировать детей, которые действительно больны, и тех, у которых режутся зубы. Но я хочу отметить, что зубы прорезываются в течение 3–8 дней, и этот период обязательно должен закончиться появлением зуба. Ни в коем случае процесс прорезывания не может длиться 3 месяца. Безусловно, целый ряд клинических симптомов может совпадать с симптомами вирусной инфекции, но при прорезывании зубов клиника не ярко выражена, никогда не бывает температуры 40–41 °С, и симптомы достаточно умеренные, как правило, связанные с раздражением волокон тройничного нерва. А главное, есть специфический симптом – отек и воспаление десен. При установлении симптоматики прорезывания зубов необходимо назначить средство, снижающее выраженность этих симптомов. Как правило, для этого используют средство, отвечающее стандартам безопасности, например, препарат на основе лекарственных растений (ромашки, плюща и ревеня) Дантинорм Беби, который многие хорошо знают. Исследование-опрос во Франции показало, что 93% мам довольны им, в 82% случаев педиатры также были удовлетворены эффектом, так как использование препарата купирует практически все патологические симптомы.

Чтобы получить более полное представление об этиологии острых респираторно-вирусных заболеваний у детей, мы обратились к профессору кафедры оториноларингологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова д.м.н. Т.И. Гаращенко.

– Уважаемая Татьяна Ильинична, как Вы оцениваете распространенность ОРЗ в детской популяции?

– Проблема ОРЗ чрезвычайно актуальна в педиатрии. Дети болеют респираторными заболеваниями в 3 раза чаще взрослых, а школьники – в 6 раз чаще, поэтому специалистам необходимо подбирать эффективные лекарственные препараты, которые действительно обеспечивают защиту населения от гриппа и респираторной вирусной инфекции. В среднем заболеваемость составляет 20 тысяч на 100 тысяч населения, но в годы пандемий заболеваемость превышает в десятки тысяч порог заболеваемости, причем отмечается рост именно среди детского населения, в основном болеют дети младшего, дошкольного и младшего школьного возраста.

– Всегда ли есть возможность точно определить этиологию респираторного заболевания, например, выявить грипп?

– Надо сказать, что грипп очень часто маскируется под респираторное заболевание. Например, исследование 2012 года показало, что в 55% случаев преобладали действительно вирусные инфекции, но грипп занимал не менее 20%. Однако самое сложное – микст-инфекция, которая в данном наблюдении составляла до 5% случаев. При этом стоит отметить, что местом расположения вирусов у одного пациента могут быть нос и пазухи, а у другого – глотка.

Инфекции затрагивают все верхние и нижние дыхательные пути. Наиболее часто поражаются полость носа, носоглотки и носовых пазух. Практически всегда вовлекается лимфоидная ткань – в 70% случаев. И как следствие вирусной инфекции через 3–5 месяцев мы регистрируем аденоидиты. Респираторные вирусные инфекции протекают достаточно тяжело и могут иметь тяжелые осложнения. Поэтому главная задача специалистов – остановить развитие вирусной инфекции и не дать присоединиться бактериальной.

– Татьяна Ильинична, каковы принципы терапии вирусных заболеваний у детей?

– Согласно рекомендациям ВОЗ, лечение вирусных респираторных инфекций должно быть симптоматическим, динамическим и патогенетическим, однако необходимо уделять большее внимание противовирусной терапии для предупреждения развития тяжелых форм заболеваний.

– Сегодня темой постоянных дискуссий является эффективность гомеопатических препаратов. Как Вы оцениваете их действие при вирусных заболеваниях?

– 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 из них она включена в систему государственного здравоохранения. И я хочу напомнить, что кафедра, которую возглавляет профессор М.Р. Богомильский, еще в 2002 году выпустила первый большой сборник под редакцией выдающихся вирусологов «Фармакотерапия в оториноларингологии», где 50 страниц посвящено гомеопатическому методу лечения. Также необходимо помнить о выдающемся ученом Ф.И. Ершове, руководителе комитета по противовирусным препаратам и авторе фармруководства, который в 2002 году включил в арсенал противовирусных лекарственных средств большое число гомеопатических препаратов. Кроме этого, немецкое патентное ведомство выдало патент, объясняющий механизм действия комплексных гомеопатических препаратов.

– Татьяна Ильинична, чем обусловлено широкое применение гомеопатических препаратов в лечении детей, например, Оциллококцинума?

– Взросший интерес к гомеопатии является абсолютно оправданным, и это определено не только выбором и доверием родителей, которые считают гомеопатические средства безопасными и эффективными, но и тем, что еще в 1995 году в России был принят приказ № 335 МЗ РФ, позволяющий использовать гомеопатический метод лечения в практическом здравоохранении. Кроме этого, ВОЗ опубликовала регламентирующий документ, где утверждается, что гомеопатия официально признана и включена в стратегию развития на 9 лет с 2014 по 2023 год.

Если говорить о препарате Оциллококцинум, то необходимо отметить, что эффективность его противовирусного и широкого неспецифического действия связана с активным фагоцитозом, подтвержденным множеством плацебо-контролируемых исследований. Также доказано снижение острой активности гриппа на фоне приема Оциллококцинума. С 2004 года приказом Департамента здравоохранения г. Москвы многие гомеопатические препараты, в том числе и Оциллококцинум, официально отнесены к средствам профилактики гриппа.

– Каков принцип действия гомеопатических препаратов?

– Главный принцип гомеопатии – это принцип подобия: лечить подобное подобным с использованием сверхмалых доз препарата. Преимуществом комплексных гомеопатических препаратов является многокомпонентность, что позволяет в одном препарате соединять, например, муколитическое, противовоспалительное, деконгестирующее и другие действия. Применение гомеопатических средств стимулирует собственный иммунитет, перезапуск иммунных реакций и биологические механизмы выхода из заболевания. Это позволяет лечить и не мешать организму самому бороться с инфекцией. В отличие от антибиотиков и прочих препаратов, гомеопатические средства со временем не теряют своей эффективности, что доказали исследования, проведенные с разницей в 10 лет на группах пациентов с инфекционным и аллергическим риносинуситом. Например, особенно эффективно, без включения в терапию дополнительных лекарственных средств, купировал все сим-

птомы риносинусита препарат Коризалия®, справляясь благодаря многокомпонентному составу также с конъюнктивитом, зудом и чиханием. Результаты исследования, сопоставленные не только с группой плацебо, но и с группой стандартного лечения, доказали, что гомеопатическая терапия сопоставима по эффективности со стандартным фармацевтическим лечением. При этом риск развития побочных эффектов при применении гомеопатических лекарственных средств минимален.

Гомеопатия – это наука, которая становится более и более актуальной из-за частой необоснованности применения антибиотиков (например, при тонзиллитах и синуситах), а также из-за растущей резистентности. Чтобы не утратить антибиотикотерапию вообще, необходимо обратить внимание на комплементарную медицину.

Подробную информацию о лечении осложнений ОРВИ в детском возрасте и препаратах выбора мы получили у профессора кафедры оториноларингологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова д.м.н. Е.Ю. Радциг.

– Уважаемая Елена Юрьевна, насколько оправданно сегодня антибактериальное лечение ЛОР-патологий у детей при ОРЗ?

– Определяя тактику лечения и выбор препаратов, мы должны выяснить, с какой этиологией мы имеем дело – вирусной, бактериальной, смешанной или другой. Это касается практически любой из нозологий, которые являются одновременно и ЛОР-патологией, и симптомами или осложнениями ОРВИ. К сожалению, у нас пока нет экспресс-методики для оперативного и безошибочного определения этиологии заболевания, есть ПЦР-метод, но это не экспресс-диагностика. Поэтому мы должны учитывать специфику определенных осложнений ОРВИ: например, острый средний отит (ОСО) у ребенка до 2-х лет – это абсолютное показание к антибиотикотерапии. Однако при наблюдении детей с данной патологией мы установили, что исключительно бактериальная инфекция составляла всего около 13% случаев, вирусная – 25%, а смешанная была в 42,5% случаев, кроме этого, наблюдались формы вирусно-грибковой и вирусно-бактериально-грибковой этиологии, которые не только не лечатся антибиотиками, но, и наоборот, провоцируются их назначением.

– Влияет ли определение вида вируса на выбор противовирусного препарата?

– Мы знаем, что в зависимости от локализации могут высеваться самые разные вирусы, например, при синуситах чаще всего преобладают риновирусы, а при отитах – РС-вирус. Но у нас нет специфических противовирусных препаратов конкретно против адено- или ретровирусов, поэтому для лечения назначаются стандартные препараты с противовирусной активностью. Конечно, необходимо учитывать возрастные ограничения, однако есть современные противовирусные средства, разрешенные к применению с рождения. Именно такой препарат мы применяли в исследовании по лечению детей с отитом и синуситом – Оциллококцинум. Результаты исследования показали, что к 5-му дню приема наступало значительное улучшение самочувствия, как и у пациентов контрольной

Быть здоровым – легко!



Рег.уд. П. N015706/01

Кашель?

Натуральный сироп комплексного действия для лечения сухого и влажного кашля

Кашель – разный, сироп – один!

Стодаль®



Рег.уд. П. N015705/01

Если насморк, нос заложен – Коризалия®

Комплексный препарат для купирования симптомов ринита любой этиологии



Рег.уд. П. N009837

Потеря голоса? Охриплость?

Гомеовокс® – с заботой о Вашем голосе!

- Улучшение качества голоса с первых дней лечения*
- Восстановление голоса при различных причинах охриплости*



*Направление действия препарата

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

реклама

группы, получавших системный антибиотик. Нельзя не отметить, что в обеих группах были случаи ухудшения, требовавшие дополнительных мероприятий, но статистически достоверной разницы между группами не наблюдалось. Поэтому нет никакой причины сомневаться в эффективности препарата Оциллококцинум, причем как при лечении, так и при профилактике респираторных заболеваний. Крайне важно, что Оциллококцинум можно назначать детям до 1 года, ведь очень мало препаратов, разрешенных к применению в этой возрастной группе.

– Елена Юрьевна, часто дети жалуются на боль в горле. Каковы основные причины жалоб, что можно порекомендовать в качестве стартовой терапии?

– Да, с жалобами на боль в горле педиатры и отоларингологи часто сталкиваются в своей практике. Одна из распространенных патологий – тонзиллофарингит. Но в каждом случае мы должны оценивать, насколько оправданно применение антибактериальной терапии при данной патологии. Нельзя забывать, что антибиотики нарушают собственную микрофлору, тем самым снижая иммунную защиту слизистой. Я бы хотела рассказать о новом проекте рекомендаций по тонзиллофарингитам, который находится на рассмотрении в МЗ РФ, где Оциллококцинум как лекарственный препарат рекомендован в составе комплексного лечения тонзиллофарингита, поскольку клиническая эффективность и безопасность препарата подтверждены, а последние исследования доказали вирусную этиологию заболевания. При этом важно помнить, что детям обязательно нужно проводить эндоскопическое исследование гортани, чтобы не пропустить другой серьезной патологии, например такой, как папилломатоз гортани. В Москве это можно сделать довольно быстро. Также при лечении тонзиллофарингита не надо забывать о домашнем (желательно постельном) режиме, обильном теплом питье, щадящей диете, исключающей острую пищу.

Но боль в горле или осиплость голоса не всегда являются проявлением респираторного заболевания, часто это связано с эмоциональной лабильностью детей, и здесь уместно применение другого препарата – Гомеострес®. Еще раз повторю, что изменение голоса у ребенка, вплоть до афонии, охриплость – не повод ставить диагноз хронического ларингита и назначать антибиотики, это может быть этапом становления, мутации голоса. В таком случае мы назначаем голосовой режим (не покой, иначе ребенок может привыкнуть мало разговаривать) и препарат Гомеовокс. Однако чтобы не дискредитировать препарат и дать ему возможность работать, необходимо принимать его согласно инструкции.

Разумеется, профилактический прием гомеопатических препаратов не может служить поводом для пропуска прививок от гриппа – неспецифическую профилактику лучше сочетать со специфической.

Одним из самых распространенных клинических проявлений респираторных заболеваний является кашель. Об особенностях лечения кашля у детей мы попросили рассказать заведующего кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова профессора Б.М. Блохина.

– Уважаемый Борис Моисеевич, каковы основные причины и характеристики кашля у детей?

– Во-первых, кашель может быть симптомом как заболеваний органов дыхания – от респираторной инфекции до коклюша, так и заболеваний сердечно-сосудистой системы, ЖКТ и других. Кашель, согласно его классификации, подразделяют на острый, подострый и хронический, наличие или отсутствие бронхиального секрета характеризует кашель как продуктивный или непродуктивный. Также необходимо учитывать и другую характеристику кашля: он может быть совершенно различным – ночным, при физической нагрузке, затяжным, привычным психогенным, со снижением кашлевого рефлекса, влажным, лающим, малопродуктивным – всего около 15 различных видов кашля. В зависимости от анатомических структур и звучание кашля будет разным.

– Как Вы считаете, какие критерии при кашле необходимо оценивать для постановки правильного диагноза?

– Частоту, интенсивность, тембр, периодичность кашля и продуктивность. Кроме этого, диагностический поиск дополнительно учитывает частоту и тип одышки (экспираторная или инспираторная), наличие симптомов интоксикации, патологии носоглотки, стекания слизи по задней стенке, принимаются во внимание тип дыхания и преобладающие типы хрипов – сухие или влажные. Врач должен первично составить для себя подробный план осмотра ребенка, при сохранении у него кашля более 3 недель включается обязательное физикальное обследование, проводится верификация врожденной патологии – ларингомалиции, паралича голосовых связок, папилломы, гемангиомы и других. Стоит отметить, что острый ларингит (кашель, першение, сухость, дискомфорт) составляет до 60% от всех причин кашля. Также частый симптом – синдром постназального затекания, которым страдают практически все пациенты младше 6 лет, провоцирует кашель, который в данном случае сухой, но в связи с откашливанием назальной слизи иногда выглядит как продуктивный и возникает именно в утренние часы. К случаям экстренной медицины необходимо отнести острый стенозирующий трахеит, начинающийся с крупа, ларингитного кашля на фоне ларингоспазма. На втором месте – эпиглоттит. При бактериальном трахеите также отмечаются кашель и респираторный дистресс-синдром, как и при аспирации инородных тел, поэтому если есть острое состояние и нет температуры, стоит задуматься о вероятности аспирации. Любое инородное тело может стать причиной летального исхода.

Кроме этого, причинами кашля могут быть паразитарные заболевания (глистная инвазия), стресс, тревога, астения, вызывающие психогенный кашель. Таких больных мы видим с каждым годом все больше, у них отмечается сухой металлический кашель, регулярный, частый, но понять, что это кашель психогенный, очень сложно.

– Борис Моисеевич, каковы оптимальные средства терапии кашля?

– Надо отметить, что выбор терапии зависит от характера кашля, основных причин его возникновения и

действия препарата. При терапии кашля на фоне ОРВИ основная задача – не подавить или заглушить кашель, а сделать его максимально продуктивным с целью эффективного очищения дыхательных путей от воспалительного экссудата, избежать застойных явлений или присоединения вторичной инфекции, поэтому препараты комплексного действия – оптимальный выбор при лечении кашля, особенно в детском возрасте. Сегодня мы в своем арсенале имеем сироп Стодаль®, который благодаря своему натуральному составу имеет комплексное воздействие – противовоспалительное и муколитическое, действует как на влажный, так и на сухой кашель, не угнетая дыхания. При проведении исследования было установлено, что уже к 5 дню терапии в 75% случаев у пациентов сухой кашель переходил во влажный, снижались тяжесть и интенсивность дневного и ночного кашля. Эффективность очищения дыхательных путей от мокроты также была достаточно высокой по сравнению с контрольной группой, принимавшей муколитики. В Италии в 2013 г. было проведено двойное слепое рандомизированное исследование, в котором принимали участие 80 пациентов (взрослые), по определению эффективности сиропа Стодаль® в лечении острого кашля при респираторных инфекционных болезнях дыхательных путей и остром бронхите. Применение сиропа улучшало самочувствие пациентов уже на второй день лечения при сравнении с плацебо. Динамика улучшения и изменения вязкости мокроты на 4-й день была очевидна. Также было

проведено другое проспективное исследование в Италии в 2015 г. с участием 85 детей, в котором было показано, что сухой и продуктивный кашель, сопровождающийся насморком, достаточно эффективно можно лечить сиропом Стодаль®. Уже через 4 дня лечения был очевиден эффект, при этом не было зафиксировано никаких нежелательных явлений. Сироп Стодаль® имеет высокий профиль безопасности, применяется без ограничений по возрасту, не вызывает сонливости и привыкания, зарегистрирован в 27 странах мира.

Подводя итог симпозиума, эксперты обозначили ключевые задачи лечения ОРВИ заболеваний. Первая – организация профилактики, которая невозможна без регулярной диспансеризации, вторая – ранняя диагностика. Для ее проведения сейчас появились новые возможности, в том числе доступное техническое оснащение. И применять медоборудование могут не только узкие специалисты, например ЛОР-врачи, но и педиатры, что очень важно, т. к. в первую очередь больной ребенок попадает именно к педиатру. Профессиональные навыки врачей дают возможность точно выявлять клинические симптомы заболевания, вызванные вирусными или бактериальными агентами, и назначать адекватное своевременное лечение. Эксперты подчеркнули, что с заболеваниями вирусной этиологии можно справиться только при ранней диагностике.



Подготовила Юлия ЧЕРЕДНИЧЕНКО

www.remedium-journal.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА



- 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

Э.Э. ЛОКШИНА, к.м.н., Т.И. РЫЧКОВА, к.м.н., О.В. ЗАЙЦЕВА, д.м.н., профессор
Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ЭФИРНЫМИ МАСЛАМИ

ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ

В статье представлены результаты собственного исследования, целью которого являлась оценка безопасности, переносимости и лечебной эффективности пластыря-ингалятора «Дыши» при лечении острых респираторных заболеваний у детей. Наше исследование показало, что назначение пластыря-ингалятора «Дыши» с первых часов заболевания ОРЗ способствует более быстрому купированию катаральных симптомов, прежде всего назальных симптомов, достоверно снижает потребность в назначении сосудосуживающих препаратов, тем самым уменьшая лекарственную нагрузку на пациента. Хорошая переносимость и высокая эффективность пластыря-ингалятора «Дыши» позволяют рекомендовать его в качестве средства симптоматической терапии ОРЗ у детей старше 2 лет.

Ключевые слова: дети, острое респираторное заболевание, эфирное масло, пластырь-ингалятор «Дыши».

E.E. LOKSHINA, PhD in medicine, T.I. RYCHKOVA, PhD in medicine, O.V. ZAITSEVA, MD, Prof.

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia

THE POTENTIAL ROLE OF INHALATION THERAPY WITH ESSENTIAL OILS FOR THE TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY DISEASES IN CHILDREN

The article presents the results of an in-house study aimed at assessing the safety, tolerability and therapeutic efficacy of Dishi plaster inhaler for the treatment of acute respiratory diseases in children. Our study showed that the administration of Dishi plaster inhaler since the first hours of ARD helps provide faster relief of catarrh symptoms, primarily nasal symptoms, reliably reduces the need for prescribing vasoconstrictors, thus reducing the drug load on the patient. The good tolerability and high efficacy of Dishi plaster inhaler enable us to recommend it as a remedy for symptomatic therapy of ARD in children over 2 years old.

Keywords: children, acute respiratory disease, essential oil, Dishi plaster inhaler.

Актуальность проблемы острых респираторных заболеваний (ОРЗ) не вызывает сомнений. В России ежегодно миллионы детей и взрослых болеют ОРЗ. Так, по данным Роспотребнадзора, в 2016 г. были зарегистрированы 31 706 594 случая заболеваний острыми инфекциями верхних дыхательных путей, в том числе 22 992 895 у детей до 17 лет, преимущественно у детей до 14 лет (21 340 333), что сравнимо с показателями прошлых лет (в 2015 г. – более 30 млн случаев, в т. ч. более 21,9 млн у детей до 17 лет, в 2014 г. – более 28 млн, из них 20,7 млн детей) [1]. Таким образом, дети болеют ОРЗ намного чаще, чем взрослые, поэтому требуются новые терапевтические подходы для решения этой серьезной медико-социальной проблемы.

Одним из таких обоснованных направлений может стать современная ароматерапия, которая применяется в комплексном лечении и профилактике ОРЗ у детей. Ароматерапия (ингаляция эфирными маслами) в настоящее время переживает новый подъем интереса со стороны врачей и родителей, что связано с появлением большого количества новых средств, имеющих природное происхождение, при изготовлении которых используются современные технологии. Эфирные масла, являясь естественным концентратом фитонцидов эфиромасличных

растений, обладают биологической активностью, летучестью, способностью проникать через органы дыхания в организм человека и оказывать на него терапевтическое действие. Разные эфирные масла обладают целым комплексом лечебных свойств: противовирусным, антибактериальным, противовоспалительным, болеутоляющим, тонизирующим, успокаивающим, общестимулирующим, спазмолитическим, иммуномодулирующим и мн. др.

Ароматерапия (ингаляция эфирными маслами) в настоящее время переживает новый подъем интереса со стороны врачей и родителей, что связано с появлением большого количества новых средств, имеющих природное происхождение, при изготовлении которых используются современные технологии

Ароматерапия помогает улучшить качественный состав микрофлоры верхних дыхательных путей и их проходимость, повышает местный иммунитет [2–4]. Эффективность эфирных масел как методов лечения и профилактики ОРЗ показана в большом количестве клинических испытаний [5–9].

Уже в древние времена человек изучал различные свойства растений (корней, трав, листьев и плодов), отбирая съедобные и лекарственные. Свидетельства об их применении найдены в записях шумеров, живших свыше шести тысяч лет назад на территории современного Ирана. Египтяне изготавливали из эфирных масел духи и лекарственные препараты, в Древнем Египте ароматерапия была образом жизни. Эти знания и умения были сохранены греческими, римскими и арабскими медиками, их труды не потеряли своего значения на протяжении многих веков. Первый дошедший до нас трактат был составлен известным врачом Гиппократом. Именно он описал множество растений, сам использовал во врачебной практике лекарства растительного происхождения, такие как опиум, белладонна, мандрагора и белена, и многие из растений, использующихся в ароматерапии сегодня: анис, кориандр, тмин и чеснок; смолы, включая ладан, мирру и стиракс; тмин, сладкий укроп, тимьян и, конечно же, розу, которая занимала важное место почти в каждой системе древней медицины.

Ингаляции натуральными эфирными маслами имеют ряд преимуществ перед другими средствами, к ним относится безопасность и удобство использования, возможность использования у детей разных возрастных групп, физиологичное введение путем вдыхания с воздухом, непосредственное действие на слизистую оболочку респираторного тракта

Еще в XVIII столетии эфирные масла весьма активно применяли в ежедневной медицинской практике. Однако к концу XIX в. многие из растительных экстрактов стало возможно получать искусственным способом, это было намного дешевле и проще, чем выделять ароматические вещества из растений, и тогда применение натуральных эфирных масел значительно сократилось. Современная история ароматерапии начинается с работы французского химика Рене-Мориса Гаттефосса, который в 20-е годы открыл целебные свойства лавандового масла. Успех вдохновил его на исследование антисептических характеристик эфирных масел, и в 1937 г. он опубликовал первую современную книгу по ароматерапии. Эфирные масла, которые в настоящее время используются в медицине (мята, лаванда, шалфей, анис и др.), являются сложными смесями биологически активных органических соединений. Общность состава указанных эфирных масел определяет схожесть их биологического воздействия на организм. Они в разной степени обладают антибактериальными, успокаивающими, общестимулирующими, спазмолитическими, иммуномодулирующими свойствами. Наряду с этим, отдельные эфирные масла имеют свои особенности [4].

Одним из перспективных средств, используемых в комплексной терапии ОРЗ, может стать медицинское изделие пластырь-ингалятор медицинский «Дыши» (изготовитель ОАО «Верофарм» по заказу ЗАО «АКВИОН»). Пластырь

содержит композицию растительных масел: масло мятное без ментола, масло эвкалиптовое, пихтовое масло, левоментол, лавандовое масло, терпентиновое масло. Натуральные эфирные масла, включенные в состав пластыря, обладают противовирусными, антибактериальными, противовоспалительными, болеутоляющими и тонизирующими свойствами. Действие пластыря обусловлено действием эфирных масел, входящих в его состав (табл. 1).

Противопоказаниями к применению пластыря-ингалятора являются индивидуальная непереносимость компонентов, детский возраст до 2 лет.

Пластырь-ингалятор «Дыши» удобен в применении, достаточно наклеить его на одежду в районе грудной клетки ребенка или в изголовье кровати. После удаления защитного покрытия эфирные масла испаряются с поверхности пластыря.

Ингаляции натуральными эфирными маслами имеют ряд преимуществ перед другими средствами, к ним относится безопасность и удобство использования, возможность использования у детей разных возрастных групп, физиологичное введение путем вдыхания с воздухом, непосредственное действие на слизистую оболочку респираторного тракта, купирование воспаления, смягчающее действие эфирных масел на слизистые оболочки и возможность избежать раздражения слизистой оболочки и мацерации кожных покровов. К недостаткам можно отнести возможные аллергические реакции на эфирные масла.

Ряд исследований, проведенных в российских клиниках, продемонстрировал эффективность и безопасность применения пластыря-ингалятора «Дыши» у детей при лечении ОРЗ [10, 11].

Целью нашего исследования являлась оценка безопасности, переносимости и лечебной эффективности пластыря-ингалятора «Дыши» при лечении острых респираторных заболеваний у детей.

Таблица 1. Состав пластыря-ингалятора «Дыши»

Активное вещество	Действие
Масло мятное без ментола (Oleum Menthae)	Противовоспалительное, антибактериальное, тонизирующее, облегчает дыхание при насморке
Левоментол (Levomenthol)	Обезболивающее, местнораздражающее, отвлекающее, антисептическое, тонизирующее, облегчает дыхание при насморке
Масло эвкалиптовое (Oleum Eucalipti)	Противовоспалительное, антисептическое, противовирусное, иммуномодулирующее
Лавандовое масло (Oleum Lavandulae)	Антибактериальное, противовоспалительное, местнораздражающее
Пихтовое масло (Oleum Abiesis)	Антибактериальное, противовирусное, противовоспалительное, тонизирующее, облегчает дыхание при насморке
Терпентиновое масло (Oleum Terebinthinae)	Местнораздражающее, отвлекающее, обезболивающее, антисептическое

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование на базе педиатрического отделения Детской городской клинической больницы Св. Владимира (гл. врач – д.м.н., профессор Петрайкина Е.Е.) под руководством сотрудников кафедры педиатрии МГМСУ им. А.И. Евдокимова (зав. кафедрой – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Зайцева О.В.).

Критерии включения детей в исследование: возраст от 2 до 16 лет, диагностированные острые респираторные заболевания легкой и средней тяжести, наличие катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей (в том числе затруднение носового дыхания не менее 2 баллов). Критерии исключения из исследования: гиперчувствительность и аллергические реакции на компоненты препарата, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, туберкулез, хронические заболевания печени и почек, онкологические заболевания любой стадии, ВИЧ), несоблюдение пациентом назначений врача, отказ родителей от участия в программе, склонность к ларинго- и бронхоспазму, возраст до 2 лет.

Оценку степени тяжести ОРЗ проводили согласно Федеральным клиническим рекомендациям по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией [12]. В исследование были включены 40 детей с ОРЗ. Методом случайной выборки пациенты были распределены в 2 группы: группа наблюдения – 20 больных с острыми респираторными заболеваниями, применяющих в комплексной стандартной терапии пластырь-ингалятор «Дыши», контрольная группа – 20 больных с острыми респираторными заболеваниями, получающих стандартную терапию. Пластырь-ингалятор «Дыши» использовали в течение 7 дней 2–3 раза в сутки в зависимости от тяжести состояния (с утра, днем, перед ночным сном), наклеивая на одежду в районе верхней части грудной клетки.

На каждого ребенка заполнялся протокол наблюдения, который включал оценку клинического статуса в динамике, определение эффективности препарата лечащим врачом. У каждого ребенка проводилась оценка длительности регистрации основных клинических симптомов заболевания (лихорадка, насморк, кашель, нарушение сна). Состояние здоровья пациентов оценивалось в балльной системе от 9 (минимум) до 27 (максимум) баллов, где сумма в 9 баллов соответствовала полному отсутствию жалоб (заложенность носа, количество отделяемого из носа, серозный характер отделяемого, гнойный характер отделяемого, чиханье, зуд в полости носа, сухой кашель, продуктивный кашель, сон). Длительность и выраженность насморка также оценивалась в баллах (степень заложенности носа, характер отделяемого, чиханье и зуд в полости носа по трехбалльной шкале (1 – совсем не беспокоил, 2 – беспокоил умеренно, 3 – беспокоил сильно), количество отделяемого из носа по трехбалльной шкале (1 – скудное, 2 – среднее, 3 – выраженное)). Была проведена оценка характера сна в связи с симптомами ринита (как часто просыпался ночью и

долго не мог уснуть) по трехбалльной шкале (1 – ни разу, 2 – редко, 3 – часто). Кроме того, нами была сопоставлена средняя продолжительность течения заболевания в наблюдаемых группах.

Мониторинг нежелательных явлений, связанных с использованием препарата, проводился в течение всего периода наблюдения. Во время наблюдения за пациентами оценивалась серьезность, интенсивность и непосредственная связь нежелательных явлений с исследуемым препаратом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, степени тяжести и клиническим симптомам (табл. 2). В исследовании участвовали дети преимущественно в возрасте от 2 до 7 лет, количество пациентов этого возраста составило 90% в обеих группах (по 18 человек). Острая респираторная инфекция у наблюдаемых нами детей была вирусной или вирусно-бактериальной этиологии. Все пациенты получали терапию в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи детям с ОРЗ.

Таблица 2. Общая характеристика наблюдаемых детей

Признаки	Группа наблюдения (пластырь-ингалятор «Дыши»)	Контрольная группа (стандартная терапия)
Количество детей, n	20	20
мальчики, n (%)	15 (75%)	14 (70%)
девочки, n (%)	5 (25%)	6 (30%)
Средний возраст, М ± δ	40,5 ± 15,5 мес.	40,1 ± 15,9 мес.

Наблюдаемые дети преимущественно имели срок давности острого респираторного заболевания от 1 до 3 дней. За медицинской помощью в группе наблюдения в первые сутки заболевания обратилось 10 пациентов, на вторые сутки – 9, что составило 50 и 45% соответственно. В контрольной группе – 7 детей (35%) и 8 (40%) соответственно. В среднем в группе наблюдения срок давности заболевания составил 1,5 ± 0,5 дней, в контрольной группе – 2 ± 1,2 дней.

До поступления в стационар жаропонижающие препараты получили 7 детей группы наблюдения и 5 – из контрольной группы, что составило 35 и 25% соответственно, этиотропная противовирусная терапия была назначена 5 пациентам группы наблюдения (25%) и 2 больным из контрольной группы (10%). Антибактериальную терапию получил 1 ребенок из группы наблюдения (5%) в связи с развитием острого бактериального тонзиллофарингита и 3 ребенка контрольной группы (15%).

Среди детей, поступавших в ДГКБ Св. Владимира, преобладали дети с острым ринофарингитом (табл. 3).

У некоторых детей была выявлена сопутствующая патология. Так, в группе наблюдения у 4 пациентов (20%) был диагностирован острый аденоидит, у 3 (15%) –

Таблица 3. Распределение больных по нозологическим формам

	Группа наблюдения		Контрольная группа	
	N	%	N	%
ОРЗ, всего	20	100	20	100
Острый ринит	3	15	1	5
Острый ринофарингит	15	75	16	80
Острый ринофаринготонзиллит	1	5	2	10
Острый трахеобронхит	1	5	1	5

острый обструктивный бронхит, а в контрольной группе – 1 ребенок с аденоидитом (5%), 2 пациента с инфекцией мочевых путей (10%), 1 ребенок с атопическим дерматитом (5%), 1 – с реактивным артритом (5%).

Отягощенный аллергоанамнез отмечен у 4 детей (20%) группы наблюдения (пищевая аллергия, лекарственная аллергия на пенициллины) и у 9 пациентов (45%) контрольной группы (атопический дерматит, аллергический риноконъюнктивит, повторные обструктивные бронхиты).

Частота острых респираторных заболеваний (ОРЗ) в течение года была различной в наблюдаемых группах и составила от 2 до 12 эпизодов в год. В среднем в группе наблюдения частота ОРЗ составила $7 \pm 3,2$ эпизода в год, в контрольной – $7 \pm 3,4$ эпизода в год, что не имело достоверной разницы. Половина детей из наблюдаемой группы болели ОРЗ более 5 раз в течение года, в контрольной группе сравнимые показатели – 12 детей (60%).

Ведущими клиническими симптомами заболевания являлись лихорадка, симптомы интоксикации, насморк и кашель.

В ходе наблюдения проводилась балльная оценка состояния здоровья пациентов (от минимума в 9 баллов до максимума в 27 баллов), где сумма в 9 баллов соответствовала полному отсутствию жалоб со стороны пациента. Начиная с 3-го дня наблюдения была отмечена достоверная разница в уменьшении основных катаральных симптомов у детей, применявших пластырь-ингалятор «Дыши» (табл. 4).

Одной из основных жалоб наблюдаемых детей были назальные симптомы: заложенность носа, чиханье, выраженная ринорея. Нами была проведена балльная оценка симптомов ринита (от минимума в 6 баллов до максимума в 18 баллов), где 6 баллов соответствуют полному отсутствию симптомов. В ходе исследования нами было выявлено достоверное уменьшение симптомов ринита у детей группы наблюдения уже с 3-го дня ($p < 0,005$) (рис. 1).

В процессе исследования нами было обнаружено, что в 1-е сутки наблюдения такие назальные симптомы, как заложенность носа, чиханье, ринорея с серозным отделяемым, были значительно выражены в обеих группах.

Назначение пластыря-ингалятора «Дыши» способствовало улучшению носового дыхания с первых часов наблюдения в 90% случаев, при этом 75% детей (15) не потребовалось дополнительного назначения сосудосуживающих препаратов.

При использовании пластыря-ингалятора «Дыши» в ночное время у детей отмечался спокойный сон, отсутствовала необходимость в использовании сосудосуживающих препаратов у 95% детей (19). Выраженность назальных симптомов имела тенденцию к уменьшению до умеренных значений на 2-й день заболевания, симптомы ринита практически исчезали к 4-му дню болезни ($p < 0,000001$). Такая же динамика отмечена и в отношении количества и характера отделяемого из носовых ходов (рис. 2).

В контрольной группе заложенность и количество отделяемого из носовых ходов, уменьшившись до умеренных на 3-й день наблюдения ($p < 0,02$), сохранялись в большинстве случаев в той же степени выраженности до 7-го дня наблюдения включительно ($p < 0,000001$). Характер отделяемого из носа на 4-й день заболевания изменялся на слизисто-гнойный в большинстве случаев, сохраняясь до 7-го дня наблюдения в умеренном количестве (рис. 3).

Таблица 4. Динамика клинических симптомов (в баллах)

День наблюдения	Состояние здоровья (в баллах)	
	Группа наблюдения	Контрольная группа
1	$16 \pm 2,1$	$15,5 \pm 2,4$
2	$13 \pm 2,1$	$14 \pm 1,7$
3	$12 \pm 1,9$	$13,5 \pm 1,3^*$
4	$11 \pm 1,8$	$13 \pm 1,4^*$
5	$10 \pm 1,5$	$12 \pm 1,6^*$
6	$9 \pm 1,1$	$12 \pm 1,5$
7	$9 \pm 0,6$	$12 \pm 1,4$

* Статистически значимая разница между группами, $p < 0,001$.

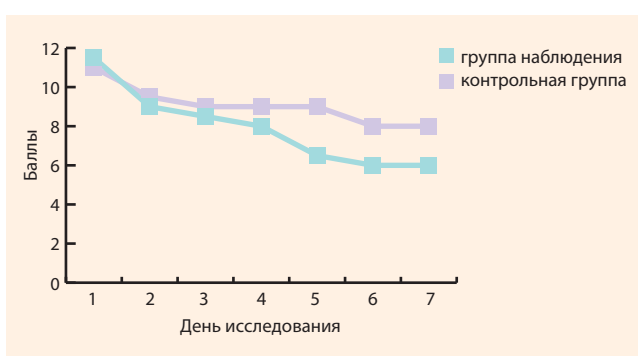
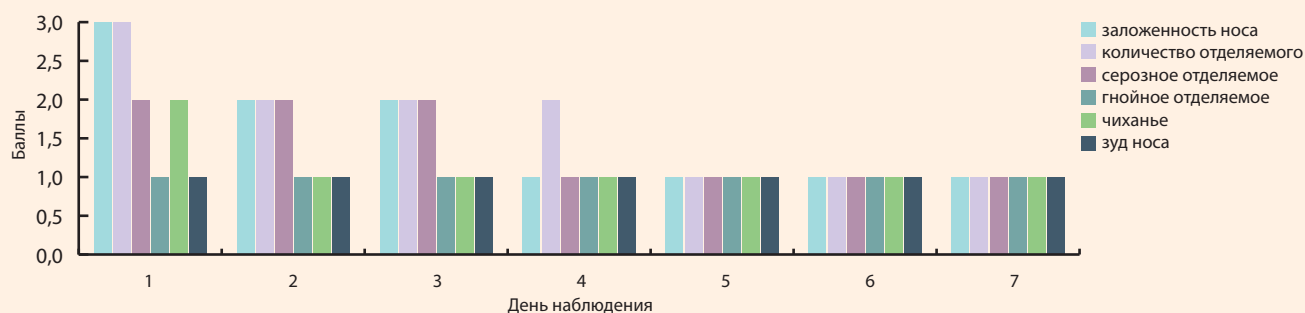
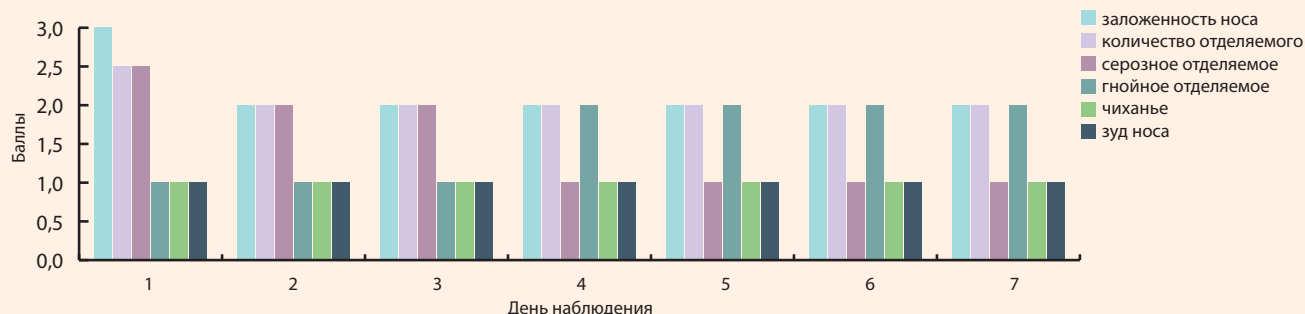
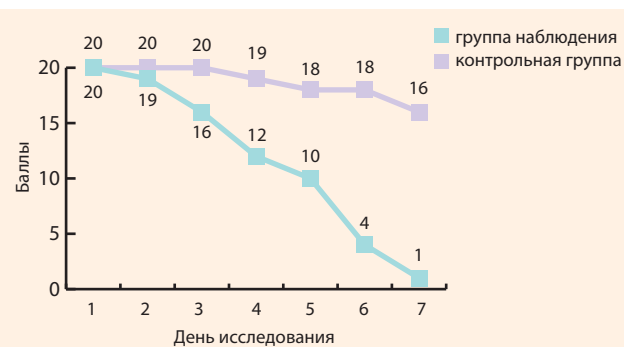
Рисунок 1. Динамика симптомов ринита в баллах

Рисунок 2. Динамика симптомов ринита в группе наблюдения**Рисунок 3.** Динамика симптомов ринита в контрольной группе**Рисунок 4.** Динамика количества детей с назальными симптомами

В группе наблюдения симптомы ринита разрешились на 3-й день заболевания у 20% пациентов (4 ребенка), к 5-му дню заболевания – 50%, то есть у каждого второго, к 6-му дню – у 80% (16 детей). На 7-е сутки наблюдения симптомы ринита полностью купировались у 95% пациентов (19 детей), сохраняясь только у одного ребенка в незначительной степени выраженности. В группе контроля симптомы ринита полностью разрешились к 7-му дню заболевания только у 4 больных (20%) (рис. 4).

Таким образом, на фоне использования комплексной терапии с включением пластыря-ингалятора «Дыши» отмечалось полное исчезновение назальных симптомов в группе наблюдения к 7 суткам у 95% пациентов в отли-

чие от контрольной группы, где они сохранялись на протяжении всех 7 дней наблюдения у 80% пациентов.

Продолжительность и выраженность лихорадки в обеих группах отличалась. В 1-е сутки наблюдения лихорадочный синдром отмечался у 75% пациентов группы наблюдения (15) и у 70% больных (14) контрольной группы. При этом субфебрильная лихорадка отмечалась у 45% детей группы наблюдения (9) и 40% (8) детей соответственно; фебрильная лихорадка – у 35% (7) и 25% (5) соответственно. Нормализация температуры и купирование синдрома интоксикации в группе наблюдения в 90% случаев наблюдались в течение 3 дней, купирование всех катаральных симптомов – к 5-му дню.

На фоне использования комплексной терапии с включением пластыря-ингалятора «Дыши» отмечалось полное исчезновение назальных симптомов в группе наблюдения к 7 суткам у 95% пациентов в отличие от контрольной группы, где они сохранялись на протяжении всех 7 дней наблюдения у 80% пациентов

В контрольной группе у 90% больных нормализация температуры тела отмечена на 6-е сутки наблюдения, купирование всех катаральных симптомов в 95% случаев произошло к 7-му дню заболевания. Продолжительность лихорадки в группе наблюдения была достоверно меньше, чем в контрольной группе ($1,0 \pm 0,7$ против $3,1 \pm 0,4$ дней).

Дыши®

Масло Дыши

Композиция эфирных масел для пассивных ингаляций



с 3
МЕСЯЦЕВ

- На 65 % уменьшает вероятность заболевания ОРВИ.
- На 63 % сокращает количество дней, пропущенных по болезни в ДОУ.
- Сокращает количество осложнений ОРИ.

Дыши напиток с липой для детей

Обильное питье без парацетамола при простуде



с 7
ЛЕТ

Применение в комплексной терапии при ОРВИ 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

Медицинское изделие
Содержит 5 эфирных масел и левоментол.



с 2
ЛЕТ

Способствует быстрому устранению симптомов ринита и ОРИ:

- Эффективно купирует отек слизистой полости носа.
- Облегчает дневной и ночной кашель.
- Улучшает качество ночного сна при насморке.
- Сокращает потребность в сосудосуживающих средствах на 48 %.

Дыши согревающий гель для детей

Композиция из пяти эфирных масел, левоментола и барсучьего жира



с 1
ГОДА

Применение геля позволяет:

- 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

Все права на продукты принадлежат ЗАО «АКВИОН». Телефон горячей линии: 8-800-200-86-86.

Узнайте подробности на: www.maslo-dishi.ru



АКВИОН

Доказанная
эффективность

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ.
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Всем родителям и пациентам понравилась форма пластыря «Дыши» в виде наклейки на одежду, однако при первом применении пришлось убеждать 3 детей (15%) младшего возраста использовать ее. Все родители отметили, что пластырь «Дыши» хорошо крепится к одежде.

В ходе наблюдения аллергических реакций и/или развития бронхообструктивного синдрома отмечено не было, в том числе и у пациентов с отягощенным анамнезом в отношении БОС. Других нежелательных явлений в ходе исследования также выявлено не было

При первом применении в 4 случаях (20%) запах наклейки родители оценили как резковатый, однако это не потребовало отмены использования пластыря. При повторном применении пластыря-ингалятора «Дыши» замечаний не было. В одном случае (5%) при использовании пластыря-ингалятора «Дыши» на одежде в проекции грудины был отмечен приятный согревающий эффект.

В ходе наблюдения аллергических реакций и/или развития бронхообструктивного синдрома (БОС) отмечено не было, в том числе и у пациентов с отягощенным анамнезом в отношении БОС. Других нежелательных явлений в ходе исследования также выявлено не было.

При катamnестическом наблюдении 3 многодетных семей отмечен хороший профилактический эффект при-

менения пластыря-ингалятора «Дыши» при семейном контакте с больными ОРЗ, больше выраженный у детей до 5 лет.

Таким образом, пластырь-ингалятор «Дыши» демонстрирует хорошую эффективность, переносимость и безопасность использования в комплексной терапии у детей при острой респираторной инфекции с 2 лет. Наше исследование показало, что назначение пластыря-ингалятора «Дыши» с первых часов заболевания ОРЗ способствовало:

1. Улучшению носового дыхания с первых часов наблюдения в 90% случаев, при этом 75% детей не потребовалось дополнительного назначения сосудосуживающих препаратов.
2. Спокойному сну детей в ночное время, отсутствовала необходимость в использовании сосудосуживающих препаратов на ночь у 95% детей.
3. Более быстрому купированию катаральных симптомов, полное устранение симптомов наблюдалось у 95% пациентов к 7 дню терапии (в контрольной группе только у 20% пациентов).

Достоверное снижение потребности в назначении сосудосуживающих препаратов на фоне применения пластыря-ингалятора «Дыши» уменьшает лекарственную нагрузку на пациента и количество нежелательных явлений на фоне их применения.

Хорошая переносимость и высокая эффективность пластыря-ингалятора «Дыши» позволяют рекомендовать его в качестве средства симптоматической терапии ОРЗ у детей старше 2 лет.



ЛИТЕРАТУРА

1. http://www.rospotrebнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=7804.
2. 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.
3. 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.
4. Кузнецова М.Н., Шищенко В.М., Петричук С.В. Ароматерапия в системе оздоровления дошкольников. Методическое пособие. М.: Айрис-пресс. 2004. 64 с.
5. Радциг Е.Ю., Богомилский М.Р., Ермилова Н.В. Ингаляции эфирными маслами – способ профилактики респираторных вирусных инфекций в организованных детских коллективах. *Лечащий врач*, 2009, 9: 92–94.
6. Черная Н.Л., Шубина Е.В., Ганузина Г.С., Плишкань И.В., Скорбин Ю.Д. Опыт использования ароматерапии для оздоровления детей в условиях детского дошкольного учреждения. *Педиатрия*, 2012, 3: 84–90.
7. Зайцева О.В. Пути профилактики острых респираторных заболеваний. *Фарматека*, 2014, 15: 8–10.
8. Hamoud R, Sporer F, Reichling J, Wink M. Antimicrobial activity of a traditionally used complex essential oil distillate (Olbac®) (Tropfen) in comparison to its individual essential oil ingredients. *Phytomedicine*, 2012 Aug 15, 19(11): 969–976.
9. Горелова Ж.Ю., Плац-Колдобенко А.Н., Миронова Л.С., Буданцева С.В. Опыт использования масла Олбас в профилактике острых респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2009, 54(6): 103–106.
10. Радциг Е.Ю., Ермилова Н.В., Заварохин С.И., Евсикова М.М. Инфекционный ринит: можно ли ускорить нормализацию носового дыхания? *Педиатрия*, 2016, 95(5): 86–90.
11. 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): 22–27.
12. Баранов А.А., Лобзин Ю.В. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией (острый назофарингит). М.: Минздрав России, 2015. 12 с.

И.М. МЕЛЬНИКОВА¹, д.м.н., профессор, Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ², д.м.н., профессор¹ Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского научного исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России

РАЦИОНАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЖАРОПОНИЖАЮЩИХ СРЕДСТВ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ

Повышение температуры тела изолированно или в сочетании с другими клиническими, в том числе респираторными, симптомами является одним из самых частых поводов в педиатрической практике для обращения в поликлинику или за скорой и неотложной медицинской помощью. При большинстве острых респираторных заболеваний повышение температуры тела (до 3 мес. – выше 38 °С; у изначально здоровых детей старше 3 мес. – выше 39–39,5 °С) не грозит стойкими расстройствами здоровья, и снижение лихорадки при температуре тела 37,7–38 °С в основном требуется при наличии патологических симптомов (нарушении аппетита, самочувствия, дискомфорта, миалгиях, головной боли, токсикозе и т. д.), детям групп риска, при фебрильных судорогах. В статье рассматриваются современные данные об этиопатогенезе, клинических особенностях лихорадки, приведены практические рекомендации по рациональной тактике жаропонижающей терапии у детей, которая должна проводиться коротким курсом и требует дифференцированного подхода. При этом препаратом первого выбора среди антипиретиков в настоящее время является парацетамол.

Ключевые слова: дети, лихорадка, жаропонижающие средства, Панадол.

I.M. MELNIKOVA¹, MD, Prof., Yu.L. MIZERNITSKY², MD, Prof.¹ Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia² Veltischev Research Clinical Institute of Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia

PRUDENT USE OF ANTI-FEBRILE DRUGS IN ACUTE RESPIRATORY DISEASES IN CHILDREN

Body temperature rise with and without other clinical symptoms, including respiratory ones is one of the most frequent causes for contacting an outpatient clinic or for emergency and urgent medical care in paediatric practice. In most acute respiratory diseases, an increase in body temperature (up to 3 months – above 38°C; in initially healthy children older than 3 months – above 39–39.5°C) will not cause persistent health problems, and a fever at body temperature of 37.7–38°C shall be mainly reduced in the presence of pathological symptoms (impaired appetite, state of health, discomfort, myalgia, headache, toxicosis, etc.) in children at risk with febrile convulsions. The article reviews present-day knowledge on etiopathogenesis, clinical features of fever, provides practical recommendations on the prudent use of antifebrile therapy in children, which should be administered in a short course and using a differentiated approach. Paracetamol is currently considered as the first-line drug among anti febrile drugs.

Keywords: children, fever, anti-febrile drugs, Panadol.

Статистические данные свидетельствуют о том, что повышение температуры тела изолированно или в сочетании с другими клиническими, в том числе респираторными, симптомами является одним из самых частых поводов в педиатрической практике для обращения в поликлинику или вызова скорой и неотложной медицинской помощи, составляя в отдельные годы до 40% всех обращений [1–4]. Спектр заболеваний, сопровождающихся лихорадкой, обширен и находится в компетенции врачей самых разных специальностей: педиатра, пульмонолога, оториноларинголога, инфекциониста, нефролога, ревматолога, гематолога, хирурга и др. Тем не менее 90% лихорадящих больных до установления диагноза попадают на прием к врачу поликлиники или становятся пациентами стационара [4]. Чаще всего вызовы по поводу лихорадки встречаются в возрастной группе от 1 до 3-х лет [2]. Неправильные действия в отношении детей с лихорадкой как со стороны педиатров, так и со стороны родителей пациентов встречаются достаточно

часто, в связи с чем во многих странах разработаны национальные рекомендации по диагностике и лечению лихорадочных состояний у детей [5, 6].

Известно, что лихорадка представляет собой защитно-приспособительную реакцию организма, возникающую в ответ на воздействие патогенных раздражителей, что сопровождается повышением температуры тела [1, 3]. Вместе с тем гипертермия представляет собой наиболее значимый и сложный синдром в работе врача, требующий профессионального мастерства и индивидуального подхода в каждом конкретном случае. Это связано прежде всего с рядом негативных последствий, в частности, с развитием нейротоксического синдрома, фебрильных судорог и т. д.

Хорошо известно, что нормальная температура тела ребенка колеблется в течение суток в пределах 0,5 °С, у ряда детей – 1,0 °С, повышаясь к вечеру. При измерении температуры тела в подмышечной впадине нормальным признано значение 36,5–37,5 °С. Аксиллярная температу-

ра тела обычно ниже ректальной на 0,5–0,6 °С. Важно помнить, что «температура тела выше 38 °С, где бы ее ни измеряли, у большинства детей (особенно первых месяцев жизни) соответствует фебрильной температуре, а разница в десятые доли градуса большого значения не имеет» [7]. Такие факторы, как прием пищи, беспокойство, физическое и эмоциональное напряжение, сон могут приводить к повышению температуры тела, которое у подростков может носить длительный и сезонный характер [5, 8].

В зависимости от этиологического фактора выделяют два вида лихорадки: инфекционную и неинфекционную. Чаще всего повышение температуры тела является симптомом инфекционных заболеваний, в том числе острых респираторных инфекций, при обострении хронических инфекционно-воспалительных заболеваний легких [2].

Этиологические факторы неинфекционной лихорадки разнообразны. К ним относятся диффузные заболевания соединительной ткани; онкогематологические заболевания; состояния, заболевания психогенного генеза (невроз, психические расстройства, эмоциональное напряжение); повреждение отделов ЦНС (кровоизлияние, опухоль, травма, отек мозга, дефекты развития, дизэнцефальный синдром); эндокринные заболевания (гипертиреоз, феохромоцитома); прием лекарственных препаратов (атропин, левотироксин, изониазид, эфедрин, дифенин, сульфаниламиды, антибиотики) и др. [5, 9, 10]. По данным ряда авторов, в основе длительной лихорадки неясного генеза в 70% случаев лежит «большая тройка» заболеваний: инфекции – 35%; злокачественные опухоли – 20%; системные заболевания соединительной ткани – 15% [9].

Лихорадка развивается вследствие действия на центр терморегуляции пирогенов, «переводящих» значение «установочной точки» температуры тела на более высокий уровень. Эндогенные пирогены – цитокины, представляющие собой низкомолекулярные белки, участвующие в иммунологических реакциях. Это интерлейкины-1 и -6, фактор некроза опухоли α , цилиарный нейротропный фактор и интерферон [8]. В нормальных условиях интерлейкин-1 (ИЛ-1) не проникает через гематоэнцефалический барьер, однако при воспалении он достигает преоптической области передней части гипоталамуса и взаимодействует с рецепторами нейронов центра терморегуляции. ИЛ-1 считается основным инициирующим медиатором в механизме развития лихорадки: он стимулирует секрецию простагландинов, амилоидов А и Р, С-реактивного белка, гаптоглобина, α 1-антитрипсина, церулоплазмينا. Взаимодействие ИЛ-1 с рецепторами нейронов центра терморегуляции ведет к активации циклооксигеназы, повышению внутриклеточного уровня циклического аденозин-3,5-монофосфата (цАМФ) с изменением внутриклеточного соотношения $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Увеличение концентрации цАМФ способствует накоплению ионов кальция внутри клеток и перестройке активности центров теплопродукции и теплоотдачи в сторону усиления теплопродукции и уменьшения теплоотдачи [9, 11].

В медицинском сообществе отношение к лихорадке у детей на протяжении последних лет достаточно неоднозначное. С одной стороны, лихорадка увеличивает лейко-

цитоз, стимулирует синтез интерлейкинов, интерферонов и фактора некроза опухоли α , являясь частью общего ответа организма на внедрение возбудителя. С другой стороны, повышение температуры тела выше 40 °С может способствовать развитию отека мозга и нарушению функций жизненно важных органов. Подъем температуры тела выше 38 °С опасен для детей первого полугодия жизни из-за несовершенства процессов терморегуляции, а также для пациентов от 6 мес. до 3 лет, входящих в группу риска по развитию фебрильных судорог; пациентов с тяжелыми заболеваниями дыхательной, сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, течение которых может ухудшиться при лихорадке [2, 12].

Гипертермия представляет собой наиболее значимый и сложный синдром в работе врача, требующий профессионального мастерства и индивидуального подхода в каждом конкретном случае. Это связано прежде всего с рядом негативных последствий, в частности, с развитием нейротоксического синдрома, фебрильных судорог и т. д.

В отечественной педиатрической практике клинически значимым является разделение лихорадки на «розовую» и «бледную» варианты. «Розовая» лихорадка является прогностически благоприятным видом и характеризуется соответствием теплоотдачи при повышении температуры тела теплопродукции. При этом поведение ребенка нормальное, самочувствие удовлетворительное, кожные покровы розовые или умеренно гиперемизированные, влажные и теплые (горячие) на ощупь. При «бледной» варианте лихорадки теплоотдача снижена из-за существенного нарушения кровообращения, спазма периферических сосудов. При этом клинически отмечаются существенное нарушение состояния и самочувствия ребенка, озноб, бледность, мраморность, сухость кожных покровов, акроцианоз, холодные стопы и ладони, тахикардия. Этот вариант лихорадки прогностически неблагоприятный и является показанием для неотложной помощи [5]. Развивающийся при ее прогрессировании гипертермический синдром характеризуется тяжелой степенью выраженности нарушений температурного гомеостаза в результате неконтролируемой выработки тепла, недостаточной теплоотдачи или расстройства гипоталамической терморегуляции. При этом отмечается быстрое и неадекватное повышение температуры тела, сопровождающееся нарушением микроциркуляции, метаболическими расстройствами и прогрессивно нарастающей дисфункцией жизненно важных органов и систем, в частности поражением центральной нервной системы. Происходит декомпенсация механизмов терморегуляции с резким нарастанием теплопродукции, неадекватно сниженной теплоотдачей и отсутствием эффекта от жаропонижающих препаратов. Гипертермический синдром чаще наблюдается у детей на фоне тяжелых инфекционных заболеваний (грипп, пневмония, сепсис и др.), инфекционно-

аллергических и токсико-аллергических процессов, обезвоживания, а также вследствие родовых травм, респираторного дистресс-синдрома и т. д. [13].

В случаях молниеносных форм и выраженного прогрессивного течения инфекционных заболеваний, а также при лихорадке неинфекционного происхождения прогноз может быть серьезным [14].

При большинстве острых респираторных заболеваний повышение температуры тела не грозит стойкими расстройствами здоровья, и подавление лихорадки требуется в основном для борьбы с существенными нарушениями самочувствия (болезненность, нарушение аппетита и т. д.).

Со времени открытия жаропонижающих средств прошло более 100 лет, они вошли в арсенал безрецептурных средств, однако практику их использования нельзя назвать безупречной, несмотря на весомость доказательных данных, большое число исследований и опубликованных клинических рекомендаций [12]. В педиатрической практике в качестве жаропонижающих препаратов долгие годы традиционно использовались различные нестероидные противовоспалительные средства: салицилаты, производные пиразолона и парааминофенола. Однако со временем появилось большое количество убедительных данных о высоком риске развития побочных и нежелательных эффектов при использовании многих из них. Так, было доказано, что применение производных салициловой кислоты при вирусных инфекциях у детей может сопровождаться развитием

печеночной энцефалопатии – синдрома Рея. Во многих странах мира были исключены из национальных фармакопей амидопирин, анальгин, не рекомендовано применение без специальных показаний ацетилсалициловой кислоты у детей [15]. Парентеральное введение метамизола в форме 50% раствора в дозировке 0,1 мл на год жизни проводится только по неотложным показаниям. При этом следует иметь в виду, что к числу возможных побочных эффектов метамизола относятся агранулоцитоз, развивающийся с частотой 1:1700 детей, а также длительное коллаптоидное состояние с гипотермией (температура тела 34,0–35,0 °C) [12].

К средствам для снижения температуры тела относят физические методы охлаждения и жаропонижающие лекарственные препараты.

С целью снижения температуры тела в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) до назначения ребенку жаропонижающих средств можно использовать физические методы охлаждения: создание оптимальной температурной среды (20–23 °C), обтирание тела водой комнатной температуры (+23–25 °C). Использование холодной воды или спиртового раствора, что длительно практиковалось ранее, считается нецелесообразным, т. к. эта процедура может привести к спазму периферических сосудов и, следовательно, препятствовать теплоотдаче и усилить гипертермию [16]. Все физические методы охлаждения приемлемы лишь при лихорадке «розового типа»!



медицинский совет

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



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.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА



105082,

Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.

Тел.: 8 495 780 3425

факс: 8 495 780 3426

remedium@remedium.ru

ВОЗ были сформулированы показания для купирования лихорадки у следующих категорий детей: в возрасте до 3 мес. – при повышении температуры тела выше 38 °С; у изначально здоровых детей старше 3 мес. – при температуре тела выше 39–39,5 °С; у детей, входящих в группы риска (с врожденными пороками сердца, заболеваниями центральной нервной системы и др.), а также с наличием фебрильных судорог в анамнезе пороговое для назначения жаропонижающих средств значение температуры тела может быть снижено до уровня 37,5–38 °С [16].

Подъем температуры тела выше 38 °С опасен для детей первого полугодия жизни из-за несовершенства процессов терморегуляции, а также для пациентов от 6 мес. до 3 лет, входящих в группу риска по развитию фебрильных судорог; пациентов с тяжелыми заболеваниями дыхательной, сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, течение которых может ухудшиться при лихорадке

Более эффективным жаропонижающим действием обладают лекарственные препараты, выпускаемые в различных лекарственных формах, удобных для применения у детей. Механизм действия антипиретиков заключается в переключении центра терморегуляции на более низкий уровень температуры тела, поэтому их эффект – более выраженный и продолжительный, чем у физических методов охлаждения. Снижение температуры тела обычно происходит через 30–60 мин после приема препарата внутрь. Продолжительность действия составляет от 3–6 до 8 ч. Следует отметить, что после приема лекарственного средства не следует добиваться снижения температуры тела до нормальных цифр [8].

Лихорадка выше 38–38,5 °С при угрозе судорог, токсикозе, выраженном нарушении самочувствия ребенка требует назначения жаропонижающих лекарственных средств (препарат первого выбора – парацетамол (Детский Панадол), а в случае отсутствия эффекта либо непереносимости – ибупрофен). У детей первого полугодия жизни нельзя допускать повышения температуры тела выше 38 °С. Фармакологические эффекты парацетамола являются дозозависимыми. Доза парацетамола у детей составляет 15 мг/кг, интервал между введениями – 4 ч, максимальная кратность введения – 4 раза (суточная доза – 60 мг/кг). Клинические исследования показали нецелесообразность применения парацетамола в низкой дозе (10 мг/кг), т. к. недостаточная эффективность влечет за собой увеличение частоты назначения препарата родителями, особенно без контроля врача, и, следовательно, его передозировку [10].

Отметим, что парацетамол (Детский Панадол) рекомендован ВОЗ как препарат первого выбора в качестве жаропонижающего или обезболивающего средства для детей с 3 мес. и широко используется во всех странах мира [5]. В настоящее время только в Европе и Северной Америке потребляется до 24 млрд таблеток парацетамо-

ла ежегодно. При применении ректальных свечей всасываемость парацетамола ниже, чем при пероральном применении. Тем не менее в качестве жаропонижающего средства парацетамол в свечах столь же эффективен, как и препарат, принимаемый внутрь. Применение препарата в свечах целесообразно в тех случаях, когда пероральный прием лекарства затруднен либо невозможен – при тошноте, рвоте, срыгивании. Действие парацетамола в свечах наступает позднее (через 2 ч), но продолжается более длительно (до 6 ч) [17]. Отсутствие эффекта в отношении циклооксигеназы-1 и циклооксигеназы-2 в периферических тканях определяет незначительные риски при приеме парацетамола относительно системы органов пищеварения, практическое отсутствие проульцерогенного действия и диспепсии, что было показано в исследовании PAIN у пациентов с ОРВИ [18]. Парацетамол блокирует циклооксигеназу в центральной нервной системе, воздействуя на центры боли и терморегуляции. Противовоспалительный эффект у парацетамола практически отсутствует. Препарат не оказывает влияния на состояние слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и водно-солевой обмен, поскольку не воздействует на синтез простагландинов в периферических тканях, следовательно, обладает высоким профилем безопасности. Пик концентрации парацетамола в плазме достигается через 30–60 мин. Метаболизируется преимущественно в печени с образованием нескольких метаболитов. Общая частота неблагоприятных явлений на фоне применения парацетамола и ибупрофена в качестве жаропонижающих средств примерно одинакова (8–9%) [19]. Парацетамол токсичен в дозах выше 150 мг/кг массы тела (разовая доза) или 120 мг/кг массы тела в сутки (при длительном применении). Данный препарат противопоказан при тяжелых заболеваниях печени, почек, органов кроветворения, а также при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Ибупрофен противопоказан при обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, «аспириновой триаде», тяжелых нарушениях печени, почек, органов кроветворения, при заболеваниях зрительного нерва [20].

Доказано, что использование парацетамола для купирования лихорадки или боли не увеличивает частоту обострений или ухудшения контроля над легкой персистирующей бронхиальной астмой в детском возрасте по сравнению с ибупрофеном [21, 22]. Оптимальная продолжительность лечения парацетамолом – 3 дня в качестве жаропонижающего и до 5–7 дней в качестве болеутоляющего средства [17, 23].

По мнению проф. В.К. Таточенко, «лихорадка сама по себе не является показанием для снижения температуры. В тех случаях, когда снижение температуры показано, ее необязательно снижать до нормальной, обычно бывает достаточно понизить ее на 1–1,5 °С, что легко достигается с помощью применения парацетамола и сопровождается улучшением самочувствия ребенка» [12].

При «бледной» лихорадке применяется комбинация антипиретика с сосудорасширяющим (периферическим вазодилататором) и антигистаминным препаратами, что

обеспечивает синергичный эффект. Для купирования фебрильных судорог используют введение 0,5% раствора диазепама из расчета 0,1 мл/кг массы тела, но не более 2 мл однократно [14, 24]. Дети с гипертермическим синдромом, токсикозом, а также с некупирующейся лихорадкой после оказания неотложной помощи должны быть экстренно госпитализированы [20].

Важно помнить, что применение жаропонижающих средств не только не сокращает общей длительности лихорадочного периода при острых респираторных вирусных (ОРВИ) и других инфекциях, но может и несколько удлинять его. Антипиретики увеличивают период выделения вирусов при ОРВИ.

Настойчивая борьба с температурной реакцией чревата еще одной опасностью. При большинстве ОРВИ лихорадка держится всего 2–3 дня, тогда как при бактериальных (отит, пневмония, обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний легких) – 3 дня и более, указывая на необходимость назначения антибиотиков. Бесконтрольное применение жаропонижа-

ющих средств приводит к тому, что температура тела у больного не повышается, что может скрывать клинические проявления тяжелых инфекций и создавать иллюзию благополучия. Это повышает риск развития осложнений. Кроме того, регулярный прием антипиретиков может также маскировать недостаточную эффективность антибактериальной терапии [2, 10, 25–28].

Таким образом, применение жаропонижающих средств для купирования лихорадки в комплексе терапии детям с острыми респираторными заболеваниями должно проводиться строго по показаниям, необходимым коротким курсом, требует дифференцированного подхода, в основе которого лежит учет индивидуальных особенностей ребенка (возраст, характер и тяжесть патологии, в том числе сопутствующей; наличие ответа на антипиретики, комплаентность родителей и ребенка), фармакологических свойств жаропонижающего препарата. Если повышение температуры тела значительное или состояние ребенка требует назначения жаропонижающих средств, то парацетамол может быть препаратом выбора среди антипиретиков. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадочные синдромы у детей: рекомендации по диагностике и лечению. Под общ. ред. А.А. Баранова, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе. М.: Союз педиатров России, 2011. 228 с.
2. Игнатова О.А., Меньшикова Л.И., Гожева А.В., Низовцева В.А. Информированность родителей о лихорадке у детей: взгляд врача скорой помощи. *Здоровье семьи – 21 век*, 2015, 3: 26–37.
3. Пикуза О.И., Файзуллина Р.А., Закирова А.М., Вахитов Х.М. Эффективность применения комбинированного жаропонижающего препарата в терапии острых респираторных заболеваний. *Казанский медицинский журнал*, 2017, 98(2): 175–181.
4. Верткин А.Л., Сирина Е.Г. Лихорадка: руководство для практических врачей. М.: Издательство «Э», 2017. 192 с.
5. Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Творогова Т.М., Мачнева Е.Б. Педиатру – о лихорадочных состояниях у детей: что нужно знать и уметь. *Медицинский совет*, 2016, 1: 140–146.
6. For Academic College of Emergency Experts in India (ACEE-INDIA) – INDO US Emergency and Trauma Collaborative, Mahajan P, Batra P, Thakur N, Patel R, Rai N, Trivedi N, Fassi B, Shah B, Lozon M, Oteng RA, Saha A, Shah D, Galwankar S. Consensus Guidelines on Evaluation and Management of the Febrile Child Presenting to the Emergency Department in India. *Indian Pediatr*, 2017 Aug 15, 54(8): 652–660.
7. Таточенко В.К. Ребенок с лихорадкой. *Лечащий врач*, 2005, 1: 16–20.
8. Полякова А.С., Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Гадля Д.Д. Значение лихорадки у детей. *Вопросы современной педиатрии*, 2015, 14(2): 271–275.
9. Пикуза О.И., Закирова А.М. Лихорадка в практике врача-педиатра: современные возмоз-
- ности эффективной терапии. *Практическая медицина*, 2014, 9(85): 89–95.
10. Косенко И.М. Лихорадка у детей: терапевтическая тактика. *Consilium Medicum. Педиатрия*. (Прил.), 2008, 3: 73–77.
11. Мубаракшина О.А. Актуальность применения нестероидных противовоспалительных средств для лечения лихорадки у детей. *Вопросы современной педиатрии*, 2010, 9(2): 156–160.
12. Таточенко В.К. Еще раз о жаропонижающих средствах. *Вопросы современной педиатрии*, 2007, 6(2): 128–130.
13. Чернышева О.Е., Юлиш Е.И., Кривущев Б.И., Сорока Ю.А. Гипертермический синдром у детей: механизмы развития, особенности течения, методы терапии. *Здоровье ребенка*, 2012, 3(38). <http://www.mif-ua.com/archive/article/28115>. Дата обращения 23 января 2018 г.
14. Федеральные клинические рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи при острой лихорадке у детей. 2015.
15. Овсянникова Е.М., Коровина Н.А. Вопросы оптимального выбора нестероидных противовоспалительных средств в педиатрической практике. *Медицинский совет*, 2014, 6: 35–39.
16. World Health Organization. Pocket book of hospital care for children. Guidelines for management of common childhood illnesses. 2nd ed. Geneva: WHO. 2013. 438 p.
17. Корнева В.В. Дифференцированные подходы в лечении лихорадки у детей. *Детский лікар*, 2013, 6(27): 50–58.
18. Якимов С.С. Симптоматическая терапия ОРВИ – поиск оптимального решения. *Медицинский совет*, 2012, 1: 24–27.
19. Тимченко В.Н., Павлова Е.Б. Современные подходы к терапии лихорадки у детей с инфекционной патологией. *Лечащий врач*, 2008, 8. <https://www.lvrach.ru/2008/08/5618933>. Дата обращения 23 января 2017 г.
20. Заплатников А.Л. Современные жаропонижающие средства в практике врача-педиатра: вопросы эффективности и безопасности. *РМЖ*, 2011, 3: 156–158.
21. Sakulchit T, Goldman RD. Acetaminophen use and asthma in children. *Can Fam Physician*, 2017 Mar, 63(3): 211–213.
22. Sheehan WJ, Mauger DT, Paul IM, Moy JN, Boehmer SJ, Szeffler SJ, Fitzpatrick AM, Jackson DJ, Bacharier LB, Cabana MD, Covar R, Holguin F, Lemanske RF Jr, Martinez FD, Pongracic JA, Beigelman A, Baxi SN, Benson M, Blake K, Chmiel JF, Daines CL, Daines MO, Gaffin JM, Gentile DA, Gower WA, Israel E, Kumar HV, Lang JE, Lazarus SC, Lima JJ, Ly N, Marbin J, Morgan WJ, Myers RE, Olin JT, Peters SP, Raissy HH, Robison RG, Ross K, Sorkness CA, Thyme SM, Wechsler ME, Philipatanakul W; NIH/NHLBI AsthmaNet. Acetaminophen versus Ibuprofen in Young Children with Mild Persistent Asthma. *N Engl J Med*, 2016 Aug 18, 375(7): 619–630.
23. Kanabar DJ. A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children. *Inflammopharmacology*, 2017 Feb, 25(1): 1–9.
24. Студеникин В.М., Турсунхужаева С.Ш., Шелковский В.И., Пак Л.А. Фебрильные судороги у детей: теоретические и практические аспекты. *Вопросы практической педиатрии*, 2010, 5(2): 66–74.
25. Мизерницкий Ю.Л. Стандарты терапии острых респираторных инфекций у детей. *Ппульмонология детского возраста: проблемы и решения*, 2006, 6: 60–65.
26. Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В. Острые респираторные заболевания. В кн.: Фармакотерапия детских болезней. Руководство для врачей. Под ред. А.Д. Царегородцева. М., 2010: 636–648.
27. Рык П.Б., Царькова С.А. Проблемы выбора антипиретика в педиатрии. *Consilium Medicum. Педиатрия*, 2010, 2: 72–77.
28. Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике острых респираторных заболеваний у детей (ОРИ, бронхиты и пневмонии). *Ппульмонология детского возраста: проблемы и решения*, 2013, 13: 121–137.

В.М. ДЕЛЯГИН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва Минздрава России, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

КАШЕЛЬ У ДЕТЕЙ – ЛЕЧИТЬ ИЛИ НЕ ЛЕЧИТЬ?

Кашель – частый симптом, сопровождающий многие патологические состояния и приводящий ребенка к педиатру. Определение тактики врача зависит от общего состояния ребенка, механизмов возникновения и характера кашля. При сухом непродуктивном кашле после вирусных заболеваний, при коклюше, подготовке к диагностическим и лечебным манипуляциям показано контролируемое применение препарата центрального действия синекод (бутамират).

Ключевые слова: дети, кашель, дифференциальная диагностика, тактика врача.

W.M. DELYAGIN, MD, Prof.

COUGH IN CHILDREN - TREAT OR NOT TREAT

Coughing is a common symptom that accompanies many pathological conditions and leads a child to a pediatrician. Determining the tactics of a doctor depends on the general condition of the child, the mechanisms of origin and nature of the cough. With dry non-productive cough after viral diseases, with whooping cough, preparation for diagnostic and therapeutic manipulations shows controlled use of the drug of the central action of the sinecode (butamirate).

Keywords: children, cough, differential diagnosis, management.

ВВЕДЕНИЕ

«Мы не перестанем изучать, и конец всего нашего изучения будет заключаться в том, чтобы прибыть туда, где мы начали, и смотреть на это место, как в первый раз» [1]. Это высказывание полностью применимо и к проблеме кашля, ибо наше познание есть шар, и чем больше шар, тем больше точек соприкосновения с неизвестным. Кашель – один из самых частых респираторных симптомов. Обычно он не требует специализированных лечебных мероприятий и является самозавершающимся феноменом. Кашель при острых респираторных инфекциях обычно длится 7–9 дней. Последние исследования убедительно показали, что даже здоровый ребенок при отсутствии инфекций в ближайшем анамнезе может кашлянуть до 20 раз в день, но ни разу – ночью. При 5–8 эпизодах респираторных инфекций в год создается впечатление «непрерывного кашля» [2]. Кашель, сохраняющийся не более 2 недель, рассматривается как острый, сохраняющийся в течение 3–4 недель – подострый, более 4 недель – хронический. Кашель, длящийся более 4 недель или повторяющийся более 4 раз в год, требует расширенных диагностических вмешательств. Кашель у новорожденных и детей грудного возраста всегда трактуется как патологический и требует дополнительного диагностического поиска. Рецидивирующий или персистирующий кашель может быть признаком хронического заболевания [3–5].

С учетом разнообразия причин кашля, вариативности самого симптома перед врачом, особенно в первичном звене медицинской службы, встают непростые задачи [10]. Как врач должен строить дифференциально-диагностическую тактику? Успех врачебной деятельности во многом строится на умении выбрать главный симптом, оптимально построить дифференциально-диагностический поиск [6].

КАШЕЛЬ: ПРИЧИНЫ И ВИДЫ

Кашель – защитная реакция, направленная на очищение трахеобронхиального дерева от обильного секрета или ингалированных чужеродных тел. В то же время кашель, особенно хронический, снижает качество жизни, нарушает сон, способствует обморокам, недержанию мочи, может привести к эмфиземе и пневмотораксу.

Продуктивным называется кашель при наличии бронхиального секрета. Именно такой вид кашля является биологически оправданным защитным механизмом, наблюдается при острых и хронических воспалительных заболеваниях бронхов и легких.

Мелкое, частое покашливание типично для раздражения плевры.

Остро развивающийся кашель типичен для вирусных, реже – бактериальных поражений верхних дыхательных путей, инородных тел.

Продуктивным называется кашель при наличии бронхиального секрета. Именно такой вид кашля является биологически оправданным защитным механизмом, наблюдается при острых и хронических воспалительных заболеваниях бронхов и легких

Хронический кашель наблюдается при хронических бронхитах, бронхоэктазах, бронхиальной астме, туберкулезе, опухолях легких. Среди детей 80–85% хронически кашляющих страдают аденоидными разращениями на задней стенке глотки, аллергическими назофарингитами или орофарингитами. Поэтому при любом кашле всегда необходимо оценить состояние верхних дыхательных путей. В качестве хронического кашля может ошибочно

Таблица 1. Характер и наиболее вероятные причины кашля

Характер кашля	Локализация	Причина или разрешающий фактор
Сухой, громкий, с металлическим оттенком	Верхние дыхательные пути, экстраторакальный	Раздражение, воспаление, опухоль, психогенный
Непродуктивный, раздражающий	Верхние дыхательные пути	Дебют инфекций верхних дыхательных путей
Непродуктивный, слабый	Весь дыхательный тракт, мышечная слабость	Незрелость, общая слабость, боли, спинальная или невральная мышечная недостаточность
Крупозный	Ларингеальный	Круп, ларинготрахеобронхит
Свободный, продуктивный	Крупные бронхи	Бронхоэктазы, муковисцидоз, нарушение мерцания ресничек, бактериальные инфекции
Пароксизмальный	Весь дыхательный тракт	Коклюш, муковисцидоз у детей младшего возраста
Громкий, демонстративный		Психогенный (только днем)
Сухой, свистящее дыхание, ночной, при нагрузке	Периферические дыхательные пути	Высокая реактивность бронхов, астма
При приеме пищи	Анатомические дефекты	Гастроэзофагеальный рефлюкс, трахеоэзофагеальная фистула, нарушения глотания

восприниматься постинфекционный кашель, который наблюдается на протяжении 8–12 недель.

Важное значение имеет характер кашлевого толчка. Лающий кашель патогномичен для эпиглоттита или ларингита [7]. Приступообразный кашель со стридорозным вдохом типичен для коклюша, ночной кашель может быть свидетелем сердечной недостаточности. Утренний кашель наблюдается у курильщиков и при хронических бронхитах с бронхоэктазами. Кашель, регулярно повторяющийся во время или сразу же после еды, заставляет думать о грыжах пищеводного отверстия диафрагмы, дивертикулах пищевода, неврогенных расстройствах. Такой же кашель, но с отхождением пенистой мокроты, у детей раннего возраста типичен для пищеводно-бронхиальных свищей. Пароксизмальный кашель за счет повышения внутригрудного давления может вести к пневмотораксу, кровоизлияниям в конъюнктиву или мозг, при резком уменьшении возврата крови в левый желудочек с уменьшением, соответственно, выброса приводить к обморокам. Непродуктивный кашель развивается при химическом, механическом или термическом раздражении дыхательных путей, атрофических процессах, часто полностью прекращается после устранения раздражителя. В качестве механических причин могут

выступать инородные тела, давление на воздухоносные пути опухолей, метастазов, аневризматически расширенной аорты, а также подтягивание легочной паренхимы при фиброзирующих процессах [8, 9].

Таким образом, успех врачебной деятельности определяется умением оптимально провести дифференциально-диагностический поиск (рис.). Характер кашля и его причины в зависимости от возраста суммированы в таблицах 1 и 2.

Биологически оправданным кашель может быть только при наличии секрета определенной вязкости, который можно удалить при кашлевом толчке. Сухой непродуктивный кашель утомляет пациента, не способствуя саногенезу.

ВЫБОР ПРОТИВОКАШЛЕВОГО СРЕДСТВА

Существует большой арсенал противокашлевых средств, воздействующих на различные механизмы в дыхательных путях [11]. Однако ряд этих препаратов может оказать раздражающее действие, применение некоторых из них (например, ДНКазы) оправданно при тяжелых состояниях. Другие препараты способны вызвать рвоту (например, солодка), повысить артериальное давление или спровоцировать аллергическую реакцию (фитопрепараты). С этих позиций желателен выбор препарата доступного, обладающего минимальными побочными действиями и оказывающего влияние на различные

Таблица 2. Наиболее вероятные причины хронического или рецидивирующего кашля в зависимости от возраста

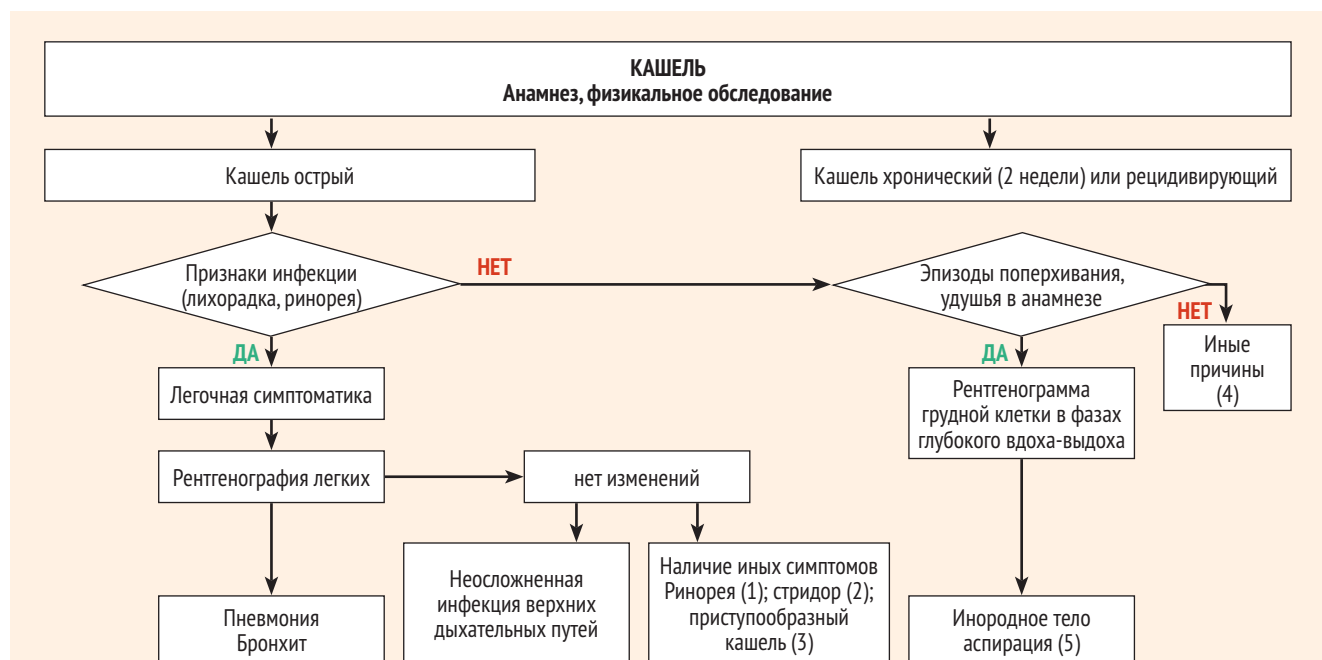
Возраст	Причины	Состояния
Грудной возраст	Аномалии развития	Врожденные пороки «Сосудистое кольцо» Трахеозофагеальный свищ
	Инфекции	Риносинцитиальная, парагрипп, аденовирусная, хламидии, коклюш
	Муковисцидоз	
Преддошкольный и дошкольный возраст	Инородные тела	
	Аспирация	Вирусные инфекции, микоплазменная, бактериальные
	Гиперреактивность бронхов	Астма, аденоидит, хронический ринит («постназальная капель»), пассивное курение
	Муковисцидоз	
Школьный возраст, подростки	Гиперреактивность бронхов	Астма
	Инфекции	Микоплазменная
	Раздражение (ирритативный кашель)	Пассивное и активное курение Загрязнение внешней среды
	Психогенный кашель	

механизмы патогенеза. Существует много препаратов для лечения продуктивного кашля. Лечение непродуктивного кашля вызывает значительно больше вопросов.

Лечение непродуктивного сухого раздражающего кашля при достаточно благополучном состоянии ребенка начинается, как и практически всех неблагоприятных состо-

яний, с коррекции режима и питания. Обязательно увлажнение воздуха в квартире, желательно сделать ребенку паровую ингаляцию, дать обильное теплое питье, растворенный в теплой воде мед (5–10 мл) перед сном [12, 13]. Если эти меры не принесли ощутимого результата, можно переходить к приему фармакологических препаратов.

Рисунок. Тактика врача при наличии острого кашля



1. Синусит, аденоидит – частые причины кашля. Кашель больше выражен в положении лежа, связан с затеканием слизи из носоглотки. Ринорея, неспецифические симптомы поражения верхних дыхательных путей, у старших детей – чувство боли или распирания над областью проекции синусов носа заставляют исключить синусит.

2. Круп, надсвязочный ларингит типичен для детей в возрасте до 2–3 лет. Повторные эпизоды крупа характерны для детей с гастроэзофагеальным рефлюксом, атопией, глистной инвазией. Неотложного исключения требует эпиглоттит, прогноз которого значительно тяжелее. Вакцинация от гемофильной палочки сводит частоту эпиглоттита у детей младшего возраста практически к нулю. На фоне вакцинации от гемофильной палочки частота пропусков посещения детского сада по причине острых респираторных заболеваний снижается на 20%.

Признак	Эпиглоттит (J05.01)	Ларингит (J05.0)
Возраст	3–6 лет	1–2 года
Время года	Любое	Поздняя осень и весна
Продрома	Не типична	Вирусная инфекция
Начало стридора	Остро	Постепенно
Температура	>39 °C	38–39 °C
Дополнительные проявления	Боли в горле, одиофагия, дисфагия, страх	Кашель, ринорея
Голос	Норма, приглушен, безвучный	Хриплый, грубый
Положение	«Загнанная собака», нет возбуждения	Разбитость
Окклюзия дыхания	Неожиданно	Прогнозируется по степени тяжести крупа
Лабораторные находки	Нейтрофилез со сдвигом влево	Лейкоцитов норма или лимфопения
Рентген	Отечный надгортанник, возможны гиповентиляция, кардиомегалия	Отек области голосовых складок, возможны гиповентиляция, кардиомегалия
Эндоскопия	Гиперемированный отечный надгортанник	Гиперемированные, отечные подгортанные ткани
Этиология	У младших детей – гемофильная палочка, реже – пневмококки. У старших детей и взрослых – пневмококки	Вирусы парагриппа (эпидемия), другие вирусы – спорадично

3. Приступообразный непродуктивный кашель, нередко завершающийся рвотой, гиперлимфоцитоз – признаки коклюша. Для детей первых 3 мес. жизни не характерны громкий кашель, репризы, но велика опасность апное. Нередко в окружении ребенка удается обнаружить взрослого с длительным неспецифическим кашлем. Рентгенографическая картина может сводиться к вздутию легочной ткани, появлению ателектазов и/или инфильтратов в области ворот легкого.

4. В качестве иных причин поперхивания, приступов удушья можно назвать велофарингеальную недостаточность, миопатический синдром, патологию сердечно-сосудистой или центральной нервной систем.

5. Аспирация пищи или секрета присуща детям с неврологическими заболеваниями. Им свойственен интермиттирующий характер аспирации, что затрудняет диагноз.

Ранее широко применялся кодеин, рассматривавшийся как «золотой стандарт» антитуссивных препаратов. Кодеин как противокашлевый препарат выступает как предшественник фармакологически активного вещества. В печени под действием цитохромов P450 и 2D6 кодеин превращается в морфин. В рандомизированных исследованиях показано, что при хроническом непродуктивном кашле морфин эффективен не более чем в 30–50% случаев. В доказательно построенных исследованиях убедительно показано, что эффективность перорально назначаемого кодеина в дозе 50 мг не превышала эффективность плацебо [14]. Выведению препарата из практики способствовал и опиоидный эффект кодеина.

Бутамират действует благодаря центральному механизму, не имеющему ни химических, ни фармакологических связей с опиоидами. За счет неспецифического антихолинергического эффекта Синекод снимает спазм бронхов

В широкую практику вошел бутамират (Синекод). Он достаточно давно используется в Европе как безрецептурный противокашлевый препарат [15]. Бутамират действует благодаря центральному механизму, не имеющему ни химических, ни фармакологических связей с опиоидами. За счет неспецифического антихолинергического эффекта Синекод снимает спазм бронхов. В эксперименте на здоровых добровольцах Синекод (бутамират) подавлял кашель, спровоцированный капсаицином, значительно эффективнее, чем плацебо [16]. Синекод продемонстрировал высокую эффективность при симптоматическом лечении непродуктивного кашля при коклюше [17], поствирусном раздражении бронхов, раздражении плевры, в пред- и послеоперационном периоде, при бронхоскопии. Детям в возрасте до 3 лет следует применять препарат в форме капель для приема внутрь. Капли

Синекод для приема внутрь для детей назначают в возрасте:

- от 2 мес. до 1 года – по 10 капель 4 р/сут;
 - от 1 года до 3 лет – по 15 капель 4 р/сут;
 - от 3 лет и старше – по 25 капель 4 р/сут.
- Сироп Синекод назначают в возрасте:
- от 3 до 6 лет – по 5 мл 3 р/сут;
 - от 6 до 12 лет – по 10 мл 3 р/сут;
 - от 12 лет и старше – по 15 мл 3 р/сут.

Синекод является высокоэффективным и безопасным средством для лечения сухого кашля у взрослых и детей, отвечает всем основным требованиям, предъявляемым к современным препаратам. Бутамират рекомендован в качестве препарата выбора для лечения сухого кашля любой этиологии, для подавления кашля в пред- и послеоперационном периоде при хирургических вмешательствах и диагностических манипуляциях в области респираторного тракта [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кашель – не болезнь, кашель – признак болезни. Поэтому принципиально важным является определение тактики врача в отношении имеющего биологическое значение кашля с элементами саногенеза и кашля, не имеющего саногенетического оправдания [19]. В последнем случае это непродуктивный кашель при коклюше, раздражении верхних дыхательных путей или плевры, при внешней обструкции дыхательных путей (например, сдавление опухолью), психогенный кашель и т. п. Это и определяет выбор противокашлевого средства. При непродуктивном кашле эффективен бутамират (Синекод). Синекод быстро и эффективно подавляет кашлевой рефлекс. Наличие различных лекарственных форм (капли, сироп) позволяет применять препарат у пациентов любого возраста, в т. ч. у детей младше 3 лет. Но назначение препарата должно быть строго обоснованным.



ЛИТЕРАТУРА

- Eliot TS. Four Quartets. <http://www.davidgorman.com/4Quartets>.
- Панков Д.Д., Румянцев А.Г. (ред.) Руководство по школьной медицине. Клинические основы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 640 с.
- Chang A, Phelan P, Robertson C, Newman R et al. Frequency and perception of cough severity. *J Paediatr Child Health*, 2001, 37(2): 142–145.
- Munyard P, Bush A. How much coughing is normal? *Arch Dis Child*, 1996, 74(6): 531–534.
- Wilmoth R, Boath Th, Bush A, Chernik U et al (Ed.) Kendig and Chernick's disorders of the respiratory tract in children. 8th Ed. 2015: 74–79.
- Делягин В.М., Быстрова Н.Ю. (краткое руководство для педиатра). М.: Алтус, 1999. 70 с.
- Делягин В.М. Кашель: причины, дифференциальная диагностика, выбор противокашлевого средства. *РМЖ*, 2012, 20(24): 1199–1202.
- Rieger C, von der Hardt H, Sehnhauser F, Wahn U u. a. (Hrsg.) Pädiatrische pneumologie. Berlin, Springer-Verlag, 1999. 1157.
- Landsberg J. Clinical practice manual for pulmonary and critical care medicine. 2018.
- Lamas A, Vakhueva M, Maiz L. Cough in children. *Archivos de Broncopneumologia*, 2014, 50(7): 294–300.
- Dicpinigaitis P, Morice A, Birring S et al. Antitussive drugs – past, present, and future. *Pharmacol Rev*, 2014, 66(2): 468–512.
- Freestone C, Eccles R, Morris S et al. Assessment of the antitussive efficacy of codeine using cough sound pressure levels as a means of measuring cough. *Pulm Pharmacol*, 1996, 9(5–6): 365.
- Oduwole O, Meremikwu M, Oyo-Ita A, Udoh E. Honey for acute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 12: CD007094.
- Scott G, Egitto E. Honey for acute cough in children. *Am Fam Physician*, 2016, 94(1): 20–21.
- Morice A, Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMI Open Resp Res*, 2016, 3: e000137. doi: 10.1136/bmjresp-2016000137.
- Faruqi S, Wright C, Thompson R et al. A randomized placebo controlled trial to evaluate the effects of butamiracet and dextromethorphan on capsaicin induced cough in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 78(6): 1272–1280.
- Захарова И.Н., Бережная И.В. Тактика педиатра в выборе препаратов при кашле у детей. *Медицинский совет*, 2016, 16: 154–160.
- Колосова Н.Г., Шаталина Н.И. Противокашлевые препараты в практике педиатра. *Медицинский совет*, 2017, 9: 76–79.
- Shields M, Bush A, Everard M et al. Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax*, 2008, 63: iii1–iii15. doi: 10.1136/thx.2007.077370. Originally published online September 28, *Thorax*, 2007.

ЧАСТО БОЛЕЮЩИЕ ДЕТИ:

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Дети, как ни странно, болеют – чаще всего острыми респираторными заболеваниями, чем очень расстраивают родителей. И врачей. Кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России был организован семинар с международным участием, задачей которого стало всестороннее рассмотрение проблемы частых респираторных заболеваний у детей.

FREQUENTLY ILL CHILDREN: STATUS UPDATE ON THE PROBLEM

Strange as it may sound, children get sick - most often with acute respiratory diseases, which is very frustrating for parents. And for doctors. Speransky Department of Paediatrics with Outpatient Pediatrics Module of Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education GBOU DPO of the Ministry of Health of Russia held a seminar with international participation, which task was to comprehensively address the issue of frequent respiratory diseases in children.

Инфекционные заболевания – всегда результат сложных взаимоотношений макро- и микроорганизмов. О том, как строятся эти отношения и каким образом лекарственные препараты могут менять вектор воздействия микроорганизмов на организм ребенка, рассказал в своем докладе «Новое о старых препаратах» директор Педиатрической клиники при медицинском факультете Вильнюсского университета, директор Центра педиатрии, главный педиатр Министерства здравоохранения Литвы Витаутас Усонис.



Витаутас Усонис

Прежде всего профессор В. Усонис остановился на эволюции понятия «нормальная флора», подчеркнув, что в современной микробиологии оно заменено терминами «микробиота», «микробиом». Микробиом специфичен и постоянен для каждого человека, его состав формируется с первых дней жизни. Более 1014 бактерий, представляющих

более 1100 видов, присутствуют только в кишечнике. Помимо этого, микроорганизмы заселяют кожу, дыхательные пути, другие части тела. Их масса измеряется килограммами. Микробиота кишечника содержит больше генов, чем геном человека. Однако лишь малая часть микробиома человека изучена методами геномики. Микробиом имеет большое значение для развития нейрорендокринной, иммунной, пищеварительной систем и т.д. Стоит отметить, что существует понятие транзитной микробиоты, которая может быть бессимптомной либо вызывать инфекционные болезни. От нежелательного воздействия микроорганизмов человек защищен посредством врожденного и приобретенного, или адаптивного, иммунитета.

Рассмотрение микробиома человека следует начинать с момента зачатия, с генетики и иммунологии беременности. При зачатии генетическая информация матери и отца объединяется в оплодотворенной яйцеклетке. Плод можно рассматривать как полуаллогенный трансплантат, содержащий HLA-молекулы отца и матери.

Иммунная система беременной теоретически должна стремиться уничтожить чужеродную генетическую информацию, однако этого не происходит. Иммунная система беременной женщины угнетается с тем, чтобы яйцеклетка могла выжить и развиваться. Кроме того, в организме матери на ранних сроках беременности активируются различные средства и механизмы, включая анатомические особенности матки, амниотическую жидкость, содержащую антитела и активные биологические вещества, для охраны плода от любой чужеродной генетической информации, имеющейся в микробиоме женщины.

К середине беременности, когда начинает функционировать иммунная система самого плода, первые антигены, с которыми ей приходится встретиться, – это антигены микробиоты из толстой кишки матери. При рождении дети выходят из относительно стерильной среды матки в мир, наполненный бактериями. Колонизация начинается уже во время родов. Первое молоко не стерильно, оно содержит как живые клетки, так и живые микроорганизмы, и все это воздействует на организм новорожденного. С этого времени начинают происходить хорошо известные педиатрам процессы адаптации. Колонизация – составная часть адаптации новорожденного, которая обеспечивает дальнейшее развитие иммунной системы, знакомя ее с чужеродным генетическим материалом.

Значение колонизации хорошо исследовано в эксперименте. Так, на рожденном оперативным путем мышным помете было продемонстрировано, что половина животных, содержащихся в стерильных условиях, имели необратимые изменения в иммунной системе в результате задержки микробной колонизации кишечника. У животных, содержащихся в обычных условиях, иммунная система соответствовала нормальным показателям. Существует гипотеза, что излишняя чистота современной жизни угнетает колонизацию и может быть связана с развитием аллергических реакций. Образно говоря, когда иммунной системе нечем заняться, она занимается собственным организмом: *allos ergos* – другая работа. Большое количество исследований последнего времени, посвященных микробиоте дыхательных путей и окружающей среды, показывают, что присутствие в доме кошки или собаки до рождения ребенка служит защитным фак-

тором аллергических заболеваний. Появление животного в доме после рождения ребенка, наоборот, способствует его алергизации.

Итак, уже в момент рождения начинается массивное пероральное инфицирование ребенка материнской кишечной, вагинальной микробиотой. Сразу после рождения, с первых дней жизни, идет настройка иммунной системы, переход от Т-независимых антигенов 2 (Th-2) к Т-независимым антигенам 1 (Th-1). Если этого не происходит, если Th-2 остаются более длительное время – возникает риск аллергических заболеваний. В первые недели жизни наблюдается растущее разнообразие микробиома на фоне грудного вскармливания. Когда микробиом устанавливается, он становится удивительно стабильным, уникальным для каждого человека.

Таким образом, мы видим, что микробиом имеет одно из решающих значений в отношении формирования, становления и тренировки иммунной системы организма человека с самого момента рождения и на протяжении всей жизни.

Оценив роль микробиома в развитии иммунной системы, обратимся к вопросу возможности коррекции реакций иммунной системы и остановимся на иммуностимуляторах, как одной из групп обширного класса иммуномодуляторов. К этой группе относятся БЦЖ-вакцина, вещества растительного происхождения, бактериальные лизаты (Бронхо-Мунал), бактериальные рибосомальные препараты, препараты тимуса, синтетические пептиды, химические вещества, неантибактериальные воздействия макролидов. Все они в той или иной мере исследовались, с большим или меньшим эффектом применялись и применяются. Окончательный ответ по эффективности данных средств дает широко распространенная сейчас GRADE-технология с системой определения силы доказательств. В соответ-

ствии с ней к доказательствам первого уровня (высший уровень) относится систематический анализ, основанный на рандомизированных клинических испытаниях, более чем одного хорошего дизайна. Самые слабые доказательства обеспечивают описательные исследования или заключения группы экспертов. Второй элемент GRADE-технологии – обоснованность рекомендаций. Наиболее авторитетные рекомендации основаны на доказательствах первого уровня. Определение данной рекомендации таково: «На сегодня нет предпосылок, что эта рекомендация будет как-то изменена, даже если появятся новые факты». ОМ-85 (Бронхо-Мунал) – единственный из иммуностимуляторов, имеющий, по данным метаанализа, клинические исследования наивысшей силы доказательств эффективности – уровень А (Del-Rio-Navarro et al. *The Cochrane Library*, 2011).

В структуре детской заболеваемости почти 90% – заболевания органов дыхания, преимущественно вирусной этиологии. Это объясняется огромной величиной площади контакта слизистых дыхательных путей ребенка с микроорганизмами при каждом вдохе. Среди мер защиты от вируса гриппа в приоритете, без сомнения, вакцинация. Если заболевание уже развилось, рекомендуется максимально раннее назначение ингибиторов нейраминидазы. При респираторных инфекциях, вызванных другими типами респираторных вирусов, специфических мер лечения нет. При этом есть данные, что рекуррентные острые респираторные инфекции в раннем возрасте ассоциируются с развитием астмы.

Бронхо-Мунал – стандартизованный лиофилизат лизатов (ОМ-85) 21 варианта штаммов 8 видов микроорганизмов, являющихся причинами респираторных заболеваний у детей. За 30 лет существования препарата проведено большое количество исследований по изучению его механизма действия. Было показано, что после приема внутрь



бактериальный лизат аккумулируется в пейеровых бляшках слизистой оболочки ЖКТ, в частности расположенных в тонком кишечнике. ОМ-85 ускоряет созревание и активирует дендритные клетки, которые, во-первых, лучше захватывают и уничтожают любые патогены, во-вторых, продуцируют интерфероны- α и - β , обладающие прямой противовирусной активностью, ну а в-третьих, превращают незрелые Т-лимфоциты в Т-хелперы 1-го типа, вырабатывающие интерферон- γ (и интерлейкин 12), и тем самым стимулируют клеточные противовирусные реакции.

Кроме того, ОМ-85 способствует поликлональной активации В-лимфоцитов и выработке антител, связывающих патогены. В результате повышается уровень иммунной защиты против вирусов и бактерий.

Терапевтическая эффективность ОМ-85 также тщательно изучена и подтверждена (рис.). Так, метаанализ показал, что дети, получавшие лечение ОМ-85, болели острыми респираторными инфекциями (далее ОРИ) на 36% реже (Del-Rio-Navarro et al., 2011). Данные указывают, что эффективность этого лечения выше среди часто болеющих ОРИ детей.

О большей эффективности ОМ-85 у часто болеющих детей говорят и другие исследования. Этот факт объясняется некоторой индивидуальной «ленивостью» иммунной системы. Стимуляция ее различных звеньев дает положительный эффект. В исследовании М. Tarango и А. Berber (Chest, 2001) применение ОМ-85 позволило на 42% сократить продолжительность респираторных заболеваний и на 45% – потребление антибиотиков.

Данные турецких авторов (М.А. Bitar и R. Saade, 2013) по лечению рецидивирующего тонзиллита у 177 детей продемонстрировали терапевтический эффект применения ОМ-85 у 75% детей, снижение частоты эпизодов обострений и существенное снижение потребности в тонзиллэктомии. В исследовании С.Н. Razi et al. (2010), целью которого было изучение эффекта ОМ-85 на общее коли-

чество эпизодов бронхообструкции, вызванных ОРИ, оценивалась продолжительность этих эпизодов, применение β 2-антагонистов и глюкокортикостероидов, частота госпитализаций, а также число ОРИ и случаев острого назофарингита в течение 12 месяцев. Снижение эпизодов ОРИ, эпизодов бронхообструкции было статистически значимым в группе детей, принимавших ОМ-85, по сравнению с группой плацебо.

Таким образом, в качестве сопутствующего лечения ОМ-85 значительно снижает частоту ОРЗ, обструктивных хрипов, тонзиллитов, продолжительность и интенсивность симптомов, необходимость применения антибиотиков. За 30 лет доказан высокий уровень эффективности и безопасности Бронхо-Мунала.

Тему продолжила заведующая кафедрой педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО д.м.н., профессор **Ирина Николаевна Захарова**. Ее волновал вопрос, почему же дети болеют респираторными заболеваниями? По мнению профессора, примерно 95% работы педиатра связано именно с этой патологией. При этом сегодня все чаще звучит идея о том, что дети должны болеть, «тренируя иммунитет», но они должны болеть нетяжело. Повышенная чувствительность детей к инфекциям связана с физиологическим дисбалансом между Т-хелперами и Т-супрессорами, с физиологическим дефицитом иммуноглобулинов в раннем возрасте, а также с незрелостью адаптивного иммунитета. Кроме того, на снижение иммунной защиты у детей влияет внешняя среда, чрезмерные нагрузки, ухудшение экологии, питание, вероятный нутритивный дефицит в случае отсутствия грудного вскармливания. Грудное молоко



Ирина Захарова

Рисунок. Кохрановский обзор иммуномодуляторов. Выделены исследования по ОМ-85 (уровень доказательности А)

Иммуностимулятор	n	n исследований, включенных в анализ	Длительность < 6 мес.	Длительность 6 мес.	Длительность > 6 мес.	Качество А	Качество В	Качество С
D53	18	11	7	11	–	–	18	–
IPC19	1	0	–	1	–	–	–	1
Lantigen B	2	0	–	2	–	–	2	–
LW50020	2	0	2	–	–	–	2	–
ОМ-85	12	9	–	10	2	4	8	–
RU41740	5	5	–	3	2	–	5	–
Всего бак. препарат.	40	25	9	27	4	4	35	1
Пидотимод	6	2	6	–	–	–	6	–
Трава (эхинацея/чеснок)	4	1	1	1	1	2	2	–
Экстракт тимуса	5	3	4	–	1	–	5	–

ОМ-85 – торговое название Бронхо-мунал®

способно компенсировать незрелость иммунной системы, свойственную этому возрасту. До введения прикорма дети, находящиеся на грудном вскармливании, как правило, не болеют.

Современные детские смеси пытаются приблизиться по составу к грудному молоку, но полного аналога женского молока никогда не будет создано. Дети с глубоким нутритивным дефицитом имеют шанс умереть от любой инфекции в 9 раз чаще, от пневмонии в 8 раз, от диареи в 12 раз, чем дети на грудном вскармливании.

Дефицит витаминов и микроэлементов также вносит вклад в заболеваемость ОРИ. Пять витаминов оказывают влияние на иммунную систему, но один из самых главных – витамин Д, рецепторы к нему находятся в каждой клетке иммунной системы. В связи с этим, в соответствии с Национальными российскими рекомендациями (2018), обязательным признано назначение всем детям любого возраста ежедневно 1000 ед витамина Д круглогодично. Далее – витаминов С, А, РР и Е и, кроме того, 4 микроэлементов: цинка (влияет на рост; 30% населения России имеет дефицит цинка), железа (минимум 25% населения России имеет скрытый дефицит железа, явный не так много – 5%), йода, селена.

Еще одна проблема, связанная с ослаблением иммунной защиты, – чрезмерное использование антибиотиков. В соответствии с последними исследованиями, прием антибиотиков детьми может способствовать развитию ожирения и метаболического синдрома в будущем. Антибиотики обладают и собственным иммуносупрессивным действием. Если не снизить количество назначений антибиотиков детям, то тотальная антибиотикорезистентность разовьется уже в ближайшие годы. Ученые уже сейчас говорят о неэффективности лечения антибиотиками каждого 15-го пациента. Да, сегодня нужно «пропеть гимн» уходящим в прошлое антибиотикам, потому что они продлили человеческую жизнь примерно на 20 лет. Но сегодня можно и обвинить антибиотики в целом ряде болезней – и в иммунных заболеваниях, и в ожирении, которые являются побочными явлениями повсеместного широкого применения антибиотиков.

При ОРИ применение антибиотиков не ускоряет выздоровление. Испытаний, которые бы выявили эффект от применения антибиотиков в качестве профилактики осложнений вирусных инфекций, не проводилось. При этом доказано, что раннее назначение антибиотиков детям не предотвращает развитие пневмонии или воспаления среднего уха.

Следует обратить внимание на такое распространенное явление, как полипрагмазия. Огромное количество препаратов используется для лечения вирусных инфекций, включая различные местные антисептики, которые при неумеренном потреблении травмируют и высушивают слизистую.

К сожалению, лучшим советчиком для родителей по-прежнему остается Интернет. Это приводит к тому, что проблема нежелательных побочных явлений терапии встает очень остро, как и вопрос об отдаленных последствиях применения лекарственных средств. В этом отно-

шении не вызывает опасений применение Бронхо-Мунала, который исследуется и назначается уже в течение 30 лет. И в случае Бронхо-Мунала мы смело можем говорить о препарате с доказанной эффективностью и отсутствием серьезных побочных явлений, включая отдаленные.

Андрей Леонидович Заплатников, д.м.н., профессор кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, декан педиатрического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО, в своем выступлении остановился на современных возможностях снижения заболеваемости острыми респираторными заболеваниями у детей.



Андрей Заплатников

ОРИ – наиболее частые инфекционные заболевания у детей. Тяжесть течения, длительность и прогноз ОРИ во многом зависят от индивидуальных особенностей состояния здоровья ребенка, и в первую очередь от состоятельности иммунной системы. При этом на иммунитет влияет целый ряд факторов, которые могут определять недостаточность иммунной защиты, что и приводит к высокому уровню инфекционной заболеваемости. Так, к эндогенным факторам риска частых ОРИ можно отнести неблагоприятное ante- и/или постнатальное развитие, конституциональные особенности и генетическую предрасположенность, «поздний старт» иммунной системы, сопутствующие заболевания и др. Среди экзогенных факторов риска частых ОРИ выделяют: раннее начало посещения детских дошкольных учреждений или другие варианты неоправданно ранней социализации, неблагоприятные эпидемиологические и материально-бытовые условия, низкий уровень санитарной культуры семьи, стресс, экологические факторы и полипрагмазия. При этом следует подчеркнуть, что среди препаратов, которые часто и необоснованно назначаются детям с рекуррентными респираторными инфекциями, лидирующие позиции занимают антибиотики, симптоматические средства для лечения ОРИ и разнообразные иммуномодуляторы с недоказанной эффективностью.

Важно помнить, что вылечить всегда труднее, чем предупредить. Доказано при этом, что максимальным профилактическим эффектом обладает комплекс мероприятий, включающих рациональный режим дня, полноценное питание, регулярное занятие физкультурой, закаливание, в сочетании с вакцинацией и неспецифической иммунопрофилактикой. При этом существенное снижение заболеваемости ОРИ достигается при комбинации прививок против гриппа с иммуномодуляторами бактериального происхождения (Учайкин В.Ф. и соавт. *Педиатрия*, 2000, 6; 50–52; Коровина Н.А., Заплатников А.Л. *Вопросы современной педиатрии*, 2005, 4(2): 92–96; Заплатников А.Л. и соавт. *Вопросы практической педиатрии*, 2011, 6(5): 15–20; Esposito S et al., *Vaccine*, 2014, 32: 2546–2552). В настоящее время для специфической иммунопрофилактики гриппа используются следующие варианты вакцин: «живые» ослабленные интраназальные вакцины для детей старше 3 лет

и инактивированные (расщепленные (сплит-вакцины) и субъединичные вакцины), которые разрешены для применения у детей в возрасте 6 месяцев и старше. Сплит-вакцины содержат, помимо поверхностных антигенов вирусов гриппа (гемагглютинин и нейраминидаза), еще и стабильные внутренние белки. Субъединичные вакцины содержат только гемагглютинин и нейраминидазу вирусов гриппа. Независимо от торгового названия, все вакцины изготовлены из эталонного набора штаммов вирусов гриппа, предполагаемых в качестве актуальных для текущего эпидемического сезона. В последние десятилетия эпидемическими для человека являются вирусы гриппа А/Н1N1, А/Н3N2 и В, актуальные штаммы которых и входят в состав современных противогриппозных вакцин.

Как уже было отмечено выше, наиболее высокий уровень иммунной защиты ребенка от ОРИ достигается в тех случаях, когда вакцинация против гриппа проводится в комбинации с приемом иммуномодуляторов. При этом следует подчеркнуть, что, однако, при обилии лекарственных средств, позиционирующихся в качестве иммуномодуляторов, подходить к их выбору необходимо особенно тщательно, понимая механизм их действия и ключевые мишени иммунитета, на которые они влияют. Поэтому целесообразно вспомнить, что с современных позиций иммунитет – это система контроля за индивидуальным антигенным набором организма в целях сохранения его антигенной уникальности. Ранее предполагалось, что указанные задачи организм решает за счет специфических и неспецифических иммунных реакций. Отсюда и была предпринята попытка разделить всю систему иммунитета на два основных звена – специфический иммунитет и неспецифический. Однако сегодня такая позиция признана устаревшей, т. к. установлено, что все иммунные реакции специфичны.

Оказалось, что фагоциты (нейтрофилы, моноциты, макрофаги – клетки врожденного иммунитета), ранее рассматривавшиеся в качестве факторов неспецифического иммунитета, на самом деле с помощью особых рецепторов (TLR) специфически распознают молекулы чужеродности, или, как их еще называют, молекулы универсальной патогенности (PAMP – Pathogen-Associated Molecular Patterns), представленные на клеточной мембране всех бактерий. При этом указанное специфическое распознавание приводит к активации фагоцитоза, благодаря чему достигается не только разрушение бактерий, но и становятся более доступными их антигенные структуры, информация о которых передается на В- и Т-лимфоциты. В свою очередь, В- и Т-лимфоциты, на поверхности которых имеются рецепторы, комплементарные антигенам, специфически их распознают. В результате этого специфического взаимодействия В-лимфоциты трансформируются в плазмочиты, которые начинают синтез антител к данным антигенам. Одновременно В- и Т-лимфоциты, участвующие в специфическом распознавании антигенов, инициируют формирование клеток иммунологической памяти к этим антигенам. Указанные выше иммунные реакции, происходящие при «специфическом знакомстве» В- и Т-лимфоцитов с антигенами, лежат в основе приобретения организмом

«иммунологического опыта». В связи с этим данный тип специфических иммунных реакций относят к системе приобретенного иммунитета.

Таким образом, специфическое распознавание характерно для обоих звеньев иммунитета. Так, универсальные молекулы патогенности (PAMP) специфически распознаются факторами врожденного иммунитета, а антигены – В- и Т-лимфоцитами, относящимися к адаптивному (приобретенному) иммунитету. При этом если антигены инфекционного агента ранее уже были «расшифрованы» В- и Т-лимфоцитами и сформировался полноценный «иммунологический опыт», то при повторном попадании в организм данного возбудителя клетки «иммунологической памяти» сразу его «узнают» и инициируют эффективную иммунную защиту (синтез специфических антител, специфический киллинг и цитотоксичность). Именно этот механизм лежит в основе формирования иммунитета после перенесенной инфекции (естественный активный приобретенный иммунитет), а также используется для формирования искусственного активного приобретенного иммунитета при проведении вакцинации.

Представленное выше краткое описание реакций врожденного иммунитета и формирование иммунитета приобретенного, а также их эффективное взаимодействие позволяет по-новому взглянуть на механизм действия иммуномодуляторов бактериального происхождения. В состав бактериальных лизатов входят компоненты разрушенных микробных клеток. При этом, благодаря особым технологиям, в бактериолизатах сохранены не только микробные антигены, но и компоненты клеточной стенки, содержащие универсальные молекулы «чужеродности» (PAMP). Так как лизаты не содержат интактные бактерии, они лишены вирулентности и патогенности. Кроме этого, из препаратов удалены реактогенные субстанции, что позволяет достичь высокого уровня безопасности и отличной переносимости.

В основе механизма действия бактериализатов – активация врожденного иммунитета за счет специфического распознавания фагоцитами молекул универсальной патогенности (PAMP), представленных на фрагментах клеточной стенки бактерий, входящих в состав препаратов. Это сопровождается усилением фагоцитоза, активацией натуральных киллеров, а также повышением синтеза и продукции цитокинов, в т. ч. и интерферонов. Благодаря последнему, создаются условия для снижения заболеваемости ОРИ вирусной этиологии. Следует отметить, что активация врожденного иммунитета, вызванная бактериальными лизатами, в свою очередь, инициирует механизмы приобретенного иммунитета. При этом в тех случаях, когда организм ранее уже встречался с возбудителями, антигены которых представлены в препаратах, происходит активация клеток памяти. В результате этого усиливается синтез антител против бактерий, лизаты которых представлены в препаратах. Учитывая, что пневмококк, гемофильная палочка, пиогенный стрептококк и стафилококк являются основными возбудителями бактериальных инфекций органов дыхания, именно лизаты из них наиболее часто включаются в состав препаратов. Таким образом, бактери-

простуда без призраков
осложнений*



Бронхо-Мунал[®] 2
активирует 2 вида
иммунитета^{1,2}



* Бронхо-Мунал[®] применяется в составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей. Бронхо-Мунал[®] увеличивает сопротивляемость организма к инфекциям дыхательной системы, сокращает их продолжительность и уменьшает потребность в применении других лекарственных препаратов, в особенности антибиотиков. 1. Шмидт Р.Ф. ред., 2005, том 2, 640 стр. 440-2; 2. 2 вида иммунитета - врожденный и приобретенный. Бронхо-Мунал[®] стимулирует большинство лейкоцитов, тем самым активирует врожденный иммунитет. Активация приобретенного иммунитета проявляется в увеличении выработки поликлональных антител (см. инструкцию по медицинскому применению препарата Бронхо-Мунал[®] или Бронхо-Мунал[®] П).

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Бронхо-Мунал[®] П и Бронхо-Мунал[®]. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: лизаты бактерий. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА - капсулы 3,5 мг и 7 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Бронхо-Мунал[®] П применяется у детей от 6 месяцев до 12 лет и Бронхо-Мунал[®] — у детей старше 12 лет и взрослых в составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей; для профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей и обострений хронического бронхита. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к компонентам препарата; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 6 мес (для препарата Бронхо-Мунал[®] П) и детский возраст до 12 лет (для препарата Бронхо-Мунал[®]); детям от 6 месяцев до 12 лет рекомендуется прием препарата Бронхо-Мунал[®] П капсулы 3,5 мг. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: препарат принимают по 1 капсуле в день утром натощак, за 30 минут до еды. Детям до 3 лет или в случае, если пациенту трудно проглотить капсулу, ее следует открыть, содержимое смешать с небольшим количеством жидкости (чай, молоко или сок). Для профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей и обострений хронического бронхита препарат применяют тремя курсами по 10 дней, интервал между курсами 20 дней. В составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей препарат применяют до исчезновения симптомов, но не менее 10 дней. При проведении антибиотикотерапии Бронхо-Мунал[®] П и Бронхо-Мунал[®] следует принимать в сочетании с антибиотиками с начала лечения. Последующие 2 месяца возможно профилактическое применение препарата: курсами по 10 дней, интервал между курсами 20 дней. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Бронхо-Мунал[®] П и Бронхо-Мунал[®] обычно хорошо переносятся. Большинство побочных реакций отнесены к общей категории со средней или умеренно-тяжелой степенью проявления. Наиболее частыми проявлениями побочного действия являются расстройство желудочно-кишечного тракта, кожные реакции и нарушения со стороны органов дыхания: диарея, боль в животе; кашель; сыпь. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: во избежание передозировки детям от 6 месяцев до 12 лет не следует применять Бронхо-Мунал[®] капсулы 7 мг, предназначенный для взрослых. В случае сохраняющихся желудочно-кишечных расстройств, кожных реакций, нарушений со стороны органов дыхания или других симптомов непереносимости препарата необходимо отменить препарат и обратиться к врачу.

SANDOZ A Novartis
Division

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3. Тел. +7 (495) 660-75-09. www.sandoz.ru

RU1702597525

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией.

альные лизаты обладают комбинированным механизмом действия, активируя как врожденный, так и приобретенный иммунитет, уменьшая при этом риск развития как вирусных, так и бактериальных респираторных инфекций.

В настоящее время накоплена большая экспериментальная база и огромный опыт клинической эффективности бактериальных лизатов, в частности препарата OM-85 (Бронхо-Мунал).

Так, в эксперименте (Parola et al., *PLoS One*, 2013) установлено, что препарат OM-85 вызывает дозозависимый активирующий ответ изолированных дендритных клеток человека и дополнительное увеличение синтеза интерферона альфа по сравнению с контрольной группой. При применении OM-85 увеличивается количество макрофагов и, что важно, нет увеличения концентрации эозинофилов, лимфоцитов. Активируя в первую очередь факторы врожденного иммунитета, OM-85 позитивно влияет также и на адаптивный иммунный ответ, что иллюстрируется динамикой увеличения Т-лимфоцитов (Pasquali, 2014, *Frontiers in Medicine*, 1: 1–9). Благодаря этому существенно повышается концентрация секреторного иммуноглобулина, что позволяет уменьшить вирусную нагрузку и увеличить выживаемость.

Наибольшее количество клинических исследований по эффективности и безопасности препарата OM-85 проведено у детей с рекуррентными респираторными инфекциями, о чем ранее уже было сказано. Поэтому представляется важным отметить и другие аспекты возможного применения препарата OM-85 в педиатрической практике. Так, исследование эффективности OM-85 у детей с рецидивирующим тонзиллитом показало снижение количества повторных эпизодов заболевания у 75% детей. При этом у 51,2% было достигнуто снижение частоты рецидивов тонзиллита более чем в два раза. Достоверно было установлено, что благодаря терапии препаратом OM-85 удается существенно сократить необходимость оперативного лечения при хроническом тонзиллите у детей (Bitar MA, Saade R. The role of OM-85 BV (Broncho-Vaxom) in preventing recurrent acute tonsillitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2013 May, 77(5): 670–673. doi: 10.1016/j.ijporl.2013.01.009. Epub 2013 Feb).

Очень интересные результаты были получены Quezada et al. (1999), которые исследовали эффективность применения OM-85 при транзиторной гипогаммаглобулинемии у детей. Результаты исследования показали, что использование препарата в течение 3 месяцев позволило быстрее нормализовать содержание IgG и IgA в сыворотке крови, избежать инфекционных заболеваний, приема антибиотиков и отрицательного воздействия на микробиоту (Quezada et al. Effect of bacterial antigen lysate on IgG and IgA levels in children with recurrent infections and hypogammaglobulinemia. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 1999 May-Jun, 9(3): 178–182).

Особо следует отметить позитивное влияние препарата OM-85 на течение бактериального синусита, когда антибиотик назначают в комбинации с бактериолизатом. Так, было установлено, что применение при бактериальном синусите антибактериальных препаратов вместе с OM-85

обеспечивает более быстрое купирование интоксикации и других проявлений заболевания. При этом было отмечено, что уже к третьему дню комбинированной терапии (антибиотик + OM-85) выраженность симптомов синусита была в 1,5 раза меньше, чем у детей из группы сравнения (изолированное применение антибиотика). В целом было показано, что добавление препарата OM-85 к стандартной терапии бактериального синусита не только сокращает продолжительность заболевания, но и достоверно снижает риски развития обострений в дальнейшем по сравнению с контролем (Gómez Barreto D, De la Torre C, Alvarez A, Faure A, Berber A. Safety and efficacy of OM-85-BV plus amoxicillin/clavulanate in the treatment of subacute sinusitis and the prevention of recurrent infections in children. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 1998 Jan-Feb, 26(1): 17–22).

Представляют интерес и результаты исследования Esposito S. (2014), в котором OM-85 у детей применялся вместе с прививкой против гриппа. Доказано, что использование препарата OM-85 не оказывает негативного влияния на иммуногенность инактивированной вакцины. При этом отмечено, что указанная комбинированная иммунизация позволила достоверно повысить профилактическую эффективность. Особо при этом необходимо подчеркнуть, что благодаря противогриппозной вакцинации, проведенной в комбинации с OM-85, удается снизить заболеваемость детей не только гриппом, но и другими ОРИ (Esposito S, Marchisio P, Prada E, Daleno C, Porretti L, Carsetti R, Bosco A, Ierardi V, Scala A, Principi N. Impact of a mixed bacterial lysate (OM-85 BV) on the immunogenicity, safety and tolerability of inactivated influenza vaccine in children with recurrent respiratory tract infection. *Vaccine*, 2014 May 7, 32(22): 2546–2552. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.03.055. Epub 2014 Mar 26).

В заключение необходимо подчеркнуть, что среди всех иммуномодуляторов препараты бактериального происхождения обладают наибольшей доказательной базой в виде целого ряда рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с уровнем доказательности А. Проведенный метаанализ результатов указанных клинических исследований показал, что OM-85 позволяет на 36% снизить заболеваемость ОРИ, достоверно уменьшает частоту применения антибиотиков и сокращает пропуски занятий детей ДДУ и школы. При этом бактериальные иммуномодуляторы демонстрируют максимальную эффективность при применении в составе схем комбинированной терапии и иммунопрофилактики. Сегодня это обстоятельство нашло законодательное отражение в стандартах оказания медицинской помощи при хроническом и остром синуситах и бактериальной пневмонии.

В то же время, несмотря на высокий профилактический потенциал, указанные методы иммунопрофилактики должны использоваться в комплексе с общими оздоровительными мероприятиями (рациональный режим дня и отдыха, полноценная диета, соответствующая возрасту, систематическое занятие физкультурой, закаливание и т. д.). Именно такой подход позволит достичь максимального профилактического эффекта и существенно снизить уровень заболеваемости детей ОРИ.



И.М. МЕЛЬНИКОВА¹, д.м.н., профессор, Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ², д.м.н., профессор

¹ Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России

² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России

КОМБИНИРОВАННЫЕ ОТХАРКИВАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Кашель является одним из наиболее частых поводов для обращения за медицинской помощью, при этом существует множество причин его возникновения. До сих пор наиболее широко используемыми в педиатрической практике являются традиционные отхаркивающие средства, среди которых выделяется многочисленная группа препаратов рефлекторного действия, включающих вещества, как правило, растительного происхождения. В статье рассматриваются современные данные о механизмах действия и клинической эффективности этих препаратов, приведены практические рекомендации по рациональному применению отхаркивающей терапии при бронхолегочной патологии у детей. Известно, что эффективность лечения лекарственными растениями обусловлена их сложным многокомпонентным составом. Перспективным направлением мукоактивной терапии становится применение комбинированных лекарственных средств, одновременно воздействующих на различные патогенетические механизмы воспаления и кашля. Современная официальная фитотерапия благодаря относительной безопасности, доступности и эффективности все чаще становится предметом осознанного выбора в педиатрической практике.

Ключевые слова: дети, острые и хронические заболевания органов дыхания, кашель, комбинированные растительные отхаркивающие и муколитические препараты.

I.M. MELNIKOVA¹, MD, Prof., Yu.L. MIZERNITSKY², MD, Prof.

¹ Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia

² Veltischev Research Clinical Institute for Paediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia

COMBINATION HERBAL EXPECTORANTS IN PEDIATRIC PRACTICE

Cough is one of the most common reasons for seeking medical treatment, and there are many reasons for its occurrence. Conventional expectorants are the most widely used medications in paediatric practice to this day, among which one may identify a large group of drugs with reflexive action that usually contain plant-derived substances. The article reviews present-day knowledge on the mechanisms of action and clinical efficacy of these drugs, provides practical recommendations on the rational use of expectorant therapy for bronchopulmonary diseases in children. It is known that the efficacy of treatment with medicinal plants is caused by their complex multicomponent composition. The use of combination drugs that have a simultaneous effect on various pathogenetic mechanisms of inflammation and coughing is becoming a promising area of mucoactive therapy. Due to relative safety, affordability and efficacy, the modern official herbal medicine is increasingly becoming the subject of informed choice in paediatric practice.

Keywords: children, acute and chronic respiratory diseases, cough, combination herbal expectorants and mucolytic drugs.

Кашель является одним из наиболее частых поводов для обращения за медицинской помощью. К середине 2017 г. количество цитирований «cough» (англ. «кашель») в системе PubMed составило более 46 000. Кашель существенно снижает качество жизни пациентов, является не только значимой медицинской, но и социально-экономической проблемой [1–4]. Клиническая потребность только в неспецифических противокашлевых средствах нашла свое отражение в США в крупных затратах на покупку этих препаратов на сумму около 3 млрд долларов в год [4]. Успешное управление кашлем возможно лишь при дифференцированной

программе лечения, основанной на точной диагностике и установлении этиологических причин кашля [5, 6].

Кашель – это рефлекторный защитный механизм, играющий важную роль в самоочищении трахеи и бронхов как от инородных тел, попавших извне, так и от эндогенно образующихся продуктов (слизь, кровь, гной, вещества тканевого распада и т. д.). Главная функция кашля – восстановление проходимости респираторного тракта путем удаления секрета и восстановления мукоцилиарного клиренса (транспорта бронхиального секрета). Следует отметить существенную роль анатомо-физиологических особенностей в развитии и течении кашля, осо-

бенно в раннем возрасте: отсутствие кашлевого рефлекса у детей первых дней и недель жизни, склонность к эксудации и отеку слизистой оболочки бронхов, выраженная гиперпродукция и повышенная вязкость слизи, узость дыхательных путей [7].

Нарушение процессов образования бронхиального секрета (гиперпродукция, изменение реологии секрета) и его эвакуации (вследствие угнетения мукоцилиарного транспорта) – одно из основных патогенетических звеньев при ОРИ нижних дыхательных путей и обострениях хронической бронхолегочной патологии на фоне ОРИ (бронхиальная астма, другие хронические, а также врожденные и наследственные заболевания легких). В тех клинических ситуациях, когда мукоцилиарный клиренс не обеспечивает необходимого очищения воздухоносных путей, появляется кашель как защитный рефлекс, направленный на восстановление их проходимости. Это предполагает применение методов лечения, влияющих на кашель. Причем в одних случаях при респираторных заболеваниях требуется подавление чрезмерного кашлевого рефлекса, в других – применяются методы, облегчающие кашель путем разжижения мокроты и улучшения мукоцилиарного клиренса.

С древнейших времен, на протяжении многих тысячелетий именно растения являлись главными в арсенале лекарственных средств. На Ближнем Востоке более 6000 лет назад лекарственные растения применяли как в свежем виде, так и в виде порошков и настоев. Абу Али ибн Абдаллах ибн Сина (Авиценна) в своей книге «Канон врачебной науки» дал описание 900 лекарственных средств и способов их употребления. Начало производству экстракционных препаратов (галеновые препараты) из лекарственных растений положил крупнейший древнеримский врач и естествоиспытатель Гален (131–201 гг. н. э.). Известно около 2500 растений, имеющих лекарственное значение, однако применяются из них только 600. В современном каталоге лекарственных средств препараты растительного происхождения составляют до 40%, а в некоторых группах лекарственных средств – до 80% [8]. В медицине сейчас часто используются как индивидуальные биологически активные вещества растений, так и их комплексы: алкалоиды, эфирные масла, органические кислоты, витамины, дубильные вещества, производные антрацена, кумарины, ксантоны, смолы, слизи и др. Растительное сырье напрямую может не применяться, а служить исходным материалом для синтеза эффективных лекарственных средств. Отметим, что лекарственное растительное сырье не утрачивает своей актуальности благодаря ряду положительных качеств: растительные препараты близки природе человека, обладают мягким действием, намного реже оказывают побочное действие, лучше переносятся и могут применяться длительное время, что особенно важно в педиатрии [9].

В настоящее время применение лекарств растительного происхождения в медицине имеет тенденцию к увеличению [10]. Фармацевтическая промышленность выпускает множество готовых лекарственных сборов, сиропов, экстрактов, настоек, которые можно применять для лече-

ния различных заболеваний. Сиропа наиболее удобны для применения в педиатрической практике и обеспечивают оптимальную комплаентность [11]. Официальные фитопрепараты содержат строго дозированное количество составляющих веществ, что способно обеспечить безопасность и достаточную эффективность лечения. Отмечено, что для детей младшего возраста производится очень небольшое количество фитопрепаратов, тогда как именно фитотерапия является наиболее подходящей для применения в этом возрасте. Этот факт обуславливает особую актуальность и целесообразность разработки новых фитопрепаратов для применения у детей [12].

Известно, что растения обладают более широким спектром действия по сравнению с синтетическими лекарственными средствами. Однако они многокомпонентны, их фармакокинетика мало изучена. Кроме того, им свойственны определенные противопоказания, так же как и при назначении других лекарственных препаратов [13].

Лечебный эффект растительных препаратов основан на наличии в растениях следующих биологически активных веществ: алкалоидов (оказывают успокаивающее, обезболивающее, а также отхаркивающее и мочегонное действие); гликозидов (обладают противомикробным и отхаркивающим действием, снимают как умственную, так и физическую усталость); кумаринов (являются природными спазмолитиками и сосудорасширяющими средствами, обладают противогрибковым действием); эфирных масел (обладают успокаивающим, спазмолитическим, желчегонным воздействием, применяются в качестве антисептиков и противовоспалительных средств); смол (оказывают ранозаживляющее, дезинфицирующее действие); дубильных веществ (оказывают противовоспалительное, местное вяжущее действие); витаминов [14].

Традиционные отхаркивающие средства продолжают широко использоваться в педиатрической практике. Среди них наиболее многочисленна группа препаратов рефлекторного действия, включающих вещества, как правило, растительного происхождения. Рефлекторно действующие препараты при приеме внутрь оказывают умеренное раздражающее действие на рецепторы желудка, что возбуждает рвотный центр продолговатого мозга, рефлекторно усиливает секрецию слюнных желез и слизистых желез бронхов. К этой группе относятся препараты термопсиса, душицы, чабреца, синюхи, подорожника, фиалки трехцветной, корней ипекакуаны, солодки, истода, алтея, сосновые почки, плоды аниса, терпингидрат, эфирные масла и др. Действующим началом отхаркивающих средств растительного происхождения являются алкалоиды и сапонины, которые способствуют регидратации слизи за счет увеличения трансудации плазмы, усиливают моторную функцию бронхов и отхаркивание за счет активации гастропульмонального рефлекса, стимуляции перистальтических сокращений бронхов и повышения активности мерцательного эпителия [9, 15].

Ряд растительных препаратов (тимьян, роснянка, термопсис, ипекакуана и др.) оказывают также прямое действие на секреторные клетки и выделяются в просвет бронхиального дерева, усиливая при этом секрецию

слизи и увеличивая ее объем [16]. Лекарственные средства рефлекторного действия могут оказывать и резорбтивный эффект: содержащиеся в них эфирные масла выделяются через дыхательные пути и вызывают усиление секреции и разжижение мокроты.

Использование отхаркивающих средств рефлекторного действия наиболее эффективно при острых воспалительных процессах в дыхательных путях, когда еще нет выраженных структурных изменений в бокаловидных клетках и мерцательном эпителии [17]. Весьма эффективно их сочетание с секретолитиками и мукорегуляторами.

В начале лечения целесообразно использовать отдельные лекарственные растения или сборы из 2–3 растений, а в дальнейшем (особенно при рецидивирующих и хронических заболеваниях) – сборы более сложного состава (5–6 и более растений).

Рекомендуется частый прием этих препаратов в небольших дозах (каждые 2–4 ч) в теплом виде в сочетании с обильным питьем. Хранить их следует в прохладном месте не более 2 сут, перед употреблением взбалтывать [18]. Детям назначают 13,5% отвары и настои лекарственных растений, причем в остром периоде болезни концентрации более высокие, а в периоде реконвалесценции и с профилактической целью – меньшие.

Необходимо учитывать тот факт, что фармакологические эффекты фитопрепаратов требуют более длительно периода для своего проявления, и, соответственно, улучшение наступает несколько медленнее по сравнению с их синтетическими аналогами [10].

Отметим, что лекарственные средства этой группы могут значительно увеличить объем бронхиального секрета, который дети раннего возраста не в состоянии самостоятельно откашлять, что может привести к значительному нарушению дренажной функции легких. Кроме того, избыточная стимуляция рвотного и кашлевого центров при лечении препаратами растительного происхождения в этом возрасте может привести к аспирации (особенно у детей с нарушенным кашлевым рефлексом, перинатальным поражением ЦНС). Пациентам с поллинозом, отягощенным аллергоанамнезом, растительные препараты могут быть противопоказаны из-за потенциальных аллергических реакций [5, 7]. Отхаркивающие средства рефлекторного действия противопоказаны при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Анис, солодка и душица обладают довольно выраженным слабительным эффектом.

Необходимо отметить, что в последнее время фармакогнозия и, соответственно, фитотерапия выходят на принципиально новый научный уровень благодаря многочисленным фармакологическим, химическим, фармакогностическим, аналитическим и технологическим исследованиям лекарственных растений и фитопрепаратов, что позволяет говорить об их соответствии параметрам доказательной медицины [10]. Особые условия выращивания, контролируемый сбор сырья, высокотехнологичное производство обеспечивают надежность выпускаемых продуктов с максимизацией пользы и минимизацией рисков лечения. Следует отметить, что эффектив-

ность приготовленных неизвестным способом сборов может быть весьма сомнительна, в то время как безопасность несопоставима с безопасностью продуктов официальной медицины, в том смысле, что риск от их применения может быть весьма высок [19].

Применение комбинированных препаратов, способных комплексно воздействовать на различные механизмы воспаления и кашля, представляет одно из перспективных направлений муколитической и отхаркивающей терапии. Сочетание различных лекарственных компонентов в одном препарате избавляет сразу от комплекса патологических симптомов, позволяет уменьшить количество применяемых лекарств, риск побочных эффектов и одновременно повысить комплаентность пациента [20].

Ниже мы приводим описание некоторых наиболее часто применяемых в отечественной и зарубежной практике отхаркивающих средств в составе комбинированных препаратов растительного происхождения.

Корень алтея (*Radix Althaeae*) содержит около 25–30% растительной слизи и помимо отхаркивающего оказывает противовоспалительное действие вследствие обволакивания слизистой оболочки. Применяют его при острых воспалительных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей в виде настоя (из 6 г на 200 мл) по 1 чайной, десертной или столовой ложке (в зависимости от возраста) 5–6 раз в день за 1 ч до еды. Входит в состав грудных чаев, а также в состав известной сухой микстуры от кашля для детей (*Mixtura sicca contra tussim pro infantibus*) в комбинации с нашатырно-анисовыми каплями, гидрокарбонатом и бензоатом натрия, экстрактом корня солодки [21].

Сведения о лекарственном применении **лакричного корня (солодка)** были обнаружены еще в древнем памятнике китайской медицины «Трактат о травах», написанном за 3000 лет до н. э. Экстракт корня солодки содержит ряд гликозидов (ликуразид, глицирризиновую кислоту, ликвиритозид, карбеноксолон) с многообразной направленностью действия, а также флавоноиды и крахмал. Глицирризиновая кислота обладает противовоспалительными, ликвиритозид – спазмолитическими свойствами, ликуразид – противовоспалительной и спазмолитической активностью. Натрия глицирризинат (производное солодки) обладает противовоспалительным и противовирусным действием; оказывает цитопротекторное действие благодаря антиоксидантной и мембраностабилизирующей активности; усиливает действие эндогенных глюкокортикоидов, оказывая противовоспалительное и противоаллергическое действие [22]. В ходе экспериментальных исследований было выявлено подавление глицирризином гиперпродукции бронхиальной слизи, что, по мнению ряда авторов, обусловлено торможением транскрипции гена MUC5AC [23]. Солодка обладает отхаркивающим, противовоспалительным эффектами и может назначаться при бронхиальной астме, аллергических дерматитах, а как антацидное и спазмолитическое средство (за счет содержания флавоноидных соединений) – при хроническом гастрите, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Тем не менее при длительном использовании

солодки в высоких дозах может произойти нарушение водного и электролитного баланса в организме с вымыванием из него ионов калия [5].

Тимьян обладает слабыми бронхолитическими (воздействие на β 2-рецепторы), секретомоторными и репаративными свойствами, улучшает мукоцилиарный клиренс [24]. Доказано, что тимоловое эфирное масло, а также сам тимол обладают антибактериальными, противогрибковыми и потенциальными антиоксидантными свойствами [25]. В ходе экспериментальных исследований было выявлено, что эфирное масло тимьяна способствовало ингибированию роста большинства инфекционных агентов дыхательных путей: *Streptococcus pyogenes*, *agalactiae*, *pneumoniae*; *Klebsiella pneumoniae*; *Haemophilus influenzae*; *Staphylococcus aureus*; *Stenotrophomonas maltophilia*. Необходимо отметить, что флавоноиды (фенольные соединения) тимьяна обладают противовоспалительным действием, проявляют активность в отношении L-форм бактерий [10]. Отмечено, что экстракт листьев тимьяна действует как спазмолитическое, антибактериальное средство, обладает репаративными свойствами [24, 26–28].

В экспериментальных исследованиях было показано, что лютеолин, содержащийся в тимьяне, обладает антиоксидантными, противовоспалительными, антимикробным и противоопухолевыми свойствами благодаря активации антиоксидантных ферментов, супрессии NF κ B, торможению выработки провоспалительных веществ [29, 30]. Также тимьян обладает умеренным седативным действием, что важно для пациентов, учитывая возможный дополнительный нейрогенный механизм при нарушениях сна вследствие кашля [31].

Экстракт подорожника содержит различные полисахариды и гликозиды, дубильные вещества, фитонциды, органические кислоты, фенилпропаноиды (плантамайозид), каротиноиды, витамины и микроэлементы. Особенно ценными ингредиентами являются гликозиды аукубин и плантангин. Экстракт подорожника оказывает отхаркивающее действие, проявляет антимикробные, противовоспалительные, болеутоляющие и спазмолитические свойства, усиливает активность ресничек мерцательного эпителия дыхательных путей. Растительные муцины (полисахариды) подорожника обладают мягким отхаркивающим эффектом, уменьшают раздражение слизистой оболочки трахеи и бронхов, оказывают защитное действие на клетки, тем самым проявляя противовоспалительный эффект, что важно при сухом мучительном кашле. Обволакивающее действие полисахаридов подорожника проявляется себя в том, что они защищают нервные окончания, вследствие чего интенсивность приступообразного кашля также уменьшается. Гликозид платагинин, входящий в состав подорожника, угнетает кашлевой рефлекс на центральном уровне [31]. Растительные муцины представляют собой крупные гидрофильные молекулы, они размягчают плотные налеты и увеличивают количество секрета, уменьшают его вязкость за счет притягивания молекул воды [10]. Фитонциды и фенолы подорожника способствуют разжижению бронхиального секрета, усилению его эвакуации реснитчатым эпителием, уменьшению выраженности ката-

ральных явлений в дыхательных путях, а также оказывают противомикробное действие. Аукубин совместно с хлорогеновыми кислотами и катаптолом усиливает индукцию интерферона, чем обеспечивает противовирусную активность препарата [31]. В народной медицине подорожник истари широко применяется при целом ряде заболеваний, в частности при коклюше, ларингитах, бронхитах, бронхиальной астме и туберкулезе [32].

Среди современных растительных отхаркивающих средств большой практический интерес представляют стандартизованные препараты, содержащие сухой **экстракт листьев лекарственного плюща**, известного с глубокой древности. Сапонины гедеракозид С и его производное альфа-гедерин, содержащиеся в плюще, обладают выраженным отхаркивающим и муколитическим (секретолитическим) действием. Кроме того, при концентрации альфа-гедерина свыше 400 ммоль/мл отмечаются его бронхолитический и спазмолитический эффекты [33]. Альфа-гедерин повышает активность β 2-адренорецепторов, увеличивает уровень цАМФ и секрецию сурфактанта альвеолоцитами II типа, снижает вязкость мокроты, а также уровень ионов кальция в мышечных клетках бронхов, расслабляя их и увеличивая просвет, что обеспечивает комплексный терапевтический эффект, подтвержденный многочисленными мультицентровыми клиническими исследованиями [34].

Особое место в ряду растительных средств занимает **гвайфенезин**, являющийся сложным глицериновым эфиром гваякола. Основой для производства гвайфенезина в 1912 г. послужило природное вещество гваякол, которое получают из коры гваякового дерева. Использование гвайфенезина в терапии началось в конце XIX в., когда была обнаружена его антисептическая эффективность, а в качестве экспекторанта препарат стал применяться с 1952 г. Гвайфенезин обладает одновременно отхаркивающим и муколитическим свойствами. Действие препарата заключается в холинергической стимуляции бронхиальных желез подслизистого слоя, вырабатывающих нейтральные полисахариды, деполимеризации кислых мукополисахаридов. В результате этого снижается вязкость и увеличивается объем мокроты, активируется мукоцилиарный клиренс, что облегчает удаление мокроты и способствует переходу непродуктивного кашля в продуктивный. Кроме того, гвайфенезин обладает анксиолитическим (противотревожным) действием, уменьшает психогенное напряжение с вегетативной симптоматикой (сердцебиение, одышка, бессонница, головные боли). В связи с тем, что гвайфенезин обладает способностью увеличивать водный компонент в бронхиальном секрете, т. е. проявлять разжижающий эффект, он противопоказан при влажном кашле с обильно отделяемой мокротой [35]. В силу вышеописанных свойств и комплексного действия гвайфенезин довольно популярен и входит в состав целого ряда комбинированных препаратов. В то же время необходимость комбинации гвайфенезина как средства, увеличивающего объем мокроты, с препаратами, подавляющими кашель (например, комбинация с декстрометорфаном), является предметом дискуссий, т. к. может привести к мукостазу [36].

Отметим, что при разных патологических состояниях респираторного тракта вязкость, эластичность и адгезивность бронхиального секрета изменяются различным образом, причем вследствие чрезмерного скопления слизи в просвете бронхов может развиться бронхиальная обструкция. Положительный мукоактивный эффект достигается при комплексном лечении, включающем лечебно-охранительный режим, достаточную гидратацию, рациональную диету, этиотропную терапию (по показаниям противовирусные препараты, антибиотики). При наличии бронхообструктивного синдрома всегда затрудняется эвакуация мокроты, что требует применения в комплексе лечения бронхолитических средств. С целью улучшения дренажной функции нижних дыхательных путей используются кинезитерапия, дыхательная гимнастика.

Безусловно, при выборе лекарственного препарата, способного воздействовать на секреторную функцию слизистой оболочки или на сам бронхиальный секрет и

его эвакуацию, требуется индивидуальный подход к каждому пациенту [5, 37].

Общими рекомендациями при назначении мукоактивных препаратов являются следующие: в начале острого воспалительного процесса, сопровождающегося сухим кашлем, могут быть показаны препараты, стимулирующие секрецию. При непродуктивном влажном кашле – препараты, разжижающие мокроту, а при появлении продуктивного влажного кашля – препараты, нормализующие слизеобразование и состав секрета.

Таким образом, в терапии кашля у детей существенное место занимают лекарственные препараты растительного происхождения, причем официальная фитотерапия все более становится предметом осознанного выбора благодаря относительной безопасности, более мягкому воздействию, многосторонним эффектам биологически активных компонентов растений, доступности и эффективности.



ЛИТЕРАТУРА

- Мизерницкий Ю.Л. Отхаркивающие и муколитические средства в терапии бронхолегочных заболеваний у детей: Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии (под общ. ред. А.Д. Цареградцева, В.А. Таболина). Т. 1. Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии (под ред. С.Ю. Каранова). М.: Медпрактика-М, 2002: 123-140.
- Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 160 с.
- Irwin RS, Cynthia TF, Lewis SZ, Diekemper RL, Philip MG. Expert Cough Panel Overview of the Management of Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 2014, 146(4): 885-889.
- Dicpinigaitis PV. Effect of viral upper respiratory tract infection on cough reflex sensitivity. *J Thorac Dis*, 2014, 6(7): 708-711.
- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей. М.: Медпрактика-М, 2013. 120 с.
- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Удалцова Е.В. Дифференциальная диагностика затяжного и длительного кашля у детей. *Consilium medicum (Болезни органов дыхания)*, 2017, 19(11.1): 7-16.
- Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В. Принципы терапии острых респираторных заболеваний (ОРВИ, бронхитов и пневмоний). В кн.: «Ребенок и лекарство» (2-е изд.). Т. 2. Фармакотерапия в педиатрии. М.: Оверлей, 2008: 479-500.
- Привалова Т.Е., Шадрин С.А., Шадрин Э.М. Новые фитопрепараты при лечении кашля у детей младших возрастных групп с острыми респираторными заболеваниями. *Вопросы современной педиатрии*, 2007, 6(4): 128-131.
- Ярошук Л.Б. Растительные препараты при кашле у детей: целесообразность применения и клиническая эффективность. Сборник трудов. Национальный институт физиологии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского АМН Украины. Киев, 2007: 19-22.
- Головкин Д.Н., Шарова О.В., Куркина А.В. Возможности фитотерапии в лечении кашля у детей. *Фундаментальные исследования*, 2014, 4: 484-492.
- Синева Т., Кузнецова А. Сиропы для лечения кашля у детей. *Новая аптека*, 2016, 11: 36-41.
- Tolochko KV. Analysis of the domestic market of plant-based medicines. *Вісник фармації*, 2015, 3(83): 63-66.
- Елкина Т.Н., Кандорина Е.Г., Грибанова О.А., Пирожкова Н.И., Цешковская Г.И. Коделак
- Фито в терапии кашля у детей с острыми респираторными инфекциями. *Вопросы практической педиатрии*, 2006, 1(5): 36-39.
- Синева Т.Д., Жохова Е.В., Пелюшкевич А.В. Технологические особенности водных извлечений из лекарственного растительного сырья, применяемых в педиатрической практике. *Фармация*, 2016, 65(7): 41-45.
- Белюсов Ю.Б., Омеляновский В.В. Муколитические и фитотерапевтические средства. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. М.: Универсум Паблишинг, 1996. 176 с.
- Астафьева Н.Г., Гепне Н.А., Кобзев Д.Ю. Природная сила растений при лечении кашля. М.: Медиа Сфера, 2017. 68 с.
- Таточенко В.К. (ред.). Практическая пульмонология детского возраста (справочник). М., 2000. 268 с.
- Ильченко Л.И., Гаращенко Т.И., Патудин А.В. Противокашлевая и мукоурегирующая терапия у детей: традиционные и нетрадиционные подходы к лечению (3-е издание). М.: МИА, 2007. 208 с.
- Черников В.В. Применение препаратов растительного происхождения для лечения кашля у детей. *Педиатрическая фармакология*, 2012, 9(6): 105-109.
- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Логиновская Я.В., Батожагарлова Б.Ц., Козлова Л.А. Клиническая эффективность комбинированной мукоактивной отхаркивающей терапии у детей с острыми респираторными инфекциями нижних дыхательных путей. *Лечащий врач*, 2011, 11: 107-112.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2 т. М.: Медицина, 1993.
- Березовский А.С., Незабудкин С.Н., Незабудкина А.С., Антонова Т.И. Место аммония глицирризината (глицирама) терапии легкой персистирующей бронхиальной астмы у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*, 2012, 3: 22-26.
- Nishimoto Y, Hisatsune A., Katsuki H. et al. Glycyrrhizin attenuates mucus production by inhibition of MUC5 AC mRNA expression in vivo and in vitro. *J Pharmacol Sci*, 2010, 113: 76-83.
- Wienkötter N, Begrow F, Kinzinger U, Schierstedt D, Verspohl EJ. The effect of thyme extract on beta2-receptors and mucociliary clearance. *Planta Med*, 2007, 73(7): 629-635.
- Braga PC, Dal Sasso M, Culici M, Galastri L, Marceca MT, Guffanti EE. Antioxidant potential of thymol determined by chemiluminescence inhibition in human neutrophils and cell-free systems. *Pharmacology*, 2006, 76(2): 61-68.
- Макарова О.А., Зрячкин Н.И., Каральская Ж.Ж., Зайцева Г.В. Эффективность нового муколитического сиропа с чабрецом при бронхитах у детей. Сб. тез.: XXI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Уфа, 2011: 109-110.
- Engelbertz J, Lechtenberg M, Studt L, Hensel A, Verspohl EJ. Bioassay-guided fractionation of a thymol-deprived hydrophilic thyme extract and its antispasmodic effect. *J Ethnopharmacol*, 2012, 141(3): 848-853.
- Fabio A, Cermelli C, Fabio G, Nicoletti P, Quaglio P. Screening of the antibacterial effects of a variety of essential oils on microorganisms responsible for respiratory infections. *Phytother Res.*, 2007, 21(4): 374-377.
- López-Lázaro M. Distribution and biological activities of the flavonoid luteolin. *Mini Rev Med Chem*, 2009, 9(1): 51-59.
- Seelinger G, Merfort I, Schempp CM. Anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-allergic activities of luteolin. *Planta Med*, 2008, 74(14): 1667-1677.
- Гончарова О.В. Фитотерапия в комплексном лечении и реабилитации детей после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции. *Медицинский совет*, 2016, 1: 58-62.
- Сорока Ю.А. Муколитическая терапия в педиатрической практике. *Здоровье ребенка*, 2010, 1(22): 73-78.
- Зайцева О.В., Барденикова С.И., Зайцева С.В. и др. Современные аспекты патогенетической терапии кашля у детей. *Лечащий врач*, 2010, 2. <http://www.lvach.ru/2010/02/12158998> (дата обращения 21.01.2017).
- Мизерницкий Ю.Л. Проспан в практике педиатра: эффективность и безопасность. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М.: Медпрактика-М, 2016. Вып. 16: 128-130.
- Васильева О.С., Гушина Е.Е. Аскорил в лечении заболеваний дыхательной системы: новое об известном. *РМЖ*, 2012, 26. http://rmj.ru/articles_8448.htm (дата обращения 29.01.2017).
- Rubin BK. Mucolytics, expectorants, and mucokinetic medications. *Respir Care*, 2007 Jul, 52(7): 859-865.
- Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Отхаркивающая и муколитическая терапия при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях у детей. *Практическая медицина. Педиатрия*, 2014, 9(85): 76-82.

Т.И. ГАРАЩЕНКО^{1,2}, д.м.н., профессор, Г.Д. ТАРАСОВА¹, д.м.н., профессор, М.В. АЛФЕРОВА¹, М.В. ГАРАЩЕНКО², к.м.н., Е.С. РОГОВА²

¹ Научно-клинический центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России, Москва

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

ПОСТВИРУСНОГО РИНОСИНУСИТА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

В статье уделено внимание лечению респираторных вирусных инфекций ЛОР-органов для предотвращения осложнений и хронизации процесса. Приведены данные по эффективности использования препарата Полидекса с фенилэфрином у пациентов детского возраста с острым поствирусным риносинуситом. Согласно результатам микробиологического исследования и микроскопии мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости носа, Полидекса с фенилэфрином быстро и значительно снижает клинические проявления заболевания, оказывает санирующее действие и положительно влияет на качество жизни больных.

Ключевые слова: респираторные вирусы, острый поствирусный риносинусит, дети, Полидекса с фенилэфрином.

T.I. GARASCHENKO^{1,2}, MD, Prof., G.D. TARASOVA¹, MD, Prof., M.V. ALFEROVA¹, M.V. GARASCHENKO², PhD in medicine, E.S. ROGOVA²

¹Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Moscow

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

MODERN CAPABILITIES OF THERAPY OF POST-VIRAL RHINOSINUSITIS IN CHILDREN

The article focuses on the treatment of respiratory viral infections of the ENT organs in order to prevent complications and chronicity of the process. It provides the data on the efficacy of the use of povidexa with phenylephrine in paediatric patient with acute post-viral rhinosinusitis. The microbiological tests and changes observed in imprint smears from the mucous membrane of the nasal cavity showed that the drug reduces the clinical manifestations of the disease quickly and significantly, has a sanative effect and positively affects the quality of life of patients.

Keywords: respiratory viruses, acute post-viral rhinosinusitis, children, povidexa with phenylephrine.

Выделение в особую форму острого поствирусного риносинусита (ОПРС), обоснованное в рекомендательных документах ЕРОС-2012, определяет поиск эффективных методов терапии. Развитие этой формы заболевания значительно превышает распространенность бактериального риносинусита (РС), особенно в детском возрасте [5, 7, 9].

Заболеваемость РС за последние 10 лет увеличилась в два раза. Основной пик заболеваемости приходится на осенне-зимний период, совпадающий с пиком респираторных вирусных инфекций, первичным возбудителем риносинусита в 80–90% случаев являются респираторные вирусы. В значительной части случаев вирусная природа поражения ЛОР-органов на определенном этапе течения заболевания сменяется бактериальной за счет присоединения или реактивации бактериальной флоры, что может в дальнейшем привести к формированию хронического воспалительного процесса в околоносовых пазухах (ОНП) и среднем ухе с развитием стойкой тугоухости [2–5, 7, 10, 11].

Успешное лечение ОПРС предусматривает использование средств, которые обеспечивали бы антимикробное, противовоспалительное воздействие в сочетании с гипосенсибилизирующим и сосудосуживающим эффектом, предупреждая развитие бактериальной формы заболевания.

Таковыми свойствами обладает препарат Полидекса с фенилэфрином, представляющий собой назальный спрей

и входящий в стандарты лечения РС в России. В состав препарата Полидекса с фенилэфрином входят четыре активных компонента (на 100 мл раствора): неомицина сульфат 1 г (соответствует 650 000 ЕД), полимиксина В сульфат 1 000 000 ЕД, дексаметазона метасульфобензоат натрия 0,025 г, фенилэфрина гидрохлорид 0,250 г (Laboratoires Bouchard-Recordati, Франция). Таким образом, Полидекса с фенилэфрином – один препарат вместо четырех. В соответствии с инструкцией его назначают курсом 5–10 дней по 1 впрыскиванию в каждую половину носа 3 раза в сутки.

Успешное лечение ОПРС предусматривает использование средств, которые обеспечивали бы антимикробное, противовоспалительное воздействие в сочетании с гипосенсибилизирующим и сосудосуживающим эффектом, предупреждая развитие бактериальной формы заболевания

Компоненты назального спрея Полидекса с фенилэфрином оптимально подобраны и оказывают взаимоусиливающее, аддитивное действие. Сочетание 2 антибиотиков – неомицина и полимиксина В расширяет антибактериальный спектр и обеспечивает мощное бактерицидное действие в отношении основных возбудителей РС.

Неомицин активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, вызывающих воспалительные заболевания верхних дыхательных путей. Полимиксин В проявляет наибольшую активность в отношении грамотрицательных бактерий. При сочетании указанных антибиотиков значительно расширяется спектр противомикробной активности препарата, в том числе против синегнойной палочки.

**Компоненты назального спрея
Полидекса с фенилэфрином оптимально
подобраны и оказывают взаимоусиливающее,
аддитивное действие**

Дексаметазона метасульфобензоат натрия, входящий в состав лекарственного препарата Полидекса с фенилэфрином, представлен в дегидрированной форме, практически нерастворимой в воде, что дополнительно обеспечивает безопасное топическое действие в месте введения препарата и исключает системное воздействие и передозировку. Кроме того, присутствие в назальном спрее Полидекса с фенилэфрином дексаметазона облегчает проникновение в ткани антибактериальных компонентов и оказывает выраженное противовоспалительное, противоотечное, гипосенсибилизирующее действие. Кортикостероид дексаметазон в силу своего универсального противовоспалительного действия влияет на воспаление как атопического, так и инфекционного генеза.

Другой компонент препарата – фенилэфрин – мягкий сосудосуживающий препарат из группы альфа-адреномиметиков. Фенилэфрин в составе препарата Полидекса с фенилэфрином способствует не только улучшению дыхания через нос, но и улучшает доставку активных компонентов к очагу воспаления.

Оптимальная комбинация высокоэффективных составляющих назального спрея Полидекса с фенилэфрином направлена на нормализацию носового дыхания, быстрое уменьшение отека и воспаления слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, купирование патологического отделяемого из носа как слизистого, так и гнойного характера.

В ряде исследований была доказана выраженная эффективность назального спрея Полидекса с фенилэфрином в лечении различной инфекционно-воспалительной патологии верхних дыхательных путей у детей и взрослых.

В сравнительном наблюдательном исследовании по лечению пациентов в возрасте от 17 до 66 лет с острым инфекционным ринитом и ринофарингитом, острым катаральным синуситом, острым гнойным гайморитом, с обострениями хронического синусита, хронического катарального и гипертрофического ринита и др. уже на 3-й день от начала лечения в группе пациентов, получавших препарат Полидекса с фенилэфрином, отмечено улучшение носового дыхания на 39,2% ($p > 0,05$) по сравнению с контрольной группой, в которой данный показатель составил 36,8%. На 7-й день лечения отличие было еще более выраженным и составило 81,4 и 63%

соответственно. При анализе динамики риноскопических показателей более выраженное уменьшение таких симптомов, как отечность слизистой оболочки полости носа, сужение просвета носовых ходов, количество патологического назального секрета, было у больных при применении препарата Полидекса с фенилэфрином, чем в контрольной группе [6].

Высокая терапевтическая эффективность препарата Полидекса с фенилэфрином была показана у детей в возрасте от 3 до 15 лет с острым и обострением хронического синусита. Введение препарата в схему лечения позволило купировать основные проявления заболевания и ускорить выздоровление у 97% пациентов к 10-му дню терапии без применения антибиотиков [1].

Одна из причин формирования и поддержания воспалительного процесса в носоглотке и ОНП является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). В связи с этим необходима отмена системных антибиотиков. В то же время входящие в состав препарата Полидекса с фенилэфрином антибиотики воздействуют как на аэробную, так и на анаэробную микрофлору, в том числе которая поступает из желудочно-кишечного тракта при ГЭРБ, тем более что это заболевание достаточно часто наблюдают у детей [8].

В связи с этим нами было выполнено открытое несравнительное одноцентровое проспективное наблюдательное исследование по оценке терапевтической эффективности применения препарата Полидекса с фенилэфрином у пациентов детского возраста (от 2,5 года) при лечении острого поствирусного риносинусита.

Оптимальная комбинация высокоэффективных составляющих назального спрея Полидекса с фенилэфрином направлена на нормализацию носового дыхания, быстрое уменьшение отека и воспаления слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, купирование патологического отделяемого из носа как слизистого, так и гнойного характера

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

При включении пациента в исследование (Визит 1) осуществляли отбор пациентов с ОНРС на основании критериев включения и исключения.

Критерии включения: возраст от 2,5 до 18 лет на момент включения; наличие верифицированного диагноза «острый поствирусный риносинусит» при имеющихся двух из следующих симптомов в течение не менее 5 и не более 10 дней: боль/давление в области лица, затруднение носового дыхания/заложенность носа/отделяемое (наружное и/или в носоглотку), кашель, наличие полипов, слизисто-гнойное отделяемое в полости носа, отек/набухание слизистой оболочки, изменение слизистой оболочки околоносовых пазух на КТ (при наличии), а также подписанное письменное информированное согласие.

Критерии исключения: реакции гиперчувствительности к любому компоненту препарата исследования в анамнезе; возраст моложе 2,5 и старше 18 лет; клинически подтвержденные первичные и вторичные иммунодефициты, онкологические и психические заболевания; необходимость системного применения глюкокортикоидов либо антибактериальной терапии; состояния, ограничивающие приверженность пациента проводимой терапии и выполнение процедур исследования (деменция, психоневрологические заболевания, наркомания, алкоголизм и т.д.); показания к назначению других методов лечения (хирургическое); другие острые и хронические заболевания, которые, по мнению исследователя, могут оказывать влияние на общее состояние пациента в период исследования, общий прогноз, результаты любых, предусмотренных протоколом лабораторных и инструментальных исследований, а также на приверженность пациента лечению; отзыв информированного согласия или отказ его подписать; одновременное участие пациента в других исследованиях.

Присутствие в назальном спрее Полидекса с фенилэфрином дексаметазона облегчает проникновение в ткани антибактериальных компонентов и оказывает выраженное противовоспалительное, противоотечное, гипосенсибилизирующее действие

Кроме того, на первом визите брали мазки для исследования микрофлоры со слизистой оболочки полости носа и мазки-отпечатки для морфологического обследования.

Визит 2 осуществляли на 4–5-й день наблюдения. При этом учитывали наличие жалоб пациентов с ОНРС, оценивали терапевтическую эффективность (ТЭ) препарата, динамику и выраженность симптомов заболевания, наличие нежелательных явлений (НЯ), комплаентность пациента.

Во время Визита 3 на 10–11-й день наблюдения выполняли те же действия, что и на Визите 2, а также брали мазки на флору со слизистой оболочки полости носа и мазки-отпечатки. Кроме этого, врач и пациент оценивали ТЭ препарата Полидекса с фенилэфрином.

Визит 4 происходил на 40-й день. Пациентов опрашивали по телефону.

МАТЕРИАЛ

В группу исследования вошли 60 пациентов в возрасте 2,5–18 лет с верифицированным диагнозом ОНРС, которые получали лечение препаратом Полидекса с фенилэфрином по одной дозе в каждую половину носа 3 раза в сутки курсом 10 дней. Распределение пациентов по возрасту отражено в *таблице 1*.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследование пациентов с ОНРС включало анализ жалоб и анамнеза, общий и оториноларингологический

Таблица 1. Распределение пациентов с ОНРС по возрасту

Возраст	n (%)
3–6 лет	48 (80%)
7–10 лет	9 (15%)
11–15 лет	3 (5%)
Всего	60 (100%)

осмотр, бактериологическое исследование мазков и мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости носа, исследования в динамике, балльную оценку тяжести клинической картины заболевания, оценку эффективности терапии врачом и пациентом. Тяжесть ОНРС определяли по результатам оториноларингологического обследования, оценивая в баллах от 0 до 3: затруднение носового дыхания, кашель, слизисто-гнойное отделяемое в полости носа или стекающее по задней стенке глотки, отек и/или набухание слизистой оболочки полости носа, где 0 – отсутствие признака, 1 – незначительные проявления признака, 2 – умеренно выраженные и 3 – наличие выраженной симптоматики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При включении в исследование (Визит 1) больные имели характерные для ОНРС жалобы, анализ которых отражен в *таблице 2*.

Таблица 2. Жалобы пациентов с ОНРС на Визите 1 (при включении в исследование)

Жалоба	Число детей
Заложенность носа	39 (65%)
Кашель	26 (43,3%)
Боль в глотке	2 (3,3%)
Гнойное отделяемое из носа	51 (85%)
Храп по ночам	9 (15%)
Боль в ушах	10 (16,7%)
Снижение слуха	10 (16,7%)
Неприятный запах в носу	1 (1,7%)
Головная боль	3 (5%)

При изучении анамнеза выявлено, что ранее острый риносинусит (РС) перенес 21 (35%) ребенок, а острый средний отит был диагностирован у 26 (43,3 %) пациентов.

При включении в исследование у 3 (5%) детей симптомы ОНРС отмечены менее чем за 5 дней до Визита 1, а у остальных манифестация заболевания имела место более чем за 5 дней до этого визита (*табл. 3*).

Таблица 3. Симптоматика ОНРС на Визите 1 (при включении в исследование)

Симптом	Есть	Нет
Боль в области лица	5 (8,3%)	55 (91,75)
Затруднение носового дыхания	60 (100%)	0
Наличие слизисто-гнойного отделяемого в полости носа	60 (100%)	0
Кашель	42 (70%)	18 (30%)
Отек слизистой оболочки носа	58 (96,7%)	2 (3,3%)

Таблица 4. Выраженность симптомов ОНРС на Визите 1 (при включении в исследование)

Симптом/ степень выраженности	Степень выраженности			
	0	1	2	3
Боль в области лица	36 (60%)	12 (20%)	12 (20%)	0
Затруднение носового дыхания	0	3 (5%)	37 (61,7%)	20 (33,3%)
Кашель	18 (30%)	22 (36,7%)	18 (30%)	2 (3,3%)
Слизисто-гнойное отделяемое	0	5 (8,3%)	44 (73,3%)	11 (18,3%)
Отек/набухание слизистой оболочки	1 (1,7%)	26 (43,3%)	29 (48,3%)	4 (6,7%)

Тяжесть состояния больных с ОНРС оценивали по балльной системе оценки выраженности симптоматики, разработанной нами (табл. 4).

На Визите 1 делали забор мазков со слизистой оболочки полости носа для определения в лаборатории характера микробной флоры у пациентов с ОНРС (табл. 5).

В результате выделены 5 видов патогенов (*Strept. pneumonia*, *Staf. aureus*, *Haemophilus influenza*, *Moraxella cath.*, *Streptococcus pyogenes* sp. A), в большинстве случаев определяемая комбинация микроорганизмов свидетельствовала о перенесенных ранее частых воспалительных заболеваниях, при которых дети получали недостаточное или неадекватное лечение. Это привело к снижению системы как врожденного, так и адаптивного иммунитета. А выявление у 17 (28,3%) больных *Strept. pneumonia* указывает на то, что эти дети могли быть ранее не привиты от этого патогена, та же ситуация имеет место у 13 (21,7%) пациентов, у которых выселили *Haemophilus influenza*. Лишь у 3 (5%) детей патогенная микрофлора в мазках не была обнаружена.

Визит 2 происходил на 4–5-й день лечения детей с ОНРС. На нем мы анализировали наличие жалоб и их динамику за период наблюдения (табл. 6), оценивали выраженность симптомов заболевания в баллах (табл. 7), выясняли наличие НЯ и оценивали эффективность терапии. Для решения вопроса о продолжении терапии препаратом исследования или переходе на прием системных антибиотиков учитывали динамику клинического состояния пациентов.

Таблица 5. Микрофлора полости носа у пациентов с ОНРС на Визите 1 (при включении в исследование)

	Микроорганизм	n	%
1	<i>Streptococcus pneumonia</i>	8	13,3
2	<i>Strept. pneumonia</i> , <i>Staf. aureus</i>	6	10,0
3	<i>Strept. pneumonia</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>	1	1,7
4	<i>Strept. pneumonia</i> , <i>Staf. aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>	1	1,7
5	<i>Strept. pneumonia</i> , <i>Moraxella cath.</i> , <i>Staf. aureus</i>	1	1,7
6	<i>Moraxella cath.</i>	8	13,3
7	<i>Moraxella cath.</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>	2	3,3
8	<i>Moraxella cath.</i> , <i>Staf. aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>	1	1,7
9	<i>Moraxella cath.</i> , <i>Staf. aureus</i>	5	8,3
10	<i>Haemophilus influenzae</i>	5	8,3
11	<i>Haemophilus influenza</i> , <i>Staf. aureus</i>	3	5,0
12	<i>Staf. aureus</i>	14	23,3
13	<i>Streptococcus pyogenes</i> sp. A	2	3,3
14	Рост нормальной микрофлоры	3	5,0

Таблица 6. Жалобы у пациентов с ОНРС на Визите 2 (4–5-й день лечения)

Жалобы	n	%
Заложенность носа	12	20
Кашель	17	28
Гнойное отделяемое из носа	17	28
Храп по ночам	17	28
Боль в ушах	2	3,3
Снижение слуха	7	11,7
Нет жалоб	24	40

Таблица 7. Выраженность симптомов ОНРС на Визите 2 (4–5-й день лечения)

Симптом	0	1	2	3
Боль в области лица	59 (98,3%)	1 (1,7%)	0	0
Затруднение носового дыхания	0	38 (63,3%)	22 (36,7%)	0
Кашель	29 (48,3%)	27 (45,0%)	4 (6,7%)	0
Слизисто-гнойное отделяемое	1 (1,7%)	52 (86,7%)	7 (11,7%)	0
Отек/набухание слизистой	22 (36,7%)	37 (61,7%)	1 (1,7%)	0

Таблица 8. Жалобы больных ОПРС на Визите 3 (10–11-й день лечения)

Жалоба	n	%
Заложенность носа	8	13,3
Кашель	1	1,7
Гнойное отделяемое из носа	1	1,7
Храп по ночам	4	6,7
Боль в ушах	0	0
Снижение слуха	3	5,0
Нет жалоб	39	65,0

На Визите 3, который выполняли на 10–11-й день от начала лечения, анализировали наличие жалоб и их динамику за период наблюдения (табл. 8), оценивали клинические проявления ОПРС и выраженность симптомов заболевания в баллах (табл. 9 и 10), выясняли наличие НЯ и оценивали эффективность терапии, а также делали заборы мазков и мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости носа. Результаты микробиологического исследования отражены в таблице 11.

Таблица 9. Симптоматика ОПРС у больных на Визите 3 (10–11-й день лечения)

Симптом	Есть (n)	Нет (n)
Боль в области лица	0	60
Затруднение носового дыхания	6	54
Наличие слизисто-гнойного отделяемого в полости носа	1	59
Кашель	0	60
Отек слизистой оболочки носа	6	54
Снижение слуха	3	57

Таблица 10. Степень выраженности симптомов ОПРС на Визите 3 (10–11-й день лечения)

Симптом	Распределение пациентов (n) в зависимости от выраженности симптомов, оцененной в баллах			
	0	1	2	3
Боль в области лица	0	0	0	0
Затруднение носового дыхания	42 (70%)	18 (30%)	0	0
Кашель	60 (100%)	0	0	0
Слизисто-гнойное отделяемое	59 (98,3%)	1 (1,7%)	0	0
Отек/набухание слизистой	54 (90%)	6 (10%)	0	0

Таблица 11. Состояние микрофлоры полости носа у больных ОПРС на Визите 3 (10–11-й день лечения)

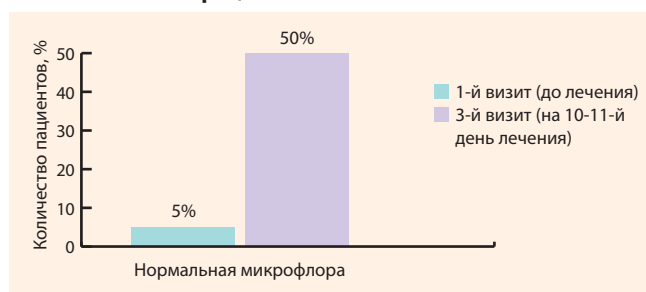
	Микроорганизм	n	%
1	<i>Streptococcus pneumonia</i>	7	11,7
2	<i>Streptococcus pneumonia</i> <i>Staf.aureus</i>	1	1,7
3	<i>Haemophilus influenza</i>	1	1,7
4	<i>Moraxella cathar.</i>	1	1,7
5	<i>Staf.aureus</i>	8	13,3
6	<i>Streptococcus pyogenes</i> sp. A	1	1,7
7	<i>Pseudomonas slutzeri</i>	1	1,7
8	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Chrysobacterium indologenes</i>	1	1,7
9	<i>Enterobacter agglomeratis</i>	1	1,7
10	Рост нормальной микрофлоры	30	50,0

При оценке динамики выраженности обсеменения патогенами слизистой оболочки полости носа от Визита 1 до Визита 3 мы обнаружили ее снижение, особенно в отношении золотистого стафилококка и гемофильной палочки. Так, массивный рост золотистого стафилококка на Визите 1 отмечен у 31 пациента, а на Визите 3 – лишь у одного ребенка. В отношении гемофильной палочки соотношение было следующим: рост выявлен у 13 пациентов на Визите 1 и только у одного пациента на Визите 3. Вместе с тем *Morax. cathar.* была выявлена в большом количестве у 17 детей на Визите 1 и лишь у 1 на Визите 3. Таким образом, отмечается прогрессирующее снижение присутствия патогенной микрофлоры в ходе лечения препаратом Полидекса с фенилэфрином.

При анализе динамики риноскопических показателей более выраженное уменьшение таких симптомов, как отечность слизистой оболочки полости носа, сужение просвета носовых ходов, количество патологического назального секрета, было у больных при применении препарата Полидекса с фенилэфрином, чем в контрольной группе

В результате терапии назальным спреем Полидекса с фенилэфрином наблюдается выраженная положительная динамика – нормализация микрофлоры и подавление обсеменения различными штаммами патогенов. Так, если на Визите 1 пневмококк обнаружили у 17 (28,3%) пациентов, то на Визите 3 его удалось выявить лишь у 9 (15%) детей. Уменьшилась и комбинированность микробов в процессе терапии в 9 раз с 18 (30%) до 2 (3,3%). В целом нормализация микрофлоры зарегистрирована у 30 (50%) пациентов, то есть общее число пациентов с

Рисунок 1. Динамика нормализации микрофлоры полости носа в процессе лечения



нормальной микрофлорой в процессе терапии возросло в 10 раз (рис. 1).

Оценивая динамику показателей мазков-отпечатков, мы выявили объективное снижение проявлений воспаления (по содержанию слущенного эпителия, количественного содержания лейкоцитов и нейтрофилов). Так, на Визите 1 выявили достаточно большое число лейкоцитов в мазках-отпечатках у 59 (98,3%) больных, а на Визите 3 таких пациентов было лишь 13 (21,7%), что свидетельствует о снижении числа больных с выраженным воспалением в 4,5 раза. Лейкоциты в большом количестве в мазках-отпечатках на Визите 1 обнаружены у 49 (81,7%) больных, а на Визите 3 – у 3 (5,0%). По наличию кокков в мазках-отпечатках со слизистой обо-

лочке полости носа также отметили положительную динамику. Так, если на Визите 1 число пациентов с наличием выраженного количества кокков было 46 (76,7%), то на Визите 3 их стало 4 (6,7%), следовательно, можно говорить о прогрессивном подавлении грамположительной флоры (кокков) в процессе лечения препаратом Полидекса с фенилэфрином.

Заключительный Визит 4 мы осуществляли по телефону на 40-й день от начала лечения детей с ОНРС (или через 28 дней после получения последней дозы препарата). При этом оценивали эффективность терапии по мнению пациента и врача (табл. 12).

Таблица 12. Оценка врача и пациента результатов лечения НРС

Оценка	Неудовлетворительно	Удовлетворительно	Хорошо	Отлично
Врач	0	14 (23,3%)	45 (75%)	1 (1,7%)
Пациент	0	6 (10%)	44 (73,3%)	10 (16,7%)

Качество жизни в процессе лечения препаратом Полидекса с фенилэфрином у детей с ОНРС определяли на основании улучшения носового дыхания, снижения степени заложенности носа и нормализации характера отделяемого в полости носа.

ПОДБЕРИ ПРАВИЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ!

Местная антибактериальная терапия отитов, риносинуситов и ринофарингитов



✓ Комплексный подход

✓ Французское качество

Для работников здравоохранения
Подробная информация - см. инструкции
по применению лекарственных препаратов

Организация, принимающая претензии:
ООО «Русфик», Россия, 123610 г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12
Телефон: +7 (495) 225-80-01, факс: +7 (495) 258-20-07. E-mail: info@rusfic.com

LABORATOIRES BOUCHARA-RECORDATI
Лаборатории Бушара-Рекордати, Франция

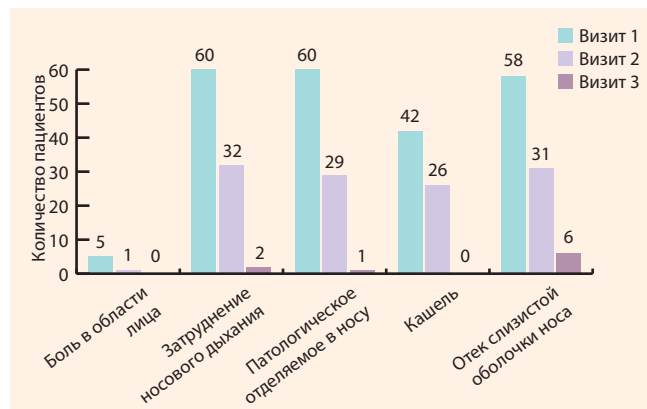
Терапевтическую эффективность препарата Полидекса с фенилэфрином оценивали после завершения терапии как врач, так и пациент по 4-балльной системе: неудовлетворительно, удовлетворительно, хорошо и отлично (табл. 12). В результате хорошую и отличную оценку дали 54 (90,0%) пациента и в 46 (76,7%) случаях врачи, что свидетельствует о снижении симптоматики, включая заложенность носа, при сохранении данного улучшения на протяжении месяца (40-й день от начала лечения).

Входящие в состав препарата Полидекса с фенилэфрином антибиотики воздействуют как на аэробную, так и на анаэробную микрофлору, в том числе которая поступает из желудочно-кишечного тракта при ГЭРБ

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования мы проанализировали динамику симптоматики у больных с ОНРС во время лечения препаратом Полидекса с фенилэфрином в виде монотерапии.

Рисунок 2. Динамика симптомов ОНРС у пациентов в процессе лечения препаратом Полидекса с фенилэфрином



Как видно из диаграммы (рис. 2), мы наблюдали выраженную положительную динамику клинических проявлений ОНРС, что свидетельствует о высокой эффективности выбранного метода терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование препарата Полидекса с фенилэфрином у пациентов детского возраста с острым поствирусным РС быстро и значительно снижает клинические проявления заболевания, оказывает санлирующее действие и положительно влияет на качество жизни больных, что объективно подтверждают результаты микробиологического исследования и микроскопии мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости носа. Использование назального спрея Полидекса с фенилэфрином в качестве монотерапии ОНРС предупреждает развитие бактериального РС и его осложнений.

Комплексное действие лекарственного препарата Полидекса с фенилэфрином позволяет снизить общую медикаментозную нагрузку при легких и среднетяжелых формах ОНРС и предотвратить назначение системных антибиотиков

Следует отметить, что наблюдающийся в настоящее время рост резистентности патогенной микробной флоры к антибиотикам определяет необходимость использования топических антибактериальных препаратов, которые способны создавать концентрацию антимикробного средства, достаточную для эрадикации патогенов, характерных для этиологии РС. В связи с этим необходимо четко соблюдать дозировку препарата Полидекса с фенилэфрином, предписанную в сопроводительной инструкции.

Кроме того, комплексное действие лекарственного препарата Полидекса с фенилэфрином позволяет снизить общую медикаментозную нагрузку при легких и средне-тяжелых формах ОНРС и предотвратить назначение системных антибиотиков.



ЛИТЕРАТУРА

- Балясинская Г.Л., Богомилский М.Р. Применение топических антибактериальных препаратов в терапии воспалительных заболеваний полости носа, носоглотки и околоносовых пазух у детей. www.medi.ru.
- Богомилский М.Р., Чистякова В.Р., Гаращенко Т.И. Болезни уха, горла, носа в детском возрасте. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016, 544 с.
- Бойкова Н.Э., Рыбалкин С.В. Острый риносинусит. Роль топической терапии. *Медицинский совет. Оториноларингология*, 2016, 6: 20-23.
- Карнеева О.В., Поляков Д.П., Зеликович Е.И. Ранняя диагностика ретракционных карманов барабанной перепонки у детей. *Вестник оториноларингологии*, 2012, 1: 24-27.
- Карпова Е.П. Риносинусит в детской практике. *Практика педиатра*, 2010, 2: 26-29.
- Лучихин Л.А. с соавт. Комбинированный препарат Полидекса с фенилэфрином в лечении больных с воспалительными заболеваниями носа и околоносовых пазух. *Вестник оториноларингологии*, 1999, 3: 48-49.
- Абдулкеримов Х.Т., Гаращенко Т.И., Кошель В.И., Рязанцев С.В., Свиштушкин В.М. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации. Под ред. С.В. Рязанцева. СПб.: Полифарм Групп, 2014. 40 с.
- Солдатский Ю.Л. Оториноларингологические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *ПМЖ*, 2007, 2: 54-56.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*, 2012, 50(1):1-12. Режим доступа: www.rhinologyjournal.com; www.ep3os.org.
- Hansen JG, Schmidt H, Rosborg J, Lund E. Predicting acute maxillary sinusitis in a general practice population. *BMJ*, 1995, 311: 233-236.
- Sahm DF, Benninger MS, Evangelista AT et al. Antimicrobial resistance trends among sinus isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States (2001-2005). *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 136(3): 385-389.

А.Л. ЗАПЛАТНИКОВ^{1,2}, д.м.н., профессор, А.А. ГИРИНА³, к.м.н., И.Д. МАЙКОВА², к.м.н., Н.В. КОРОИД², М.В. МОЗЖУХИНА¹, Ю.И. ИВАХНЕНКО^{1,2}, к.м.н., Н.И. МЕЛЬНИКОВА¹, д.м.н., профессор, Е.С. ОБЛОГИНА¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

² Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы

³ Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск

ОСТРЫЙ ОБСТРУКТИВНЫЙ ЛАРИНГИТ У ДЕТЕЙ: НЕОТЛОЖНАЯ ТЕРАПИЯ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

(В ТАБЛИЦАХ И СХЕМАХ)

Острый обструктивный ларингит – жизнеугрожающее заболевание верхних дыхательных путей различной этиологии, характеризующееся стенозом гортани и проявляющееся «лающим» кашлем, дисфонией и инспираторной одышкой [8]. Появление у ребенка указанных клинических симптомов определяет необходимость urgentного оказания медицинской помощи. Задержка с проведением неотложной терапии при остром обструктивном ларингите может привести к развитию серьезных осложнений и даже к неблагоприятному исходу заболевания [1–15].

Ключевые слова: острый обструктивный ларингит, «лающий» кашель, стеноз гортани, догоспитальная неотложная помощь.

A.L. ZAPLATNIKOV^{1,2}, MD, Prof., A.A. GIRINA³, PhD in medicine, I.D. MAIKOVA², PhD in medicine, N.V. KOROID², M.V. MOZZHUKHINA¹, Yu.I. IVAKHENKO^{1,2}, PhD in medicine, N.I. MELNIKOVA¹, MD, Prof., E.S. OBLOGINA¹

¹ Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

² Bashlyayeva Children's City Clinical Hospital of the Moscow Department of Healthcare

³ Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk

ACUTE OBSTRUCTIVE LARYNGITIS IN CHILDREN: EMERGENCY PRE-HOSPITAL MANAGEMENT (IN A TABULAR AND DIAGRAM FORM)

Acute obstructive laryngitis is a life-threatening upper respiratory tract disease of various aetiologies that is characterized by laryngostenosis and manifests itself by barking cough, dysphonia and inspiratory dyspnoea [8]. A child showing these clinical symptoms needs urgent medical care. Delay in emergency treatment of a child with acute obstructive laryngitis may lead to serious complications and even to an unfavourable outcome [1–15].

Keywords: acute obstructive laryngitis, barking cough, laryngostenosis, emergency pre-hospital management.

В Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) острый обструктивный ларингит (ООЛ) выделен в качестве самостоятельной нозологической формы – J05.0 [16]. При этом следует отметить, что в повседневной клинической практике острый обструктивный ларингит по-прежнему нередко называют ложным крупом и стенозирующим ларингитом, а в случае присоединения воспаления нижних дыхательных путей – стенозирующим ларинготрахеитом или стенозирующим ларинготрахеобронхитом [1–10].

Наиболее часто ООЛ развивается у детей раннего возраста. При этом основными причинами ООЛ являются острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), особенно парагриппозной этиологии. Предрасполагающими факторами при этом являются возрастные анатомо-физиологические особенности детей первых лет жизни (малый диаметр преддверия и воронкообразная форма гортани; высокорасположенные и непропорционально короткие голосовые складки; гипервозбудимость мышц-аддукторов, замыкающих голосовую щель; обилие лимфоидной ткани и сосудов при недостаточном развитии эластических волокон в слизистой оболочке и подслизистом слое; податливость хрящей, гиперпарасимпатикотония). Кроме этого, к развитию ООЛ могут предрасполагать аллерги-

ческий фенотип, избыточная прибавка массы тела, недоношенность и другие факторы [8].

Учитывая серьезность прогноза ООЛ, лечебная тактика должна быть четко отработана на всех этапах оказания медицинской помощи. При этом следует отметить особую важность терапии на догоспитальном этапе, адекватность и своевременность которой не только обеспечивает быстрое улучшение состояния, но и предупреждает дальнейшее прогрессирование заболевания. В связи с этим считаем целесообразным в первую очередь обсудить тактику участкового врача-педиатра при ООЛ.

Появление у ребенка с ОРВИ дисфонии и/или «лающего» кашля, даже при отсутствии на ранних сроках заболевания стридорозного дыхания и инспираторной одышки, позволяет участковому врачу-педиатру диагностировать ООЛ и выбрать в каждом конкретном случае оптимальную терапевтическую тактику. Для этого на основании клинических проявлений проводится оценка состояния ребенка, определяется степень стеноза гортани и выраженность дыхательной недостаточности. Объективизации анализа полученных клинических данных помогают традиционные подходы (табл. 1) или использование балльной оценки по шкале Westly (табл. 2) [3–10].

Так, в тех случаях, когда у ребенка с ОРВИ отмечаются удовлетворительное или среднетяжелое состояние, осип-

ший голос, периодический «лающий» кашель при отсутствии в покое одышки и стенотического дыхания, констатируют стеноз гортани 1-й степени. Суммарная оценка по шкале Westly при этом не превышает 2 баллов. Стеноз гортани 2-й степени характеризуется средне-тяжелым или тяжелым состоянием, ребенок беспокоен, возбужден. При этом имеют место частый «лающий» кашель, стенотическое дыхание с втяжением уступчивых мест грудной клетки и тахикардия в покое, цианоз носогубного треугольника, а при беспокойстве, плаче – появление акроцианоза. Тяжесть состояния по шкале Westly оценивается в 3–7 баллов.

Для стеноза гортани 3-й степени характерно тяжелое или очень тяжелое состояние. Сознание спутанное, у ребенка отмечается чувство страха, нехватки воздуха, эпизоды беспокойства сменяются заторможенностью. Голос резко осипший, кашель, инспираторная одышка резко выражена, в акте дыхания участвует вся вспомогательная мускулатура. Грубый, громкий кашель и шумное стенотическое дыхание при нарастании степени стеноза гортани становятся тихими, поверхностными. Имеет место постоянный акроцианоз. Пульс учащенный, нитевидный, выпадающий на вдохе. При этом суммар-

ная оценка тяжести состояния по шкале Westly превышает 8 баллов.

При стенозе гортани 4-й степени состояние крайне тяжелое или агональное. Сознание отсутствует, развивается глубокая кома, могут отмечаться судороги. Дыхание поверхностное, аритмичное, эпизоды апноэ. Тоны сердца глухие. Артериальная гипотония. Пульс значительно учащен, нитевидный, выпадающий; при дальнейшем прогрессировании – брадикардия, асистолия [3–10].

Появление у ребенка с ОРВИ дисфонии и/или «лающего» кашля, даже при отсутствии на ранних сроках заболевания стридорозного дыхания и инспираторной одышки, позволяет участковому врачу-педиатру диагностировать ООЛ и выбрать в каждом конкретном случае оптимальную терапевтическую тактику

Для принятия решения о выборе адекватной тактики при ООЛ врач-педиатр, помимо оценки состояния ребенка, обязательно уточняет наличие факторов риска тяжелого течения и неблагоприятного прогноза (табл. 3). При

Таблица 1. Степени выраженности стеноза гортани при ООЛ (на основе клинических данных) [5–10]

Степень стеноза	Оценка сознания и поведения ребенка. Характер дыхания	Оценка состояния ребенка. Выраженность дыхательной недостаточности
1-я степень	Сознание ясное. Периодически «лающий» кашель. Осипший голос. При возбуждении, беспокойстве, плаче появляется стенотическое дыхание	Состояние удовлетворительное или средней тяжести. Одышка появляется только при возбуждении, беспокойстве, плаче
2-я степень	Сознание ясное. Беспокойство, возбуждение, выражение испуга на лице. «Лающий» кашель. Стенотическое дыхание в покое	Состояние средней тяжести или тяжелое. Цианоз носогубного треугольника; при беспокойстве, плаче – акроцианоз. Одышка с втяжением уступчивых мест грудной клетки в покое. Тахикардия
3-я степень	Сознание спутанное. Беспокойство сменяется заторможенностью. Нарушение сна. Чувство страха, нехватки воздуха. Дисфония, грубый «лающий» кашель. Учащенное стенотическое дыхание, слышимое на расстоянии. Дыхание может быть поверхностным	Состояние тяжелое или очень тяжелое. Акроцианоз, мраморность кожи, похолодание конечностей. Резко выраженная инспираторная одышка, участие всей вспомогательной мускулатуры в акте дыхания (при поверхностном дыхании может отсутствовать). Пульс – значительное учащение, нитевидный, выпадающий на вдохе
4-я степень	Сознание отсутствует. Могут отмечаться судороги	Состояние крайне тяжелое или агональное. Дыхание поверхностное, аритмичное. Тоны сердца глухие. Пульс значительно учащен, нитевидный, выпадающий; при дальнейшем прогрессировании – брадикардия, асистолия. Артериальная гипотония

Таблица 2. Шкала Westly [8] (балльная оценка тяжести острого обструктивного ларингита)

Признаки	Баллы					
	0	1	2	3	4	5
Втяжение уступчивых мест грудной клетки	Нет	Легкое	Умеренное	Выраженное		
Стридор	Нет	При беспокойстве	В покое			
Цианоз	Нет				При беспокойстве	В покое
Сознание	Ясное					Дезориентация
Дыхание	N	Затруднено	Значительно затруднено			

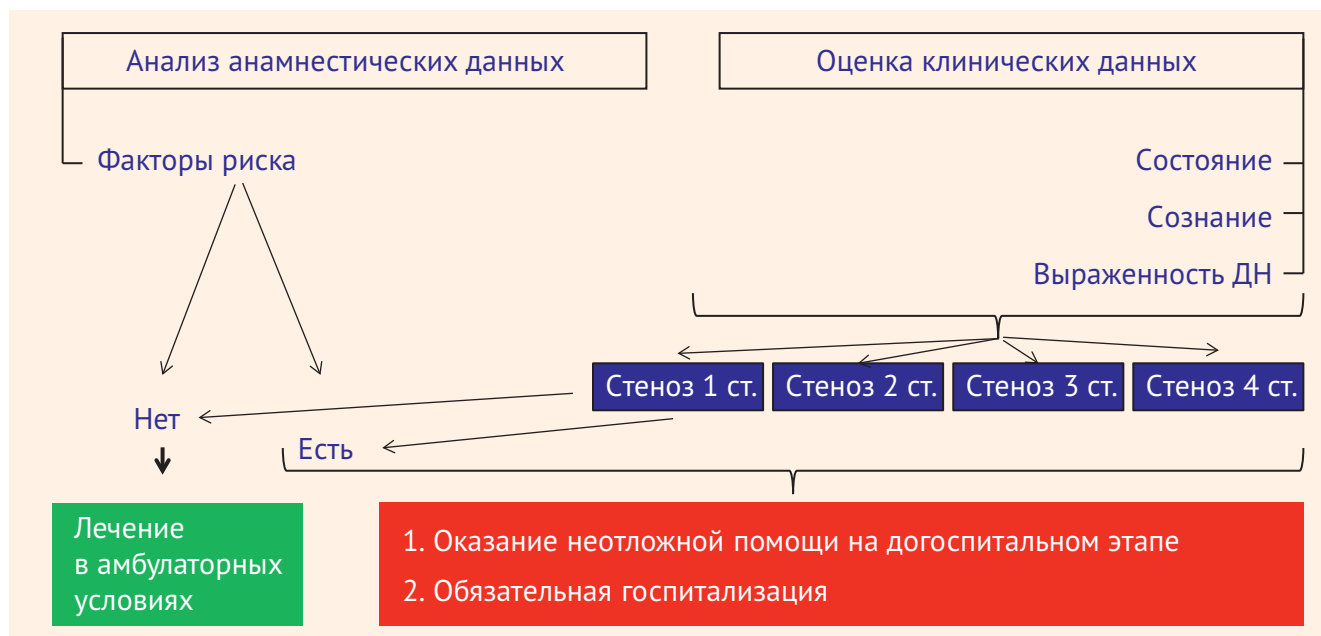
Таблица 3. Факторы риска тяжелого и осложненного течения острого обструктивного ларингита у детей [8]

Анализируемые данные	Факторы риска
Возраст ребенка	Первый год жизни ребенка
Предшествующая терапия	- Отсутствие эффекта от проводимой терапии - Предшествующее применение системных глюкокортикостероидов
Сопутствующие заболевания	- Врожденные аномалии развития гортани - Тяжелые врожденные и приобретенные заболевания сердца и легких - Наследственные заболевания обмена - Тяжелые неврологические заболевания - Недоношенность
Социальные, бытовые, материальные факторы	Неблагоприятные социальные, материально-бытовые условия

этом к факторам риска относятся: первый год жизни ребенка, отсутствие эффекта от проводимой терапии, применение системных глюкокортикоидов, наличие сопутствующей патологии (недоношенность, врожденные аномалии развития гортани, тяжелые врожденные и приобретенные заболевания сердца и органов дыхания, тяжелая неврологическая патология, наследственные нарушения обмена и др.), а также неблагоприятные социальные, эпидемиологические и материально-бытовые условия [7–10]. Проанализировав все клинико-анамнестические данные (состояние ребенка, степень стеноза гортани, выраженность дыхательной недостаточности, наличие факторов риска), участковый врач-педиатр принимает решение о выборе терапевтической тактики. При

этом следует помнить, что лечение ребенка в амбулаторных условиях может проводиться только при легкой форме ООЛ (стеноз гортани 1 ст., по шкале Westly суммарное количество не превышает 2 баллов) и отсутствии факторов риска [8]. Во всех остальных случаях, в том числе и при легком варианте ООЛ и имеющихся факторах риска, ребенок после оказания ему неотложной помощи должен быть госпитализирован (рис. 1).

Объем неотложной помощи при ООЛ зависит от тяжести состояния ребенка, степени стеноза гортани и выраженности у него дыхательной недостаточности. Основной целью догоспитальной неотложной терапии при ООЛ является стабилизация и улучшение состояния ребенка, а также предупреждение дальнейшего прогрессирования заболевания, что достигается благодаря своевременному и адекватному применению глюкокортикостероидов [8]. Указанные препараты обладают выраженной противовоспалительной активностью, снижают проницаемость капилляров, благодаря чему уменьшается отек гортани. При этом отмечено, что ингаляционное применение микронизированной суспензии будесонида при ООЛ не уступает по эффективности парентеральному введению глюкокортикостероидов. Так, установлено, что уже через 15–30 мин после применения микронизированной суспензии будесонида отмечается положительная клиническая динамика, а максимальный эффект – через 3–6 ч [17]. Особо следует отметить, что в исследовании, проведенном профессором С.А. Царьковой (2014), микронизированная суспензия будесонида показала более высокую эффективность при ООЛ по сравнению с генерическими препаратами будесонида [18]. В связи с этим, а также учитывая высокий профиль безопасности препарата ингаляция через небулайзер микронизированной суспензии будесонида является первой линией оказания неотложной терапии при ООЛ [1–11].

Рисунок 1. Острый обструктивный ларингит: тактика участкового врача-педиатра

Неотложную терапию детям с легким вариантом ООЛ (стеноз гортани 1 ст., по шкале Westly суммарное количество не превышает 2 баллов) проводят в виде ингаляции микронизированной суспензии будесонида в дозе 1 мг. При получении положительного эффекта (оценку проводят через 15–20 мин после ингаляции) и отсутствии факторов риска ребенка оставляют под амбулаторным наблюдением. Если же эффекта от проведенной терапии нет, то повторяют ингаляцию микронизированной суспензии будесонида в той же дозе – 1 мг. При отсутствии положительной клинической динамики через 15–20 мин необходимо внутримышечно ввести преднизолон в дозе 2–5 мг/кг или дексаметазон в дозе 0,15–0,6 мг/кг (рис. 2).

При среднетяжелых и тяжелых формах ООЛ (стеноз гортани 2–3 ст.; по шкале Westly: 3–7 баллов – при средней тяжести и более 8 баллов – при тяжелом состоянии) инга-

Рисунок 2. Острый обструктивный ларингит (стеноз 1 ст.): неотложная помощь на догоспитальном этапе [8]

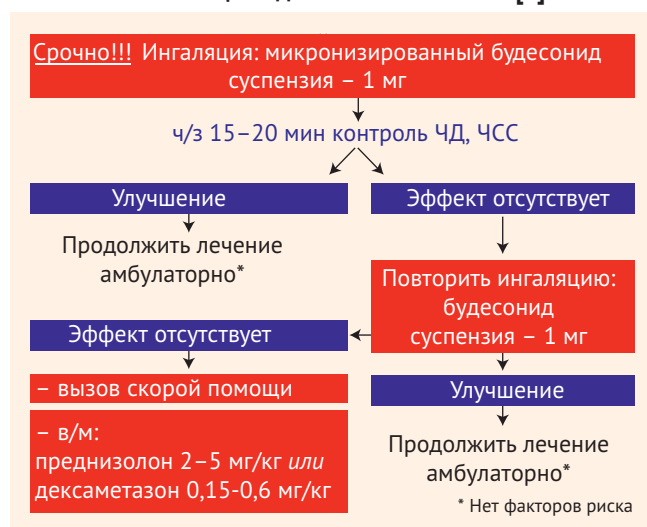
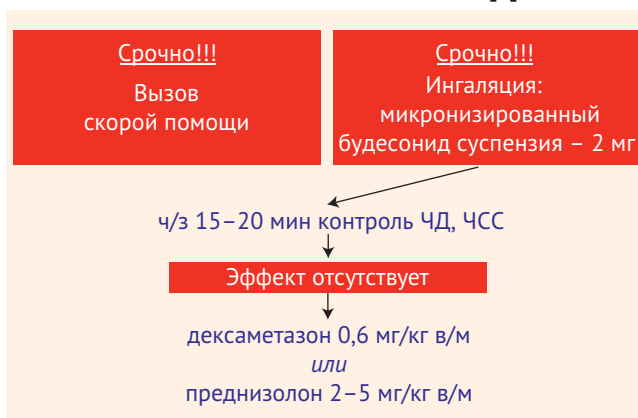


Рисунок 3. Острый обструктивный ларингит (стеноз 2–3 ст.): неотложная помощь на догоспитальном этапе [8]



ляцию микронизированной суспензии будесонида назначают в дозе 2 мг. Одновременно с этим необходимо вызвать скорую помощь, т. к. независимо от эффекта проведенной терапии ребенок при указанных вариантах ООЛ должен быть госпитализирован [8]. В том случае, если через 15–20 мин эффект от ингаляции будесонида отсутствует, внутримышечно вводят преднизолон в дозе 2–5 мг/кг или дексаметазон в дозе 0,6 мг/кг (рис. 3). При этом участковый врач-педиатр должен дожидаться приезда бригады скорой помощи для передачи пациента с рук на руки.

В заключение считаем необходимым еще раз подчеркнуть, что острый обструктивный ларингит относится к ургентным состояниям, при которых задержка с проведением адекватной неотложной помощи может привести к развитию серьезных осложнений и летальному исходу. Внедрение представленных алгоритмов в практику врачей-педиатров позволит уже на догоспитальном этапе своевременно и эффективно оказывать неотложную терапию детям с ООЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Царькова С.А., Вайсов Ф.Д., Старикова М.Г. Принципы неотложной терапии крупа у детей на догоспитальном и госпитальном этапах. *Здравоохранение Урала*, 2002, 2: 19–25.
2. Намазова Л.С., Вознесенская Н.И., Верткин А.Л. *Круп. Лечащий врач*, 2003, 3: 61–65.
3. Блохин Б.М. Принципы оказания неотложной и скорой догоспитальной помощи детям и подросткам. Педиатрия. Национальное руководство. Под ред. акад. А.А. Баранова. 2009.
4. Савенкова М.С., Богомилский М.Р., Фомина В.Л. и др. *Круп у детей. Метод. реком. М.: МЗ РФ*, 2009.
5. Клиническая аллергология детского возраста с неотложными состояниями. Рук-во для врачей. Под ред. И.И. Балаболкина, В.А. Булгаковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2011, 264 с.
6. Зайцева О.В. Острые обструктивные состояния дыхательных путей у детей. М.: МГМСУ, 2013, 79 с.
7. Геппе Н.А., Колосова Н.Г. Острый стенозирующий ларинготрахеит у детей, *Фарматека*, 2013, 15(268): 40–43.
8. Круп у детей (острый обструктивный ларингит): клинические рекомендации. М., 2014, 68 с.
9. Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Малахов А.Б., Волков И.К. Острый обструктивный ларингит (круп) у детей: диагностика и лечение (по материалам клинических рекомендаций). *ПМЖ*, 2014, 14: 1006.
10. Царькова С.А. Острый стенозирующий ларинготрахеит у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2016, 61(1): 96–103.
11. Заплатников А.Л. Острый обструктивный ларингит: тактика врача-педиатра. *Участковый педиатр*, 2016, 5: 2–3.
12. Berkowitz's Pediatrics: A Primary Care Approach, 5th Edition Copyright. American Academy of Pediatrics, 2014, 360 p.
13. Emergency Management in Children. [Электронный ресурс], URL: https://www.childrens.health.qld.gov.au/wp-content/uploads/2016/03/Guide_00702.pdf (Обращение: 09.08.2017).
14. Clinical Guidelines for the Management of Viral Laryngo-Tracheobronchitis (Croup). [Электронный ресурс], URL: <http://www.rcht.nhs.uk/DocumentsLibrary/RoyalCornwallHospitalsTrust/Clinical/Paediatrics/iralLaryngoTracheobronchitisCroupManagementOf.pdf> (Обращение: 09.08.2017).
15. Best evidence statement (BES). Children with croup and the use of steroids in the emergency department. [Электронный ресурс], URL: <https://www.guidelines.gov/summaries/summary/35120> (Обращение: 09.08.2017).
16. Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; 10-й пересмотр. Всемирная Организация Здравоохранения, Женева, 1995. Пер. с англ., в 3 томах. М.: Медицина, 1995.
17. Пульмикорт®. Инструкция по медицинскому применению препарата. Государственный реестр лекарственных средств РФ. [Электронный ресурс], URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d4e69839-7f9f-4938-8321-7d771cefae4e&t=3608c39a-84c8-4c12-b48e-af8406f638e2 (Обращение: 09.08.2017).
18. Царькова С.А. Оценка терапевтической эквивалентности и безопасности оригинального и дженерикового небулизированного будесонида у детей с острым обструктивным ларингитом. *Лечащий врач*, 2014, 9: 85–88.

Д.А. ТУЛУПОВ¹, к.м.н., Ф.А. ФЕДOTOV¹, Е.П. КАРПОВА¹, д.м.н., профессор, В.А. ГРАБОВСКАЯ²¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва² Городская детская клиническая больница №13 им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НАЗАЛЬНЫХ СОСУДОСУЖИВАЮЩИХ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Назальные формы сосудосуживающих препаратов (деконгестантов) являются одними из самых часто назначаемых групп препаратов в терапии воспалительной патологии полости носа. В статье представлен обзор данных механизма действия деконгестантов, безопасности и доказательной базы их эффективности в лечении различных заболеваний верхнего отдела дыхательных путей. Сделан вывод о выборе деконгестантов с более высоким уровнем безопасности – современные имидазолины (в первую очередь ксилометазолин) над «первым поколением» деконгестантов (нафазолин).

Ключевые слова: дети, ринит, деконгестанты.

D.A. TULUPOV¹, PhD in medicine, F.A. FEDOTOV¹, E.P. KARPOVA¹, MD, Prof., V.A. GRABOVSKAYA²¹ Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow² Filatov Children's City Clinical Hospital No.13 of the Moscow Department of Health

CURRENT ASPECTS OF USE OF NASAL VASOCONSTRICTORS AND ADJUNCTIVE AGENTS IN PEDIATRIC PRACTICE

Nasal forms of vasoconstrictor agents (decongestants) are one of the most frequently prescribed groups of drugs in the therapy of inflammatory diseases of the nasal cavity. The article provides an overview of the mechanisms of action of decongestants, safety and the evidence base for the efficacy of decongestants in various upper respiratory tract diseases. It is concluded that when choosing a nasal agent, the preference should be given to decongestants with a higher level of safety – modern imidazoles (primarily xylometazoline) over the “first generation” decongestants (naphazoline).

Keywords: children, rhinitis, decongestants.

Различные формы назальных сосудосуживающих препаратов (деконгестанты, вазоконстрикторы, α -адреномиметики) являются наиболее популярным средством лечения островоспалительной патологии полости носа у детей и взрослых. Исторически средства с α -адреномиметической активностью являются одними из самых древних лекарств, использующихся в медицине. Так, эфедрин как активный ингредиент древнекитайского лекарства Ma Huang известен уже более 5000 лет [1].

В зависимости от типа стимулируемых α -адренорецепторов различается конечный эффект. Считается, что в полости носа α_1 -адренорецепторы расположены преимущественно в стенках артериол слизистой оболочки, в то время как возбуждение α_2 -адренорецепторов приводит к сокращению кавернозных тел, расположенных под слизистой оболочкой нижних носовых раковин [2]. Также установлено, что у взрослых основную функцию в реализации симпатических стимулов в полости носа берут на себя именно α_2 -адренорецепторы, превалирующие над α_1 -адренорецепторами [3]. Однако у детей до 1–3 лет по причине недоразвития кавернозных тел нижних носовых раковин роль стимуляции α_2 -адренорецепторов по своему эффекту сопоставима с воздействием на α_1 -адренорецепторы [4]. Бета₂-адренорецепторы, хотя и присутствуют в полости носа, не играют здесь такой важной

роли, как в слизистой бронхов. На основании аффинности адреномиметиков к тому или иному виду адренорецепторов их разделяют на несколько групп (табл. 1) [1, 2].

Аффинность адреномиметиков к тому или иному виду адренорецепторов обуславливает различие силы действия препаратов. Так, данные риноманометрии показали, что ксилометазолин уменьшает сопротивление воздушному потоку в полости носа на 8 часов с его максимальным снижением на 33%, в то время как фенилэфрин – только на 0,5–2 часа с максимальным снижением носового сопротивления на 17% [1, 2]. Помимо различия в силе вазоконстрикторного эффекта, деконгестанты имеют

Таблица 1. Классификация деконгестантов по аффинности к адренорецепторам

Тип адренорецепторов, к которому препарат имеет наибольшую аффинность	Препараты
α_2 -адренорецепторы	Ксилометазолин, трамазолин, нафазолин, тетризолин
α_1 -адренорецепторы	Фенилэфрина гидрохлорид
$\alpha_1 + \alpha_2$ -адренорецепторы	Оксиметазолин
$\alpha + \beta$ -адренорецепторы	Эпинефрин (адреналин)

Таблица 2. Классификация деконгестантов по длительности действия

Группа препаратов	Длительность действия	Препараты
Ультракороткого действия	От 30 мин до 2 ч	Эпинефрин (адреналин)
Короткого действия	От 4 до 6 ч	Фенилэфрин, нафазолин, тетризолин
Средней продолжительности действия	От 6 до 8 ч	Ксилометазолин
Длительного действия	8–12 ч	Оксиметазолин, трамазолин

различие в фармакокинетике. Так, все сосудосуживающие препараты начинают действовать уже через 25–30 с после нанесения на слизистую оболочку полости носа, но сохраняют свое действие от 1–2 до 12 ч (табл. 2) [1, 2].

Помимо фармакокинетики и фармакодинамики назальных сосудосуживающих препаратов, на определение показаний и выбор конкретного препарата данной группы огромное влияние оказывает вопрос о рисках развития побочных эффектов. За более чем 70-летнюю историю применения сосудосуживающих препаратов накоплено достаточно сведений о побочных эффектах, связанных с применением деконгестантов. Однако группа сосудосуживающих препаратов не является однородной, и разные формы лекарственных средств, обладающих вазоконстрикторным действием, имеют разный профиль безопасности. Чтобы оценить, какие сосудосуживающие препараты являются безопасными, а какие нет и от чего зависит профиль безопасности деконгестантов, необходимо более подробно рассмотреть данную проблему.

Все побочные эффекты, связанные с применением сосудосуживающих препаратов, можно разделить на 2 группы: местные и системные. Местные побочные эффекты характерны только для назальных форм деконгестантов. К ним относят цилиотоксическое действие и медикаментозный ринит [5]. Клиническим проявлением цилиотоксического действия является появление ощущения жжения, сухости, раздражения слизистой полости носа, возникшее вследствие нанесения на слизистую раствора сосудосуживающего препарата. При этом данные о цилиотоксичности собственно α -адреномиметиков весьма противоречивы. Так, в результате ряда экспериментальных исследований было установлено, что наибольшей цилиотоксичностью обладают препараты нафазолина и тетризолина [6, 7]. В работе, проведенной Deitmer & Scheffler, чистый оксиметазолин (без консервантов) вовсе не обладал цилиотоксичностью [8]. Большинство же современных исследований показали, что львиная доля цилиотоксического эффекта назальных сосудосуживающих препаратов обеспечивается консервантами-антисептиками (бензалкония хлорид, моногидрат лимонной кислоты, цитрат натрия), входящими в состав большин-

ства деконгестантов [1, 9, 10]. Решением для преодоления данного побочного действия является использование назальных сосудосуживающих препаратов без консервантов или добавление в препарат веществ, обладающих цилиопротективным эффектом [9, 10]. Наилучшим решением для уменьшения отрицательного воздействия деконгестанта и вспомогательных веществ, входящих в состав препарата, является использование комбинированных лекарственных средств с декспантенолом [11, 12]. Еще одним возможным путем решения проблемы местных побочных эффектов от применения назальных сосудосуживающих препаратов является параллельное использование средств для ирригационно-элиминационной терапии, в основном изотонических растворов стерильной морской воды [13].

Проблема медикаментозного ринита более актуальна у детей школьного возраста и взрослых, т. е. в группах пациентов, где возможен бесконтрольный прием препарата. При этом есть данные клинических исследований, продемонстрировавших, что у лиц, не страдающих вазомоторным или аллергическим ринитом, применение препаратов ксилометазолина или оксиметазолина возможно до 4 недель, что не приводит к сколько-нибудь значительным функциональным и морфологическим изменениям в слизистой оболочке носа. А у пациентов с аллергическим или вазомоторным ринитом даже кратковременный курс лечения назальными деконгестантами приводит к развитию медикаментозного ринита [1, 10, 14]. В патогенезе этого заболевания в различной степени участвуют два механизма. Альфа-адреномиметики при длительном и частом применении угнетают эндогенную продукцию норадреналина, синтезируемого в адренорецепторах, а также вызывают снижение чувствительности гладкой мускулатуры сосудов полости носа к эндогенному норадреналину. В результате этого происходит как увеличение объема крови в расширенной кавернозной сосудистой сети носовых раковин, так и отек интерстициального слоя слизистой оболочки. Считают, что первый механизм присутствует у здоровых людей, и он носит обратимый характер. Развитие второго механизма тахифилаксии возможно у предрасположенных лиц с уже имеющимися явлениями назальной гиперреактивности (вазомоторного ринита, вегетососудистой дистонии) и ведет к формированию стойкой медикаментозной зависимости [1, 14].

Считается, что в полости носа α_1 -адренорецепторы расположены преимущественно в стенках артериол слизистой оболочки, в то время как возбуждение α_2 -адренорецепторов приводит к сокращению кавернозных тел, расположенных под слизистой оболочкой нижних носовых раковин

Основным клиническим проявлением системного побочного эффекта, связанного с применением деконгестантов, является кардиотоксическое действие, которое возникает при попадании сосудосуживающего пре-

парата в системный кровоток и воздействии на α -адренорецепторы сосудов сердца, что, в свою очередь, приводит к развитию у ребенка выраженной брадиаритмии, а при парадоксальной реакции у подростков с проявлениями вегетососудистой дистонии – тахикардии. Таким образом, наивысшим риском развития системного токсического действия обладают пероральные формы сосудосуживающих препаратов, запрещенные к применению в России у детей младше 12 лет. Однако в Северной Америке до настоящего времени одним из самых часто назначаемых препаратов при простуде у детей остаются пероральные формы фенилэфрина и псевдоэфедрин [10, 15, 16].

Большинство современных исследований показали, что львиная доля цилиотоксического эффекта назальных сосудосуживающих препаратов обеспечивается консервантами-антисептиками (бензалкония хлорид, моногидрат лимонной кислоты, цитрат натрия), входящими в состав большинства деконгестантов

Риск развития кардиотоксического действия, связанного с применением назальных сосудосуживающих препаратов, напрямую зависит от степени системной биодоступности (проникновения в системный кровоток) основного действующего вещества. Это, в свою очередь, определяется двумя факторами: формой выпуска препарата и резорбтивной способностью действующего вещества. Форма, в которой выпускается назальный препарат, определяет не только его эффективность и удобство применения, но и безопасность. Так, использование сосудосуживающих препаратов в виде капель является самой нерациональной формой выпуска. Выпуск препарата в виде капель дает меньше возможностей четко рассчитывать дозу препарата, повышая риск передозировки. Кроме того, капля раствора лекарственного средства в большинстве своем стекает по нижней стенке общего носового хода, попадает в носоглотку, проглатывается и попадает в желудок, где действующее вещество всасывается в системный кровоток. Наиболее эффективной формой выпуска назальных препаратов, содержащих активное действующее вещество, является назальный спрей с дозирующей помпой, которая обеспечивает равномерное распределение лекарства по слизистой полости носа [1, 10].

Резорбтивная способность селективных α -адреномиметиков имеет существенную разницу. Так, максимальную резорбтивную способность имеет нафазолин (системная биодоступность более 50%), а минимальную – ксилометазолин (около 1%) [4, 10, 17]. Это обуславливает тот факт, что отравления препаратами нафазолина являются одной из самых частых причин госпитализации в детские токсикологические отделения [5, 17, 18]. Сходные результаты были получены и по данным наших исследований: к примеру, доля пациентов, госпитализированных в токсикологическое отделение ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова с отравлением назальными сосудосуживающими препаратами, в среднем составляет 20–25%. Это являлось самой частой причиной, требующей госпитализации ребенка в отделение токсикологии. Наибольший риск развития системных побочных эффектов от применения назальных сосудосуживающих препаратов отмечается у детей первых 3 лет жизни. А наиболее токсичным адреномиметиком является нафазолин, препараты которого составляют в среднем более 90% от всех эпизодов отравления сосудосуживающими препаратами. Основной причиной развития системного токсического эффекта от применения назальных сосудосуживающих препаратов явилось повышение разовой дозы и кратности использования деконгестанта, что является причиной отравления более чем в 50% случаев [5].

Вышеизложенные проблемы с безопасностью применения назальных сосудосуживающих препаратов во многом определили современные показания к применению данной группы лекарственных средств. Так, согласно основным международным позиционным документам по лечению ринологической патологии, применение сосудосуживающих препаратов в качестве симптоматической терапии вирусного ринита актуально у пациентов старше 12 лет. При этом рекомендуется не курсовое лечение, а разовое использование деконгестантов при крайней необходимости (выраженной назальной обструкции со значительным снижением качества жизни пациента) в терапевтической дозе с интервалом, не меньшим средней продолжительности действия препарата. Накопленный десятилетиями отрицательный опыт применения старых форм назальных сосудосуживающих препаратов (в основном недозированных форм нафазолина и форм для приема внутрь на основе псевдоэфедрина и фенилпропаноламина) обуславливает на сегодняшний день настороженное отношение к деконгестантам в педиатрической ринологии [19–23].

Согласно основным международным позиционным документам по лечению ринологической патологии, применение сосудосуживающих препаратов в качестве симптоматической терапии вирусного ринита актуально у пациентов старше 12 лет

При этом существующие в России клинические рекомендации по ведению пациентов с острым риносинуситом рассматривают назальные сосудосуживающие препараты в качестве так называемой разгрузочной терапии, проведение которой обеспечивает восстановление нормальной аэрации пазух и позволяет компенсировать неблагоприятное патогенетическое действие гипоксии и улучшить дренажную функцию околоносовых пазух через естественные соустья [24].

Назальным сосудосуживающим препаратам при аллергическом рините также отводится роль препаратов симптоматической терапии. Кратковременное (не более

7–10 дней) применение деконгестантов для временного облегчения носового дыхания на фоне обострения аллергического ринита или при явлении ОРВИ у пациентов с аллергическим ринитом допускается как у детей, так и взрослых [21, 23, 25].

Использование деконгестантов значительно ограничено у пациентов с хроническим риносинуситом и вазомоторным ринитом. В патогенезе данных патологий лежит сформированное стойкое нарушение вегетативной регуляции тонуса посткапиллярных венул носовых раковин, поэтому применение селективных α_2 -адреномиметиков в данной ситуации не приведет или приведет к незначительной вазоконстрикции при высоком риске развития медикаментозного ринита [10, 22].

Необходимо помнить, что глоточная миндалина практически не имеет адренорецепторов, так что применение назальных сосудосуживающих препаратов у детей с выраженной гипертрофией аденоидных вегетаций имеет незначительный клинический эффект или не имеет его вовсе. Нет данных об эффективности применения деконгестантов при воспалительных изменениях глоточной миндалины (аденоидитах) [26].

Большую проблему составляет применение назальных сосудосуживающих препаратов у пациентов при субатрофическом и атрофическом рините. Консерванты, содержащиеся в составе большинства деконгестантов,

будут усиливать уже существующую цилиарную дисфункцию, что обычно выражается в виде жалоб пациентов на жжение или сухость в полости носа после применения данных препаратов. Возможным решением данной проблемы может стать применение назальных препаратов, не содержащих антисептиков, консервантов, или использование комбинированных лекарственных средств с декспантенолом [11, 12].

Кратковременное (не более 7–10 дней) применение деконгестантов для временного облегчения носового дыхания на фоне обострения аллергического ринита или при явлении ОРВИ у пациентов с аллергическим ринитом допускается как у детей, так и взрослых

Учитывая все вышесказанное, можно вывести формулу оптимального назального сосудосуживающего препарата – это должен быть назальный спрей с дозирующей помпой на основе растворов современных имидазолинов (предпочтительнее ксилометазолина), не содержащий антисептиков-консервантов и/или содержащий вещества, обладающие протективным действием на слизистую оболочку полости носа (например, декспантенол).



ЛИТЕРАТУРА

1. Лопатин А.С. Сосудосуживающие препараты: механизм действия, клиническое применение и побочные эффекты. *Российская ринология*, 2007, 1: 43–49.
2. Corboz MR, Varty LM, Rizzo CA, Mutter JC, Rivelli MA, Wan Y, Umland S, Qiu H, Jakway J, McCormick KD, Berlin M, Hey JA. Pharmacological characterization of alpha 2-adrenoceptor-mediated responses in pig nasal mucosa. *Auton Autacoid Pharmacol*, 2003, 23(4): 208–219.
3. Lacroix JS. Adrenergic and non-adrenergic mechanisms in sympathetic vascular control of the nasal mucosa. *Acta Physiol. Scand*, 1989, 136(suppl.581): 1–63.
4. Заплатников А.Л. Топические деконгестанты в педиатрической практике: безопасность и клиническая эффективность. *Педиатрия*, 2006, 6: 69–75.
5. Тулунов Д.А., Карпова Е.П. О безопасности применения назальных сосудосуживающих препаратов в педиатрической практике. *Российская ринология*, 2014, 1: 12–14.
6. Hofmann T, Koidl B, Wolf G. In vitro studies of the effect of vasoconstrictor nose drops on ciliary epithelium of human nasal mucosa. *Laryngorhinootologie*, 1995, 74(9): 564–567.
7. Boek WM, Graamans K, Natzijl H, van Rijk PP, Huizing EH. Nasal mucociliary transport: new evidence for key role of ciliary beat frequency. *Laryngoscope*, 2002, 112(3): 570–573.
8. Deitmer T, Scheffler R. The effect of different preparations of nasal decongestant on ciliary beat frequency in vitro. *Rhinology*, 1993, 31(4): 151–153.
9. Васина Л.А. Влияние местных деконгестантов, содержащих раствор ксилометазолина, на цилиарную активность реснитчатых клеток. *Российская ринология*, 2008, 3: 14–17.
10. Карпова Е.П., Тулунов Д.А. Сосудосуживающие препараты в педиатрической практике. *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия*, 2012, 1: 18–24.
11. Verse T, Klöcker N, Riedel F, Pirsig W, Scheithauer MO. Dexpanthenol nasal spray in comparison to dexpanthenol nasal ointment. A prospective, randomised, open, cross-over study to compare nasal mucociliary clearance. *HNO*, 2004, 52(7): 611–615.
12. Jagade MV, Langade DG, Pophale RR, Prabhu A. Oxymetazoline plus dexpanthenol in nasal congestion. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008, 60(4): 393–397.
13. Карпова Е.П., Вагина Е.Е. Ирригационная терапия в лечении и профилактике инфекций в детской оториноларингологии. *Эффективная фармакотерапия*, 2011, 29: 40–45.
14. Ramey JT, Bailen E, Lockey RF. Rhinitis medicamentosa. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 2006, 16(3): 148–155.
15. Shefrin AE, Goldman RD. Use of over-the-counter cough and cold medications in children. *Canadian Family Physician*, 2009, 55(11): 1081–1083.
16. Vernacchio L, Kelly JP, Kaufman DW, Mitchell AA. Cough and Cold Medication Use by US Children, 1999–2006: Results From the Slone Survey. *Pediatrics*, 2008, 122(2): e323–e329.
17. Mahieu LM, Rooman RP, Goossens E. Imidazoline intoxication in children. *Eur J Pediatr*, 1993, 152(11): 944–946.
18. Wenzel S, Sagowski C, Laux G. Course and therapy of intoxication with imidazoline derivative naphazoline. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2004, 68(7): 979–983.
19. Taverner D, Latte GJ. WITHDRAWN: Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, Apr 15, 2: CD001953.
20. Shaikh N, Wald ER, Pi M. Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010 Dec 8, 12: CD007909.
21. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, van Wijk RG, Ohta K, Zuberbier T, Schünemann HJ, Global Allergy and Asthma European Network, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(3): 466–476.
22. Fokkens W, Lund V, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang de Y, Wormald PJ. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 (EP3OS). *Rhinology*, 2012, 50(23): 1–299.
23. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, Custovic A, Halken S, Hellings PW, Papadopoulos NG, Rotiroti G, Scadding G, Timmermans F, Valovirta E. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*, 2013, 68(9): 1102–1116. doi: 10.1111/all.12235.
24. <http://nmaopy.pdf/documents.html>.
25. http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/_kr_ar.pdf.
26. Тулунов Д.А., Карпова Е.П. Гипертрофия аденоидных вегетаций и аденоиды у детей. Пособие для врачей. М.: Петруш, 2012.

РОЛЬ ТОПИЧЕСКИХ ДЕКОНГЕСТАНТОВ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ РИНИТОВ У ДЕТЕЙ

На сегодняшний день диагностика и лечение острого ринита у детей не потеряли своей актуальности. Полиморфность причин, вызывающих острый ринит, диктует поиск новых алгоритмов лечения этой патологии, что отражено в согласительных документах как отечественных, так и зарубежных авторов. В статье приводятся обобщенные принципы ведения больных с различными формами ринита и возможные его осложнения с точки зрения европейских и отечественных рекомендаций.

Ключевые слова: ринит у детей, риносинусит у детей, лечение ринита у детей, топические деконгестанты.

I.M. KIRICHENKO, MD, Russian Peoples' Friendship University, Research and Clinical Center of Otorhinolaryngology of Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow

THE ROLE OF TOPICAL DECONGESTANTS IN THE TREATMENT OF ACUTE RHINITIS IN CHILDREN

The diagnostics and treatment of acute rhinitis in children remains a live issue today. Polymorphy of reasons for acute rhinitis requires the search for new algorithms for the treatment of this disease, which is reflected in the consensus papers of both domestic and foreign authors.

The article summarizes the principles of management of patients with various forms of rhinitis and its possible complications from the views of the European and national guidelines.

Keywords: rhinitis in children, rhinosinusitis in children, treatment of rhinitis in children, topical decongestants.

Значение достаточного носового дыхания трудно переоценить, особенно в детском возрасте. С точки зрения физиологии, слизистая оболочка полости носа является надежным барьером, ограждающим организм от неблагоприятных воздействий окружающей среды. Воздух, попадая в полость носа при дыхании, очищается, согревается, увлажняется и поступает в нижние дыхательные пути организма в комфортном состоянии. Нарушение процессов очищения слизистой при повышенной вирулентности патогенов может быть причиной развития локального воспаления или возникновения невоспалительных аллергических заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Таким образом, от правильного функционирования слизистой полости носа зависит здоровье всего организма в целом. При развитии воспаления барьерная функция носа утрачивается, что влечет за собой распространение воспалительного процесса. Среди воспалительных заболеваний носа на первое место выходит острый ринит. Наиболее часто это заболевание развивается на фоне острой респираторной вирусной инфекции, но может иметь и бактериальную природу. По данным как отечественных, так и зарубежных авторов, за год каждый взрослый переносит до 5 случаев острого ринита, в особенности в холодный период года. Дети болеют ринитами чаще, чем взрослые. По данным М.Р. Богомилского и Т.И. Гаращенко, за последние годы частота распространения заболеваний носа и околоносовых пазух у детей составляет 28–30% среди всех заболеваний верхнего отдела дыхательных путей. Этому способствуют возрастные особенности анатомического строения полости носа и иммунного ответа детского организма [1].

Особенности строения полости носа у детей

Носовые ходы у детей уже, чем у взрослых, особенно в раннем периоде жизни, а нижние носовые раковины утолщены и занимают большую часть объема полости носа, верхний носовой ход не развит, средний и нижний – развиты слабо. Нижняя носовая раковина касается дна полости носа. Поэтому любой воспалительный процесс, приводящий к отеку слизистой оболочки полости носа, вызывает затруднение дыхания. К 6 месяцам жизни высота полости носа увеличивается до 22 мм, и формируется средний носовой ход, к 2 годам – нижний, а после 2 лет – верхние носовые ходы [2].

Слизистая оболочка полости носа у новорожденного очень нежная и обильно снабжена кровеносными сосудами, кавернозная ткань под ней, отвечающая в том числе и за согревание поступающего через нос воздуха, развита слабо. Околоносовые пазухи у малышей развиты недостаточно (верхнечелюстная пазуха и решетчатый лабиринт) или вообще отсутствуют (лобные пазухи). Слуховая труба, соединяющая носоглотку со средним ухом, у новорожденных намного прямее и короче, чем у взрослого или ребенка старшего возраста, и проходит в одной плоскости с глоткой. Вследствие того, что новорожденный почти постоянно находится в горизонтальном положении, слизь из носоглотки вместе с содержащимися в ней болезнетворными микроорганизмами легко попадает в слуховую трубу. Именно поэтому отиты достаточно часты в раннем детском возрасте. Носослезный канал у детей ранней возрастной группы широкий, с не развитой до конца клапанной системой, поэтому любое воспаление может переходить на область конъюнктивы.

РИНИТ: ПРИЧИНЫ И СИМПТОМЫ

В амбулаторной практике ринит у детей является доминирующей патологией. Большинство пациентов при своевременном лечении выздоравливают. В случаях распространения инфекции возможны развитие острого риносинусита, аденоидита, острого отита или хронизация процесса.

Чаще всего инфекции верхних дыхательных путей вызываются вирусами (90%) и лишь незначительное количество – бактериями (10%), адгезия которых на слизистую полости носа вызывает воспалительные реакции. В случаях иммунодефицита различного генеза, секреторной недостаточности или развития аллергии у детей, имеющих анатомические предпосылки (искривление носовой перегородки, аденоидные вегетации, аллергический ринит и др.), первыми страдают защитные функции местного иммунитета, нарушается выработка IgA, затрудняется транспортная функция реснитчатого эпителия, что влечет за собой снижение защитных свойств слизистой оболочки полости носа.

При несостоятельности защитного барьера слизистой оболочки вирус проникает в клетку, и происходит освобождение его нуклеиновых кислот от белковой оболочки. В клетке вирионы созревают и выходят наружу одновременно с гибелью клетки. Целостность слизистой оболочки нарушается, и она становится проницаемой для вирусов и постоянно вегетирующей в верхних дыхательных путях бактериальной микрофлоры.

Клиника острого ринита включает в себя три стадии:

■ Заболевание начинается остро, с общего ухудшения состояния больного: повышается температура тела до субфебрильных цифр, появляется головная боль, изменяется тембр голоса (закрытая гнусавость), снижается обоняние. Первая стадия называется «сухой» и может продолжаться от нескольких часов до 1–2 сут. В носу появляются раздражение, ощущение жжения, пощипывания, сухости, возможно развитие чихания. При осмотре носа определяются гиперемия слизистой оболочки, без выделений, сужение носовых ходов и затруднение дыхания.

■ Во второй стадии появляются серозные выделения бесцветного, прозрачного секрета, пропотевающего через стенки сосудов. Постепенно количество отделяемого увеличивается, становится серозно-слизистым за счет увеличения количества и усиления секреторной активности бокаловидных клеток и слизистых желез. Обилие содержащихся в секрете солей способствует раздражению кожи преддверия носа и верхней губы: появляются эритематозная сыпь, возможны трещины кожи в области колумелы. Дыхание через нос становится еще более затрудненным, продолжается чихание, беспокоят заложенность ушей и дискомфорт при глотании. При передней риноскопии отмечается гиперемия слизистой оболочки, выражен отек носовых раковин (за счет вазодилатации, отека стромы, переполнения венозной кровью пещеристых сплетений). Отек слизистой оболочки полости носа приводит к нарушению дренажа околоносовых пазух носа и среднего уха, что создает благоприятные условия для активизации

условно-патогенной флоры и способствует развитию бактериальных осложнений – аденоидита и отита. Характерны слезотечение за счет раздражения чувствительных рефлексогенных зон слизистой оболочки полости носа, развитие конъюнктивита.

■ Третья стадия – стадия слизисто-гнойных выделений (разрешения) наступает на 5–7-й день от начала заболевания. Эта стадия характеризуется изменением цвета, характера и консистенции секрета. Он становится густым, мутным, тягучим, приобретает слизисто-гнойный или гнойный характер.

В случае нарастания симптомов, внезапного повышения температуры на фоне улучшения общего самочувствия, появления головной и лицевой боли, обильных гнойных выделений из носа следует заподозрить развитие острого (чаще всего поствирусного) синусита. Возможно возникновение постназального затека и, как следствие, кашля, особенно в ночные часы.

По определению EPOS [3, 4], острый синусит – воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух (ОНП) и полости носа длительностью <12 недель, сопровождающееся двумя или более симптомами, к которым относятся:

- + затруднение носового дыхания (заложенность носа) или выделения из носа;
 - ± давление/боль в области лица;
 - ± снижение или потеря обоняния;
- а также:

риноскопические/эндоскопические признаки:

- слизисто-гнойное отделяемое, преимущественно в среднем носовом ходе и/или
- отек/слизистая обструкция преимущественно в среднем носовом ходе

и/или

изменения при проведении компьютерной томографии:

- изменения слизистой в пределах остиомеатального комплекса и/или пазух;
- полное исчезновение симптомов не позднее, чем через 12 недель от начала заболевания.

Чаще всего инфекции верхних дыхательных путей вызываются вирусами (90%) и лишь незначительное количество – бактериями (10%), адгезия которых на слизистую полости носа вызывает воспалительные реакции

По этиологическому фактору острые синуситы делятся на:

- вирусные;
- поствирусные;
- бактериальные.

По тяжести течения процесса синуситы делятся на:

- легкие;
- среднетяжелые;
- тяжелые.

Острый синусит может иметь инфекционную этиологию: вирусную, бактериальную или грибковую, а также вызываться различными факторами: аллергенами и/или irritантами окружающей среды.

Таблица. Рекомендации по лечению острого риносинусита у детей

Терапия	Категории доказательств	Сила рекомендации	Целесообразность применения
Антибиотик внутрь	I a	A	Да, при сохранении симптомов более 5 дней или в тяжелых случаях
Стероиды местно	IV	D	Да
Стероиды местно в сочетании с антибиотиками внутрь	Ib	A	Да
Местно деконгестант	III(-)	C	Нет
Промывание носа физиологическим раствором	IV	D	Да

Острый риносинусит в 2–10% случаев имеет бактериальную этиологию, а в 90–98% случаев, так же как и острый ринит, вызывается вирусами. По рекомендациям EPOS лечение острого риносинусита у детей должно проводиться с учетом уровня доказательности эффективности применения лекарственных препаратов различных групп (табл.).

Как следует из таблицы, целесообразность применения местных деконгестантов даже при остром риносинусите у детей неубедительна. Однако не нужно забывать, что основной причиной осложнений, в том числе и развития острого поствирусного синусита на фоне острого ринита у детей, является отек слизистой оболочки полости носа. С этой целью в педиатрической практике используют преимущественно местные деконгестанты (сосудосуживающие препараты). Механизм их действия заключается в активации α -адренорецепторов сосудов слизистой оболочки носа. Как следствие, уменьшается выраженность гиперемии и отека слизистой оболочки, снижая уровень начальной секреции, улучшается дренаж околоносовых пазух, давление в них нормализуется, улучшаются носовое дыхание, аэрация среднего уха, уменьшаются проявления заложенности носа. Использование назальных деконгестантов за счет уменьшения секреции и отека слизистой оболочки носоглотки способствует не только предупреждению осложнений (отитов, евстахиита, синуситов), но и улучшению самочувствия ребенка, в особенности новорожденного, нормализации сна и аппетита, что немаловажно. Следует отметить, что в последние годы при остром рините у детей не рекомендуется применять сосудосуживающие препараты короткого действия: теофедрин, нафазолин и тетризолин. Это связано с тем, что после применения сосудосуживающих препаратов короткого действия наблюдается так называемый «синдром рекошета» – возвратный отек слизистой оболочки носа. Также не нужно забывать о рекомендациях по применению деконгестантов – недопустимо превышать кратность

и длительность применения, указанную в инструкции [5, 6]. При неправильной дозе и частоте применения возможно развитие системного токсического воздействия на организм ребенка, что может привести к тяжелым последствиям. В настоящее время предпочтение отдается сосудосуживающим препаратам более длительного действия в соответствующих возрасту ребенка концентрациях и комплексным препаратам.

Одним из таких препаратов является Виброцил®, содержащий ангистаминный (диметинден) и сосудосуживающий (фенилэфрин) компоненты. Основанием для составления такой комбинации явилось частое возникновение на фоне банальных острых ринитов инфекционно-аллергических процессов или развитие обострений у детей с хроническими аллергическими ринитами. При лечении аллергических ринитов подобная комбинация компенсирует главный недостаток антигистаминных препаратов – слабое воздействие на отек слизистой оболочки полости носа. Активируя альфа-адренорецепторы сосудов слизистой оболочки носа, фенилэфрин вызывает уменьшение ее гиперемии и отека, снижает уровень секреции слизи, улучшает дренаж околоносовых пазух, что способствует нормализации давления в них. Важно, что фенилэфрин относится к альфа-адреномimetикам длительного действия и обеспечивает равномерный предсказуемый эффект на протяжении 8–12 ч, что отличает его от препаратов короткого действия (эфедрина, нафазолина, тетризолина).

Диметинден – блокатор гистаминовых H1-рецепторов первого поколения, зарекомендовавший себя как эффективный и безопасный антигистаминный препарат не только для топического, но и для системного применения.

Капли Виброцил® можно применять с 1 года. Доза препарата детям с 1 года до 6 лет – по 1–2 капли в каждый носовой ход 3–4 р/сут, старше 6 лет – по 3–4 капли в каждый носовой ход 3–4 р/сут. Перед применением препарата следует тщательно очистить полость носа. Капли назальные закапывают в нос, запрокинув голову. Это положение головы сохраняют в течение нескольких минут.

Основной причиной осложнений, в том числе и развития острого поствирусного синусита на фоне острого ринита у детей, является отек слизистой оболочки полости носа. С этой целью в педиатрической практике используют преимущественно местные деконгестанты

Побочные эффекты при назначении Виброцила® развиваются редко и представлены преимущественно местными реакциями в виде слабовыраженного и проходящего ощущения жжения и сухости слизистой оболочки носа. Системные реакции в виде повышения артериального давления, головной боли, тахикардии или рефлекторной брадикардии нехарактерны для терапевтических доз.

Сочетание противоаллергического, противоотечного и сосудосуживающего действия объясняет высокую клиническую эффективность препарата. Необходимо отметить, что Виброцил® не оказывает седативного действия, не влияет на функциональную активность мерцательного эпителия слизистой оболочки носовой полости.

Также к деконгестантам, полностью отвечающим требованиям, предъявляемым к современным медикаментам, относят Отривин® – лекарственную форму ксилометазолина с увлажняющими компонентами. Отривин® содержит сорбитол, который обладает свойствами увлажнителя, нормализует уровень жидкости в слизистой, не допуская пересыхания и раздражения, оказывая смягчающее действие, а также метилгидроксипропилцеллюлозу, способствующую увлажнению слизистой за счет усиления вязкости раствора. Преимуществами препарата Отривин® являются высокая эффективность, которая позволяет активно снимать заложенность носа за счет сужения кровеносных сосудов слизистой, не раздражая ее и не нарушая функцию реснитчатого эпителия носоглотки, продолжительное действие (до 12 ч), возможность применения до 10 дней при хроническом или затянувшемся насморке. Отривин® спрей (0,05%) назначается детям с 2 лет. Применяются по 1 (у детей 2–5 лет) и по 1–2 впрыскиванию (у детей 6–12 лет) 1–3 р/сут в каждый носовой ход. Спрей дозированный (0,1%), рекомендуется использовать у взрослых и детей старше 12 лет. Применяется по 1 дозированному впрыску 3 р/сут в каж-

дый носовой ход. Спрей равномерно орошает слизистую полости носа, распространяясь до самых верхних участков носовой полости, что является значимым преимуществом, в особенности у пациентов с полисинуситом.

Таким образом, рациональное применение топических деконгестантов позволяет прервать порочный патогенетический круг, приводящий к развитию осложнений при остром рините, в том числе у детей всех возрастных групп, и повысить качество жизни маленьких пациентов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Гаращенко Т.И., Богомильский М.Р., Маркова Т.П. Бактериальные иммунокорректоры в профилактике заболеваний верхних дыхательных путей и уха у часто болеющих детей. *Consilium Medicum. Педиатрия (приложение)*, 2002, 4(3): 7-14.
2. Детская оториноларингология: руководство для врачей: В 2 тт. Под ред. М.Р. Богомильского, В.Р. Чистякова. М.: Медицина, 2005. 660 с.
3. Радциг Е.Ю., Ермилова Н.В., Лобеева Н.А., Богомильский М.Р. Особенности ведения больных с затяжными формами острого синусита. *Вопросы современной педиатрии*, 2008, 7(6): 11-15.
4. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. Клинические рекомендации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2014. 28 с. http://193.232.7.120/fem/clinical_ref/0001405617S/HTML.
5. Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children (Review). Copyright© 2014 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd <http://www.thecochranelibrary.com>.
6. The Diagnosis and Management of Acute Bacterial Sinusitis. The Alberta Clinical Practice Guidelines Program, 2008. Administered by the Alberta Medical Association. Toward Optimized Practice Program. 12230 - 106 Avenue NW. Edmonton, AB T5N 3Z1.



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

А.С. ПОЛЯКОВА^{1,2}, к.м.н., М.Д. БАКРАДЗЕ^{1,2}, д.м.н., В.К. ТАТОЧЕНКО¹, д.м.н., профессор, И.Л. ЧАЩИНА¹, к.м.н.

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Минздрава России, Москва

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

ОСТРЫЙ ТОНЗИЛЛИТ У ДЕТЕЙ:

ПРИНЦИП «РАЗ – И ГОТОВО!»?

Как один из наиболее частых поводов обращения за медицинской помощью, особенно в педиатрии, острый тонзиллит является чуть ли не ведущей нозологией, неверно интерпретируемой и неправильно леченной.

Ситуация такова, что лишь фарингоскопические данные становятся поводом для назначения системного антибиотика, иногда и не одного, в среднем на 5–7 дней, в то время как большая часть тонзиллитов требует только симптоматической терапии. Но даже в случае правильного выбора и стрептококковой этиологии заболевания такого курса лечения недостаточно для эрадикации инфекции и предотвращения возможных серьезных осложнений.

Поэтому этот подход к ведению пациентов с острым тонзиллитом не подходит под категорию «если назначил антибиотик, пациент либо сам выздоровеет, либо антибиотик поможет». Острый тонзиллит требует обязательной этиологической диагностики и правильного выбора лечения четко определенной длительности.

В статье представлены основные принципы диагностики и лечения острых тонзиллитов, а также сложности, с которыми приходится сталкиваться в повседневной практике.

Ключевые слова: острый тонзиллит, боль в горле, стрептококк, антибиотик, симптоматическая терапия.

A.S. POLYAKOVA^{1,2}, PhD in medicine, M.D. BAKRADZE^{1,2}, MD., V.K. TATOCHEKNO¹, MD, Prof., I.L. CHASCHINA¹, PhD in medicine.

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

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

ACUTE TONSILLITIS IN CHILDREN: THE PRINCIPLE "ZAP AND IT'S DONE!"?

Acute tonsillitis, as one of the most frequent reasons for seeking medical care, especially in paediatrics, is almost the leading nosology that is misinterpreted and improperly treated.

It is a fact of life that only pharyngoscopic data are the course for the prescription of a system antibiotic drug, sometimes more than one, for an average of 5 to 7 days, whereas most tonsillitis cases require only symptomatic therapy. But even in case of the right choice and streptococcal aetiology of the disease, this treatment regimen is not sufficient to eradicate the infection and prevent possible serious complications.

Therefore, this approach to managing patients with acute tonsillitis does not fit the category "if an antibiotic drug is prescribed, the patient either will recover himself or the antibiotic drug will help." Acute tonsillitis requires mandatory aetiological diagnosis and the right choice of therapy treatment of clearly defined duration.

The article presents the main principles of diagnostics and treatment of acute tonsillitis, and the difficulties that paediatricians have to encounter in everyday practice.

Keywords: acute tonsillitis, sore throat, streptococcus, antibiotic drug, symptomatic therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Чаще всего пациентами как в амбулаторной (до 73,6%), так и стационарной педиатрической практике становятся дети в возрасте до 5 лет [1]. Этому есть несколько объяснений: с одной стороны, это тот возраст, на который приходится пик заболеваемости острой респираторной вирусной инфекцией, с другой – родители таких пациентов часто начинают волноваться даже по незначительному поводу и предпочитают получить консультацию врача или находиться с ребенком под круглосуточным наблюдением. Логично, что в структуре нозологий лидируют острые инфекции верхних дыхательных путей, как правило вирусные, при этом острые тонзиллиты (ОТ) составляют до 36,7% из всех обращений за медицинской помощью [1].

Наряду с ОТ, ведущие позиции как среди детей, так и взрослых занимают острые риносинуситы, ринофарингиты и острые средние отиты (ОСО) [2]. При том что, по данным литературы, за последние 10 лет несколько поменялась нозологическая структура в отделениях

острой педиатрии, достоверно больше стало пациентов с желтухой и острым бронхитом, относительно детей с вирусной инфекцией и тонзиллитом статистика не поменялась – они встречаются также часто [3].

Системные антибактериальные препараты не действуют на вирусы, не ускоряют выздоровление и не предотвращают развитие бактериальной инфекции

Далеко не секрет, что в большинстве случаев острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) разрешается самостоятельно, в некоторых случаях приходится прибегать к методам поддерживающей и симптоматической терапии. Системные антибактериальные препараты не действуют на вирусы, не ускоряют выздоровление и не предотвращают развитие бактериальной инфекции [4].

Однако на практике, по сообщениям многих авторов, антибиотики – это наиболее часто выписываемые пре-

параты в педиатрии, и большая часть назначений приходится именно на ОРВИ (78,4%), что под собой не имеет никакой основы [5, 6].

При этом необоснованная антибактериальная нагрузка приходится достоверно чаще на детей до 5 лет, в основном с ОСО и ОТ, в отличие от пациентов с лихорадкой и более старшего возраста (6–12 лет) [5, 7].

Усугубляется эта проблема тем, что основная часть дошкольников переносит до 6–8 эпизодов ОРВИ в год, а иногда до 10–12 [8, 9]. При этом часто на каждый случай подъема температуры назначаются антибиотики. Таким состоянием проблемы обеспокоены педиатры, клинические фармакологи, микробиологи и другие специалисты всех стран мира.

Необоснованное назначение антибиотиков, неадекватно низкая доза, недостаточный курс лечения приводят к глобальному росту антибиотикорезистентности и заражению резистентными микроорганизмами миллионов людей во всем мире

Ниже мы приводим результаты ряда исследований по данной проблеме, опубликованные за последние 2 года.

Испанские специалисты сообщают о необоснованности более 50% назначений антибиотиков в отделениях острой педиатрии. Кроме того, в 35,2% случаев был сделан неправильный выбор антибиотика, а в 24,1% – рекомендована неверная доза. Наиболее частыми диагнозами с ошибочным назначением антибиотиков были ОСО, бронхообструктивный синдром, лихорадка без очага инфекции, ОТ и пневмония [6].

В Иордании в 69,2% случаев антибиотик выписывался без показаний, при этом большая часть приходилась на респираторные инфекции вирусной этиологии (78,4%). Чаще всего причиной назначений были ОСО, ОТ и возраст до 5 лет [5].

В Великобритании за период 2008–2010 гг. оральные антибиотики были рекомендованы 26,1% детей, из них на респираторные инфекции пришлось 77,4% назначений, в основном это были ОТ, боль в горле и ОСО. При этом авторы делают акцент, что основным показанием для назначения системной антибактериальной терапии был именно диагноз, а не реальные физикальные изменения [10].

В Сербии проведена оценка приверженности амбулаторных педиатров национальным рекомендательным документам. Среднее ежегодное назначение антибиотиков составило 1 887 615, т. е. 54% обратившихся за помощью детей. На острые респираторные заболевания (ОРЗ), ОТ и ОСО пришлось 69% назначений. Чаще всего антибиотик получали дети в возрасте от 2 до 23 месяцев. Рекомендованные при тех или иных нозологиях антибактериальные препараты были выписаны всего от 1 до 17% случаев, таким образом, клиническим рекомендациям в амбулаторном звене соответствовало лишь 19–28% назначений [11].

В Швеции также обеспокоены чрезмерным назначением антибиотиков при ОРЗ и ОТ, т. к. именно на них там приходится большая часть излишних ежегодных назначений [12, 13].

В Америке подсчитано, что именно с тонзиллитом ($p < 0,001$) связаны колоссальные материальные затраты, составляющие до 1 685 долл. на 1 ребенка ежегодно, т. е. около 1 355 млрд долл. в год (2С) [14].

Необоснованное назначение антибиотиков, неадекватно низкая доза, недостаточный курс лечения приводят к глобальному росту антибиотикорезистентности [7, 15] и заражению резистентными микроорганизмами миллионов людей во всем мире. На сегодняшний день имеются сведения, что чаще всего тяжелое течение бактериальных инфекций и осложнений связано с развитием новых механизмов устойчивости флоры. При условии, что в ближайшее время принципиально новых антибиотиков не будет, уже можно ожидать неэффективности терапии наиболее тяжелых пациентов [15].

В ЧЕМ ПРОБЛЕМА?

Глобально проблемы, видимо, две: с одной стороны, есть боязнь осложнений, связанных с наличием стрептококковой инфекции, с другой – незнание врачей этиологии и принципов лечения различных видов тонзиллитов или просто нежелание следовать клиническим рекомендациям.

Термин «острый тонзиллит» не является диагнозом как таковым, это симптом, проявляющийся воспалением небных миндалин. Увидеть его наличие и диагностировать при обычной фарингоскопии не представляет никаких затруднений ни для врача, ни даже для пациента. Сложность состоит именно в этиологической диагностике тонзиллита и, соответственно, в выборе тактики лечения.

Наиболее частыми диагнозами с ошибочным назначением антибиотиков были ОСО, бронхообструктивный синдром, лихорадка без очага инфекции, ОТ и пневмония

Воспаление небных миндалин, которое может проявляться их увеличением, гиперемией, появлением налета, является обычным симптомом острой респираторной вирусной инфекции, и называться такой симптом будет острым тонзиллитом. Как правило, тонзиллитом сопровождается вирусная инфекция Эпштейна – Барр, а также аденовирусная, реже – другие респираторные вирусные инфекции. Именно с вирусными тонзиллитами мы сталкиваемся почти в 80% случаев [16]. Лечение такого тонзиллита подразумевает симптоматические средства – купирование болевого синдрома при его наличии, местнодействующие антисептики, а также снижение высокой температуры, если она есть [2].

В 15–30% случаев воспаление небных миндалин вызвано стрептококковой инфекцией, здесь ведущим

агентом является β -гемолитический стрептококк группы А [17–19]. Данное состояние также уместно назвать острым тонзиллитом, однако лечение в такой ситуации отличается принципиально и последствия несвоевременного, неверного лечения достаточно серьезны.

Большинство специалистов и медицинских сообществ, занимающихся проблемами острых тонзиллитов, сходятся во мнении, что только стрептококковые тонзиллиты требуют обязательного системного антибактериального лечения [15, 20, 21].

Причем его целью является не только клиническое выздоровление, но и предотвращение опасных осложнений. БГСА может вызывать абсцессы глотки различной локализации (паратонзиллярные, ретро- и парафарингеальные), а также иммуопосредованные заболевания (острая ревматическая лихорадка, постстрептококковый реактивный артрит, синдром стрептококкового токсического шока (Strep TSS), синдром PANDAS, постстрептококковый гломерулонефрит) [22].

Большинство специалистов и медицинских сообществ, занимающихся проблемами острых тонзиллитов, сходятся во мнении, что только стрептококковые тонзиллиты требуют обязательного системного антибактериального лечения

Постстрептококковые осложнения достаточно редки, считается, что системные встречаются не чаще чем 2,1/100 000. Однако инвазивные формы, как правило, более тяжелые и возникают чаще у детей младшего возраста [23]. Гнойные осложнения, наоборот, в основном встречаются у детей старше 10 лет или молодых взрослых [24, 25].

Кроме того, т. к. пиогенный стрептококк циркулирует обычно зимой и весной ($p < 0,001$) [23], а гнойные осложнения наблюдаются, как правило, в теплое время года, некоторые авторы склонны сомневаться в прямом участии стрептококка в развитии абсцессов глотки [25].

Исследование, проведенное в Германии, выявило, что если паратонзиллярные и ретрофарингеальные абсцессы чаще стрептококковые, то боковоглоточные и парафарингеальные обычно имеют анаэробную этиологию, а некротизирующий фасциит вызывается микст-инфекцией ($p < 0,0001$) [26].

ДИАГНОСТИКА

Учитывая, с одной стороны, значительно большую распространенность вирусных форм ОТ, а с другой – вероятность таких серьезных осложнений стрептококковой инфекции, особенно важно своевременное проведение дифференциальной этиологической диагностики ОТ с целью эрадикации стрептококка в случае его выделения, а также избегания назначения необоснованной антибактериальной терапии в случае вирусного заболевания [17].

Острый тонзиллит как симптом, независимо от его этиологии, может иметь легкое, тяжелое или среднетяжелое течение: соответственно, возможны разная степень боли в горле, увеличение небных миндалин, их гиперемия, наличие или отсутствие налетов, реакция регионарных лимфатических узлов, температура. Таким образом, клинически ОТ вирусной и стрептококковой этиологии практически не отличаются. Однако есть некоторые нюансы. Например, тонзиллит при вирусной инфекции, как правило, сопровождается другими катаральными явлениями: гиперемией конъюнктив, отделяемым из носа, возможно, кашлем. Такое может наблюдаться и при стрептококковом тонзиллите в случае вирусной коинфекции, тем не менее наличие катарального синдрома более характерно для ОТ при ОРВИ. Выраженное увеличение шейных лимфатических узлов, небных миндалин с заложенностью носа и гепатоспленомегалия характерны для инфекционного мононуклеоза, который практически всегда сопровождается ОТ. А вот наличие петехий на слизистой оболочке мягкого и твердого неба патогномично для стрептококковой инфекции [27, 28].

Кроме того, стрептококковые тонзиллиты крайне редко встречаются в возрасте до 3 лет. А вот у детей старше 12 лет почти в половине случаев ОТ имеет стрептококковую этиологию [27].

Уровень маркеров бактериального воспаления также не позволяет достоверно судить о причине заболевания, т. к. вирусные тонзиллиты нередко сопровождаются значительным повышением количества лейкоцитов, значений С-реактивного белка и даже прокальцитонина, в то время как стрептококковый тонзиллит может протекать без каких-либо изменений со стороны показателей крови [29, 30].

Исследования доказывают значительный рост провоспалительных цитокинов, синтезирующихся при ОТ, независимо от их причины [31].

В этиологической диагностике тонзиллитов неинформативен и учет клинических признаков тяжести заболевания, таких как уровень лихорадки, наличие плача, глазного контакта с ребенком, отказ от еды и жидкости, которые могут быть полезны в выделении детей с бактериемией при лихорадке без очага инфекции, пневмонией, пиелонефритом и другими бактериальными инфекциями [32].

Понимание различной этиологии одного и того же процесса и принципиальные отличия лечения уже в 1975 г. привели к созданию оценочной шкалы Walsh, затем Breese с целью верификации случаев инфекции БГСА. Позднее они усовершенствовались, и были приняты шкала Centor и в 1998 г. ее модификация – шкала McIsaac, ставшие широко применяться [33].

Несмотря на то что появились литературные данные, доказывающие низкую специфичность (чувствительность $< 91\%$, специфичность $\leq 9\%$) их использования в практике, некоторые европейские руководства предлагают ориентироваться на эти шкалы при дифференциальной диагностике ОТ [33].

Мы также считаем не совсем оправданным применение шкалы McIsaac в связи с тем, что даже при максимальном количестве баллов о БГСА-инфекции можно думать лишь с вероятностью 51–53%. Также она не учитывает случаи ОТ у детей младше 3 лет, а это более половины госпитализирующихся в стационар по поводу боли в горле или изменений фарингоскопической картины.

Быть может, в плане первоначального скрининга, с учетом колоссальной гипердиагностики бактериальных форм тонзиллитов и назначения ненужной антибактериальной терапии, и было бы полезным применение оценочных шкал в повседневной работе.

Практически единственным методом достоверной этиологической диагностики ОТ, благодаря практически 100%-ной чувствительности и специфичности, является бактериологическое исследование материала с небных миндалин и задней стенки глотки. Сложность заключается в том, что на выполнение исследования требуется определенное время. Рост БГСА и его идентификация возможны уже через 24 часа, однако на практике получение результата может затянуться на несколько дней.

Именно поэтому столь широкое распространение получили экспресс-тесты для определения стрептококка группы А, основанные на методе латекс-агглютинации и которые затем вошли в клинические рекомендации большинства стран. Использование экспресс-диагностики позволяет с высокой точностью подтвердить или исключить стрептококковую инфекцию в пределах 5–15 мин уже при первичном осмотре пациента [34].

Для получения точного результата должны быть соблюдены некоторые правила забора материала из глотки: утром натощак до туалета полости рта и, самое главное, до начала системной антибактериальной терапии. Прием даже одной дозы антибиотика может привести к получению ложноотрицательного результата на БГСА и неверному лечению.

К сожалению, на практике ситуация такова, что бактериологическое исследование при ОТ назначается неоправданно редко, но даже при его выполнении результат не всегда влияет на выбор терапии [35, 36].

Практически единственным методом достоверной этиологической диагностики ОТ, благодаря практически 100%-ной чувствительности и специфичности, является бактериологическое исследование материала с небных миндалин и задней стенки глотки

Например, анализ работы педиатрических отделений в Великобритании выявил практически полное отсутствие использования шкалы Centor (но которое имеет место в национальных клинических рекомендациях). Культуральное исследование было выполнено лишь 24% пациентов с ОТ, кроме того, его результат не влиял на выбор лечения; системный антибиотик назначался только на основании интерпретации врачом фарингоскопической картины. В результате БГСА был выявлен в 15% слу-

чаев, а ненужную антибактериальную терапию получили 85,7% пациентов с вирусными формами тонзиллитов. В 25% случаев это были антибиотики широкого спектра действия: амоксициллин клавуланат (18%), амоксициллин (6%), азитромицин (0,5%) и цефтриаксон (0,5%) [18].

Тонзиллит при вирусной инфекции, как правило, сопровождается другими катаральными явлениями: гиперемией конъюнктив, отделяемым из носа, возможно, кашлем. Такое может наблюдаться и при стрептококковом тонзиллите в случае вирусной коинфекции, тем не менее наличие катарального синдрома более характерно для ОТ при ОРВИ

Вместе с тем изучение логики амбулаторного педиатрического звена в Тайване, где давно ведется работа по пропаганде клинических рекомендаций по ведению детей с ОТ, показало, что бактериологическое исследование в принципе выполняется редко, но лидируют в этом отношении платные медицинские центры (12,3%, $p < 0,001$) [37], что, по-видимому, также связано с повышением стоимости обследования каждого пациента.

По статистике, антибиотик при ОТ без предварительной этиологической диагностики чаще всего назначается врачами общей практики [7], а также оториноларингологами в сравнении с педиатрами (21,9 против 11,6%) [37].

Таким образом, чтобы добиться соблюдения клинических рекомендаций и назначения системной антибактериальной терапии только тем, у кого подтверждена БГСА-инфекция, т. е. 15–30% детей и около 5–15% взрослых [17], необходимо постоянное обучение врачей, своевременное ознакомление их с изменениями чувствительности флоры к антибиотикам и регулярный мониторинг результатов их работы [12, 15, 19].

В том же Тайване после начала регулярного обучения специалистов амбулаторного звена и повышения их квалификации зарегистрировано значительное снижение частоты назначения антибиотиков: с 28,4% в 2000 г. до 10,9% в 2009 г. Всего из 40 775 пациентов в 2009 г. системный антибиотик был выписан 16,8% [37].

В Швеции после обязательного усовершенствования квалификации врачей количество назначений антибиотиков сократилось с 53,7% в 2008 г. до 45,5% в 2010 г. и до 38,6% в 2013 г. ($p = 0,032$). При ОРЗ этот показатель снизился с 40,5% в 2008 г. до 24,9% в 2013 г., в то время как при инфекциях мочевых путей, кожи и мягких тканей он не изменился. Наиболее часто назначаемым антибиотиком при ОТ стал феноксиметилпенициллин. Таким образом, улучшилась приверженность клиническим рекомендациям относительно выбора препаратов и использования экспресс-диагностики при ОТ [13].

В Сербии, стране с одним из наиболее высоких показателей по назначению антибиотиков, также отмечено снижение количества назначений до 10% с 2011 по 2013 г. [11].

С 2009 г. в Отделении диагностики и восстановительного лечения НЦЗД мы придерживаемся алгоритма по

ведению детей с ОТ, позволяющего воздержаться от анти-микробной терапии у пациентов в возрасте до 3 лет, а также более старших детей с наличием катаральных явлений (отделяемое из носа, гиперемия конъюнктив) до получения результатов анализа на БГСА. В случае же назначения антибиотика без проведения бактериологического исследования или экспресс-теста на стрептококк необходимо оценить его эффективность в течение 48 часов (в виде купирования лихорадки). При сохранении температуры приходится говорить о вирусной этиологии заболевания и антибактериальную терапию можно отменить [27]. В дальнейшем подобные алгоритмы были рекомендованы Практическим руководством по диагностике и лечению БГСА-фарингитов 2012 г. Американского общества инфекционистов (IDSA), Национальным руководством по лечению острых фарингитов у детей Итальянского национального института здоровья (2012) и др. [20, 38]. Использование антибиотиков в повседневной практике отделения уже к 2013 г. позволило сократить их назначение госпитализированным детям, не получавшим их по месту жительства, с 20 до 3%.

Для детей с 4 лет возможно применение препарата Септолете® Нео в форме пастилок, содержащих цетилпиридиния хлорид, обладающих приятным вкусом яблока, лимона или вишни

Противомикробное лечение должны получать дети со значительным повышением маркеров бактериального воспаления (СРБ > 60 мг/л, ПКТ > 2 нг/мл), когда нельзя исключить экстратонзиллярную причину.

Конечно, трудности возникают в том случае, если необследованный ребенок на 3–5-й день болезни начал получать антибиотик и у него быстро нормализовалась температура. В таком случае никак нельзя достоверно судить: это сама по себе закончилась вирусная инфекция или был эффект антибиотика. Поэтому данная ситуация, скорее всего, потребует завершения курса антибактериальной терапии.

ЛЕЧЕНИЕ ОТ

Современные рекомендации по ведению пациентов с ОТ предполагают назначение только симптоматической терапии в случае исключения БГСА и обязательное назначение системного антибиотика при диагностированной или с высокой долей вероятности подозреваемой стрептококковой инфекции [20].

Наличие болевого синдрома или неприятных ощущений в горле при ОТ и фарингитах как вирусной, так и бактериальной этиологии ставит вопрос о применении местного лечения, которое имеет целью не только максимально быстрое облегчение симптомов заболевания, но и предупреждение вероятности бактериальной коинфекции. Из-за возможности повреждения слизистой оболочки небных миндалин не рекомендовано механическое

удаление налетов, а также втирание лекарственных средств, например спиртового раствора Люголя, тем более что он обладает местно-раздражающим действием. Для топической терапии, как правило, используются антисептические препараты в виде растворов для полоскания горла, если ребенок это умеет, спреев (из-за опасности ларингоспазма многие спреи имеют значимые ограничения по возрасту), а также таблеток и пастилок для рассасывания. К таким препаратам предъявляются достаточно жесткие требования: антисептик для местного применения должен обладать широким спектром действия, создавать высокие концентрации активного вещества в слюне, обладать хорошей проникающей способностью в глубокие слои миндалин, оказывать влияние на биопленки, предотвращать распространение вторичной инфекции, а также обладать приятными органолептическими свойствами.

За длительное время хорошо зарекомендовали себя препараты на основе цетилпиридиния хлорида. Являясь четвертичным аммониевым соединением, цетилпиридиний действует как поверхностно-активный катион и, взаимодействуя с мембраной микроорганизма, деполаризует, увеличивает ее проницаемость и проникает в микробную клетку, повреждая ее структуру, что приводит к гибели патогена. Помимо активности в отношении широкого спектра вирусов, бактерий и грибов, этот антисептик эффективно разрушает биопленки, а благодаря высокой поверхностной активности он быстро проникает в слизистую оболочку глотки [39].

Детям с 6 лет с болью в горле подойдет Септолете® тотал, который помимо цетилпиридиния содержит бензидамин – местный нестероидный противовоспалительный препарат, который, обладая высокой липофильностью, по градиенту pH (слабощелочной) проникает непосредственно в очаг воспаления с кислой средой, создавая там высокую концентрацию, эффективно уменьшает все признаки воспаления, включая боль.

Несмотря на то что при стрептококковом тонзиллите клиническое выздоровление или, по крайней мере, нормализация температуры происходит достаточно быстро, обычно в пределах двух суток, для эрадикации стрептококка и, следовательно, максимального снижения риска развития постстрептококковых осложнений необходим курс лечения длительностью 10 дней

При подозрении или выявлении стрептококковой инфекции, помимо местной симптоматической терапии, показано назначение системного антибиотика.

Несмотря на то что 100% штаммов БГСА чувствительны к пенициллину G, бесконтрольное назначение антибиотиков привело к широкому распространению резистентности к другим антибиотикам [23].

Например, сообщается, что, по последним данным, в Иране устойчивость БГСА к эритромицину, азитромицину

и кларитромицину составила 33,9, 57,6 и 33,9% соответственно. Неожиданно 8,4% штаммов оказались резистентными к рифампицину, 13,5% – к клиндамицину и 32,2% – к офлоксацину [19].

За последнее десятилетие о высоких темпах роста резистентности пиогенного стрептококка к макролидам сообщается по всему миру. В 2003 г. в Австрии опубликованы результаты исследования, показавшие 100%-ную чувствительность БГСА к пенициллину, амоксициллину и цефалоспорином, а общая резистентность к макролидам составила 13,3%. В то же время его устойчивость к эритромицину у взрослых достигала 19,1%, а у детей – 11,8%. Однако относительно джозамицина этот показатель не превысил 1,5% [40].

В Российской Федерации, по сообщениям за 2004–2007 гг., также зафиксирован высокий уровень резистентности БГСА к 14- и 15-членным макролидам (эритромицин, кларитромицин, азитромицин), составляющий от 7,7% в Москве до 28,2% в Иркутске. При этом к джозамицину устойчивость не превышала 0,7% [41, 42].

В то же время израильские ученые утверждают, что на севере страны с 2004 г. до сих пор регистрируется высокая чувствительность БГСА к пенициллину, макролидам, клиндамицину и тетрациклину [15].

С учетом 100%-ной чувствительности *Str. pyogenes* к пенициллину препаратом выбора при стрептококковом тонзиллите может быть феноксиметилпенициллин или амоксициллин при условии исключения вирусной инфекции Эпштейна – Барр. Амоксициллин назначают в дозе не ниже 45 мг/кг/сут. В случае клинической неэффективности незащищенных аминопенициллинов, что чаще обусловлено выработкой β-лактамаз флорой полости рта, лечение должно быть продолжено амоксициллином/клавуланатом в той же дозе [20]. В случае доказанной аллергической реакции на пенициллины в анамнезе выбор падает на цефалоспорины I–III поколений. Только в случае непереносимости всех β-лактамов антибиотиков могут назначаться препараты из группы макролидов [38]. При наличии все возрастающей резистентности пиогенного стрептококка к 14- и 15-членным макролидам, предпочтение отдается 16-членным [41].

Несмотря на то что при стрептококковом тонзиллите клиническое выздоровление или, по крайней мере, нормализация температуры происходит достаточно быстро, обычно в пределах двух суток, для эрадикации стрептококка и, следовательно, максимального снижения риска развития постстрептококковых осложнений необходим курс лечения длительностью 10 дней. Рассматриваются также альтернативные 5-дневные курсы лечения для цефуроксима аксетила и азитромицина и даже ведутся работы по возможности назначения антибиотика в виде спреев и ингаляций [2].

К сожалению, мы и наши коллеги часто сталкиваемся не только с необоснованным назначением/отказом от антибактериальной терапии, неадекватным выбором антибиотика или его дозы, но и с недостаточной длительностью курса антибактериальной терапии. Если дифференциальная диагностика не проводилась, то, по

крайней мере, лечение должно назначаться на 10 дней для достижения эрадикации возможного стрептококка. На практике же госпитализируются дети с уже назначенным амбулаторно антибиотиком курсом 5–7 дней, по данным смоленских специалистов, 5,4 ± 2,8 дня. Кроме этого, при сохранении лихорадки на фоне антибактериального лечения вирусных тонзиллитов врачи не отменяют, а заменяют антибиотик или назначают парентеральное его введение, что не имеет никаких оснований [43].

Необходимо постоянное обучение и повышение квалификации педиатров, оториноларингологов, врачей общей практики в плане основных позиций российских и международных согласительных документов относительно диагностики и ведения различных нозологий

Каждый пациент с острым тонзиллитом нуждается в своевременном, грамотном проведении прежде всего этиологической диагностики заболевания. Вирусная и бактериальная инфекции, вызывающие ОТ, требуют принципиально разного подхода к лечению. Выделение БГСА значительно облегчает действия врача, т. к. назначение системного антибиотика обычно в течение суток, реже 48 часов, приводит к нормализации температуры и купированию болевого синдрома. У детей с вирусными тонзиллитами лихорадка и другие симптомы сохраняются, как правило, дольше, значительно снижая качество жизни.

Ведение пациентов с ОТ без предварительной этиологической диагностики чревато развитием серьезных и системных осложнений при пропущенной или неправильно леченной стрептококковой инфекции, а в случае лечения антибиотиком вирусных форм возможны различные индивидуальные нежелательные явления, не говоря о глобальной проблеме постоянно высоких темпов роста антибиотикорезистентности флоры. Поэтому, назначая антибиотик при симптоме острого тонзиллита без предварительного обследования, ни в коем случае нельзя руководствоваться принципом «Раз – и готово!»: на нас лежит ответственность за жизнь и здоровье не только наших пациентов, но и всех людей.

Необходимо постоянное обучение и повышение квалификации педиатров, оториноларингологов, врачей общей практики в плане основных позиций российских и международных согласительных документов относительно диагностики и ведения различных нозологий, в том числе острых тонзиллитов, а также спектра системных и местных лекарственных средств, ускоряющих восстановление пациентов и улучшающих качество их жизни.

Назначая препараты, необходимо быть уверенным в соблюдении фирмой-производителем критериев качества первичного материала, тщательного контроля, строгих требований к составу и чистоте компонентов, а также стандартизации процесса производства.

ЛИТЕРАТУРА

- Adoga AA, Okwori ET, Yaro JP, Iduh AA. Pediatric otorhinolaryngology emergencies at the Jos University Teaching Hospital: Study of frequency, management, and outcomes. *Ann Afr Med*, 2017 Apr-Jun, 16(2): 81-84. doi: 10.4103/aam.aam_21_16.
- Esposito S, Rosazza C, Sciarabba CS, Principi N. Inhaled Antibiotic Therapy for the Treatment of Upper Respiratory Tract Infections. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2017 Feb, 30(1): 14-19. doi: 10.1089/jamp.2016.1300.
- Duffin C. Young people's changing demands for emergency services. *Emerg Nurse*, 2017 May 12;25(2):8-9. doi: 10.7748/en.25.2.8.s8.
- Таточенко В.К. Антибиотико- и химиотерапия инфекций у детей. М.: ИПК Континент пресс, 2008. С. 253.
- Ababneh MA, Al-Azzam SI, Ababneh R, Rababah AM, Demour SA. Antibiotic prescribing for acute respiratory infections in children in Jordan. *Int Health*, 2017 Mar 1, 9(2): 124-130. doi: 10.1093/inthealth/ihx003.
- Croche Santander B, Campos Alonso E, Sánchez Carrión A, Marcos Fuentes L, Diaz Flores I, Vargas JC, Fernández Domínguez B, Toro Ibañez C. Appropriateness of antibiotic prescribing in paediatric patients in a hospital emergency department. *An Pediatr (Barc)*, 2017 Jul 12, pii: S1695-4033(17)30220-5. doi:10.1016/j.anpedi.2017.06.001.
- Williams MR, Greene G, Naik G, Hughes K, Butler CC, Hay AD. Antibiotic prescribing quality for children in primary care: an observational study. *Br J Gen Pract*, 2018 Jan 15, pii: bjgp18X694409. doi: 10.3399/bjgp18X694409.
- Heikinen T, Järvinen A. The common cold. *Lancet*, 2003; 361: 51.
- Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадящий ребенок. Протоколы диагностики и лечения. 3-е изд. М.: Педиатр, 2017. 304 с.
- O'Brien K, Bellis TW, Kelson M, Hood K, Butler CC, Edwards A. Clinical predictors of antibiotic prescribing for acutely ill children in primary care: an observational study. *Br J Gen Pract*, 2015 Sep, 65(638): e585-92. doi: 10.3399/bjgp15X686497.
- Bozic B, Bajcetic M. Use of antibiotics in paediatric primary care settings in Serbia. *Arch Dis Child*, 2015 Oct, 100(10): 966-9. doi: 10.1136/archdischild-2015-308274.
- Tyrstrup M, van der Velden A, Engstrom S, Goderis G, Molstad S, Verheij T, Coenen S, Adriaenssens N. Antibiotic prescribing in relation to diagnoses and consultation rates in Belgium, the Netherlands and Sweden: use of European quality indicators. *Scand J Prim Health Care*, 2017 Mar, 35(1): 10-18. doi: 10.1080/02813432.2017.1288680. Epub 2017 Mar 3.
- Tyrstrup M, Beckman A, Mölstad S, Engström S, Lannering C, Melander E, Hedin K. Reduction in antibiotic prescribing for respiratory tract infections in Swedish primary care - a retrospective study of electronic patient records. *BMC Infect Dis*, 2016 Nov 25, 16(1): 709.
- Duarte VM, McGrath CL, Shapiro NL, Bhattacharya N. Healthcare costs of acute and chronic tonsillar conditions in the pediatric population in the United States. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2015 Jun, 79(6): 921-5. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.04.019. Epub 2015 Apr 18.
- Chazan B, Raz R, Edelstein H, Kennes Y, Gal V, Colodner R. Susceptibility of Group A Streptococcus to Antimicrobial Agents in Northern Israel: A Surveillance Study. *Microb Drug Resist*, 2015 Oct, 21(5): 551-5. doi: 10.1089/mdr.2015.0040.
- Поляков Д.П. Принципы антибактериальной терапии стрептококкового тонзиллофарингита. *Вопросы современной педиатрии*, 2014, 13(2): 83-88.
- Brook I, Dohar JE. Management of group A beta-haemolytic streptococcal pharyngotonsillitis in children. *J. Fam. Pract.*, 2006, 55(12): 1-11.
- Kanji K, Saati D, Rao GG, Khanna P, Bassett P, Williams B, Khan M. Antibiotics for tonsillitis: should the emergency department emulate general practice? *J Clin Pathol*, 2016 Sep, 69(9): 834-6. doi: 10.1136/jclinpath-2016-203808. Epub 2016 Jun 29.
- Sayyahfar S, Fahimzad A, Naddaf A, Tavassoli S. Antibiotic Susceptibility Evaluation of Group A Streptococcus Isolated from Children with Pharyngitis: A Study from Iran. *Infect Chemother*, 2015 Dec, 47(4): 225-30. doi: 10.3947/ic.2015.47.4.225. Epub 2015.
- Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, Martin JM, Van Beneden C. IDSA Guideline for GAS Pharyngitis, Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 2012, 5: 1-17.
- Regoli M, Chiappini E, Bonsignori F, Galli L, de Martino M. Update on the management of acute pharyngitis in children. *Italian Journal of Pediatrics*, 2011, 37: 10.
- Белов Б.С. Острая ревматическая лихорадка и хроническая ревматическая болезнь сердца: диагностика, лечение, профилактика. *Consilium Medicum. Инфекции сердечно-сосудистой системы*, 2006, 1(4): 341-347.
- Espadas Macià D, Flor Macià EM, Borrás R, Poujois Gisbert S, Muñoz Bonet JJ. Streptococcus pyogenes infection in paediatrics: from pharyngotonsillitis to invasive infections. *An Pediatr (Barc)*, 2017 Mar 31, pii: S1695-4033(17)30056-5. doi: 10.1016/j.anpedi.2017.02.011.
- Seerig MM, Chueiri L, Jacques J, de Mello MFPC, da Silva MBC, Zatt DB, Cunha RCO, Maranhão ASA. Bilateral Peritonsillar Abscess in an Infant: An Unusual Presentation of Sore Throat. *Case Rep Otolaryngol*, 2017, 2017: 4670152. doi: 10.1155/2017/4670152. Epub 2017 Aug 21.
- Freire GSM, Dos Santos JHZ, Rolón PA, Pinheiro GB, Sampaio ALL. Peritonsillar abscess: epidemiology and relationship with climate variations. *J Laryngol Otol*, 2017 Jul, 131(7): 627-630. doi: 10.1017/S0022215117000895. Epub 2017 May 2.
- Gahleitner C, Hofauer B, Stark T, Knopf A. Predisposing factors and management of complications in acute tonsillitis. *Acta Otolaryngol*, 2016 Sep, 136(9): 964-8. doi: 10.3109/00016489.2016.1170202.
- Дармания А.С. Совершенствование методов диагностики и лечения острых тонзиллитов у детей: дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Вишнева Е.А., Селимзянова Л.Р., Полякова А.С. Острый тонзиллит у детей. Клинические рекомендации МЗРФ. 2016. 24 с.
- Dominguez O, Rojo P, de Las Heras, et al. Clinical presentation and characteristics of pharyngeal adenovirus infections. *The pediatric infectious disease journal*, 2005, 24(8): 733-34.
- Christensen AM, Thomsen MK, Ovesen T, Klug TE. Are procalcitonin or other infection markers useful in the detection of group A streptococcal acute tonsillitis? *Scand J Infect Dis*, 2014 May, 46(5): 376-83.
- Skovbjerg S, Roos K, Olofsson S, Lindh M, Ljung A, Hynsjö L, Holm SE, Adlerberth I, Wold AE. High Cytokine Levels in Tonsillitis Secretions Regardless of Presence of Beta-Hemolytic Streptococci. *J Interferon Cytokine Res*, 2015 Sep, 35(9): 682-9. doi: 10.1089/jir.2014.0123.
- Гадлия Д.Д. Клинико-лабораторная диагностика тяжелых бактериальных инфекций у детей. Автореферат. 2016.
- Шпынев К.В., Кречиков В.А. Современные подходы к диагностике стрептококковых фарингитов. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*, 2007, 9(1): 20-33.
- Fontes MJ, Bottrel FB, Fonseca MT, Lasmar LB, et al. Early diagnosis of streptococcal pharyngotonsillitis: assessment by latex particle agglutination test. *J Pediatr (Rio J)*, 2007, 83(5): 465-70.
- Козлов С.Н., Страчунский Л.С., Рачина С.А. Фармакотерапия острого тонзиллофарингита в амбулаторной практике: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Терапевтический архив*, 2004, 5: 45-51.
- Vranjes Z, Katić V, Vinter-Repalust N, Jurković L, Tiljak H, Ceroveckí-Nekić V, Simunović R, Petric D, Katić M. Acute infections of the upper respiratory tract - factors that contribute to diagnosis and antibiotic prescription decisions. *Acta Med Croatica*, 2007 Feb, 61(1): 83-90.
- Chang LY, Lai CC, Chen CJ, Cho CY, Luo YC, Jeng MJ, Wu KG. Recent trends in prescribing antibiotics for acute tonsillitis in pediatric ambulatory care in Taiwan, 2000-2009: A nationwide population-based study. *J Microbiol Immunol Infect*, 2017 Aug, 50(4): 500-506. doi: 10.1016/j.jmii.2015.08.021. Epub 2015 Sep 9.
- Chiappini E, Principi N, Mansi N, Serra A, De Masi S, Camaioni A, Esposito S, Felisati G, Galli L, Landi M, Speciale AM, Bonsignori F, Marchisio P, de Martino M. Management of acute pharyngitis in children: summary of the Italian National Institute of Health guidelines. *Clin Ther*, 2012 Jun, 34(6): 1442-1458.
- Овчинников А. Ю. Современные представления об этиопатогенезе и адекватном лечении воспалительных заболеваний ротоглотки. *Российская оториноларингология*, 2011, 5(54): 194-198.
- Sauer mann R, Gattringer R, Graninger W, Buxbaum A and Georgopoulos A. Phenotypes of macrolide resistance of group A streptococci isolated from outpatients in Bavaria and susceptibility to 16 antibiotics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2003, 51: 53-57.
- Сидоренко С.В., Грудина С.А., Филимонова О.Ю., Столярова Л.Г., Савинова С.А. Резистентность к макролидам и линкозамидам среди Streptococcus pneumoniae и Streptococcus pyogenes в Российской Федерации. *Клиническая фармакология и терапия*, 2008, 17-2: 1-4.
- Хохлова Т.А., Полякова А.С., Бакрадзе М.Д. Место джозамицина в терапии острых респираторных инфекций бактериальной этиологии у детей. *Медицинский совет*, 2015, 1: 7-10.
- Бодяева Е.В., Рачина С.А., Отагин И.В., Гудков И.В. Анализ эффективности комплексного вмешательства у пациентов с острым тонзиллофарингитом в амбулаторной практике Смоленска. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*, 2011, 13(1): 46-55.

К.Н. УСТИНОВИЧ¹, Е.П. МЕРКУЛОВА², д.м.н., профессор, А.А. УСТИНОВИЧ¹¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТРОГО СРЕДНЕГО ОТИТА

У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ

Диагностика острых средних отитов у младенцев сложна в связи с малосимптомностью клинико-лабораторных проявлений, что диктует необходимость поиска возможных предикторов заболевания.

Материал и методы. Проанализированы особенности материнского анамнеза, течения беременности, родов и анамнеза жизни ребенка у 116 младенцев, перенесших острый средний отит в первые 4 месяца жизни, и 36 детей, не болевших отитом в аналогичный возрастной период. Выявлены и стратифицированы факторы риска развития острого среднего отита. **Результаты.** В прегравидарном состоянии здоровья матери наиболее значимыми в плане риска развития отита у ребенка в первые месяцы жизни являются наличие респираторной аллергии (ОШ = 7,74; $P = 0,014$) и хронических инфекций ЛОР-органов (ОШ = 1,15; $P = 0,022$). В пренатальном периоде риск ранней манифестации первого эпизода отита у ребенка увеличивают кольпит во время беременности (ОШ = 11,78, $p < 0,000$), безводный период более 8 ч (ОШ = 8,60, $p < 0,000$), TORCH и урогенитальные инфекции у матери (ОШ = 7,29 $P = 0,028$). Искусственное (ОШ = 4,20, $p = 0,004$) и смешанное ($P = 0,008$) вскармливание в постнатальном периоде и мужской пол (58,6%) ребенка также ассоциируются с повышенным риском развития отита. Для данной возрастной группы для отита характерна высокая сопряженность с ОРИ (99,1%).

Заключение. Определенные нами факторы риска отита у новорожденных и детей первых месяцев жизни позволяют сформировать группу повышенного риска развития данной патологии.

Ключевые слова: острый средний отит, дети раннего возраста, факторы риска.

K.N. USTINOVICH¹, E.P. MERKULOVA², MD, Prof., A.A. USTINOVICH¹¹ Belarusian State Medical University, Minsk² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk

RISK FACTORS FOR ACUTE OTITIS MEDIA DEVELOPMENT IN INFANTS AND CHILDREN DURING THE FIRST MONTHS OF LIFE

Diagnosis of acute otitis media in infants is complicated due to few symptoms of clinical and laboratory manifestations dictating the need to find possible predictors of the disease.

Material and methods. Peculiarities of maternal history, pregnancy course, delivery and the child anamnesis of 116 infants with acute otitis media in the first 4 months of life and 36 children without a history of otitis media in the same age period. Risk factors for acute otitis media were detected and stratified.

Results. In the pregravid health status of the mother the most significant in terms of the risk of developing of otitis media in children in the first months of life are the presence of respiratory allergy (OR = 7,74; $P = 0,014$) and chronic infections of ENT organs (OR = 1,15; $P = 0,022$). In the prenatal period the risk of early manifestations of the first episode of otitis media in a child increases obesity during pregnancy (OR = 11,78, $p < 0,000$), waterless period of more than 8 hours (OR = 8,60, $p < 0,000$), TORCH and urogenital infections in the mother (OR = 7,29, $P = 0,028$). Formula (OR = 4,20, $p = 0,004$) and mixed ($P = 0,008$) feeding in the postnatal period and the male sex (58,6%) of the child are also associated with an increased risk of developing otitis media. For this age group otitis media was characterized by a high association with ARI (99,1%).

Conclusion. We have identified risk factors of otitis media in infants and children during the first months of life allow us to form a high-risk group for development of this disease.

Keywords: acute otitis media, early childhood, risk factors.

Проблема острых средних отитов (ОСО) у детей сохраняет свою актуальность и активно изучается во всех странах мира ввиду стабильно высокой распространенности и отсутствия тенденции к ее снижению. По данным различных авторов, на первом году жизни частота развития ОСО варьирует в широком диапазоне от 21 до 62% [1].

Диагностика заболевания в этом возрасте представляет трудную задачу. В значительной степени это связано с малосимптомностью, стертой клинической проявлений болезни, высокой частотой сопутствующей патологии, маскирующей картину воспаления среднего уха. Особую опасность представляют собой ОСО у новорожденных и детей первых месяцев жизни, поскольку в этот возраст-

ной период закладываются основы для формирования здорового организма, а младенцы в силу незрелости защитных механизмов наиболее уязвимы перед действием патогенов. В силу указанных причин формирование групп риска развития воспаления среднего уха у детей первых месяцев жизни на основе выявления и стратификации факторов, способствующих заболеванию, представляет собой важное направление современной педиатрии. Знание факторов риска имеет смысл использовать как в диагностике, так и в профилактике заболевания.

В литературе достаточно много внимания уделяется анатомо-физиологическим особенностям, предрасполагающим к развитию ОСО в данной возрастной группе: кранио-фациальному дисморфизму, возрастным особенностями

стям формы и расположения слуховой трубы, мукоцилиарной недостаточности, наличию в полостях среднего уха нерезорбированной миксоидной ткани, способной вовлекаться в воспалительный процесс и поддерживать его [2].

Функциональная незрелость иммунной системы новорожденных и детей первых месяцев жизни во многом определяет высокую частоту инфекционно-воспалительных заболеваний в этот возрастной период. Многочисленными исследованиями доказана важная защитная роль грудного вскармливания, которое существенно снижает риск возникновения инфекционных заболеваний, благодаря содержащимся в грудном молоке иммуноглобулинам и ферментам [3, 4].

На наличие наследственной предрасположенности к развитию ОСО в детском возрасте указывают многие ученые [5, 6]. Ларина Л.А. (2003г.), используя близнецовый метод, доказала более высокую распространенность хронического тонзиллита, фарингита и туберкулеза среди близнецов по сравнению с детьми, рожденными от одноплодной беременности [7]. Нашими исследованиями на основании анализа родословных также была установлена значительная доля наследственного предрасположения к развитию отитов у новорожденных и детей первых месяцев жизни [8].

Известными факторами риска развития ОСО считают курение родителей, рождение в осенне-зимний период (месяцы всплеска респираторных инфекций), использование пустышки, кормление ребенка в лежачем положении, срыгивания, респираторные инфекции верхних дыхательных путей и конъюнктивит [9].

Вместе с тем у новорожденных и детей первых месяцев жизни, кроме вышеперечисленных установленных факторов риска, особое значение имеют неблагоприятные перинатальные факторы, которые могут значительно повысить риск развития ОСО. Их структура меняется под воздействием постоянно меняющейся внешней среды, поэтому мониторинг патологических состояний, оказывающих влияние на развитие и течение острых воспалительных заболеваний среднего уха у новорожденных и детей первых месяцев жизни, является актуальной проблемой педиатрии.

Целью нашей работы явился анализ и стратификация факторов риска развития ОСО у новорожденных и детей первых месяцев жизни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения исследования были сформированы 2 группы пациентов. Первую (основную) группу составили 116 детей 0–4 месяцев жизни, находившиеся на лечении в УЗ «3-я городская детская клиническая больница г. Минска» с диагнозом «острый средний отит». Во вторую (группу сравнения) вошли 36 детей, не болевших отитами в аналогичный возрастной период.

Проведен анализ медицинской документации: истории родов (форма 096/у), медицинская карта стационарного пациента (форма 003/у), данные анкетирования матерей; статистическая обработка данных. Изучены пре-

гравидарное здоровье матерей, акушерско-гинекологический анамнез, особенности течения беременности и родов, а также постнатального периода ребенка.

Изучая материнский анамнез, мы исследовали 11 групп возможных потенциальных факторов риска. Особое внимание уделяли выявлению хронических инфекционных заболеваний ЛОР-органов, сбору аллергологического анамнеза, в том числе наличию домашних животных как потенциально аллергизирующему фактору, гинекологической патологии, а также курению родителей и членов семьи.

Функциональная незрелость иммунной системы новорожденных и детей первых месяцев жизни во многом определяет высокую частоту инфекционно-воспалительных заболеваний в этот возрастной период

При изучении особенностей течения беременности уделялось внимание выявлению острых или хронических инфекций в стадии обострения, кольпитов, гестозов, наличию угрозы прерывания беременности, хронической внутриутробной гипоксии плода, TORCH-инфекций, инфекций, передающихся половым путем (ИППП). Анализируя особенности родов, мы уточняли: роды были срочные или преждевременные, родоразрешение самопроизвольное или оперативное, длительность безводного периода.

Анализ постнатальных факторов включал: пол ребенка, оценку сезонности заболеваемости ОСО; заболеваемость острыми респираторными инфекциями (ОРИ), вид вскармливания, наличие срыгиваний.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA for Windows (версия 10,0) с использованием параметрических и непараметрических методов. Статистический анализ качественных параметров проведен при помощи критерия χ^2 . Разница считалась статистически значимой при $p < 0,05$. Факторы риска развития ОСО оценивали на основании расчета величин ОШ $\pm$ 95% ДИ, с уровнем достоверности $p < 0,05$.

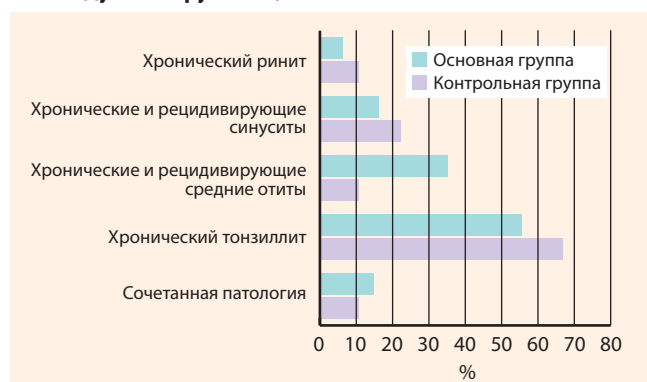
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст матерей составил от 16 до 40 лет, средний возраст в исследуемой группе составил 27 (16–40) лет, в группе сравнения – 25 лет (18–35). Достоверных межгрупповых различий в возрасте матерей не выявлено.

Изучение материнского анамнеза позволило установить, (табл. 1) что хроническая инфекционная ЛОР-патология отмечена почти у половины (46,6%) матерей пациентов 1-й группы против 25% в контрольной. Уточненный характер патологии приведен на рисунке.

Гинекологическая инфекционная патология (хронический аднексит, кольпит) выявлялась у 39,5% матерей основной группы, патология сердечно-сосудистой системы (врожденные пороки и малые аномалии развития

Рисунок. Структура ЛОР-патологии матерей исследуемых групп пациентов



сердца, нейроциркуляторная дистония, пролапс митрального клапана, гипертоническая болезнь, нарушения ритма) – у каждой четвертой (24,1%), респираторная аллергия – почти у каждой пятой женщины (18,1%). В группе сравнения эти потенциальные факторы риска встречались реже, с частотой 36,1, 19,4 и 2,8% соответственно.

Сравнительный анализ характера прегравидарной патологии в исследуемых группах и проведенная статистическая обработка результатов позволила установить, что хронические инфекции ЛОР-органов и респираторная аллергия у матери достоверно чаще встречались в основной группе ($p = 0,022$ и $p = 0,014$ соответственно). При этом респираторная аллергия у матери увеличивает шанс развития ОСО у ребенка в первые месяцы его жизни в 7,74 раза, а хроническая ЛОР-патология – в 1,15 раза. Значимых различий в частоте выявления курящих

членов семьи между исследуемыми группами не наблюдалось. Это можно объяснить тем, что по результатам проведенного нами опроса во время беременности и кормления грудью все курящие женщины (11 в основной группе и 3 в группе сравнения) воздерживались от этой вредной привычки, зная о потенциальном вреде для плода и ребенка. Пассивное курение (курение членов семьи в присутствии младенца) также было исключено. Полученные данные согласуются с результатами других исследователей, установивших, что курение родителей повышает риск ОСО в более поздний возрастной период, а именно к году [10].

Анализ особенностей течения беременности и родов (табл. 2) позволил установить, что гестозы, угроза выкидыша, многоводие встречались примерно с одинаковой частотой в обеих группах (47,8 – 47,2%, 39,7 – 36,1% и 5,3 – 5,7% соответственно). Оперативное родоразрешение было проведено каждой пятой женщине 1 и 2 группы, умеренная асфиксия при рождении наблюдалась более чем у 5% новорожденных обеих групп. Хроническая внутриутробная гипоксия плода (ХВГП) встречалась с частотой 33,6 и 20,0% соответственно. Инфекционная патология во время беременности (ОРИ, пневмония, острый пиелонефрит, обострение хронических инфекций) чаще выявлялись в основной группе (62,6 против 47,2% в группе сравнения), однако значимых различий при этом получено не было. Частота преждевременных родов также не имела достоверных различий в обеих группах наблюдения.

Анемия беременных достоверно чаще наблюдалась у женщин основной группы (12,1 против 0% в контрольной, $p = 0,019$). Полученный нами результат подтверждают литературные данные о влиянии дефицита железа на

Таблица 1. Прегравидарные факторы риска матерей исследуемых групп пациентов

Фактор риска	Основная группа (n = 116)		Контрольная группа (n = 36)		Статистическая достоверность		ОШ ± 95% ДИ
	%	абс.	%	абс.	χ^2	P	
Хронические ЛОР-инфекции матери	46,6	54	25,0	9	5,3	0,022	1,15 (0,97–1,39)
Патология сердечно-сосудистой системы	24,1	28	19,4	7	0,3	0,5	-
Эндокринная патология	7,8	9	2,8	1	-	-	-
Аллергия респираторная	18,1	21	2,8	1	0,2	0,014	7,74 (6,73–8,88)
Аллергия пищевая	14,7	17	19,4	7	-	-	-
Аллергия медикаментозная	18,1	21	16,7	6	-	-	-
Курение	52,6	61	47,2	17	-	-	-
Домашние животные	42,2	49	31,4	11	-	-	-
Медаборты и выкидыши в анамнезе	26,2	16	38,5	5	-	-	-
Гинекологическая инфекционная патология	39,5	45	36,1	13	-	-	-
Гинекологическая неинфекционная патология	12,3	14	19,4	7	-	-	-

Таблица 2. Особенности течения беременности и родов матерей исследуемых групп пациентов

Фактор риска	Основная группа		Контрольная группа		Статистическая достоверность		ОШ ± 95% ДИ
	%	абс.	%	абс.	χ ²	p	
Гестозы	47,8	55	47,2	17	-	-	-
Инфекционная патология	62,6	72	47,2	17	-	-	-
Многоводие	5,3	6	5,7	2	-	-	-
ХВГП	33,6	39	20,0	7	-	-	-
TORCH-инфекции и ИППП	17,2	20	2,8	1	4,8	0,028	7,29 (6,33–8,39)
Кольпит	62,0	72	13,9	5	25,5	<0,000	11,78 (9,58–14,48)
Анемия беременных	12,1	14	0	0	0,2	0,019	-
Гестационный сахарный диабет	5,2	6	8,3	3	-	-	-
Угроза выкидыша	39,7	46	36,1	13	-	-	-
Кесарево сечение	21,6	25	19,4	7	-	-	-
Асфиксия	5,2	6	5,6	2	-	-	-
Недоношенность	4,3	5	8,3	3	-	-	-
Безводный период более 4 ч	66,7	64	30,6	11	13,9	<0,000	4,55 (3,55–5,82)
Безводный период более 8 ч	50,8	32	10,7	3	0,2	<0,000	8,60 (6,66–11,11)

частоту возникновения ОСО вследствие недостаточности неспецифических факторов защиты и ухудшения фагоцитарной активности моноцитов на фоне дефицита железосодержащих и железозависимых ферментов.

Нами получены убедительные данные о влиянии урогенитальных инфекций матери во время беременности на развитие ОСО у их младенцев. TORCH-инфекции и ИППП (хламидиоз, уреаплазмоз, гарднереллез, трихомоноз, ЦМВ, генитальный герпес), а также кольпиты во время беременности достоверно чаще встречались в основной группе, ($p = 0,028$ и $p < 0,000$). Наличие у женщины TORCH-инфекции и ИППП увеличивает шанс возникновения ОСО у ее ребенка в 7,29 раза, а кольпита во время беременности – в 11,78 раза. С учетом вышеизложенного объяснимо установленное нами влияние длительности безводного периода на частоту развития ОСО у детей первых месяцев жизни. После излития околоплодных вод плод контаминирован флорой родовых путей матери, а воспалительная урогенитальная патология будет резко повышать риск инфицирования ребенка. Так, безводный период более 4 ч повышает шанс развития отита в 4,55 раза. При этом следует отметить, что отношение шансов развития болезни увеличивается почти вдвое (до 8,6 раз), если безводный период длится более 8 ч.

При анализе постнатальных факторов риска развития ОСО (табл. 3) нам представлялось важным в первую оче-

редь оценить характер вскармливания ребенка к моменту первого эпизода болезни. Полученные данные убедительно демонстрируют, что отит в первые месяцы жизни достоверно чаще развивается у детей, находящихся на искусственном и смешанном вскармливании ($p = 0,004$ и $p = 0,008$ соответственно). При этом перевод на искусственное вскармливание в первые месяцы жизни повышает шанс развития отита в 4,2 раза. Наличие срыгиваний у младенцев в этот возрастной период не влияло на частоту развития у них ОСО, что, возможно, связано с совершенствованием тактики кормления и выхаживания этих детей (кормление только на руках, использование возвышенного изголовья при срыгиваниях).

После излития околоплодных вод плод контаминирован флорой родовых путей матери, а воспалительная урогенитальная патология будет резко повышать риск инфицирования ребенка

Сравнительный анализ заболеваний, предшествующих ОСО, показал, что в 115 из 116 случаев заболевания отит развивался на фоне ОРИ.

По полу дети основной группы распределялись следующим образом: 68 мальчиков и 48 девочек, т. е. мальчиков было почти в 1,5 раза больше, чем девочек, что

Таблица 3. Постнатальные факторы риска развития отита

Признак	Основная группа		Контрольная группа		Статистическая достоверность		ОШ ± 95% ДИ
	%	абс.	%	абс.	χ ²	p	
Искусственное вскармливание	36,5	2	14,3	5	8,36	0,004	4,20 (3,52–5,01)
Смешанное вскармливание	11,3	13	0	0	0,1	0,008	-
Срыгивания	40,0	46	36,1	13	-	-	-

согласуется с данными литературы и объясняется авторами менее развитой мукоцилиарной системой у мальчиков [11].

Таким образом, определенные нами факторы риска ОСО у новорожденных и детей первых месяцев жизни позволяют сформировать группу повышенного риска развития данной патологии. Этой группе пациентов необходимо обязательно проводить отоскопию при первых признаках ОРИ. Учитывая, что большинство выявленных нами факторов риска являются потенциально модифицируемыми, в целях снижения заболеваемости детей первых месяцев жизни ОСО врачам, осуществляющим прегравидарную подготовку, а также ведение беременности и родов, следует уделять особое внимание их диагностике и лечению. Поскольку грудное вскармливание также относится к управляемым факторам [4], неонатологам и педиатрам необходимо строго соблюдать правила Декларации ВОЗ/ЮНИСЕФ «Охрана, поддержка и поощрение грудного вскармливания: особая роль родовспомогательных служб» (1989).

ВЫВОДЫ

1. В прегравидарном состоянии здоровья матери наиболее значимыми в плане риска развития отита у ребенка в первые месяцы жизни является наличие респираторной аллергии и хронических инфекций ЛОР-органов. Респираторная аллергия у матери повышает шанс развития отита у ее ребенка в 7,74 раза (ОШ = 7,74; P = 0,014), а инфекции ЛОР-органов – в 1,15 раза (ОШ = 1,15; P = 0,022).

2. Наиболее значимыми пренатальными факторами риска развития ОСО у детей первых месяцев жизни являются: кольпит во время беременности (ОШ = 11,78, p < 0,000), безводный период более 8 ч (ОШ = 8,60, p < 0,000), TORCH-инфекции и ИППП у матери (ОШ = 7,29 P = 0,028), а также анемия беременной (p = 0,019).
3. В постнатальный период основными факторами риска отита являются искусственное (ОШ = 4,20, p = 0,004) и смешанное вскармливание (P = 0,008).

Полученные данные убедительно демонстрируют, что отит в первые месяцы жизни достоверно чаще развивается у детей, находящихся на искусственном и смешанном вскармливании (p = 0,004 и p = 0,008 соответственно). Перевод на искусственное вскармливание в первые месяцы жизни повышает шанс развития отита в 4,2 раза

4. Данной возрастной группе для ОСО характерна высокая сопряженность с ОРИ (99,1%) и преобладание пациентов мужского пола (58%).
5. Такие известные в литературе факторы риска, как курение родителей, сезонность заболеваемости, срыгивания, в наших современных условиях в данной возрастной группе не являются значимыми.
6. Установленные нами факторы риска необходимо учитывать в диагностическом алгоритме острого среднего отита как оториноларингологам, так и педиатрам.

1. ЛИТЕРАТУРА

2. Сапожников Я. М., Минасян В. С., Мхитарян А. С. Современные возможности оториноларингологии в диагностике тугоухости при остром среднем отите у грудных детей и детей раннего возраста. *Вестник оториноларингологии*, 2008, 6: 16-19.
3. Косяков С. Я., Анготова И. Б. Острый средний отит. *Лечащий врач*, 2008, 8: 19-23.
4. Дементьева Ю. Н. Иммунологические аспекты грудного вскармливания. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2015, 60(4): 19-24.
5. Фурцев В. И., Будникова Е. В., Дерю А. В., Новикова С. В. Грудное вскармливание – управляемый фактор. *Педиатрия*, 2014, 93(2): 99-100.
6. Мельникова Г. И. Зависимость течения хронического гнойного среднего отита от некоторых наследственных факторов. *Новости оториноларингологии*, 1995, 1: 43-45.
7. Patel JA, Nair S, Revai K, Grady J, Saeed K, Matalon R et al. Association of proinflammatory cytokine gene polymorphisms with susceptibility to otitis media. *Pediatrics*, 2006, 118(6): 2273-2279.
8. Ларина Л. А. Состояние Лор-органов и звукового анализатора у близнецов. *Российская оториноларингология*, 2003, 1(4): 87-89.
9. Устинович А. А., Войтович Т. Н., Устинович К. Н. Вклад наследственных факторов в развитие острого среднего отита у новорожденных и детей первых месяцев жизни. *Медицинский журнал*, 2013, 2: 115-118.
10. Самсыгина Г. А., Минасян В. С. Острый средний отит у детей: принципы диагностики и антибактериальной терапии. *Педиатрия*, 2007, 1: 23-26.
11. Håberg SE, Bentdal YE, London SJ, Kvaerner KJ, Nystad W, Nafstad P. Prenatal and postnatal parental smoking and acute otitis media in early childhood. *Acta Paediatr*, 2010, 99(1): 99-105.
12. Birch L, Elbrod OA. Prospective Epidemiological study of Secretory Otitis media in Young children related to the Indoor Environment. *ORL*, 1987; 49 (5): 253-8.

СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ

АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

На основе актуальных российских клинических рекомендаций рассматриваются стратегия и тактика антибактериальной терапии при острых респираторных заболеваниях верхних дыхательных путей у детей в практике участкового врача-педиатра. Представлены критерии диагностики и выбор антибактериальных препаратов при остром бактериальном риносинусите, остром стрептококковом тонзиллите, остром среднем отите.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, дети, острый тонзиллит, острый риносинусит, острый средний отит, цефиксим.

N.V. MINAEVA, MD, Prof.

Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Health of Russia

TODAY'S ANTIBACTERIAL THERAPY STRATEGY FOR MANAGING OF UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS IN CHILDREN IN OUTPATIENT PRACTICE

The strategy and tactics of antibacterial therapy for acute respiratory tract diseases in children in the practice of neighbourhood paediatricians are discussed on the basis of the current Russian clinical guidelines. The article presents the diagnostic criteria and the choice of antibacterial drugs for acute bacterial rhinosinusitis, acute streptococcal tonsillitis, acute otitis media.

Keywords: antibacterial therapy, children, acute tonsillitis, acute rhinosinusitis, acute otitis media, cefixime.

Респираторные инфекции – наиболее распространенная патология детского возраста, основная причина обращаемости за медицинской помощью. Антибактериальные средства (или антибиотики) – группа лекарственных препаратов, которые широко применяются врачами первичного звена прежде всего для лечения респираторных инфекций [1]. С учетом эмпирического характера антибактериальной терапии острых респираторных заболеваний при оказании первичной медико-санитарной помощи врачу-педиатру необходимы знания о распространенности и этиологической значимости основных респираторных патогенов, клинических особенностях бактериальных инфекций, рекомендациях по стартовой терапии.

Известно, что активность антибиотиков не является постоянной величиной; она может снижаться со временем, что обусловлено формированием у микробов лекарственной устойчивости/резистентности. С одной стороны, это закономерное биологическое явление, с другой – повсеместное многолетнее широкое применение антибиотиков приводит к существенному снижению их эффективности и безопасности [2]. В последние десятилетия для сдерживания резистентности разработаны и регулярно обновляются согласительные документы зарубежных и российских научно-практических обществ по антибактериальной терапии наиболее распространенной патологии [3–7].

Анализ реальной клинической практики показывает, что, несмотря на наличие регламентирующих документов, частота необоснованного назначения антибиотиков при ОРЗ в России достигает 30–60% [8]. По мере увеличения возраста ребенка растут число курсов антибактериальной терапии и частота неблагоприятных реакций, ассоци-

ированных с антибиотиками [9]. Врачи испытывают существенные затруднения при оценке показаний к назначению антибиотиков, выборе конкретного препарата, замене его в случае неэффективности, определении оптимальной продолжительности лечения [10].

Таким образом, сохраняется необходимость образовательных мероприятий для участковых педиатров по внедрению актуальных клинических протоколов и рекомендаций по рациональному применению антибактериальных препаратов в амбулаторной практике.

Структура острых респираторных заболеваний верхних дыхательных путей у детей и принципы этиологической терапии. Наиболее частыми возбудителями респираторных инфекций у детей являются вирусы, вызывающие катаральное воспаление верхних дыхательных путей. Нередко острые респираторно-вирусные инфекции (ОРВИ) легкого течения купируются спонтанно. Этиотропная терапия разработана для гриппа – применяются ингибиторы нейраминидазы. В остальных случаях могут использоваться противовирусные препараты с иммуномодулирующим действием, однако значимость их клинического эффекта и целесообразность использования подвергаются сомнению [11]. Следует учитывать, что антибиотики при ОРВИ не показаны, они не влияют на симптомы и не предотвращают бактериальную суперинфекцию, а скорее способствуют ее развитию из-за подавления нормальной флоры дыхательных путей [12]. Лишь при развитии бактериальных осложнений оправданно применение антибактериальных препаратов.

Острый бактериальный синусит (ОБРС) как вторичная бактериальная инфекция околоносовых пазух после перенесенной ОРВИ развивается у 5% детей [4]. В этом случае с целью эрадикации патогена назначают систем-

ную антибактериальную терапию продолжительностью 10–14 дней [3]. Следует учитывать, что утолщение слизистой оболочки на рентгенограмме и даже жидкость в синусах могут отмечаться в 70% случаев всех ОРВИ, однако в большинстве случаев эти изменения самостоятельного значения не имеют и исчезают при применении симптоматической терапии в течение 1–2 недель.

Острый средний отит (ОСО) вирусной или бактериальной этиологии может сопровождать от 20 до 70% всех ОРВИ [5]. Антибиотик обязательно назначается во всех случаях ОСО у детей в возрасте до 2 лет; у пациентов старше 2 лет – по показаниям, при гнойных формах.

Частота **острых тонзиллитов** на педиатрическом участке может составлять 84 случая на 1000 детского населения, из них стрептококковую этиологию имеют 8,8%, в основном это пациенты старше 3 лет [13]. Первостепенное значение среди бактериальных возбудителей острого тонзиллита имеет бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА), поскольку он способен вскоре после начала заболевания вызывать ранние гнойные осложнения (лимфаденит, перитонзиллярный и заглоточный абсцессы, отит и синусит), а в более поздние сроки – острую ревматическую лихорадку, острый гломерулонефрит [3, 7, 12]. При остром стрептококковом тонзиллите назначаются чувствительные к БГСА антибиотики в режиме эрадикации сроком не менее 10 дней. Несмотря на то, что острый тонзиллит часто является причиной обращения за медицинской помощью, необходимо учесть, что в большинстве случаев, особенно у детей до 3 лет, его вызывают вирусы [7].

Первостепенное значение среди бактериальных возбудителей острого тонзиллита имеет бета-гемолитический стрептококк группы А, поскольку он способен вскоре после начала заболевания вызывать ранние гнойные осложнения (лимфаденит, перитонзиллярный и заглоточный абсцессы, отит и синусит), а в более поздние сроки – острую ревматическую лихорадку, острый гломерулонефрит

С практической точки зрения в ежедневной работе участкового педиатра чрезвычайно важно соблюдать несколько важных принципов:

- назначать антибиотик только при наличии обоснованных показаний, свидетельствующих о бактериальной инфекции;
- подбор стартового антибиотика (первого выбора / 1-й линии терапии) необходимо проводить с учетом данных мониторинга чувствительности основных предполагаемых патогенов или на основании актуальных клинических рекомендаций; при определении дозы препарата обращать внимание на сведения о резистентности патогена в регионе проживания пациентов;
- антибиотики второго выбора (2-й линии терапии) рекомендуются в случаях, когда есть риск инфекций, вызванных полирезистентными патогенами, либо если не получен клинически значимый эффект при приеме препаратов 1-й линии в течение 48–72 ч от начала лечения;

■ препараты третьего выбора (3-й линии терапии) используют при аллергии к антибиотиками первого и второго выбора; не рекомендуется назначать их в качестве стартовых [3].

Важно обращать внимание пациентов на строгое соблюдение предписанного режима и длительности антибактериальной терапии с целью преодоления и сдерживания антибиотикорезистентности.

Известно, что активность антибиотиков не является постоянной величиной; она может снижаться со временем, что обусловлено формированием у микробов лекарственной устойчивости/резистентности

Острый бактериальный риносинусит (J01 – рубрикация по МКБ). Диагноз ОБРС у детей рекомендуется устанавливать при наличии как минимум 2 больших и 2 или более малых признаков (табл. 1).

Рентгенологическое исследование придаточных пазух носа обладает меньшей чувствительностью, чем компьютерная томография. Бактериологическое исследование полученного при пункции синуса содержимого околоносовых пазух проводится в амбулаторной практике при отсутствии эффекта традиционной терапии; значимым является микробное число – более 10^4 КОЕ/л [15]. Антибактериальная терапия начинается сразу после установления диагноза ОБРС (табл. 2).

Следует учесть, что гнойные синуситы возможны и у детей раннего возраста; в большинстве случаев они с первого дня болезни имеют яркую клинику с отеком щеки, высоким риском периорбитальных осложнений. Целесообразны госпитализация в стационар пациентов в возрасте до 3 лет и парентеральное введение препаратов 2-й линии (амоксциллин/клавуланат или цефтриаксон) [3]. В амбулаторной практике при отсутствии эффекта на амоксициллин или его ингибиторзащищенную форму у детей рекомендовано использовать пероральный цефалоспорин III поколения цефиксим.

Острый гнойный средний отит (H 66.0 – рубрикация по МКБ). В этиологии ОСО значительную роль играют бактерии. Несмотря на то, что 10% всех отитов могут

Таблица 1. Диагностические признаки острого бактериального риносинусита [14]

Большие симптомы	Малые симптомы
Гнойные выделения из носа Гнойные выделения по задней стенке глотки Заложенность носа или нарушение дыхания через нос Чувство давления или распирания в области лица Боль в области лица Гипоосмия или аносмия Лихорадка (для острого синусита)	Головная боль Боль в околоушной области, чувство тяжести или давления Неприятный запах изо рта Боль с иррадиацией в зубы Кашель Лихорадка (для подострого и хронического синусита) Усталость

быть вызваны вирусами, обоснованием назначения антибактериальной терапии, особенно у пациентов раннего возраста, является снижение риска вероятности перфорации барабанной перепонки, предотвращение развития коллатерального отита, мастоидита, внутричерепных осложнений [3, 5]. Однако у пациентов старше 2 лет обсуждается и тактика отложенного назначения антибиотиков (табл. 3).

В клинической картине преобладают островоспалительные симптомы (боль, повышение температуры тела,

гиперемия барабанной перепонки) и клинические признаки, отражающие нарушение функции звукового (слух), реже вестибулярного (головокружение) рецепторов. Отоскопия и, при необходимости, рентгенологическое исследование позволяют уточнить стадию патологического процесса, выявить осложнения, обосновать применение антибактериальной терапии (табл. 4).

По рекомендациям оториноларингологов, при отсутствии достаточного клинического эффекта на трехдневной стартовой терапии амоксициллином в достаточной

Таблица 2. Выбор антибактериального препарата при ОБРС у детей [3]

Основной возбудитель	Терапия выбора	Препараты 2-й линии	Препараты 3-й линии	Примечания [цит. по 16]
<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i>	Амоксициллин внутрь 40–90* мг/кг/сут в 3 приема	Амоксициллин/клавуланат** внутрь 45–90 мг/кг (по амоксициллину) в 3 приема Цефиксим внутрь 8 мг/кг/сут в 1–2 приема*** Цефтриаксон*** внутримышечно 75 мг/кг 1–2 р/сут	Джозамицин внутрь 40–50 мг/кг/сут в 2–3 приема Азитромицин внутрь 10 мг/кг/сут в 1 прием Кларитромицин внутрь 15 мг/кг/сут в 2–3 приема	Длительность терапии – 10 дней, для азитромицина – 3–5 дней

* 60–90 мг/кг/сут в 2–3 приема per os для детей из регионов с высоким уровнем резистентности *S. pneumoniae* к пенициллинам или для детей с круглосуточным пребыванием в замкнутых коллективах.

** При приеме антибиотиков в течение предшествующих 3 месяцев; при отсутствии эффекта от приема амоксициллина.

*** В случае гнойных гайморитов, при неэффективности амоксициллина и амоксициллина/клавуланата.

**** При аллергии к бета-лактамам – макролиды, преимущественно 16-членные (джозамицин).

Таблица 3. Тактика антибактериальной терапии при ОСО [цит. по 3]

Основной возбудитель	ОСО с отореей	Одно- или двусторонний ОСО тяжелого течения*	Двусторонний ОСО без оторей	Односторонний ОСО без оторей
До 6 мес.	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия
От 6 мес. до 2 лет**	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия или наблюдение***
2 года и старше	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия или наблюдение***	Антибактериальная терапия или наблюдение***

* Критерии тяжести течения предполагают наличие выраженной интоксикации, выраженный болевой синдром, персистирование синдромов более 24 ч, несмотря на симптоматическую терапию, и температуру более 39 °С.

** Для детей с установленным диагнозом ОСО.

*** При условии наличия взрослого, адекватно оценивающего состояние ребенка, при возможности контакта с врачом, доступности автотранспорта.

Таблица 4. Выбор антибактериального препарата при ОСО у детей [3]

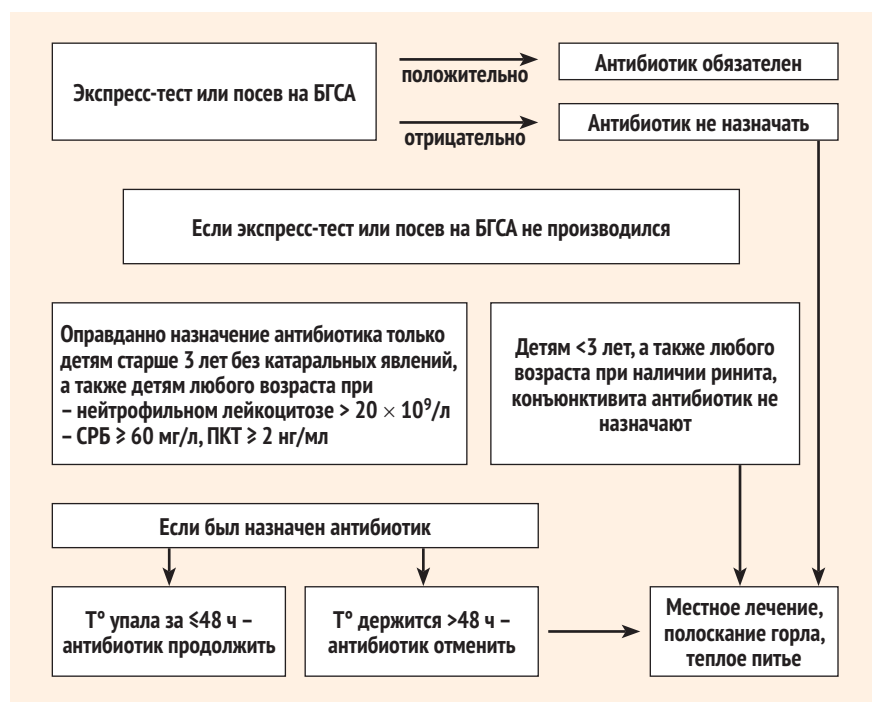
Основной возбудитель	Терапия выбора	Препараты 2-й линии	Препараты 3-й линии	Примечания
<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i>	Амоксициллин внутрь 40–90* мг/кг/сут в 3 приема	Амоксициллин/клавуланат** внутрь 45–60 мг/кг (по амоксициллину) в 3 приема Цефтриаксон*** внутримышечно 50–75 мг/кг 1–2 р/сут	Джозамицин внутрь 40–50 мг/кг/сут в 2–3 приема Азитромицин внутрь 10 мг/кг/сут в 1 прием Кларитромицин внутрь 15 мг/кг/сут в 2–3 приема	Длительность терапии – 10 дней у детей до 5 лет, 5–7 дней – у детей старше 5 лет. Для азитромицина – 3 дня. Для цефтриаксона – возможно однократное введение

* 60–90 мг/кг/сут в 2–3 приема per os для детей из регионов с высоким уровнем резистентности *S. pneumoniae* к пенициллинам или для детей с круглосуточным пребыванием в замкнутых коллективах.

** При приеме антибиотиков в течение предшествующих 3 месяцев.

*** При отсутствии эффекта от приема амоксициллина или тяжелом течении.

**** При аллергии к бета-лактамам – макролиды, преимущественно 16-членные (джозамицин).

Рисунок. Схема лечения острого тонзиллита [7]

уровня маркеров воспаления отражает лишь степень тяжести заболевания, а не этиологию и не может быть критерием диагностики бактериального тонзиллита, а следовательно, поводом к назначению антибактериальной терапии [цит. по 7].

При БГСА-тонзиллитах рекомендуются прежде всего антибиотики, к которым наиболее высока чувствительность патогенов (табл. 5).

В целом бактериальные инфекции верхних дыхательных путей у детей имеют сходную этиологию и рекомендации по выбору и дозировкам антибиотиков. В качестве стартовой терапии обычно рекомендуется амоксициллин, в группе риска резистентных штаммов при ОБРС и ОСО – амоксициллин/клавуланат. Пероральный цефалоспориин III поколения цефиксим занял достойное место при лечении гнойных гайморитов, при этиологии ОРЗ, связанной с β-лактамазопродуцирующими

дозе допустима замена его не только на ингибиторзащищенную форму, но и на пероральные цефалоспорины III поколения (цефиксим), активные против β-лактамазопродуцирующих штаммов гемофильной палочки и моракселлы [5].

Острый стрептококковый тонзиллит (J 03.0 – рубрикация по МКБ). Рекомендуется назначать системную антибактериальную терапию только в случае доказанной или высоковероятной подозреваемой стрептококковой этиологии острого тонзиллита [7] (рис.).

Для диагностики бактериальных тонзиллитов рекомендуется метод бактериологического исследования материала с небных миндалин и задней стенки глотки до начала лечения или использование экспресс-тестов для определения БГСА. Рутинное исследование антител к *Streptococcus pyogenes* не рекомендуется. Повышение

По рекомендациям оториноларингологов, при отсутствии достаточного клинического эффекта на трехдневной стартовой терапии амоксициллином в достаточной дозе допустима замена его не только на ингибиторзащищенную форму, но и на пероральные цефалоспорины III поколения (цефиксим), активные против β-лактамазопродуцирующих штаммов гемофильной палочки и моракселлы

штаммами гемофильной палочки и моракселлы, при лечении нетяжелых реакций на пенициллиновые препараты в анамнезе, при отсутствии у ребенка с тонзиллитом возможности исключить инфекционный мононуклеоз и связанный с этим риск кожной сыпи на амокси-

Таблица 5. Выбор антибактериального препарата при стрептококковом тонзиллите у детей [3]

Основной возбудитель	Терапия выбора	Препараты 2-й линии*	Препараты 3-й линии***	Примечания
<i>S. pyogenes</i>	Амоксициллин внутрь 45–60 мг/кг/сут в 3 приема Феноксиметил-пенициллин внутрь 25–50 мг/кг 3–4 р/сут	Цефиксим внутрь 8 мг/кг/сут в 1–2 приема**	Джозамицин внутрь 40–50 мг/кг/сут в 2–3 приема Азитромицин внутрь 12 мг/кг/сут в 1 прием Кларитромицин внутрь 15 мг/кг/сут в 2–3 приема	Длительность терапии – 10 дней Для азитромицина – 5 дней

* При приеме антибиотиков в течение предшествующих 3 месяцев; при отсутствии эффекта от приема амоксициллина.

** При невозможности дифференцировать стрептококковый тонзиллит с инфекционным мононуклеозом, при тяжелых аллергических реакциях на пенициллиновые препараты в анамнезе.

*** При аллергии к бета-лактамам – макролиды, преимущественно 16-членные.

циллин, при неэффективности стартовой терапии амоксициллином. Кроме этого, для амбулаторного применения важно наличие удобных пероральных форм цефа-

Несмотря на то, что 10% всех отитов могут быть вызваны вирусами, обоснованием назначения антибактериальной терапии, особенно у пациентов раннего возраста, является снижение риска вероятности перфорации барабанной перепонки, предотвращение развития коллатерального отита, мастоидита, внутричерепных осложнений

лоспоринов III поколения с широким спектром действия, минимальной травматичностью для пациента, отсутствием необходимости затрат на системы доставки, возможностью использования у пациентов широкого возрастного диапазона. Так, например, цефиксим Панцеф® (АО «Алкалоид», Республика Македония) на отечественном рынке имеет две формы выпуска: не только таблетки, покрытые пленочной оболочкой, но и гранулы для приготовления суспензии. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению суспензия Панцеф® разрешена детям после 6 месяцев жизни, максимальная концентрация цефиксима в сыворотке крови достигает уровня, на 25–50% превышающего аналогичный показатель при его приеме в таблетках; приготовленную суспензию можно хранить в течение периода использо-

вания не в холодильнике, а при комнатной температуре. Кратность применения перорального цефиксима не более 1–2 р/сут обеспечивает хорошую комплаентность. Препарат быстро всасывается, прием пищи не оказывает существенного влияния на его биодоступность и фармакокинетику [16]. Клиническая и бактериологическая эффективность цефиксима у больных с ЛОР-заболеваниями подтверждена в предшествующих исследованиях [17].

Только в случае аллергии на бета-лактамы антибиотиков в анамнезе или подтвержденной этиологии заболевания атипичными возбудителями стартовую терапию рекомендовано проводить макролидами.

Цефиксим Панцеф® (АО «Алкалоид», Республика Македония) на отечественном рынке имеет две формы выпуска: не только таблетки, покрытые пленочной оболочкой, но и гранулы для приготовления суспензии

Таким образом, активное внедрение на уровне первичной медико-санитарной помощи алгоритмов антибактериальной терапии, изложенных в клинических рекомендациях профессиональных ассоциаций, позволит добиться положительных результатов лечения, уменьшить частоту осложнений и нежелательных явлений, снизить риск селекции антибиотикорезистентных штаммов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Хохлова Т.А., Рогова О.А. Рациональная антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей. *Медицинский совет*, 2014, 1: 62–67.
2. Козлов С.Н., Страчунский Л.С. Современная антимикробная химиотерапия. М.: Медицинское информационное агентство, 2009. 448 с.
3. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. М.: Пре100 Принт, 2016.
4. Острый синусит. Клинические рекомендации Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов, 2016. Режим доступа: <http://www.nmaoru.org/files/KR313%20Ostryj%20sinusit.pdf>.
5. Отит средний острый. Клинические рекомендации Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов, 2016. Режим доступа: <http://www.nmaoru.org/files/KR314%20Ostryj%20srednij%20otit.pdf>.
6. Острый тонзиллофарингит. Клинические рекомендации Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов, 2016. Режим доступа: <http://www.nmaoru.org/files/KR306%20Tonzillofaringit.pdf>.
7. Острый тонзиллит у детей. Клинические рекомендации Союза педиатров России, 2016. Режим доступа: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_oton.pdf.
8. Андреева И.В., Стецюк О.У. Популярные мифы и заблуждения относительно антибиотиков среди практических врачей. *РМЖ*, 2014, 9: 684–692.
9. Князева Н.М., Фалина А.А., Ариничева А.А., Минаева Н.В., Куклина О.Т. Антибактериальная терапия и неблагоприятные реакции на антибиотики у детей раннего возраста. Актуальные вопросы педиатрии: матер. межрег. науч.-практ. конф., Пермь: Книжный формат, 2017: 93–97.
10. Сафроненко Л.А., Лукашевич М.Г., Бутко И.Л. Динамика уровня профессиональной компетентности участковых педиатров в вопросах антибактериальной терапии. *КМАХ*, 2017, 19(1): 63–66.
11. Острая респираторно-вирусная инфекция у детей. Клинические рекомендации Союза педиатров России, 2016. Режим доступа: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_orvi.pdf.
12. Болезни органов дыхания у детей: практическое руководство. Под ред. В.К. Таточенко. Новое изд., доп. М.: ПедиатрЪ, 2012. 480 с.
13. Черкасова Е.Н., Кузнецова Т.А. Острый тонзиллит на педиатрическом участке: этиологическая диагностика и лечение. *Педиатрическая фармакология*, 2015, 12(2): 197–200. doi: 10.15690/pf.v12i2.1283.
14. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA et al. IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults. *Clinical infectious diseases*, 2012, 54: e72–e112.
15. Esposito S, Principi N. Italian Society of pediatrics, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of acute and subacute rhinosinusitis in children pneumonia. *J Chemother*, 2008, 20 (2): 147–157.
16. Оториноларингология: национальное руководство. Под ред. В.П. Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008, 960 с.
17. Фомина И.П., Смирнова Л.Б. Современное значение орального цефалоспорино III поколения цефиксима в терапии бактериальных инфекций. *Инфекции и антимикробная терапия*, 2012, 4(3): 38–40.
18. Hausen Th, Weidlich G, Schmitt J. Safety and efficacy of cefixime in the treatment of respiratory tract infections in Germany. *Infection*, 1995, 23(suppl 2): 65–69.

ПАНЦЕФ®

цефиксим



для детей и взрослых

- Цефалоспориновый антибиотик третьего поколения для приема внутрь*
- Прием 1 раз в сутки*
- Возможность применения у детей с 6 месяцев*
- Возможность применения при беременности*



реклама

РУ № ЛСР — 009444/09
РУ № ЛСР — 001308/09

Высокая антибактериальная активность*

грам (+) микроорганизмы:



Streptococcus pneumoniae



Streptococcus pyogenes



Streptococcus agalactiae



Haemophilus influenza



Haemophilus parainfluenza



Escherichia coli



Neisseria gonorrhoeae



Shigella spp.



Salmonella spp.

грам (-) микроорганизмы:

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

* Инструкция по медицинскому применению препарата Панцеф

Информация для медицинских и фармацевтических работников



АЛКАЛОИД
Республика Македония

ООО «АЛКАЛОИД-РУС»
119048 Россия г. Москва,
ул. Усачева, д. 33, стр. 2,
тел.: +7 (495) 502-92-97

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ:

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ

Статья посвящена одной из наиболее серьезных и нерешенных проблем в современной гастроэнтерологии – проблеме воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). ВЗК представляют собой хронически текущее, рецидивирующее воспалительное поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (чаще кишечника), приводящее к необратимому нарушению его структуры и функции, инвалидизируя больного. В детском возрасте чаще отмечаются большая распространенность поражения, но в то же время менее специфичная, стертая клиника заболевания, влияние болезни на физическое и половое развитие ребенка. В статье представлен обзор современных данных, касающихся эпидемиологии, этиологии и ключевых моментов современных представлений патогенеза, симптоматики и терапии. Назначение препаратов для коррекции микробиоценоза в комплексной терапии ВЗК положительно влияет на клиническую и эндоскопическую картину заболеваний, эффективно как в купировании обострений, так и в поддержании ремиссии, а также способствует повышению безопасности лечения и улучшению качества жизни пациентов. Высокую эффективность и безопасность в ряде исследований продемонстрировали препараты на основе *S. boulardii*, что связано с их пробиотической активностью в отношении условно-патогенных микроорганизмов и клостридий, а также с иммуномодулирующим действием.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, кишечная микробиота, диарея, *S. boulardii*.

A.V. GORELOV, Prof., Corresponding Member, RAS, E.V. KANNER, PhD in medicine

Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow

INFLAMMATORY BOWEL DISEASES IN CHILDREN: PECULIARITIES OF THE DISEASE COURSE AND THERAPY

The article is devoted to one of the most serious and unsolved issues in current gastroenterology: the issue of inflammatory bowel diseases (IBD), which include ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). IBD is a chronic, relapsing inflammatory condition of the gastrointestinal tract (GIT) (often the intestine), resulting in irreversible disruption of its structure and functions, which disables the patient. At an early age, patients have a greater lesion site, but at the same time, less specific, inapparent clinical signs, the effect of the disease on the physical and sexual development of the child. This review presents current knowledge on the epidemiology, aetiology and key points of current concepts of pathogenesis, symptomatology and therapy. The prescription of drugs for the correction of microbiocenosis in the combination therapy of IBD positively affects the clinical and endoscopic course of the disease, effectively relieving exacerbations and maintaining remission. It also improves the safety of treatment and enhances the quality of life of patients. *S. boulardii*-based drugs showed high efficacy and safety in several studies, which is associated with their probiotic activity against opportunistic microorganisms and clostridia, and with immunomodulating action.

Keywords: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, intestinal microbiota, diarrhea, *S. boulardii*.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) являются одной из наиболее актуальных проблем в современной гастроэнтерологии. ВЗК – это иммунопатологические заболевания, характеризующиеся хроническим прогрессирующим воспалительно-деструктивным поражением желудочно-кишечного тракта. К этой группе относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК). За последнее время в мире отмечается рост заболеваемости и распространенности ВЗК. По данным J. Burisch, N. Pedersen и соавт., в 2010 г. самый высокий уровень заболеваемости ВЗК зарегистрирован в Швеции (38,3 на 100 тыс. населения), Финляндии (26,2 на 100 тыс. населения) и Венгрии (23 на 100 тыс. населения); Россия занимает 10-е место по заболеваемости в Европе (5,1 на 100 тыс. населения) [1].

Частота воспалительных заболеваний кишечника в детском возрасте достаточно высока (табл. 1), прирост заболеваемости за десятилетие составляет 30% [2].

В настоящее время имеется ограниченное количество данных, касающихся возрастного распределения больных при первой манифестации воспалительных заболеваний кишечника у детей и подростков. Однако отмечено, что пик заболеваемости ВЗК приходится на 2–3-е десятилетие жизни, при этом 25–30% случаев диагностируют в детском возрасте [8]. Наибольшая распространенность характерна для стран Западной Европы и Северной Америки, причем уровень заболеваемости зависит от географической широты проживания: увеличивается по направлению от юга к северу [2].

Все чаще такие диагнозы ставятся детям раннего возраста, и все чаще наблюдаются тяжелые формы. Как отме-

Таблица 1. Частота воспалительных заболеваний кишечника у детей и подростков в разных регионах мира (на 100 000 детского населения в год)

	USA (WI)[3]	UK [4]	Norway [5]	Netherlands [6]	BC, Canada [7]	ON, Canada [2]
Период	2000–2001	1998–1999	1993–2004	2002–2003	1998–2000	1994–2005
Кол-во пациентов	199	739	48	188	473	3169
Возраст, лет	<18	<16	<16	<18	<20	<18
БК	4,6	3,0	2,8	2,1 – 4,1	5,4	6,2 – 7,0
НЯК	2,4	2,2	2,8	1,6 – 2,6	3,2	4,4 – 4,8

чают сами исследователи, такой стремительный рост заболеваемости связан не только с улучшением диагностики данной патологии, но и с факторами окружающей среды.

В структуре ВЗК зарегистрирован существенный прирост числа случаев БК: по результатам эпидемиологического исследования, проведенного в Великобритании, на долю БК в педиатрической практике приходилось 60% всех случаев ВЗК и только 29% – на долю ЯК [9, 10].

Очень актуальны, особенно в педиатрической практике, такие проблемы, как гормонорезистентность и гормонозависимость, а также развитие побочных эффектов на фоне требующейся агрессивной терапии. Все это диктует необходимость поисков путей оптимизации лечения, разработки новых стратегий ведения пациентов, что невозможно без глубокого понимания процессов, лежащих в основе указанных заболеваний.

Этиология ВЗК не установлена: заболевание развивается в результате сочетания нескольких факторов, включающих генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, особенности кишечной микрофлоры и различные факторы окружающей среды. Генетический фон предрасполагает к изменениям врожденного иммунного ответа, аутофагии, механизмов распознавания микроорганизмов, эндоплазматического ретикулоцитарного стресса, функций эпителиального барьера и адаптивного иммунного ответа. Ключевым дефектом иммунитета, приводящим к развитию ВЗК, является нарушение распознавания бактериальных молекулярных маркеров дендритными клетками, что приводит к гиперактивации сигнальных провоспалительных путей [11]. Также при ВЗК отмечается снижение разнообразия кишечной микрофлоры за счет снижения доли анаэробных бактерий, преимущественно *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. При наличии указанных микробиологических и иммунологических изменений ВЗК развиваются под действием пусковых факторов, к которым относят курение, нервный стресс, дефицит витамина D, питание с пониженным содержанием пищевых волокон и повышенным содержанием животного белка, кишечные инфекции, особенно инфекцию *C. difficile*. Результатом взаимного влияния данных факторов риска является активация Th1- и Th17-клеток, гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов, в первую очередь фактора некроза опухоли-альфа,

интерлейкинов 13 и 23, молекул клеточной адгезии (рис.). Каскад гуморальных и клеточных реакций при БК приводит к трансмуральному воспалению кишечной стенки с образованием характерных для БК саркоидных гранул, состоящих из эпителиоидных гистиоцитов без очагов некроза и гигантских клеток. При БК могут поражаться любые отделы желудочно-кишечного тракта – от полости рта до ануса. Тем не менее в подавляющем большинстве случаев БК поражает илеоцекальный отдел. БК в отличие от ЯК не может быть излечена ни терапевтическими, ни хирургическими методами [12].

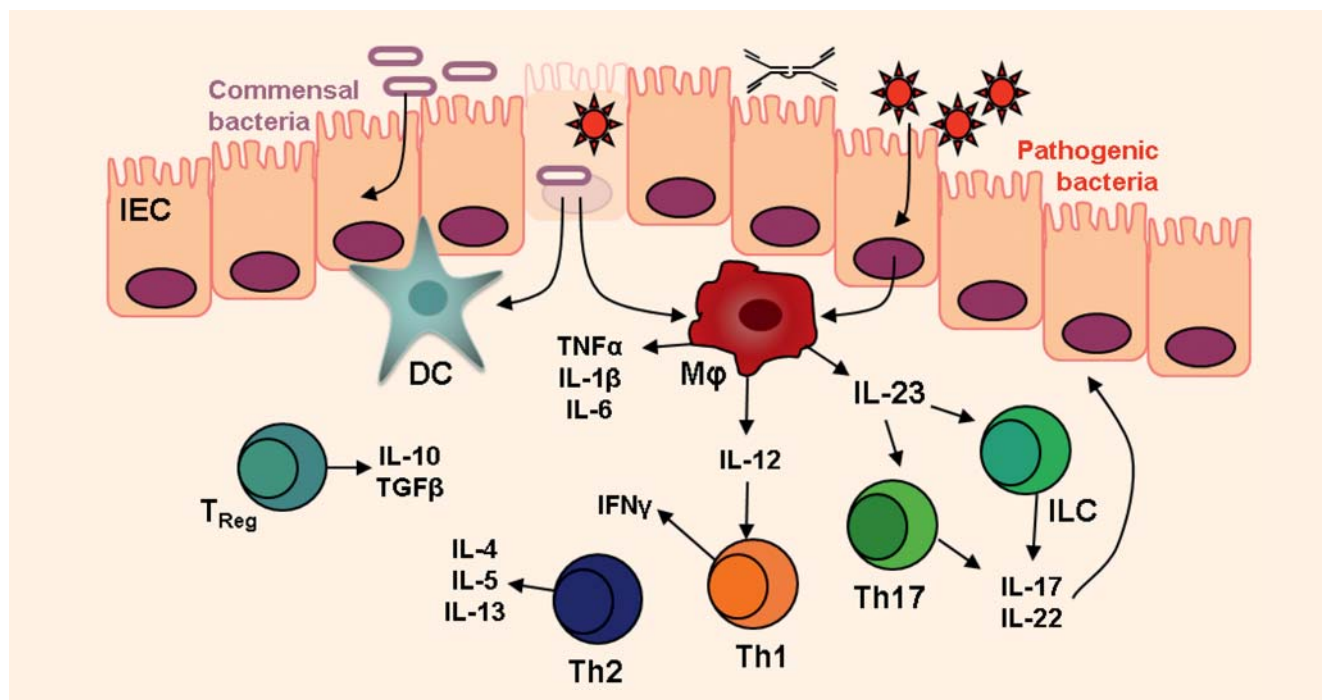
В структуре ВЗК зарегистрирован существенный прирост числа случаев БК: по результатам эпидемиологического исследования, проведенного в Великобритании, на долю БК в педиатрической практике приходилось 60% всех случаев ВЗК и только 29% – на долю ЯК

Течение ВЗК в детском возрасте имеет ряд особенностей, что вызывает определенные трудности в диагностике. Только 25% детей в дебюте заболевания имеют классическую триаду – боль в животе, диарейный синдром и снижение веса. ВЗК являются не только проблемой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но справедливо могут считаться системным заболеванием. Так, помимо описанной выше триады классических симптомов, язвенный колит и болезнь Крона включают такие внекишечные проявления, как поражение опорно-двигательного аппарата и гепатобилиарной системы, гематологические нарушения, кожные, офтальмологические изменения. В настоящий момент описано более 130 внекишечных проявлений ВЗК [10, 13].

Анемия – самое частое внекишечное проявление ВЗК, значительно ухудшающее качество жизни, когнитивные функции, а также увеличивающее число и продолжительность госпитализаций таких больных [10]. Этиология анемии при ВЗК многофакторная, а патогенез крайне сложен, чаще всего имеет место смешанный вариант анемии (сочетание анемии хронического заболевания и железодефицитной анемии) [10].

Кроме того, дети с ВЗК особенно подвержены нарушениям состояния костной ткани в связи с повышен-

Рисунок. Патогенез ВЗК



ным уровнем циркулирующих воспалительных цитокинов, недостаточностью питания, задержкой пубертата, сниженной физической активностью, применением ГК [14–16]. Тяжелую остеопению регистрируют у 3–6% детей с ЯК и у 12–18% пациентов с БК [14, 17–19]. Улучшению синтеза костной ткани способствуют соответствующая возрасту нутритивная поддержка, упражнения с весовыми нагрузками, а также адекватный контроль заболевания с преодолением гормональной зависимости [14, 16, 18, 20].

В детском возрасте ВЗК имеют ряд особенностей:

- 1) чаще регистрируются более распространенные формы БК и ЯК;
- 2) менее специфичная, стертая клиническая картина болезней;
- 3) влияние болезни на физическое половое развитие ребенка.

ВЗК, особенно БК, относятся к числу тех заболеваний, своевременное распознавание которых нередко вызывает у практических врачей значительные трудности. У многих пациентов с момента появления первых симптомов заболевания до постановки диагноза проходит длительное время. Этот период, по данным европейских и американских исследований, составляет в среднем 9–16 мес., у детей моложе 10 лет – 22 мес.; по данным отечественных наблюдений – 5–7 лет [21–25].

Дифференциальный диагноз ВЗК в первую очередь проводят между ЯК и БК (табл. 2).

Кроме того, следует проводить дифференциальную диагностику с инфекционными заболеваниями, паразитарными поражениями, синдромом раздраженного кишечника; полипами, гемангиомами и трещинами тол-

стой кишки, а также рядом достаточно редких поражений кишечника (туберкулезом, дивертикулезом, болезнью Уиппла).

К изменению состава кишечной микрофлоры может приводить нарушение взаимодействия бактериальных клеток с иммунной системой организма хозяина при генетически обусловленных или приобретенных дефектах последней

В исследованиях, посвященных изучению состава кишечной микробиоты при ВЗК, обнаружены ее существенные изменения, каким бы методом (микробиологическим или молекулярно-генетическим) ни проводилась оценка [26]. Эти изменения принято называть дисбиозом. Состав микробиоты пациентов с ВЗК характеризовался сниженным количеством бактерий *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и увеличением количества *Proteobacteria*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, нормальных клостридий (*Clostridium leptum*), *Fecalobacterium prausnitzii*, *Subdoligranulum*, *Oscillospira*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Coprococcus*, а также повышением грамотрицательных энтеробактерий, в т. ч. *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, бацилл *Clostridium difficile* [27]. При этом изменения кишечной микробиоты не зависели от активности воспаления в исследуемом сегменте кишечника, указывая на то, что дисбиоз, вероятно, имеет первичный характер, а не является следствием воспаления.

Кроме того, к изменению состава кишечной микрофлоры может приводить нарушение взаимодействия бактериальных клеток с иммунной системой организма

хозяина при генетически обусловленных или приобретенных дефектах последней. Такой механизм изменения кишечной микрофлоры имеет место у пациентов с ВЗК, у которых определяется полиморфизм большого количества генов, ответственных за взаимодействие с бактериальными клетками [28]. Например, в исследовании D.N. Frank и соавт. (2011) отмечалось изменение состава микрофлоры у больных БК в зависимости от наличия мутации генов NOD2 и/или ATG16L1 [29]. Таким образом, в ряде случаев оказывается необходимым инструмент для поддержания и/или восстановления кишечного микробиома. В качестве такого инструмента могут рассматриваться пробиотики – живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных дозах способствуют улучшению здоровья макроорганизма.

Пробиотики оказывают влияние на качественный и количественный состав внутрипросветной микрофлоры за счет нескольких механизмов:

- 1) снижения pH в просвете кишечника вследствие образования летучих жирных кислот с короткой цепью (уксусной, пропионовой, масляной);
- 2) поддержания барьерной функции кишечного эпителия и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в результате подавления бактериальной адгезии патогенных микроорганизмов [30];
- 3) модулирования местного и/или системного иммунного ответа. Эти факторы в совокупности обеспечивают предотвращение колонизации патогенными микроорганизмами [31]. Значительным преимуществом пробиотиков является их способность восстанавливать нормальную популяцию микробиоты кишечника и его эпителиальный гомеостаз без развития существенных побочных эффектов [32].

В настоящее время получены многочисленные доказательства того, что пробиотики способны регулировать и снижать воспаление за счет комплекса присущих им

Таблица 2. Дифференциально-диагностические признаки ЯК и БК у детей

Показатели	Язвенный колит	Болезнь Крона
Возраст начала болезни	Любой	До 7–10 лет очень редко
Характер начала болезни	Острое у 5–7% больных, у остальных – 3–6 мес.	Острое – редко, чаще постепенное в течение нескольких лет
Кровотечения	Постоянно в период обострения	Редко, наблюдаются при поражении прямой кишки
Диарея	Стул частый, водянистый, нередко в ночное время	До 4–6 раз в день, стул кашицеобразный, обычно в дневное время
Запор	Встречается редко	Встречается чаще
Боль в животе	Чаще возникает перед актом дефекации и стихает после опорожнения кишечника	Типична, разной интенсивности
Пальпируемый инфильтрат в брюшной полости	Отсутствует в правой подвздошной области	Встречается часто, обычно пальпируется
Перфорации	Возникают только на фоне токсической дилатации толстой кишки	Типичны (прикрытые)
Внутренние свищи	Не встречаются	Типичны, возникают из язв/трещин
Наружные свищи	Не встречаются	Открываются на переднюю брюшную стенку, чаще всего в послеоперационных рубцах
Ремиссия	Характерна, возможно длительное отсутствие обострений с обратным развитием структурных изменений в кишечнике	Отмечаются улучшения; абсолютной ремиссии нет; структура кишечника не восстанавливается
Малигнизация	При длительности более 10 лет	Редко
Перианальные поражения	У 20% больных мацерация, трещины	У 75% больных перианальные свищи, абсцессы, язвы
Распространенность процесса	Только толстая кишка (начиная с прямой): непрерывное поражение	Любой отдел ЖКТ; прямая кишка может быть не поражена; воспаление сегментарное
Стриктуры	Нехарактерны	Встречаются часто
Гаустрация	Низкая, сглажена или отсутствует	Утолщены или нормальные складки
Эндоскопические признаки		
Поверхность слизистой	Зернистая	Гладкая
Микроабсцессы	Есть	Нет
Язвенные дефекты	Неправильной формы, без четких границ, поверхностные, с обширным поражением	Афтоподобные изъязвления с венчиком гиперемии или трещиноподобные продольные дефекты
Контактная кровоточивость	Есть	Нет
Псевдополипоз	При тяжелых обострениях	Нехарактерен
Рентгенологические различия		
Сужение просвета кишки	Равномерное, на значительном протяжении	Локальное, иногда непроходимость за счет стриктуры
Укорочение толстой кишки	Часто наблюдается в хронических случаях, связано с мышечным спазмом	Нехарактерно
Язвенные дефекты	В тяжелых случаях множественные, в пределах слизистой оболочки	Редкие, в виде глубоких трещин двойного контура и спиклообразных выступов
Эвакуация бария из толстой кишки	Нормальная или ускоренная	Замедленная
Контрактильная способность	Сохраняется	Снижена или полностью утрачена

эффектов. Однако эти эффекты – штаммоспецифичны, а способность различных пробиотиков к осуществлению этих функций отнюдь не равнозначна. Сегодня среди представленных на отечественном рынке пробиотиков *Saccharomyces boulardii* (Энтерол®) имеет богатую научную доказательную базу как один из мощных пробиотических препаратов, способных оказывать лечебное действие.

Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Plein K. и соавт. была оценена эффективность *S. boulardii* в поддержании ремиссии БК [33]. У пациентов основной группы (20), получавших *S. boulardii* в течение 7 недель, отметили уменьшение частоты стула и индекса активности. В исследовании Guslandi M. и соавт. на фоне приема *S. boulardii* в период ремиссии БК снижалась частота обострений с 37,5% (в группе месалазина) до 6,25% (в группе, получавшей комбинацию месалазина и *S. boulardii*) [34].

Е.А. Корниенко (2010) была проведена оценка эффективности *S. boulardii* (Энтерол®) в поддержании ремиссии БК у детей. Из 12 больных, получавших Энтерол® в сочетании с Салофальком в течение первых трех месяцев, обострений не наблюдалось ни у одного пациента [35].

S. boulardii относится к аскомицетам, которые обладают генетически детерминированной устойчивостью по отношению почти ко всем группам антибиотиков, сульфаниламидов и других антимикробных агентов. Это свойство принципиально отличает Энтерол® от других микробных пробиотиков на основе бактерий облигатной кишечной микрофлоры (содержащих бифидо- и лактобактерии, фекальный энтерококк) и позволяет использовать его одновременно с курсом антибактериальной терапии. *S. boulardii* не подавляют рост облигатных микроорганизмов в полости кишки [36].

Среди представленных на отечественном рынке пробиотиков *Saccharomyces boulardii* (Энтерол®) имеет богатую научную доказательную базу как один из мощных пробиотических препаратов, способных оказывать лечебное действие

В.М. Савво (2002) провел системный анализ наблюдений за детьми с дисбактериозом кишечника различной степени, получавшими *S. boulardii* (Энтерол®), и показал при этом раннюю ликвидацию диспептического и болевого синдрома, снижение метеоризма, нормализацию стула у 91% больных на 2–3-й день от начала лечения. Было доказано достоверное подавление роста стафилококков, грибов рода *Candida* с одновременным увеличением числа бифидо- и лактобактерий [37].

S. boulardii обладают природной устойчивостью к соляной кислоте, другим секретам и ферментам ЖКТ, что позволяет им беспрепятственно достигать любых отделов кишечника и активно функционировать в нем. Благодаря маннозе, присутствующей в высокой концентрации на клеточной мембране *S. boulardii*, патогенные

бактерии крепко прилипают к дрожжевой клетке, взаимодействуя с лектиновыми рецепторами (адгезинами), и выводятся из кишечника наружу. Этот механизм предотвращает адгезию патогенных бактерий к слизистой оболочке толстой кишки [38]. Кроме того, *S. boulardii* оказывают стимулирующее действие на местную иммунную систему кишечника, усиливая секрецию секреторного иммуноглобулина А, при этом подавляя митогенактивируемую белковую (МАР) киназу ядерного провоспалительного белка нуклеинового фактора (NF-κB), что снижает продукцию провоспалительных цитокинов [39].

Использование пробиотического препарата Энтерол® на основе *S. boulardii* при лечении пациентов ВЗК способствует более быстрой регрессии симптомов заболевания, снижению клинической активности патологического процесса, улучшению состава микробиоценоза толстой кишки

Доказана противовоспалительная активность этих микроорганизмов за счет снижения секреции интерлейкина-8 и продукции фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), ограничения инфильтрации Т-хелперов 1-го типа в воспаленную толстую кишку [40]. *S. boulardii* снижают также уровень NO-синтазы, вызывая ослабление синтеза NO из аргинина, снижая негативные эффекты воспалительного процесса. Кроме того, *S. boulardii* участвуют в метаболизме углеводов, увеличивая пул короткоцепочечных жирных кислот: уксусной, масляной и пропионовой, усиливая тем самым энергообеспечение и регенерацию эпителия и способствуя росту собственной индигенной бифидофлоры [41]. *S. boulardii* выделяют гормоноподобные субстанции, стимулирующие регенерацию кишечного эпителия [42, 43]. Комплексное воздействие *S. boulardii* на все звенья патогенеза воспалительных процессов в кишечнике объясняет высокую эффективность препарата.

Таким образом, несомненным преимуществом препарата Энтерол® является его «тройной механизм действия», а именно: препарат не только выводит патогенную микрофлору и инактивирует токсины, а также способствует восстановлению пищеварительной функции ЖКТ, в том числе восстановлению нормальной микрофлоры, и оказывает профилактическое действие (профилактика антибиотико-ассоциированной диареи при одновременном приеме с антибиотиками, диареи путешественников и т. п.), так как при диарее всегда нарушается количественный состав кишечной микрофлоры. Уникальный комплексный антидиарейный, антимикробный, антивирусный и антиоксидантный механизм действия препарата Энтерол® позволяет использовать его для комплексного лечения любой диареи. Трофическое, иммуномодулирующее и стимулирующее пищеварение действие препарата помогает преодолеть последствия тяжелых инфекций, а зачастую и предотвратить их возникновение.

В целом лечение ВЗК, как правило, направлено на изменение иммунологической реактивности макроорганизма [44]. Влияние на микробиоценоз ЖКТ путем использования пробиотиков рассматривается в качестве возможной терапевтической альтернативы [44–46]. Использование пробиотического препарата Энтерол® на основе *S. boulardii* при лечении пациентов ВЗК способ-

ствует более быстрой регрессии симптомов заболевания, снижению клинической активности патологического процесса, улучшению состава микробиоценоза толстой кишки. Использование пробиотического препарата на основе лиофилизированных дрожжей *S. boulardii* в схемах лечения ВЗК безопасно и совместно с препаратами стандартной терапии.

Данный материал опубликован при поддержке ООО «БИОКОДЕКС». Мнение автора может не совпадать с точкой зрения ООО «БИОКОДЕКС».

ENT201801-RX-01

ЛИТЕРАТУРА

- Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*, 2014, 63(4): 588–97.
- Benchimol EI, Guttman A, Griffiths AM, et al. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data. *Gut*, 2009, 58: 1490–7.
- Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G, Khan F, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr*, 2003, 143: 525–31.
- Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child*, 2003, 88: 995–1000.
- Henriksen M, Jahnson J, Lygren I, et al. Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: Results of a prospective follow-up study (the IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*, 2006, 41: 1037–43.
- Van der Zaag-Loonen HJ, Casparie M, Taminiau JA, Escher JC, Pereira RR, Derkx HH. The incidence of pediatric inflammatory bowel disease in the Netherlands: 1999–2001. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004 Mar, 38(3): 302–7.
- Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101: 1559–1568.
- Fernandes A, Bacalhau S, Cabral J. Pediatric inflammatory bowel disease: is it still increasing? *Acta Med Port*, 2011, 24(Suppl 2): 333–338.
- Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*, 2015, 50(8): 942–951. doi: 10.3109/00365521.2015.1014407.
- Анушенко А.О., Потапов А.С., Цимбалова Е.Г., Гордеева О.Б. Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. *Вопросы современной педиатрии*, 2016, 15(2): 128–140. doi: 10.15690/vsp.v15i2.1530.
- Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2011, 474: 307–17.
- Гастроэнтерология. Национальное руководство. Под ред. Ивашкина В.Т., Лапиной Т.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 754 с.
- Mamula P, Markowitz J, Baldassano R. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *New York, Springer*, 2008, 8: 88.
- Потапов А.С., Алиева Э.И., Габруская Т.В., Горелов А.В., Захарова И.Н., Корниенко Е.А., Панфилова В.Н., Печуров Д.В., Ратникова М.А., Ревнова М.О., Ситникова Е.П., Урсова Н.И., Федуллова Э.Н., Цимбалова Е.Г., Шумилов П.В., Щербак О.В., Щиголева Н.Е. Клиническая картина, диагностика и лечение язвенного колита у детей: российский педиатрический консенсус. *Вопросы современной педиатрии*, 2013, 12(3): 18–30.
- Bechtold S, Alberer M, Arenz T et al. Reduced muscle mass and bone size in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis*, 2010, 16: 216–225.
- Werkstetter KJ, Pozza SB, Filipiak-Pittroff B et al. Long-term development of bone geometry and muscle in pediatric inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2011, 106: 988–998.
- Gokhale R, Favus MJ, Karrison T et al. Bone mineral density assessment in children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1998, 114: 902–911.
- Sylvester FA, Wyzga N, Hyams JS et al. Natural history of bone metabolism and bone mineral density in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis*, 2007, 13: 42–50.
- Walther F, Fusch C, Radke M et al. Osteoporosis in pediatric patients suffering from chronic inflammatory bowel disease with and without steroid treatment. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2006, 43: 42–51.
- Pappa H, Thayu M, Sylvester F et al. Skeletal health of children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2011, 53: 11–25.
- Reese GE, Constantiniides VA, Simillis C et al. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006, 101: 2410–2422.
- De Bie CI, Burderus S, Sandhu BK et al. Diagnostic workup of paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: results of a 5-year audit of the EUROIDS registry. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2012, 54: 374–380.
- Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. Болезнь Крона. М.: Медицина, 2007. 184 с.
- Мазанкова Л.Н., Халиф И.Л., Хомидова О.В. Болезнь Крона у детей: принципы диагностики и лечения. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 96 с.
- Федуллова Э.Н., Жукова Е.А., Федорова О.В., Тутина О.А., Шумилова О.В. Алгоритм дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона у детей на разных этапах медицинской помощи (на основе математической оценки клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных). *РМЖ*, 2014, 11: 848.
- Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature insight*, 2011, 474(7351): 298–30.
- Conte MP, Schippa S, Zamboni I. Gut-associated bacterial microbiota in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gut*, 2006, 55: 1760–67.
- Rogler G, Sandborn W. The keys to IBD 2010: treatment, diagnosis and pathophysiology. *Proceedings of Falk Symposium* 172. March 26–27, 2010. Miami, Florida, USA. *Dig Dis*, 2010, 28: 385–568.
- Frank DN, Robertson C E, Hamm CM, Kpadeh Z, Zhang TY, Chen HY, Zhu W, Sartor RB, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR, Li E. Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17: 179–84.
- Lee BJ, Bak Y. T. Irritable bowel syndrome, Gut microbiota and probiotics. *J Neurogastroenterol*, 2011, 17: 252–66.
- Ohland CL, Macnaughton WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol. Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 298: 807–19.
- Khan MW, Kale AA, Bere P, Vajjala S, Gounaris E, Papanati KC. Microbes, intestinal inflammation and probiotics. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 6: 81–94.
- Plein K, Hotz J. Therapeutic effects of *Saccharomyces boulardii* on mild residual symptoms in stable phase of Crohn's disease with special respect to chronic diarrhea – a pilot study. *J Gastroenterol*, 1993, 31: 129–34.
- Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, et al. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci*, 2000, 45: 1462–64.
- Корниенко Е.А., Ломаткина У.А., Залетовна Н.А., Факина С.А. Пробиотики в лечении воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Фарматека*, 2010, 15: 109–13.
- Шифрин О.С. Антибиотикоассоциированные поражения кишечника. *Справочник поликлинического врача*, 2005, 4(4): 38–41.
- Савво В.М. Лечение дисбактериоза у детей с применением препарата Энтерол-250. Материалы VIII конгресса педиатров России. Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее. М., 2002, 254.
- Gedek BR. Adherence of *E. coli* serogroup O-157 and the *Salmonella typhimurium* mutant DT 104 to the surface of *Saccharomyces boulardii*. *Mycoses*, 1999, 42(4): 261–64.
- Sougioultzis S, Simeonidis S, Bhaskar KR et al. *Saccharomyces boulardii* produces a soluble anti-inflammatory factor that inhibits NF- κ B-mediated IL-8 gene expression. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 343(1): 69–76.
- Girard-Pipau F, Pompei A, Schneider S et al. Intestinal microflora, short chain and cellular fatty acids, influence of a probiotic *Saccharomyces boulardii*. *Microb Ecol In Health Dis*, 2002, 14: 220–7.
- Урсова Н.И. Антибиотико-ассоциированная диарея у детей: решенные и нерешенные проблемы. *Cons. Med. Педиатрия (Прил.)*, 2012, 1: 63–8.
- Buts JP, Bernasconi P, Van Craynest MP et al. Response of human and rat small intestinal mucosa to oral administration of *Saccharomyces boulardii*. *Pediatr Res*, 1986, 20: 192–6.
- Федуллова Э.Н. Разные аспекты терапии воспалительных заболеваний толстой кишки у детей на основе их этиопатогенетической модели. *Consilium Medicum. Педиатрия. (Прил.)*, 2014, 01: 68–72.
- Shanahan F. Inflammatory bowel disease: Immunodiagnosics, immunotherapeutics, and ecotherapeutics. *Gastroenterology*, 2001, 120: 622–35.
- Shanahan F. Crohn's disease. *Lancet*, 2002, 359: 62–69.
- Mutlu EA, Farhadi A, Keshavarzian A. New developments in the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Opin Investig Drugs*, 2002, 11: 365–85.

М.И. ПЫКОВ, д.м.н., профессор, **А.М. ДЕМИНА**

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва,
Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ

Обследовано 50 человек с функциональным нарушением кишечника и 20 человек с синдромом раздраженной кишки. Контрольную группу составили 30 пациентов с отсутствием клинико-лабораторных данных поражения желудочно-кишечного тракта. Ультразвуковое исследование проводилось без контрастирования кишечника. 20 пациентам с функциональным нарушением кишечника выполнялась предварительная подготовка препаратом, уменьшающим газообразование. Выявлено, что показатели толщины и структуры кишечной стенки у пациентов групп патологии аналогичны показателям контрольной группы в 100% случаев. При сравнении показателей по васкуляризации, наличию асцита, размерам лимфатических узлов, изменению гаустрации достоверных различий также не получено.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, синдром раздраженного кишечника, функциональное нарушение кишечника неуточненное, дети.

M.I. PYKOV, MD, Prof., A.M. DEMINA

Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow
Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health

ULTRASONIC DIAGNOSTICS OF ALTERATIONS IN BOWEL FUNCTIONS IN CHILDREN

50 subjects with functional bowel disturbance and 20 subjects with irritable bowel syndrome were examined. The control group consisted of 30 patients who had no clinical or laboratory signs of the gastrointestinal tract disorders. Ultrasonic investigation of bowel was performed without contrasting. 20 patients with functional bowel disturbance underwent pre-medication to reduce gaseous distention. It was revealed that the parameters of the thickness and structure of the intestinal wall in patients from the pathology groups are similar to those from the control group in 100% of cases. Comparison of the parameters for vascularization, presence of ascites, lymph nodes sizes, changes in gausturation revealed no significant differences either.

Keywords: ultrasonic diagnostics, irritable bowel syndrome, functional bowel disorder of unspecified nature, children.

ВВЕДЕНИЕ

Болезни органов пищеварения являются одними из самых распространенных среди детского населения, уступая лишь заболеваниям органов дыхательной системы, болезням кожи и подкожной клетчатки, а также травмам и отравлениям. Заболеваемость детей в возрасте от 0 до 14 лет, по данным Росстата (2015 г.), составила 8 015,9 на 100 тыс. человек [1]. Из-за своей широкой распространенности заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представляют собой серьезную медико-социальную проблему.

Среди причин заболеваний большое значение имеют неправильное питание, перенесенные кишечные инфекции, дисбактериоз, вызванный нерациональным назначением антибактериальных препаратов, глистные инвазии, пищевая аллергия. Все это способствует росту частоты и раннему началу заболеваний органов пищеварения. Кроме того, психоэмоциональный стресс и неблагоприятная экологическая обстановка могут приводить к появлению функциональных нарушений в работе кишечника. Необходимо отметить, что уровень детей с диарейными заболеваниями и различными кишечными расстройствами остается стабильно высоким.

Боли в животе, запоры, диарея, метеоризм, внезапные позывы к дефекации – частые симптомы при функциональных нарушениях кишечника, которые могут повлиять на качество жизни.

Для оценки кишечника применяют рентгенологические и эндоскопические методы. В настоящее время возможности ультразвуковой диагностики как метода оценки полых органов позволяют активно внедрять его в педиатрическую практику [2–4].

Преимуществами ультразвукового исследования по сравнению с другими методами является возможность визуализации кишечника с оценкой толщины и структуры стенки; определения степени активности воспалительного процесса; оценки перистальтической активности; проведение динамического контроля. Также очевидными преимуществами эхографии являются отсутствие лучевой нагрузки и необходимости седации ребенка во время исследования, низкая ее себестоимость по сравнению с другими методами визуализации [5].

Цель исследования – определить диагностическую значимость эхографии при функциональных нарушениях ЖКТ с оценкой кишечной стенки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ультразвуковое исследование брюшной полости было проведено 70 пациентам в возрасте от 4 мес. до 17 лет, из них 50 человек с диагнозом «функциональное нарушение кишечника неуточненное» (ФНК) и 20 пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Контроль-

Таблица 1. Строение кишечной стенки [8]

Эхографическая картина	Анатомическое соответствие
Слой повышенной эхогенности	Граница раздела сред: содержимое кишки/поверхность слизистой оболочки
Гипоэхогенный слой	Слизистая оболочка
Слой повышенной эхогенности	Подслизистая оболочка
Гипоэхогенный слой	Мышечная оболочка
Слой повышенной эхогенности	Граница раздела сред: серозная оболочка/окружающие структуры

ную группу составили 30 пациентов с отсутствием клинико-лабораторных данных поражения ЖКТ.

При работе использовался ультразвуковой аппарат Logiq S8 (GEHC, США) с датчиками конвексного (1,8–5,0 МГц) и линейного (5,0–15,0 МГц) сканирования. Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось преимущественно в утренние часы натощак, без контрастирования кишки. 20 пациентам с диагнозом ФНК проводилось повторное УЗИ в связи с повышенным газонаполнением кишечника после предварительной подготовки (прием препарата симетикона (Боботик)). Все исследования проводились одним специалистом.

В процессе УЗИ анализировались следующие показатели:

- толщина кишечной стенки,
- структура кишечной стенки с указанием выраженности слоев,
- изменение просвета кишки,
- степень выраженности кровотока в кишечной стенке,
- изменение гаустрации толстой кишки,
- нарушение складчатости тонкой кишки,
- наличие внекишечных проявлений (асцит, реакция со стороны мезентериальных лимфатических узлов).

Структура стенки кишки оценивалась исходя из пяти-слояного строения [6, 7]. Ультразвуковая морфология кишечной стенки к настоящему времени хорошо изучена (табл. 1) [8].

В норме просвет кишки может быть как суженным (в случае опорожненной кишки), так и несуженным (заполненным содержимым).

Активность воспалительного процесса в стенке кишки исследовалась с точки зрения кровотока с использованием режима цветового доплеровского картирования (ЦДК). Диапазон скоростей, использованный нами в работе, составлял до 7 см/с.

При исследовании мезентериальных лимфатических узлов использовали данные [9], по которым узлы, имеющие длину более 10 мм, считались увеличенными.

Использованы стандартные методы статистики (программа MedCalc). Количественные данные, не подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде медианы, минимального/максимального значений. Для анализа достоверности различия применялись критерии Манна – Уитни, Крускалла – Уоллиса, χ^2 и Фишера.

Для оценки информативности ультразвуковых критериев использован ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты ультразвукового исследования пациентов контрольной группы представлены в таблице 2, групп патологии – в таблице 3 и на рисунках 1–5.

Разные авторы приводят широкий спектр нормальных значений толщины кишечной стенки (в пределах от 1 до 5 мм) [10–14]. По нашим данным, у пациентов контрольной группы ($n = 30$) нормальная толщина стенки толстой кишки (за исключением прямой) составляет $\leq 2,5$ мм. У пациентов с функциональным нарушением кишечника толщина кишечной стенки не превышала 2,5 мм в 100% случаев (рис. 1, 2). Аналогичная картина наблюдалась и у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Изменения структуры кишечной стенки с нарушением слоистости не наблюдалось ни в одной из групп патологии.

Интересно, что у 4 пациентов с ФНК имелось изменение складчатости некоторых петель тонкой кишки относительно других, вероятно, за счет спазмирования данных участков.

Достоверных различий между группами с ФНК и СРК, а также между контрольной группой и объединенной группой патологии по признаку изменения просвета кишки, нарушения гаустрации, изменения размеров лимфатических узлов, асцита получено не было.

Таблица 2. Характеристика ультразвуковых критериев в контрольной группе ($n = 30$)

Критерии	Результаты
Толщина кишечной стенки, мм	2,0 1,0–2,5
Структура кишечной стенки с указанием выраженности слоев	Пятислойная структура (30–100%)
Изменение просвета кишки	Просвет не изменен (30–100%)
Степень выраженности кровотока в кишечной стенке	В режиме ЦДК кровотока не визуализировался (21–70%) либо визуализировался в виде 1–2 цветовых сигналов (9–30%)
Наличие и степень выраженности реакции внутрибрюшного жира (утолщение и инфильтрация брыжейки и сальника)	Не выявлено (30–100%)
Оценка терминального отдела подвздошной кишки	Без структурных изменений (30–100%)
Выраженность гаустрации	Прослеживается (30–100%)
Наличие внекишечных проявлений: асцит, реакция со стороны мезентериальных лимфатических узлов	Не выявлены (30–100%)
Длина наибольшего лимфатического узла, мм	7 5–9

Примечание. Количественные параметры представлены в виде медианы (первая строка ячейки), минимального – максимального значений (вторая строка ячейки).

Рисунок 1. Девочка 11 лет.
Синдром раздраженной кишки

Подвздошная кишка. Толщина кишечной стенки менее 2,5 мм



Рисунок 2. Мальчик 5 лет 11 мес.
Синдром раздраженной кишки

Поперечно-ободочная кишка. Толщина кишечной стенки менее 2,5 мм

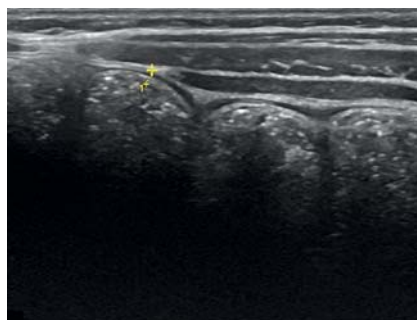


Рисунок 3. Мальчик 7 лет.
Функциональное нарушение кишечника неуточненное

Восходящая ободочная кишка. Нормальная васкуляризация кишечной стенки

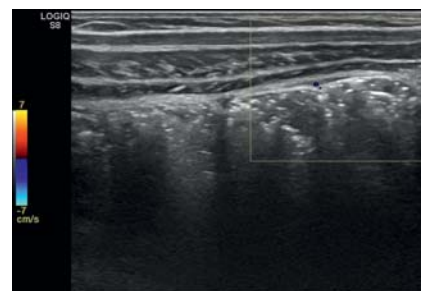


Таблица 3. Сравнительная характеристика ультразвуковых критериев в исследуемых группах

Критерии	Результаты		
	ФНК (n = 50)	СРК (n = 20)	Контрольная группа (n = 30)
Толщина кишечной стенки, мм	1,4 1,1–2,4	1,7 1,5–2,0	2,0 1,0–2,5
Нарушение слоистости стенки	-	-	-
Изменение просвета кишки	-	-	-
Патологическая васкуляризация (наличие более 2 цветовых сигналов)	-	-	-
Длина наибольшего лимфатического узла, мм	6 5–9	6 4–9	7 5–9
Изменение гаустрации	-	-	-
Изменение складчатости тонкой кишки	4 (8%)	-	-
Асцит	-	-	-

Примечание. Количественные параметры представлены в виде медианы (первая строка ячеек), минимального/максимального значений (вторая строка ячеек).

Важным критерием диагностики состояния кишечной стенки является оценка кровотока в ней. У пациентов контрольной группы кровотока в кишечной стенке определялся в виде 1–2 цветовых сигналов либо не регистрировался вовсе. У больных групп патологии кровотока в стенке кишки был аналогичен контрольной группе, что лишнее раз подтверждает функциональный характер заболеваний и отсутствие воспалительных изменений в стенке кишки (рис. 3).

В ходе исследований у 20 пациентов в возрасте от 4 мес. до 4 лет с диагнозом ФНК был отмечен выраженный метеоризм, препятствующий адекватной оценке кишечника, а в ряде случаев и паренхиматозных органов. Подготовка таких пациентов к повторному исследованию была минимальна и заключалась в приеме препарата Боботик (действующее вещество симетикон (эмульсия симетикона 30%),

производитель MEDANA PHARMA, S.A. (Польша), представительство в России компания «АКРИХИН» АО) за 1 день до эхографии. Препарат назначался в капельном виде 2 раза/сут, в возрастной дозировке: детям с 1 мес до 2 лет – 10 капель (25 мг), с 2 до 6 лет – 16 капель (40 мг), детям старше 6 лет и взрослым – 20 капель (50 мг). Данный препарат не вызывает нарушение перистальтической активности, что важно при оценке моторной функции кишечника, при этом снижает газообразование, что способствует лучшей визуализации органов брюшной полости (рис. 4, 5).

Таким образом, ультразвуковое исследование является информативным и безопасным способом визуализации, с помощью которого можно оценить толщину кишечной стенки, дифференцировку ее слоев, кровотока в стенке кишки. Метод цветового доплеровского картирования позволяет исключить или подтвердить наличие активного

Рисунок 4. Девочка 4 мес. Функциональное нарушение кишечника неуточненное

Тонкая кишка. Слева – повышенное газонаполнение, справа – после приема препарата симетикон

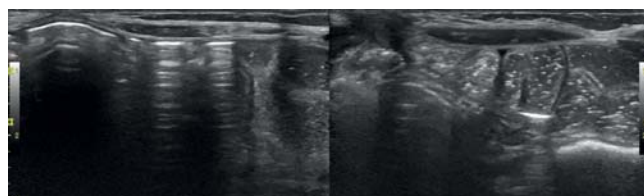
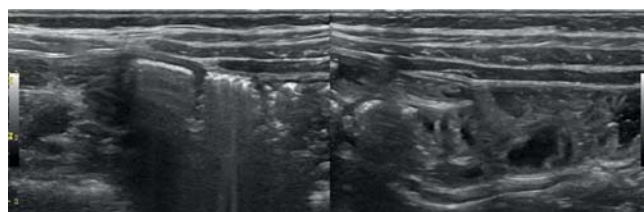


Рисунок 5. Мальчик 3 лет. Функциональное нарушение кишечника неуточненное

Тонкая кишка. Слева – повышенное газонаполнение, справа – после приема препарата симетикон



воспаления в стенке кишечника. Все вышеизложенное говорит о высокой диагностической значимости ультразвукового исследования в оценке кишечного тракта и позволяет помочь выстроить диагностический алгоритм клиницистам с обоснованием выполнения последующих инвазивных методов исследования, если таковые необходимы.

ВЫВОДЫ

1. При сравнении толщины кишечной стенки у пациентов контрольной группы (без признаков поражения ЖКТ) и групп патологии достоверные различия не получены.
2. При оценке кровотока в кишечной стенке в режиме ЦДК у пациентов контрольной группы (без признаков поражения ЖКТ) и групп патологии достоверные различия не получены.
3. Специфических внекишечных признаков, характерных для ФНК и СРК, таких как асцит, увеличение мезентериальных лимфатических узлов, не выявлено.
4. Для повышения эффективности ультразвуковой диагностики пациентам с повышенным газонаполнением кишечника целесообразно назначение препаратов, способствующих уменьшению газообразования в кишечнике.



ЛИТЕРАТУРА

1. Здравоохранение в России. 2015: Стат. сб. Росстат. М., 2015. 174 с.
2. Гребнев А.Л., Мягкова Л.П. Болезни кишечника. М.: Медицина, 1994. 400 с.
3. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика. Изд. 2-е. Под ред. В.В. Митькова. М.: Видар, 2011. 720 с.
4. Rubini B, Jaafar S, Gaucher H, Kissel A, Gobertier-Gasparini G, Fromaget JM, Tabary D, Muller M, Etzel JC. Value of sonography in the diagnosis and follow-up of patients with cryptogenic inflammatory bowel diseases in current practice: review of a 10-year experience in a community hospital. *J. Radiol.*, 2001, 82(11): 1601–1611.
5. Dietrich CF, Riemer-Hommel P. Challenges for the German Health Care System. *Z Gastroenterol.*, 2012, 50(6): 557–572.
6. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Т. 3. Под ред. В.В. Митькова, М.В. Медведева. М.: Видар, 1997. 320 с.
7. Naevda EF, Nylund K, Gilja OH. Transabdominalultrasonography inflammatory intestinal syndrome. *Tidsskr. NorLaegeforen.*, 2010, 130(22): 2230–2234.
8. Allgayer H, Braden B, Dietrich CF. Transabdominalultrasound in inflammatory bowel disease. Conventional and recently developed techniques – update. *Med. Ultrason.*, 2011, 13(4): 302–313.
9. Пыков М.И., Соколов Ю.Ю., Балашов В.В., Коровин С.А. Ультразвуковая оценка состояния лимфатических узлов брюшной полости у детей в норме и при остром абдоминальном синдроме. *Детская больница*, 2013, 1: 28–37.
10. Татьяна О.Ф. Неинвазивные критерии оценки активности воспаления у детей с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 150 с.
11. Темерова Н.В. Комплексная ультразвуковая диагностика опухолевых и воспалительных процессов ободочной кишки: Дис. ... канд. мед. наук. Красноярск, 2005. 132 с.
12. Calabrese E, Zorzi F, Zuzzi S, Ooka S, Onali S, Petruzzello C, Lasinio GJ, Biancone L, Rossi C, Pallone F. Development of a numerical index quantitating small bowel damage as detected by ultrasonography in Crohn's disease. *J. Crohns Colitis.*, 2012, 6(8): 852–860.
13. Dietrich CF, Jedrzejczyk M, Ignee A. Sonographic assessment of splanchnic arteries and bowel wall. *Eur. J. Radiol.*, 2007, 64(2): 202–212.
14. Ripolles Gonzalez T, Martinez Perez MJ. Ultrasound, CT, and MRI in Crohn's disease. *Radiologia*, 2007, 49(2): 97–108.



ВСЕГО
8
КАПЕЛЬ НА ПРИЕМ*

*Для детей до 2-х лет



НЕ СОДЕРЖИТ САХАРА И ЛАКТОЗЫ¹
ФОРМА ЭМУЛЬСИИ ФИЗИОЛОГИЧНА ДЛЯ МАЛЫША²
ДЕЙСТВУЕТ НЕПОСРЕДСТВЕННО В КИШЕЧНИКЕ¹



БОБОТИК® –
ПУСТЬ НЕ БОЛИТ ЖИВОТИК!

АО «АКРИХИН»: 142450, МОСКОВСКАЯ ОБЛАСТЬ, НОГИНСКИЙ Р-Н, Г. СТАРАЯ КУПАВНА, УЛ. КИРОВА, Д. 29. ТЕЛ./ФАКС: +7 495 702-95-03
1. Инструкция по применению. 2. Книга для родителей о естественном вскармливании и правилах ухода за новорожденными. Костенко А.Ю., Ильенко Л.И.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Рег. № ЛСР – 006455/09 от 13.08.2009
Реклама

Н.М. БОГДАНОВА¹, к.м.н., Т.М. ЧЕРНОВА², к.м.н.

¹ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России. Институт перинатологии и педиатрии, Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У МЛАДЕНЦЕВ:

ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ, КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ С ПОМОЩЬЮ ПРОБИОТИКОВ

В статье дано современное определение функциональных нарушений органов пищеварения, представлены критерии диагностики и возможный механизм их развития у новорожденных и младенцев в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра (2016). Большая часть информации посвящена положительным эффектам использования пробиотического штамма *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12).

Ключевые слова: функциональные нарушения органов пищеварения, младенец, кишечная микробиота, пробиотики, иммунитет, toll-like рецепторы (TLRs).

N.M. BOGDANOVA¹, PhD in medicine, T.M. CHERNOVA, PhD in medicine

¹ Almazov North-Western Federal Medical Research University of the Ministry of Health of Russia. Institute of Perinatology and Paediatrics, St. Petersburg

² St. Petersburg State Paediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia

FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS IN INFANTS: CAUSES OF OCCURRENCE, DIAGNOSTIC CRITERIA AND POSSIBILITIES OF CORRECTION WITH PROBIOTICS

The article gives a modern definition of functional disorders of the digestive organs, presents diagnostic criteria and a possible mechanism for their development in newborns and infants in accordance with the Roman criteria for revision IV (2016). Much of the information is devoted to the positive effects of probiotic strain *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12).

Keywords: functional disorders of the digestive system, infant, intestinal microbiota, probiotics, immunity, toll-like receptors (TLRs).

Функциональные нарушения органов пищеварения (ФНП) встречаются часто в любой возрастной популяции. По определению, ФНП представляют устойчивые комплексы гастроинтестинальных симптомов, развивающихся из-за комбинации нарушений моторики, висцеральной чувствительности и мукозального гомеостаза, в определенных социально-средовых условиях и(или) при наличии психологических личностных особенностей, семейной предрасположенности [1]. Понятие «мукозальный гомеостаз» включает эпителиоциты, в том числе секреторные и иммунокомпетентные клетки, миоциты, кровеносные и лимфатические сосуды, нервные окончания и сплетения энтеральной нервной системы, слизь, пристеночную микробиоту.

Важно отличать два созвучных и некоторым образом связанных между собой понятия – нарушение функции и функциональные нарушения. *Нарушение функции* того или иного органа может быть обусловлено любой причиной, в том числе и органическим его повреждением. *Функциональные нарушения* (ФН) следует рассматривать как частный случай нарушения функции органа, который в дебюте не связан с его органическим повреждением [2, 3]. Выраженные и длительно сохраняющиеся ФН, а именно изменения моторной функции ЖКТ, переваривания и всасывания пищевых веществ, а также модификация состава кишечной микробиоты и иммунной

системы часто способствуют эволюции ФН в органическую патологию [4–6].

Таким образом, функциональные нарушения органов пищеварения, манифестировав как «безобидное состояние» у младенца, к школьному и зрелому возрасту могут приобретать выраженные черты органической патологии. В настоящее время отмечена ассоциация младенческих упорных срыгиваний с *Helicobacter pylori*, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), пищеводом Barrett's и/или esophageal adenocarcinoma [7, 8], а младенческих колик – с мигренью и аллергией в старшем возрасте [9, 10].

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ. ОСЬ «МОЗГ – КИШКА – МИКРОБИОТА»

Высокая распространенность ФНП у младенцев преимущественно обусловлена анатомо-физиологическими и морфологическими особенностями детского организма (табл. 1).

С современных позиций ФНП характеризуются нарушением связи между центральной (головной мозг) и энтеральной нервной системой, обеспечивающей функционирование органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), так называемая ось «мозг – кишка» [11]. Отмечено, что данное взаимодействие находится под контролем

Таблица 1. Анатомо-физиологические и морфологические особенности детского организма

Отдел желудочно-кишечного тракта	Анатомо-физиологические и морфологические особенности детского организма
Ротовая полость (у детей первых 3–4 мес. жизни)	• недостаточная секреция слюны; • низкая активность лингвальной амилазы; • низкий уровень местных факторов защиты
Пищевод	• воронкообразная форма; • нижний отдел не имеет физиологических сужений в виду неполного охвата ножками диафрагмы; • преобладание симпатической иннервации над парасимпатической в нижнем отделе
Желудок	• мышечный слой развит слабо, что приводит к несостоятельности складки Губарева; • небольшой объем, шаровидная форма и минимальная степень растяжимости ввиду малого количества сократительных белков (миозина и актина) в мышечной ткани; • замедленное опорожнение, которое происходит преимущественно за счет гипохлоргидрии, а также относительной спастичности пилорического отдела (выражен тонус парасимпатического отдела)
<i>Совокупность всех вышеперечисленных признаков как со стороны пищевода, так и со стороны желудка способствует постоянному забросу содержимого желудка в ротовую полость</i>	
Печень	• снижена желчеобразующая функция
Желчный пузырь	• грушевидная, веретенообразная или S-образная форма
Поджелудочная железа	• экзокринная функция представлена низкой активностью протеаз (трипсин, химотрипсин, карбоксипептидаза, различные эластазы и нуклеазы), амилазы и липазы (липаза, фосфолипаза A1, A2, эстераза)
Кишечник	• большая длина и площадь поверхности (у грудного ребенка длина кишечника превышает длину тела в 6 раз, у взрослых – в 4 раза); • слизистая оболочка обладает большей проницаемостью, особенно у детей, рожденных раньше срока; • у детей первых месяцев жизни двигательная (моторная) функция осуществляется только за счет маятникообразных движений, перемешивающих пищу, и перистальтических, продвигающих пищу к выходу; отсутствуют антиперистальтические ритмические движения • хорошая выраженность ворсинок и обилие мелких лимфатических фолликулов; • слабость илеоцекального клапана; • дисахаридазы, протеазы имеют относительно низкую активность; • пристеночное пищеварение осуществляется эпителиоцитами слизистой оболочки кишки преимущественно методом пиноцитоза; • слабая миелинизация нервных волокон и сплетений; • нестабильность микробиоценоза
<i>Морфофункциональные особенности кишечника не обеспечивают надежную адаптацию к постоянным изменениям в питании и служат предпосылкой к развитию патологических состояний, в частности эндогенной интоксикации и пищевой аллергии</i>	
Слепая кишка	• абсолютно и относительно короче, расположена выше, более подвижна
Аппендикс	• часто располагается атипично, подвижен
Сигмовидная кишка	• более длинная, может образовывать петли
Ободочная кишка	• практически отсутствуют гаустрация (появляются после 6 месяца) и складчатость, ленты едва намечены (окончательно формируются к 6–7 годам)
Прямая кишка	<i>у новорожденного ребенка:</i> • имеет цилиндрическую форму, не имеет ампулы (ее формирование происходит в первом периоде детства) и изгибов (формируются одновременно с крестцовым и копчиковым изгибами позвоночника к 2–3 годам); • складки ее не выражены (складчатость слизистой появляется только после 6–12 месяцев); • мышечная оболочка развита слабо <i>Благодаря хорошо развитой подслизистой оболочке и слабой фиксации слизистой оболочки относительно подслизистой, а также недостаточному развитию сфинктера заднего прохода у детей раннего возраста нередко возникает ее выпадение</i> • относительно длинная и плохо фиксирована, поскольку жировая клетчатка не развита (окончательное положение прямая кишка занимает к 2 годам)

сложной системы двусторонней связи.

Исследования, проведенные с использованием молекулярно-генетических методов, демонстрируют, что кишечная микробиота через афферентные и эфферентные нервные волокна способна контактировать с этой осью. Полученные данные позволили расширить понятие «кишка – мозг» на более емкое: «мозг – кишечник – микробиота» и установить, насколько количественные и качественные сдвиги в микробиоценозе кишки способствуют формированию как нормальных, так и патологических состояний [12].

Энтеральная микробиота оказывает существенную роль в развитии и сохранении как сенсорных, так и моторных функций кишечника: опосредованно через влияние на рецепторы эпителиальных клеток и непосредственно за счет стимуляции нейрональных клеток в *lamina propria* (собственная пластинка слизистой оболочки кишечника), особенно при усилении проницаемости кишки [13].

Проникновение с *lamina propria* любых агентов в подслизистый слой кишечника ассоциируется с активацией тучных клеток и повышенным высвобождением провоспалительных цитокинов, оказывающих действие на чувствительность нервных окончаний слизистой оболочки, тем самым индуцируя возникновение феномена висцеральной гиперчувствительности [14, 15].

Хорошо известно, что массивная микробная контаминация в первые часы и дни жизни младенца обеспечивает становление и созревание его иммунной системы. В свою очередь, и иммунная система новорожденного влияет на нестабильный кишечный микромир. Отношения комменсальных микроорганизмов с иммунокомпетентными клетками кишечника способствуют укреплению защитного барьера, формированию пищевой и иммунологической толерантности. Данная взаимосвязь происходит путем активации или деактивации toll-like рецепторов (TLR) на тучных клетках и Т-лимфоцитах, с последующей дифференцировкой Т-лимфоцитов, индукцией секреции про- и противовоспалительных

тельных интерлейкинов и цитокинов, стимуляцией В-клеток в брыжеечных лимфатических узлах и выработкой секреторного IgA, а также снижения проницаемости эпителия кишки и ингибирования патогенов [16–18].

Аномальная гастроинтестинальная колонизация младенца (рождение путем операции кесарева сечения, оказание реанимационных пособий, позднее прикладывание к груди матери и т. д.) может стать причиной развития патологического воспалительного процесса и повышенной проницаемости слизистой оболочки кишки, нарушения моторной и секреторной функций кишки, а также повышенной болевой чувствительности. Показано, что в процессе воспаления иммунные клетки (лимфоциты) высвобождают активные молекулы и провоспалительные медиаторы (простагландины, цитокины). В это же время нейроны, расположенные в подслизистом и мышечном слоях кишки, а также задних рогах спинного мозга, для этих иммунных медиаторов (цитокинов, гистамина, PARS и др.) экспрессируют рецепторы – toll-like рецепторы (TLR). Эти рецепторы, как и TLR лимфоцитов, распознают липополисахаридный комплекс грамотрицательных бактерий и некоторых вирусов и реагируют развитием болевой реакции. Таким образом, TLR не только иммунокомпетентных клеток, но и чувствительных нейронов ЭНС (подслизистого и мышечного сплетения ЖКТ), и нейронов задних рогов спинного мозга способны отвечать как на воспалительные стимулы, так и непосредственно активированы бактериальными и быть вирусными агентами, участвуя в процессе коммуникации макроорганизма с микробиотой [19, 20]. Клинически данные иммуноморфологические изменения проявляются различными формами пищевой непереносимости и синдромами функциональных гастроинтестинальных нарушений [18].

КЛАССИФИКАЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВАРЕНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Римский консенсус IV пересмотра (2016) сохранил нозологические формы функциональных расстройств органов пищеварения, выделенные педиатрической рабочей группой по совершенствованию диагностических критериев функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (Римские критерии III, 2006 г.) в отдельную категорию (категория G) – «младенческие функциональные гастроинтестинальные нарушения», свойственные новорожденным и младенцам первых лет жизни (toddler – ребенок, начинающий ходить) [21].

- G1. Младенческая регургитация (срыгивания)
- G2. Синдром руминации
- G3. Синдром циклической рвоты
- G4. Младенческие колики
- G5. Функциональная диарея
- G6. Младенческая дисchezия
- G7. Функциональный запор

Диагностические критерии указанных нозологических форм в соответствии с Римским консенсусом IV (2016) представлены в таблице 2 [21, 22].

ПРОБИОТИКИ ПРИ КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У МЛАДЕНЦЕВ

Пробиотики – живые микроорганизмы, применение которых в адекватных количествах оказывает оздоровительный эффект на организм человека [23].

Для создания пробиотических препаратов используют преимущественно живые микробные культуры представителей кишечника человека, так называемые бактерии комменсалы: лактобациллы, бифидобактерии, непатогенные эшерихии, молочнокислые стрептококки, непатогенные энтерококки. Кроме того, пробиотической функцией обладают микробные антагонисты, не вегетирующие в организме человека в естественных условиях, но оказывающие благоприятные эффекты на микробиологический статус при оральном способе введения (непатогенные бациллы и дрожжевые грибки) [24].

Использование пробиотиков как в питании, так и в качестве препаратов возможно, если выбранные «микробные штаммы-кандидаты» соответствуют определенным требованиям, важнейшее из которых – безопасность [25].

Учитывая основной патогенетический механизм развития ФНП с целью коррекции возникших нарушений по оси «мозг – микробиота – кишка» рекомендовано использовать пробиотики. Согласно критериям доказательной медицины, уровень доказательности 1a – *L. reuteri* и 1b – *B. lactis* BB-12 [26]; 1b – *B. infantis* B5624, VSL#3 и 1c – *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12), *L. plantarum* 299V [27]. Отмечено, что эффект назначения пробиотика может сыграть решающую роль в модуляции моторной функции ЖКТ, нормализации кишечного микробиоценоза и иммунного ответа, а также в подавлении воспалительной реакции и купировании болевого синдрома [28–32].

B. lactis BB-12 – один из самых изученных штаммов среди бифидобактерий [33]. *B. lactis* – компонент естественной биопленки кишечника здоровых людей, содержится в грудном молоке и заселяет кишечник новорожденного с первых часов жизни.

В многочисленных исследованиях показано, что *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) соответствует всем общепринятым критериям, предъявляемым к пробиотикам, в том числе фенотипическим и генотипическим (имеет «паспорт штамма») [33].

Установлено, что данный пробиотический штамм:

- способен к высокоуровневой адгезии к поверхностям с муцином, без муцина и пленкам клеточных культур [34];
- устойчив к действию агрессивных сред организма человека – соляной кислоты и желчи, за счет синтеза pH-зависимой АТФ-азы, регулирующей кислотно-основной баланс внутри бактерии и наличия гидролазы солей желчных кислот, позволяющей бактерии сохранять активность в присутствии желчи [35];
- обладает антагонистической активностью к целому спектру патогенных возбудителей (*Bacillus cereus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* Type A, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica subsp. enterica* serovar Typhimurium, *Salmonella enterica subsp. enteri-*

Таблица 2. Критерии диагностики функциональных гастроинтестинальных расстройств: новорожденные/младенцы первых лет жизни

	Нозологическая форма	Критерии
GI.	Младенческая регургитация (срыгивания)	У здоровых детей в возрасте от 3 недель до 12 месяцев: 1. Срыгивания два или более раз в день в течение 3 и более недель 2. Отсутствуют затруднения при кормлении или проглатывании жидкости 3. Отсутствует тошнота 4. Отсутствует кровь в рвотных массах 5. Отсутствует аспирация, апноэ 6. Физическое и психомоторное развитие не нарушены 7. Нет вынужденного положения тела 8. Отсутствуют признаки метаболических нарушений, заболеваний ЖКТ или ЦНС, которые могли бы содействовать возникновению данного симптома
G2.	Синдром руминации	Наличие всех перечисленных ниже симптомов не менее чем в течение 3 месяцев: 1. Начало между третьим и восьмым месяцами 2. Стереотипное поведение 3. Отсутствие положительной реакции на обычную для ГЭР терапию, антихолинергические средства, смену формул и кормления через зонд 4. Не сопровождается признаками тошноты или дискомфорта 5. Не происходит во время сна и во время общения 6. Повторяющиеся сокращения мышц брюшного пресса, диафрагмы и языка, приводящие к забросу содержимого желудка в ротовую полость. Содержимое выливается или пережевывается и проглатывается
G3.	Синдром циклической рвоты	1. Два или более эпизодов остро возникающей тошноты, чередующейся со рвотой в анамнезе; продолжительностью от нескольких часов до дней; перемежающихся бессимптомными интервалами, длящимися в течение недель – месяцев 2. Отсутствие метаболических нарушений, биохимических или структурных изменений ЖКТ или ЦНС
G4.	Младенческие колики	У здоровых детей младше 5 месяцев жизни: 1. Пароксизмы раздражения, беспокойства или плача, которые начинаются и прекращаются без очевидной причины и не могут быть предупреждены 2. Эпизоды продолжаются не более 3 ч в день; имеют место, по крайней мере, 3 дня в неделю, не менее 1 недели 3. Нормальное самочувствие между эпизодами болей
G5.	Функциональная диарея	Симптомы обычно манифестируют в возрасте от 6 до 36 месяцев: 1. Ежедневные безболезненные повторные дефекации более трех раз в сутки неоформленными массами значительного объема 2. Симптомы продолжаются более 4 недель 3. Пассаж стула обычно происходит в утренние часы (при пробуждении) 4. Развитие ребенка не страдает, если энергетическая плотность рациона является достаточной
G6.	Младенческая дисchezия	Возраст младенца менее 9 месяцев 1. Более 10 мин напряжения и беспокойства перед дефекацией мягким стулом (затруднение или болезненность дефекации, вызывающее задержку каловых масс в прямой кишке) 2. Отсутствие каких-либо других проблем
G7.	Функциональный запор	У детей с рождения до 4-летнего возраста в течение, по крайней мере, одного месяца, не менее двух приведенных ниже симптомов: 1. Менее двух испражнений за неделю 2. Эпизоды избыточного накопления кала в кишечнике 3. Эпизоды болезненных и затрудненных дефекаций 4. Эпизоды стула большого диаметра 5. Наличие больших по диаметру фекальных масс в прямой кишке у ребенка, обученного туалетным навыкам Дополнительные критерии: 1. Хотя бы один эпизод в неделю недержания стула после приобретения туалетных навыков 2. Эпизоды стула большого диаметра, которые могут вызвать закупорку туалетного стока

ca serovar Typhi, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Campylobacter jejuni u Candida albicans) [36]; и резистентностью к таким антибиотикам, как *гентамицин, стрептомицин, полимиксин В, канамицин, неомицин, циклосерин, тетрациклин и налидиксовая кислота* [37] – способствует улучшению барьерной функции кишечного эпителия (повышение концентрации секреторного IgA) [38, 39] и положительно влияет на работу иммунной системы [40].

В 2008 г. в Европе штамму *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) присвоен статус QPS (Qualified Presumption of Safety – статус квалифицированной презумпции безопасности), а в США – статус GRAS (Generally Regarded As Safe – общепризнан как безопасный). Благодаря клинической эффективности и безопасности штамм *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) активно используют не только при производстве лекарственных препаратов, биологически активных добавок к пище (БАД), но и в качестве ингредиента детских молочных смесей [33].

Результаты многочисленных исследований, проведенных с использованием штамма *B. lactis* (BB-12), доказали его высокую безопасность, хорошую переносимость и клиническую эффективность у детей с периодом новорожденности.

Наиболее известным в России препаратом, содержащим лиофилизированные *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) (штамм DSM15954), являются биологически активные добавки к пище *Линекс для детей®* (порошок в пакетиках-саше, содержащих $1,5 \times 10^9$ КОЕ) и *Линекс для детей®* капли (в удобном флаконе, оснащенном дозатором, содержание бактерий – 1×10^9 КОЕ/в суточной дозе). К несомненным достоинствам данных пробиотиков относятся: возможность применения с рождения; гарантия жизнеспособности и заявленного количества бактерий в течение всего срока годности; возможность хранения вне холодильника; отсутствие в составе лактозы (может применяться у детей с лактазной недостаточностью), ароматизаторов и ГМО. Наличие в составе только одного пробиотического штамма и мини-

мального числа вспомогательных элементов обеспечивает высокую степень безопасности биодобавок для ребенка.

Линекс для детей® предназначен для снижения риска возникновения вирусной или бактериальной диареи, поддержания нормальной функции иммунной системы, профилактики atopического дерматита у детей, а также для профилактики и коррекции нарушений микробиоценоза кишечника гастроэнтерологических заболеваний, в том числе и при функциональных расстройствах органов пищеварения.

Пробиотик Линекс для детей® рекомендован к использованию у детей с рождения, курсом 30 дней. Принимают внутрь, один раз в день во время еды: форма порошка – по 1 саше (детям с рождения до 7 лет); форма капель – по 6

капель в сутки. Содержимое пакетика или капли можно смешать с молоком, соком, негорячими напитками или другим видом детского питания. При одновременном назначении с антибиотиками Линекс для детей® следует принимать не ранее чем через 3 ч после их приема. Возможен повторный прием в течение года, но не ранее чем через 1 месяц.

Таким образом, включение в состав биологически активной добавки к пище Линекс для детей®, содержащей *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12®), которая является одним из младенческих штаммов бифидобактерий, с доказанными механизмами защитного действия, позволяет активно использовать данный пробиотик для профилактики и коррекции ФНП у младенцев с первых дней жизни и получать позитивный эффект.



ЛИТЕРАТУРА

1. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печуров Д.В. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей (в свете Римских критериев IV). Методическое пособие для врачей. Москва. 2016, с. 137.
2. Douglas A, Drossman DA (Editor). Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. Degnon Associates, Inc., 3 edition. 2006, P. 1048.
3. Fagerberg UL, Löffel M, Merzoug RD, Hansson LO, Finkel Y.J. Fecal calprotectin levels in healthy children studied with an improved assay. *Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003 Oct, 37(4): 468-72.
4. Фролькис А.В. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта. Л.: Медицина, 1991, 224 с.
5. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Союз педиатров России. М., 2010: 39-42.
6. Захарова И.Н. Срыгивание и рвота у детей: что делать? *Consilium Medicum. Педиатрия*, 2009, 3: 16-20.
7. Gold BD. Is gastroesophageal reflux disease really a life-long disease: do babies who regurgitate grow up to be adults with GERD complications? *Am J Gastroenterol*, 2006 Mar, 101(3): 641-4.
8. Orenstein SR, Shalaby TM, Kelsey SF, Frankel E. Natural history of infant reflux esophagitis: symptoms and morphometric histology during one year without pharmacotherapy. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(3): 628-40.
9. Romanello S, Spiri D, Marcuzzi E, Zanin A, Boizeau P, et al Association between childhood migraine and history of infantile colic. *JAMA*, 2013 Apr 17, 309(15): 1607-12.
10. Gelfand AA, Goadsby PJ, Allen IE. The relationship between migraine and infant colic: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*, 2015 Jan, 35(1): 63-72.
11. Drossman ro A, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1257-61.
12. Collins SM, Bercik P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. *Gastroenterology*, 2009, 136: 2003-2014.
13. Rhee SH, Potoulakis C, Maye EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009, 6: 309-314.
14. Ohman L, Simren M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 7: 163-73.
15. Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Синдром раздраженного кишечника с позиции современной гастроэнтерологии. *Фарматека*, 2014, 18: 7-13.
16. Berrington JE, Stewart CJ, Cummings SP, Embleton ND. The neonatal bowel microbiome in health and infection. *Curr Opin Infect Dis*, 2014, 27: 236-43.
17. Groer MW, Luciano AA, Dishaw LJ, Ashmeade TL, Miller E, Gilbert JA. Development of the pre-term infant gut microbiome: a research priority. *Microbiome*, 2014, 2: 38.
18. Ohman L, Simren M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 7: 163-173.
19. Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*, 2009, 41(1): 56-66.
20. Корниенко Е.А., Варемянс Н.В., Нетребенко О.К. Младенческие кишечные колики: современные представления о механизмах развития и новые возможности терапии. *Вопросы современной педиатрии*, 2010, 5(33): 176-183.
21. Benninga S, Nurko MA, Faure C, Hyman PE, Roberts I, Schechter NL. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1443-1455.
22. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печуров Д.В. Запоры функционального происхождения у детей (взгляд через призму Римского консенсуса IV). *Лечащий врач*, 2017, 2.
23. FAO/WHO. Working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. 2002.
24. Reid G. Regulatory and clinical aspects of dairy probiotics. FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina, 2001, 1-34. Available from: http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf.
25. Agostoni C, Axelsson I, Braegger C, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turk D, Weaver LT. ESPGHAN Committee on Nutrition Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004 Apr, 38(4): 365-74.
26. Cruchet S, Furnes R, Maruy A, Hebel E, Palacios J, Medina F, Ramirez N, Orsi M, Rondon L, Sdepanian V, Xóchihua L, Ybarra M, Zablah RA. The Use of Probiotics in Pediatric Gastroenterology: A Review of the Literature and Recommendations by Latin-American Experts. *Pediatric Drugs*, 2015 June, 17(Issue 3): 199-216.
27. Floch MH. Recommendations for probiotic use in humans - a 2014 update. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2014 Oct 10, 7(10): 999-1007.
28. Indrio F. Study concludes L. reuteri not effective for infant colic, but findings may be limited by participants' heterogeneity. *Evid Based Med*, 2014 Dec, 19(6): 215.
29. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, Civardi E, Intini C, Corvaglia L, Ballardini E, Bisceglia M, Cinquetti M8, Brazzoduro E, Del Vecchio A, Tafuri S, Francavilla R. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*, 2014 Mar, 168(3): 228-33.
30. Penna FJ, Péret LA, Vieira LQ, Nicoli JR. Probiotics and mucosal barrier in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2008 Sep, 11(5): 640-4.
31. Grześkowiak Ł, Grönlund MM, Beckmann C, Salminen S, von Berg A, Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on gut microbiota: double-blind placebo-controlled trials in Finland and Germany. *Anaerobe*, 2012 Feb, 18(1): 7-13.
32. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Locatelli E, Di Gioia D, Oggero R, Matteuzzi D. Antagonistic effect of Lactobacillus strains against gas-producing coliforms isolated from colicky infants. *BMC Microbiol*, 2011 Jun 30, 11: 157.
33. Jungersen M, Wind A. et al. The Science behind the Probiotic Strain Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12®. *Microorg*, 2014, 2: 92-110.
34. Laparra JM, Sanz Y. Comparison of in vitro models to study bacterial adhesion to the intestinal epithelium. *Lett Appl Microbiol*, 2009 Dec, 49(6): 695-701.
35. Matsumoto M, Ohishi H, Benno Y. H⁺-ATPase activity in Bifidobacterium with special reference to acid tolerance. *Int J Food Microbiol*, 2004 May 15, 93(1): 109-13.
36. Martins FS, Silva AA, Vieira AT, Barbosa FH, Arantes RM, Teixeira MM, Nicoli JR. Comparative study of Bifidobacterium animalis, Escherichia coli, Lactobacillus casei and Saccharomyces boulardii probiotic properties. *Arch Microbiol*, 2009 Aug, 191(8): 623-30.
37. Amund OD, Ouoba LI, Sutherland JP, Ghodousi HB. Assessing the effects of exposure to environmental stress on some functional properties of Bifidobacterium animalis ssp. lactis. *Benef Microbes*, 2014 Dec, 5(4): 461-9.
38. Хавкин А.И., Комарова О.Н. Нарушение микробиоценоза кишечника у детей (пособие для врачей). Москва, 2016, 48 с.
39. Szajewska H, Guandalini S, Morelli L, Van Goudoever JB, Walker A. Effect of Bifidobacterium animalis subsp lactis supplementation in preterm infants: a systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010, 51(2): 203-9. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181dc0d93.
40. Taipale T, Pienihäkkinen K, Isolauri E, Larsen C, Brockmann E, Alanen P, Jokela J, Söderling E. Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 in reducing the risk of infections in infancy. *Br J Nutr*, 2011, 105(3): 409-16.

**ВСЕГО
1 РАЗ В ДЕНЬ**

1 РАЗ В ДЕНЬ 6 КАПЕЛЬ

**УДОБСТВО
ХРАНЕНИЯ**

НЕ ТРЕБУЕТ ХРАНЕНИЯ
В ХОЛОДИЛЬНИКЕ

BB-12*

ХОРОШО ИЗУЧЕННЫЕ
БИФИДОБАКТЕРИИ*,
КОТОРЫЕ ХАРАКТЕРИЗУЮТСЯ
ВЫСОКОЙ СТЕПЕНЬЮ БЕЗОПАСНОСТИ*

НЕ СОДЕРЖИТ

ПАЛЬМОВОГО МАСЛА, ЛАКТОЗЫ

0+



SANDOZ A Novartis
Division



ЗАО «Сандоз», 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3
Тел.: +7 (495) 660-75-09, www.sandoz.ru
RU. 77.99.11.003.E.000701.02.16

1. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Микробиоценоз кишечника у детей: современные представления. Consilium medicum Педиатрия 2013, №2, с.74-79.

2. Имеет статус GRAS (Generally Regarded As Safe – общепризнан как безопасный) в Управлении по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов – FDA (GRAS Notice No. GRN 000049, 2002).

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Линекс для детей® капли. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Индивидуальная непереносимость компонентов БАД.

* Товарный знак CHR. HANSEN BB-12® принадлежит Chr. Hansen A/S

Реклама

RU1712755748

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЕЗГЛЮТЕНОВОЙ ДИЕТЫ ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ПСИХИАТРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ:

МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

Вопрос о том, каким образом употребление глютена может быть связано с различными нарушениями здоровья человека, включая неврологические заболевания, продолжает активно обсуждаться в научных и общественных кругах. Особый интерес представляет перспектива использования безглютеновой диеты в комплексной терапии таких заболеваний, как аутизм, шизофрения, а также пограничных неврологических расстройств, включая синдром хронической усталости, различные когнитивные нарушения, депрессию и т.д. В статье представлен обзор результатов исследований в отношении эффективности безглютеновой диеты при различных неврологических заболеваниях и психиатрических расстройствах, а также рассмотрены потенциальные механизмы нейротропного действия глютена.

Ключевые слова: глютен, целиакия, неврологические заболевания, аутизм, шизофрения, безглютеновая диета.

Yu.A. DMITRIEVA, PhD in medicine, I.N. ZAKHAROVA, MD, Prof.

Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

EFFICACY OF GLUTEN-FREE DIET IN PATIENTS WITH NEUROLOGICAL DISEASES AND PSYCHIATRIC DISORDERS: MYTH OR REALITY?

How eating gluten may be associated with various disorders of human health including neurological diseases remains a topic of discussion in the academic and civil circles. Application of gluten-free diet is of particular interest for the complex management of diseases such as autism, schizophrenia, and borderline neurological disorders including chronic fatigue syndrome, various cognitive impairments, depression, etc. The article presents a review of the studies of efficacy of gluten-free diet in patients with various neurological diseases and psychiatric disorders; the potential mechanisms of the neurotropic action of gluten are also examined.

Keywords: gluten, celiac disease, neurological diseases, autism, schizophrenia, gluten-free diet.

Безглютеновая диета набирает популярность во всем мире. Наряду с больными, страдающими целиакией или другими документированными формами непереносимости глютена, в настоящее время диеты придерживаются люди, не имеющие заболеваний, в отношении которых ее терапевтический эффект четко доказан. Некоторые потребители убеждены, что безглютеновая диета является составной частью здорового питания, остальные исключают глютен из рациона в связи с тем, что это действительно улучшает самочувствие и качество жизни, устраняя различные симптомы, которые не могут найти объяснения при рутинном обследовании. Вопрос о том, каким образом употребление глютена может быть связано с различными нарушениями здоровья человека, в частности с неврологическими расстройствами, продолжает активно обсуждаться в научных и общественных кругах. Особый интерес представляет перспектива ее использования в комплексной терапии таких заболеваний, как аутизм, шизофрения, а также пограничных неврологических расстройств, включая синдром хронической усталости, различные когнитивные нарушения, депрессию и т.д.

Внимание исследователей к потенциальным механизмам развития неврологических расстройств на фоне употребления глютена и терапевтическим возможностям безглютеновой диеты определили работы начала XX в., в которых впервые были описаны неврологические проявления у больных целиакией. Так, в публикации 1908 г. были представлены случаи «периферического неврита» у 2 пациентов, страдающих «спру» [1]. Elders С. в 1925 г. описал клинический случай сочетания синдрома мальабсорбции с атаксией и парестезией в конечностях [2]. Безусловно, представленные данные нельзя воспринимать однозначно ввиду того, что целиакия у больных не была подтверждена морфологически. Первая публикация, в которой охарактеризован спектр неврологических проявлений у взрослых пациентов с целиакией, подтвержденной гистологически, относится к 1966 г. [3]. При обследовании 30 больных авторами было установлено, что преобладающим неврологическим расстройством при целиакии является прогрессирующая нейропатия, сопровождающаяся парестезией, выявленная у 30% пациентов. Спустя 30 лет английские авторы провели эпидемиологическое исследование, целью которого явилось уточнение частоты целиакии среди паци-

ентов с неврологическими нарушениями неуточненного генеза [4]. Результаты работы впервые продемонстрировали, что частота заболевания в группе неврологических пациентов превышает общепопуляционную практически в 16 раз. Эти данные стали веским основанием для дальнейших исследований, направленных как на сбор эпидемиологических данных, так и на глубокое изучение сложных патогенетических механизмов ассоциации.

В соответствии с результатами клинических исследований установлено, что частота неврологических нарушений у пациентов с целиакией варьируется в пределах от 6–10 до 22% [5–7] [7]. К документированным неврологическим проявлениям целиакии можно отнести состояния, представленные в *таблице* [8–12].

Таблица. Документированные неврологические проявления целиакии

• Атаксия • Периферическая нейропатия • Эпилепсия	• Депрессия • Головные боли/мигрень • Деменция	• Церебральный васкулит • Энцефалит • Полимиозит
---	--	--

Мозжечковая атаксия и периферическая нейропатия являются доминирующими неврологическими нарушениями у взрослых пациентов [13–15], в то время как эпилепсия является наиболее частым неврологическим расстройством, описываемым у больных целиакией детей [16].

Безглютеновая диета является единственным эффективным способом лечения целиакии, однако ее эффективность в отношении уже сформировавшихся ассоциированных с целиакией неврологических расстройств остается предметом дискуссии с учетом имеющихся в литературе данных о возможности прогрессирования неврологической симптоматики, несмотря на строгое исключение глютена из рациона [17, 18]. Однако даже среди таких пациентов авторы указывают на случаи ухудшения состояния на фоне нарушения диеты и уменьшения степени выраженности неврологических проявлений при повторном исключении глютена из рациона [14, 15]. Дискуссия в отношении возможности полного исчезновения ассоциированных с целиакией неврологических расстройств на фоне безглютеновой диеты, безусловно, не ставит под сомнение ее терапевтическое значение при целиакии, но определяют необходимость ранней диагностики заболевания до формирования структурных изменений в центральной и периферической нервной системе.

О роли безглютеновой диеты в предотвращении прогрессирования неврологических расстройств при своевременной диагностике целиакии убедительно свидетельствуют результаты исследований, целью которых явилось выявление различных субклинических неврологических нарушений. Так, в исследование Parisi P. et al. были включены 19 детей, которым на момент постановки диагноза целиакии было проведено стандартное неврологическое обследование с выполнением ЭЭГ. Анализ результатов электроэнцефалограмм в 47,4% случаев продемонстрировал наличие изменений в виде фокальных или генерализованных острых волн и спаяк с преимущественной локализацией в затылочной доле. При повторном обследовании через 6 мес. соблюдения строгой безглютеновой диеты изменения на ЭЭГ исчезли у 77,1% пациентов [19]. Аналогичная работа была проведена турецкими авторами. В исследование Isikay S. et al. было включено 274 ребенка (175 пациентов с целиакией и 99 детей соответствующего возраста в группе контроля). В группу больных целиакией 43 ребенка были включены на этапе первичной диагностики заболевания. При анализе результатов ЭЭГ эпилептиформная активность была выявлена у 4 вновь диагностированных пациентов (9,3%), при этом она достоверно коррелировала с исходным уровнем антител к тканевой трансглутаминазе. На фоне соблюдения безглютеновой диеты изменения на ЭЭГ исчезли у всех 4 детей с первично установленным диагнозом целиакии [20].

Одной из форм неврологических расстройств, часто описываемых больными целиакией, являются различные когнитивные нарушения, которые сами пациенты часто характеризуют как «туман в голове», жалуясь при этом на отсутствие внимательности, невозможность подобрать нужное слово в разговоре, провалы в памяти и трудности при ориентировании в пространстве [21]. Пациенты часто описывают подобные нарушения как на этапе диагностики заболевания, так и как вновь возникшую жалобу, сопровождающую эпизоды непреднамеренного нарушения диеты. В 2014 г. были опубликованы результаты небольшого клинического исследования, включившего 11 пациентов с недавно диагностированной целиакией, которым было предложено пройти 8 различных тестов для оценки степени восприятия информации, зрительно-пространственной ориентации, памяти, внимания и моторных навыков. В ходе динамического наблюдения за пациентами тесты были проведены трижды – на этапе диагностики целиакии, через 12 и 52 недели. Все больные, включенные в исследование, находились на строгой безглютеновой диете с момента установления диагноза. При оценке динамики когнитивных функций пациентов на фоне соблюдения диеты авторами было установлено улучшение показателей по 4 из 8 тестов (касающихся преимущественно внимания, вербальной функции и моторных навыков). При этом параметры тестирования четко коррелировали с результатами гистологического и серологического исследований [21].

Относительно новой нозологической единицей в спектре глютензависимых состояний является непереносимость глютена (не ассоциированная с целиакией чувствительность к глютену, non-celiac gluten sensitivity). Появление данной нозологии было обусловлено растущим количеством пациентов, у которых присутствуют разнообразные клинические симптомы, исчезающие на фоне исключения глютена из рациона. При этом стандартное диагностическое обследование, проводимое данным пациентам, позволяет исключить целиакию и аллергию к пшенице в качестве возможных причин предъявляемых жалоб [22]. Результаты крупных эпидемиологических исследований позволили продемонстрировать разнообразный спектр глютензависимых симптомов, выявляемых у пациентов с не ассоциированной с целиакией чувствительностью к

глютену, при этом существенный удельный вес в клинической симптоматике занимают внекишечные проявления, которые включают в себя в том числе повышенную утомляемость, ощущение «тумана в голове», головные боли, тревожные настроения, депрессию и др. [23, 24]. Учитывая, что при отсутствии однозначных лабораторных критериев диагностики ответ на безглютеновую диету и результаты провокационных тестов составляют основу диагностики не ассоциированной с целиакией чувствительности к глютену, все неврологические нарушения, описываемые в рамках данного состояния, демонстрируют четкую регрессию на фоне исключения глютена из рациона.

Безглютеновая диета часто обсуждается в настоящее время в качестве перспективного дополнения к стандартной терапии при аутизме. Интересно, что первые попытки назначения диеты больным аутизмом были обусловлены высокой частотой выявления у них различных расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта [25]. Сопутствующие положительные изменения в поведении больных и улучшение коммуникативных способностей по субъективной оценке родителей определили дальнейший интерес к использованию диеты в качестве терапевтического мероприятия, в том числе у пациентов без сопутствующего поражения ЖКТ. К сожалению, результаты современных клинических исследований в отношении безглютеновой диеты при аутизме довольно противоречивые. В систематический обзор, опубликованный в 2017 г. группой польских исследователей, были включены 6 рандомизированных контролируемых исследований (214 участников), в рамках которых проводилась оценка безглютеновой безказеиновой диеты при аутизме у детей [26]. Результаты проведенного анализа продемонстрировали, что в целом диета с исключением глютена и казеина не оказывала достоверного влияния на характер симптомов при аутизме, оцениваемых по стандартным шкалам. Однако в одном исследовании диетотерапия продемонстрировала достоверную эффективность в отношении коммуникативных способностей детей в соответствии со Шкалой наблюдения и диагностики аутизма (Autism Diagnostic Observation Scale), а также в отношении социального взаимодействия в соответствии со шкалой Гиллиам (Gilliam Autism Rating Scale). Достоверные различия по аналогичным параметрам были отмечены еще в одном исследовании, использовавшем Датскую оценочную шкалу. Аналогичные работы последних лет, целью которых явилась попытка систематизировать данные в отношении эффективности диетотерапии при расстройствах аутистического спектра, также указывают на недостаточную доказательную базу и необходимость проведения дополнительных, хорошо организованных клинических исследований. При этом авторы вовсе не отрицают возможную эффективность безглютеновой диеты, принимая во внимание субъективное мнение родителей пациентов и положительные результаты отдельных работ [27, 28].

Еще одним заболеванием, в терапии которого обсуждается потенциальная эффективность безглютеновой диеты, является шизофрения. Интерес к роли глютена в патогенезе психиатрических расстройств возник в середине XX в., когда Bender L. впервые указал на ассоциацию целиакии и

ювенильной шизофрении [29]. Несколькими годами позже Dohan F. представил собственную «злаковую» теорию шизофрении, основываясь на результатах эпидемиологического исследования, касающегося оценки риска заболеваемости в зависимости от характера питания. Автором было отмечено, что во время Второй мировой войны в странах, испытывавших нехватку зерновых продуктов, частота госпитализации по поводу шизофрении существенно снижалась [30]. Этим же исследователем была впервые продемонстрирована эффективность безглютеновой безказеиновой диеты в лечении пациентов [31]. Аналогичные данные были получены в работах Singh M.M. и Kay S.R., которые показали, что нарушение безглютеновой безказеиновой диеты больными шизофренией негативно влияло на эффективность медикаментозной терапии, в то время как возвращение к строгому соблюдению диеты вновь приводило к улучшению состояния пациентов [32]. В 1984 г. в рамках крупного эпидемиологического исследования была проанализирована заболеваемость шизофренией среди взрослых жителей тихоокеанских островов. Авторы показали, что на фоне традиционного для региона питания с низким содержанием злаковых продуктов в рационе хроническая форма шизофрении была выявлена лишь у 2 из 65 000 обследованных. Последующее приобщение к западной диете, включающей пшеничные продукты и пиво, способствовало росту заболеваемости шизофренией до уровня, соответствующего европейским показателям [33]. Несмотря на первичные обнадеживающие результаты, дальнейшие клинические исследования, аналогично таковым при аутизме, продемонстрировали довольно противоречивые результаты в отношении эффективности безглютеновой диеты при шизофрении, указывая в том числе на то, что, вероятно, существует отдельная группа больных, для которых диетотерапия является эффективной [34–36]. Несмотря на существующую необходимость дополнительных исследований в отношении диетотерапии, безглютеновая диета в настоящее время все же рассматривается как возможное эффективное дополнение к стандартной терапии при шизофрении согласно современным рекомендациям [37].

При анализе структуры заболеваний, в отношении которых в настоящее время обсуждается потенциальная эффективность безглютеновой диеты, особый интерес вызывают возможные механизмы ассоциации употребления глютена с поражением центральной и периферической нервной системы. Первые исследования в этом направлении были проведены преимущественно среди больных целиакией. В середине XX в. ученые предполагали возможную роль дефицита витаминов и микроэлементов, возникающего на фоне синдрома мальабсорбции, в формировании неврологических нарушений [3]. Хорошо известно, что витамины D, E, B12, а также фолиевая кислота, железо обладают нейропротекторным свойством, при этом в литературе имеются данные, свидетельствующие о четкой ассоциации дефицита данных нутриентов с различными неврологическими заболеваниями [38–40]. Сомнения в отношении исключительной значимости микроэлементов в патогенезе неврологических нарушений при целиакии внесли результаты последующих исследований, про-

демонстрировавших возможность развития неврологической симптоматики еще до формирования атрофической энтеропатии или при отсутствии дефицита определенных микроэлементов в сыворотке крови [21, 41]. Кроме того, уже в публикациях Cooke W. et al. (1966) [3] при анализе гистологического материала, взятого посмертно у пациентов, были отмечены специфические изменения, соответствующие иммунному воспалительному процессу, в тканях центральной (преимущественно в мозжечке) и периферической нервной системы, что определяло необходимость рассматривать возможные иммунные механизмы нейротропного воздействия при целиакии. Ряд исследователей указывают на частое выявление лимфоцитарной инфильтрации тканей центральной и периферической нервной систем, а также на появление в сыворотке антинейрональных антител и антител к ганглиозидам у пациентов с целиакией и сопутствующими неврологическими проявлениями. Эти данные, наряду с указаниями на улучшение состояния пациентов по мере исчезновения специфических антител из сыворотки, подтверждают возможность аутоиммунного характера поражения нервной системы и соответствуют современному пониманию целиакии как системного иммуно-опосредованного заболевания [21, 42].

Однако объяснить аналогичным образом нейротропное воздействие глютена при не ассоциированной с целиакией чувствительности к глютену или таких заболеваниях, как аутизм и шизофрения, довольно затруднительно, поскольку в их патогенезе отсутствует патологическая иммунная реакция в слизистой кишечника, приводящая к выработке аутоантител, попадающих в системную циркуляцию. Современные представления о потенциальных механизмах поражения центральной нервной системы на фоне употребления глютена основаны на понимании функционирования структуры, которая в научной литературе обозначена как «Gut-Brain Axis» – ось взаимодействия кишечника и ЦНС.

Первые предположения о существовании данной системы можно найти еще в трудах античных ученых, однако ее четкое анатомическое описание впервые представили Auerbach и Meissner, определившие наличие энтеральной нервной системы в структуре кишечной стенки [43]. Взаимодействие между структурами ЖКТ и ЦНС осуществляется в обоих направлениях и опосредуется комплексом нейрональных, эндокринных, метаболических и иммунологических механизмов [44]. Имеющиеся результаты клинических и лабораторных исследований позволяют предполагать возможные нарушения оси взаимодействия между ЖКТ и ЦНС у пациентов, страдающих не ассоциированной с целиакией непереносимостью глютена, аутизмом и шизофренией, при этом роль глютена в формировании подобных нарушений высоко вероятна.

Определенную роль в патогенезе обсуждаемых заболеваний отводят повышенной проницаемости слизистой кишечника для различных антигенов [45, 46]. В регуляции проницаемости кишечника важную роль играет зонулин – белок группы гаптоглобинов, вырабатываемый в печени и тканях внутреннего эпителия, являющийся главным модулятором тесных белковых соединений в межклеточном пространстве. Активатором экспрессии зонулина в том

числе является глютен. Нарушение тесных связей между энтероцитами на фоне активации продукции зонулина приводит к избыточному проникновению различных антигенов во внутреннюю среду организма и, как следствие, к активации иммунной системы и продукции комплекса провоспалительных цитокинов, способных в том числе оказывать нейротропное действие [47]. Существует предположение, что зонулин может способствовать повышению проницаемости и гематоэнцефалического барьера, что облегчает проникновение антигенов и продуктов иммунного ответа в центральную нервную систему [47].

Интересно, что глютен путем активации экспрессии зонулина облегчает проникновение во внутреннюю среду организма и для самого себя. При этом одним из продуктов частичного расщепления глютена в желудочно-кишечном тракте является глиадорфин (глютеморфин) – пептид, обладающий опиоидной активностью, который способен проникать через гематоэнцефалический барьер и связываться со специфичными рецепторами [48]. В норме данные пептиды подвержены дальнейшему расщеплению до аминокислот и не оказывают нейротропного действия, однако в условиях повышенной проницаемости кишечника и активном употреблении глютеносодержащих продуктов опиоидное действие может активно реализоваться. Аналогичной опиоидной активностью обладают продукты метаболизма казеина коровьего молока – казоморфины, что лежит в основе частых рекомендаций соблюдения безглютеновой безказеиновой диеты при аутизме [49]. Кроме того, имеются данные, что употребление глютена может уменьшать концентрацию триптофана в центральной нервной системе. Поскольку последний является предшественником серотонина, высказывалось мнение о том, что глютен может приводить к когнитивным и поведенческим нарушениям путем уменьшения концентрации серотонина в веществе головного мозга [50].

Результаты современных исследований свидетельствуют в пользу того, что употребление глютена у определенных пациентов может приводить к формированию патологической иммунной реакции в слизистой кишечника, отличной от специфического иммунного ответа, характерного для целиакии. Исследования Schuppan D. et al. указывают на значимую роль в развитии системной иммунной реакции на фоне употребления глютена белков семейства ингибиторов амилазы и трипсина, являющихся составной частью белковой фракции пшеницы. Данные белки характеризуются устойчивостью к воздействию протеолитических ферментов и способны связываться с Toll-подобными рецепторами на поверхности моноцитов, макрофагов и дендритных клеток в слизистой кишечника, активируя продукцию провоспалительных цитокинов, рецепторы к которым выявлены в том числе в центральной нервной системе [51–53]. Воздействие ингибиторов амилазы-трипсина в настоящее время рассматривается в качестве ключевого патогенетического механизма развития системных проявлений, включая различные неврологические расстройства, при не ассоциированной с целиакией чувствительности к глютену [51].

Еще один патогенетический механизм ассоциации между употреблением глютена и формированием невро-

логических и психиатрических нарушений может быть опосредован через состав кишечной микробиоты, который подвержен изменениям в зависимости от характера питания. Короткоцепочечные жирные кислоты, являющиеся продуктом метаболизма представителей кишечной микробиоты, опосредуют метаболический путь взаимодействия между структурами ЖКТ и ЦНС [54]. Существуют данные, указывающие на то, что профиль КЖК в кале больных аутизмом отличается от здоровых детей [55]. При этом лабораторные исследования свидетельствуют о том, что, например, инфузия пропионовой кислоты в структуры головного мозга крыс может приводить к формированию у животных аутистического поведения и агрессии [56]. В пользу потенциального влияния продуктов метаболизма кишечной микробиоты на функционирование центральной нервной системы указывают также результаты исследования Sandler R.H. et al., которые продемонстрировали, что введение больным аутизмом ванкомицина – антибактериального препарата широкого спектра действия – может уменьшать проявления агрессии у пациентов [57]. Представители кишечного микробиоценоза способны синтезировать различные нейротрансмиттеры, включая серотонин, мелатонин, катехоламины, гистамин, которые могут также оказывать определенное влияние на функционирование оси взаимодействия кишечника и ЦНС [58]. Исследования Desbonnet L. et al. продемонстрировали, что состав микробиоты может определенным образом влиять на профиль цитокинов, вырабатываемых иммунными клетками в подслизистом слое кишечника. Авторы указывают на то, что представители микробиоценоза способны снижать

концентрацию провоспалительных (ФНО-α, ИФН-γ, ИЛ-6) и модулировать уровень противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов [59]. При этом цитокины могут оказывать как прямое повреждающее воздействие на структуры центральной нервной системы, проникая через гематоэнцефалический барьер с помощью специфических переносчиков, так и опосредованный эффект путем активации афферентных волокон блуждающего нерва [60].

Понимание роли диеты в формировании определенно-го состава кишечной микробиоты легло в основу ряда лабораторных и клинических исследований, целью которых явилась попытка модуляции функционирования центральной нервной системы с помощью диетотерапии. В частности, исследования на животных продемонстрировали, что изменения диеты и сопутствующие изменения микробиоты оказывают существенное влияние на поведение крыс [61, 62]. Tillisch K. et al. показали, что употребление здоровыми женщинами молочного напитка, обогащенного пробиотиками, способствовало изменению активности определенных участков головного мозга, ответственных за контроль над эмоциями и ощущениями [63]. Несмотря на недостаток аналогичных контролируемых исследований в отношении безглютеновой диеты, анализ потенциальных механизмов взаимосвязи употребления глютена с заболеваниями центральной нервной системы определяют перспективы ее использования в комплексе терапевтических мероприятий при таких заболеваниях, как аутизм, шизофрения, а также различных когнитивных нарушениях, депрессии и других неврологических расстройствах.



ЛИТЕРАТУРА

- Brown CW. Sprue and Its Treatment. London: J Bale, Sons, and Danielson, 1908.
- Elders C. Tropical sprue and pernicious anaemia, aetiology and treatment. *Lancet*, 1925, i: 75–77.
- Cooke WT, Thomas-Smith W. Neurological disorders associated with adult coeliac disease. *Brain*, 1966, 89: 683–722.
- Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GAB, Lobo A, Stephenson TJ, Milford-Ward A. Is cryptic gluten sensitivity an important cause of neurological illness? *Lancet*, 1996, 347: 369–71.
- Luostarinen L, Pirttilä T, Collin P. Coeliac disease presenting with neurological disorders. *Eur Neurol*, 1999, 42: 132–135.
- Holmes GKT. Neurological and psychiatric complications in coeliac disease. In: Gobbi G, Anderman F, Naccarato S, et al, eds. *Epilepsy and Other Neurological Disorders in Celiac Disease*. London: John Libbey, 1997: 251–264.
- Briani C, Zara G, Alaeldini A, et al. Neurological complications of coeliac disease and autoimmune mechanisms: a prospective study. *J Neuroimmunol*, 2008, 195: 171–75.
- Chin RL, Latov N, Green P et al. Neurologic Complications of Celiac Disease. *J Clin Neuromusc Dis*, 2004, 5: 129–137.
- Hu WT, Murray JA, Greenaway MC, Parisi JE, Josephs KA. Cognitive impairment and celiac disease. *Arch Neurol*, 2006, 63: 1440–6.
- Currie S, Hadjivassiliou M, Clark M, et al. Should we be 'nervous' about coeliac disease? Brain abnormalities in patients with coeliac disease referred for neurological opinion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83: 1216–21.
- Zelnik N, Pacht A, Obeid R, Lerner A. Range of neurological disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics*, 2004, 113: 1672–6.
- Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Принят на 42-й Научной сессии ЦНИИГ (2–3 марта 2016 г.). *Consilium Medicum. Педиатрия*, 2016, 01: 6–19.
- Abele M, Bu'rk K, Schöls L, et al. The aetiology of sporadic adult-onset ataxia. *Brain*, 2002, 125: 961–968.
- Kaplan JG, Pack D, Horoupian D, et al. Distal axonopathy associated with chronic gluten enteropathy: a treatable disorder. *Neurology*, 1988, 38: 642–645.
- Muller AF, Donnelly MT, Smith CM, et al. Neurological complications of celiac disease: a rare but continuing problem. *Am J Gastroenterol*, 1996, 91: 1430–1435.
- Lionetti E, Francavilla R, Pavone P et al. The neurology of coeliac disease in childhood: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*, 2010, 52(8): 700–7.
- Luostarinen L, Himanen SL, Luostarinen M, et al. Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well-treated celiac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74: 490–494.
- Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, et al. Celiac neuropathy. *Neurology*, 2003, 60: 1581–1585.
- Parisi P, Pietropaoli N, Ferretti A et al. Role of the gluten-free diet on neurological-EEG findings and sleep disordered breathing in children with celiac disease. *Seizure*, 2015 Feb, 25: 181–3.
- İşıkay S, Hizli Ş, Çoşkun S, Yılmaz K. Increased tissue transglutaminase levels are associated with increased epileptiform activity in electroencephalography among patients with celiac disease. *Arg Gastroenterol*, 2015 Dec, 52(4): 272–7.
- Lichtwark IT, Newnham ED, Robinson SR, et al. Cognitive impairment in coeliac disease improves on a gluten-free diet and correlates with histological and serological indices of disease severity. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40: 160–70.
- Volta U, Caio G, De Giorgio R et al. Non-celiac gluten sensitivity: a work-in-progress entity in the spectrum of wheat-related disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2015 Jun, 29(3): 477–91.
- Volta U, Bardella MT, Calabr A et al. Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med*, 2014, 12: 85.
- Francavilla R, Cristofori F, Castellana S et al. Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children. *J Pediatr*, 2014, 164: 463e7.
- McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG (2014) Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a metaanalysis. *Pediatrics*, 133: 872–885.
- Piwowarczyk A, Horvath A, Łukasik J et al. Gluten- and casein-free diet and autism spectrum disorders in children: a systematic review. *Eur J Nutr*, 2017 Jun 13. doi: 10.1007/s00394-017-1483-2.
- Lyra L, Rizzo LE, Sunahara CS et al. What do Cochrane systematic reviews say about interventions for autism spectrum disorders? *Sao Paulo Med J*, 2017 Mar-Apr, 135(2): 192–201.
- Sathe N, Andrews JC, McPheeters ML et al. Nutritional and Dietary Interventions for Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Pediatrics*, 2017 Jun, 139(6). pii: e20170346.
- Bender L. Childhood schizophrenia. *Psychiatr. Q*, 1953, 27: 663–681.
- Dohan FC. Cereals and schizophrenia. Data and hypothesis. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1966, 42: 125–152.
- Dohan FC, Grasberger J, Lowell F, Johnston H, Arbogast AW: Relapsed schizophrenics: more rapid improvement on a milk-and cereal-free diet. *Br J Psychiatry*, 1969, 115(522): 595–596.
- Singh MM, Kay SR. Wheat gluten as a pathogenic factor in schizophrenia. *Science*, 1976: 191(4225): 401–402.

33. Dohan FC, Harper EH, Clark MH et al. Is schizophrenia rare if grain is rare? *Biol. Psychiatry*, 1984, 19: 385–399.
34. Vlissides DN, Venulet A, Jenner F. A double-blind gluten-free/gluten-load controlled trial in a secure ward population. *Br J Psychiatry*, 1986, 148(4): 447–452.
35. Potkin SG, Weinberger D, Kleinman J et al. Wheat gluten challenge in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 1981, 138(1208): 11.
36. Osborne M, Crayton JW, Javadi J, Davis JM. Lack of effect of a gluten-free diet on neuroleptic blood levels in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 1982, 17(5): 627–629.
37. Arroll MA, Wilder L, Neil J. Nutritional interventions for the adjunctive treatment of schizophrenia: a brief review. *Nutrition Journal*, 2014, 13: 91.
38. Murray-Kolb LE, Beard JL. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85: 778–87.
39. Balion C, Griffith L, Striffler L, et al. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2012, 79: 1397–405.
40. Ramos M, Allen L, Mungas D, et al. Lowfolate status is associated with impaired cognitive function and dementia in the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am J Clin Nutr*, 2005, 82: 1346–52.
41. Kieslich M, Errázuriz G, Posselt HG, Moeller-Hartmann W, Zanella F, Boehles H. Brain white-matter lesions in celiac disease: a prospective study of 75 diet-treated patients. *Pediatrics*, 2001, 108(2): E21.
42. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012 Jan, 54(1): 136–60.
43. Udit S, Gautron L. Molecular anatomy of the gut-brain axis revealed with transgenic technologies: implications in metabolic research. *Front. Neurosci.*, 2013, 7: 134.
44. Karakula-Juchnowicz H, Dzikowski M, Pelczarska A et al. The brain-gut axis dysfunctions and hypersensitivity to food antigens in the etiopathogenesis of schizophrenia. *Psychiatr Pol*, 2016, 50(4): 747–760.
45. de Magistris L, Familiari V, Pascotto A et al (2010) Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 51: 418–424.
46. D'Eufemia P, Celli M, Finocchiaro R et al. Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatr*, 1996, 85: 1076–1079.
47. Lu R, Wang W, Uzzau S et al. Affinity purification and partial characterization of the zonulin/zonula occludens toxin (zot) receptor from human brain. *J. Neurochem.*, 2000, 74: 320–326.
48. Shattock P, Kennedy A, Rowell F, Berney T. Role of neuropeptides in autism and their relationships with classical neurotransmitters. *Brain Dysfunct*, 1990, 3: 328–345.
49. Ly V, Bottelier M, Hoekstra PJ et al. Elimination diets' efficacy and mechanisms in attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2017 Feb 11. doi: 10.1007/s00787-017-0959-1.
50. Choi S, DiSilvio B, Fernstrom MH, Fernstrom JD. Meal ingestion, amino acids and brain neurotransmitters: effects of dietary protein source on serotonin and catecholamine synthesis rats. *Physiol Behav*, 2009, 98: 156–62.
51. Schuppan D, Pickert G, Ashfaq-Khan M et al. Non-celiac wheat sensitivity: differential diagnosis, triggers and implications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2015 Jun, 29(3): 469–76.
52. Turrin NP, Plata-Salamán CR. Cytokine-cytokine interactions and the brain. *Brain Res Bull*, 2000, 51: 3–9.
53. Banks WA, Farr SA, Morley JE. Entry of blood-borne cytokines into the central nervous system: effects on cognitive processes. *Neuroimmunomodulation*, 2002, 10: 319.
54. Karakula-Juchnowicz H, Dzikowski M, Pelczarska A et al. The brain-gut axis dysfunctions and hypersensitivity to food antigens in the etiopathogenesis of schizophrenia. *Psychiatr Pol*, 2016, 50(4): 747–760.
55. Wang L, Christophersen CT, Soricich MJ et al. Elevated fecal short chain fatty acid and ammonia concentrations in children with autism spectrum disorder. *Dig. Dis. Sci.*, 2012, 57: 2096–2102.
56. Thomas RH, Meeking MM, Mepharm JR et al. The enteric bacterial metabolite propionic acid alters brain and plasma phospholipid molecular species: further development of a rodent model of autism spectrum disorders. *J. Neuroinflammation*, 2012, 9: 153.
57. Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, Buchanan CP, Maxwell AP, Vaisanen ML et al. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J. Child Neurol*, 2000, 15(7): 429–435.
58. Iyer LM, Aravind L, Coon SL, Klein DC, Koonin EV. Evolution of cell-cell signaling in animals: Did late horizontal gene transfer from bacteria have a role? *Trends Genet*, 2004, 20(7): 292–299.
59. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic Bifidobacteria infantis: an assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J. Psychiatr. Res.*, 2008, 43: 164–174.
60. Irwin MR, Miller AH. Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain Behav. Immun.*, 2007, 21: 374–383.
61. Bercik P, Denou E, Collins J. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*, 2011, 141: 599–609.
62. Heijtz RD, Wang S, Anuar F. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci*, 2011, 108: 3047–52.
63. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology*, 2013, 144: 1394–401.

Д.Э. АБУТАЛЫБОВА¹, Ю.А. ДМИТРИЕВА², к.м.н., **И.Н. ЗАХАРОВА²** д.м.н., профессор

¹ Центр содействия улучшению качества жизни людей с непереносимостью глютена и целиакией «Город без глютена», Москва

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России

ПРОБЛЕМЫ МАРКИРОВКИ БЕЗГЛЮТЕНОВОЙ ПРОДУКЦИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И СВЯЗАННЫЕ С ЭТИМ ТРУДНОСТИ СОБЛЮДЕНИЯ БЕЗГЛЮТЕНОВОЙ ДИЕТЫ

Единственным методом лечения целиакии и других форм непереносимости глютена (аллергии и не ассоциированной с целиакией чувствительности к глютену) является строгая пожизненная безглютеновая диета. В основе элиминационной диетотерапии лежит полное исключение из рациона продуктов, содержащих глютен или его следы. Принципиально важным является отказ от употребления не только тех продуктов, которые содержат «явный» глютен (хлеб, хлебобулочные, кондитерские и макаронные изделия, пшеничная/манная, ячневая/перловая крупы, булгур, кускус, полба, спельта, тритикале, камут; полуфабрикаты мясных, рыбных и овощных блюд в панировке,пельмени, вареники и т.п.), но и тех, которые содержат «скрытый» глютен в пище-

вых добавках или следы глютена в результате перекрестного загрязнения. Нетоксичными злаками при целиакии считаются рис, гречка, кукуруза, пшено, а также более экзотичные для России амарант, киноа, монгина, чумиза, саго, сорго. Безопасными также являются мука и крахмалы, приготовленные из корнеплодов, бобовых и различных орехов (Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Принят на 42-й научной сессии ЦНИИГ (2–3 марта 2016 г.). *Consilium Medicum. Педиатрия. (Прил.)*, 2016, 01: 6–19). Указанные злаки и бобовые используются в промышленном производстве безглютеновых продуктов, способных отчасти заменить привычные мучные и кондитерские изделия, изготавливаемые из пшеницы.

В основу производства безглютеновых продуктов положены пищевые стандарты международной комиссии Codex Alimentarius (Кодекс Алиментариус). Данная комиссия является совместным органом ФАО (Производственной и сельскохозяйственной организации ООН) и ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) и объединяет представительства 176 стран, включая Российскую Федерацию. Согласно стандарту ALINORM 08/31/26 Codex Alimentarius, безглютеновыми продуктами питания могут считаться те, в которых содержание глютена не превышает 20 ppm (20 мг/кг). Под значением ppm понимают одну миллионную долю (от *lat. pro pro mille*); соответственно, 20 ppm – это пятидесятичная часть. В практическом смысле концентрация в 20 ppm срав-

Рисунок. Наглядное представление количества глютена, соответствующее 20 ppm



нима с присутствием двух-трех зернышек пшеницы в килограмме рисовой крупы (рис.).

Превышение этого количества глютена в продуктах, употребляемых больными целиакией, способно провоцировать и поддерживать течение патологического иммунного ответа в кишечнике, что не позволяет полностью купировать симптомы заболевания и сохраняет риск развития его осложнений. Данное обстоятельство определяет необходимость строгого контроля производства безглютеновой продукции, в частности регулярного мониторинга содержания глютена в исходном сырье и конечном продукте.

В таких странах, как Великобритания, США, Канада, страны Европейского сообщества, Австралия, Бразилия, качество безглютеновых продуктов промышленного производства контролируется государством. Четкие требования к производителю по соблюдению стандартов ALINORM 08/31/26 Codex Alimentarius и регулярный контроль содержания глютена гарантирует потребителю безопасность продукции. В России вопросы маркировки продуктов и механизмы контроля за содержанием в них глютена, к сожалению, все еще требуют решения.

Говоря о проблемах маркировки безглютеновой продукции на российском рынке, следует рассмотреть две основные категории продуктов питания (табл.), на которых производитель размещает информацию о содержании глютена: *пищевую продукцию для всех категорий потребителей* и *специализированную пищевую продукцию* (табл.).

Пищевая продукция для всех категорий потребителей маркируется на основании документа ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки», однако нормы содержания глютена и методика контроля в данном документе не определены. При этом ряд производителей все же маркируют товары надписью «не содержит глютен» или значком перечеркнутого колоса, подразумевая под этим, что в процессе производства данного продукта глютеносодержащие злаки не используются. Это относится как к кондитерским, так и к мясным и молочным продуктам. Подобная надпись в данном случае не гарантирует отсутствие возможной контаминации продукта глютенном в процессе производства (в частности, вследствие того, что в том же помещении с использованием того же оборудования производятся и другие глютеносодержащие продукты), расфасовки, транспортировки и хранения. Контроль за истинным содержанием глютена в конечном продукте на производстве обычно не ведется. В таком случае, покупая товары, маркированные как «без глютена», пациенты рискуют получить продукты с содержанием глютена более 20 ppm.

В категории **специализированной пищевой продукции** регламентируются понятия «без глютена» и «с низким содержанием глютена», при этом производитель обязан получить Свидетельство о государственной регистрации, подтверждающее возможность использования данного продукта в качестве лечебного питания для больных целиакией. Данный документ

определяет более жесткие требования к составу и параметрам безопасности продуктов, однако производственный контроль продукции на содержание глютена не входит в перечень обязательных требований для получения СГР и остается в рамках ответственности производителя.

Таким образом, анализ рынка, а также нормативных документов, определяющих производство безглютеновых продуктов в Российской Федерации, позволяет выделить две проблемы, требующие обязательного и скорейшего решения:

■ Большинство отечественных продуктов, маркируемых производителями как «Без глютена», не входят в категорию Специализированной пищевой продукции, не имеют Свидетельства о государственной регистрации и, следовательно, не могут считаться пригодными для лечебного питания при целиакии.

■ Один из основных документов, необходимых для регистрации специализированных продуктов, не предъявляет четких требований к контролю за содержанием глютена.

Безусловно, несмотря на озвученные проблемы, на российском рынке все же присутствуют качественные безглютеновые продукты и ответственные производители. Но более детальное государственное регулирование правил маркировки продукции «без глютена» окажет положительное влияние на качество жизни пациентов с целиакией и позволит в целом существенно уменьшить риск осложнений из-за нарушения безглютеновой диеты. 

Таблица. Основные категории продуктов и нормы содержания в них глютена

Продукты питания	
<i>Пищевая продукция для всех категорий потребителей</i>	<i>Специализированная пищевая продукция</i>
Нормативные документы	
- ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» - ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки»	- ТР ТС 027/2012 «О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в том числе диетического лечебного и профилактического питания»
Нормы содержания глютена	
Для продукции данного типа нормы содержания глютена отсутствуют	Для специализированной пищевой продукции определены нормы содержания глютена: не более 20 мг/кг (20 ppm) в безглютеновой продукции
Особенности	
На упаковке может быть надпись «без глютена», при этом контроль за содержанием глютена не является обязательным	Обязательно наличие Свидетельства о государственной регистрации продукта как безглютенового

И.Н. ЗАХАРОВА¹, д.м.н., профессор, И.В. БЕРЕЖНАЯ¹, к.м.н., Н.Г. СУГЯН^{1,3}, к.м.н., Т.Н. САННИКОВА², к.м.н., А.Е. КУЧИНА¹, Ю.О. САЗАНОВА¹

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России

²Химкинская центральная клиническая больница

³Детская городская поликлиника №133 Департамента здравоохранения г. Москвы

ЧТО МЫ ЗНАЕМ СЕГОДНЯ

О *LACTOBACILLUS REUTERI*?

Современные молекулярно-генетические методы исследования, появившиеся в XXI в., полностью перевернули наши представления не только о микромире, но и о его влиянии на жизнь и здоровье макроорганизма. Идентификация кишечных бактерий и особенности их разных штаммов все больше расширяют наше понимание механизмов их влияния на соматическое и психическое здоровье человека. На сегодняшний день наиболее изученными являются различные штаммы лактобацилл. Известно, что род *Lactobacillus* включает примерно 90 видов с широким спектром биохимических и физиологических свойств. Одним из уникальных микроорганизмов семейства *Lactobacillaceae* является *Lactobacillus reuteri*, имеющая штаммы с разным механизмом действия. На сегодняшний день спектр возможностей использования разных штаммов *Lactobacillus reuteri* очень широкий. В данной статье рассмотрены клинические эффекты, связанные со штаммоспецифичностью *Lactobacillus reuteri*.

Ключевые слова: лактобациллы, *Lactobacillus reuteri*, штаммоспецифичность, колики, *Helicobacter pylori*.

I.N. ZAKHAROVA¹, MD, Prof., I.V. BEREZHNYAYA¹, PhD in medicine, N.G. SUGYAN^{1,3}, PhD in medicine, T.N. SANNIKOVA², PhD in medicine, A.E. KUCHINA¹, Yu.O. SAZANOVA¹

¹ Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education of the Ministry of Health of Russia

² Chimki Central Clinical Hospital

³ Children's City Polyclinic No. 133 of the Moscow Health Department

WHAT DO WE KNOW TODAY ABOUT *LACTOBACILLUS REUTERI*?

Modern molecular genetic methods of research, which emerged in the 21st century, completely unfixed all established notions not only about the microcosm, but also about its influence on the life and health of the macroorganism. The identification of intestinal bacteria and particularities of their various strains is increasingly expanding our understanding of the mechanisms of their action on the somatic and mental health of a human being. The various *lactobacilli* strains have been the most studied probiotic at the present time. The genus *Lactobacillus* is known to include about 90 species with a wide range of biochemical and physiological properties. *Lactobacillus reuteri*, which has strains with different mechanisms of action, is one of the unique microorganisms of the family *Lactobacillaceae*. The range of possibilities for using various *Lactobacillus reuteri* strains is currently very wide. This article deals with clinical effects associated with the strain-specificity of *Lactobacillus reuteri*.

Keywords: *lactobacilli*, *Lactobacillus reuteri*, strain-specificity, colic, *Helicobacter pylori*.

История существования микроорганизмов и человека насчитывает тысячелетия, история изучения человеком микроорганизмов – всего около 300 лет. Больше 100 лет тому назад пришло осознание того, что микробы оказывают влияние на организм человека, на его здоровье. Современные молекулярно-генетические методы исследования, появившиеся в XXI в., полностью перевернули наши представления не только о микромире, но и о его влиянии на жизнь и здоровье макроорганизма. Самые доступные для изучения микроорганизмы находятся в кишечнике, и новые методы исследования позволяют изучать механизмы их влияния на соматическое и психическое здоровье человека.

С 2001 г. пробиотиками называют непатогенные живые микроорганизмы, которые при введении в организм человека в достаточном количестве приносят пользу организму хозяина [1]. В данном контексте очень важно понимание механизма воздействия пробиотика на организм, что постоянно изучается *in vitro*, *ex vivo* и моделируется на животных. Доказано, что разные микроорганизмы оказывают различное воздействие на органы и системы человека [2].

Таким образом, для того, чтобы повысить эффективность применения пробиотика, необходимо понимать механизм действия каждого конкретного штамма [3].

На сегодняшний день наиболее изученными являются различные штаммы лактобацилл. Известно, что род *Lactobacillus* включает примерно 90 видов с широким спектром биохимических и физиологических свойств. Более 100 лет назад лауреат Нобелевской премии И.И. Мечников (1845–1916) впервые предположил, что употребление молочнокислых бактерий (*Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*) способно изменить активность микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и улучшить как физическое, так и психическое здоровье человека [4]. Он использовал данный штамм для создания кисломолочного продукта, который был назван «Мечниковской простоквашей» и использовался в терапии кишечных инфекций. Удивительно, но в течение многих веков бактерии, вырабатывающие молочную кислоту, применяли для улучшения сохранности продуктов. Хорошо известны различные рецепты квашения, основанные на выработке *Lactobacillaceae* молочной кислоты, что не только безопасно для здоровья человека, но и

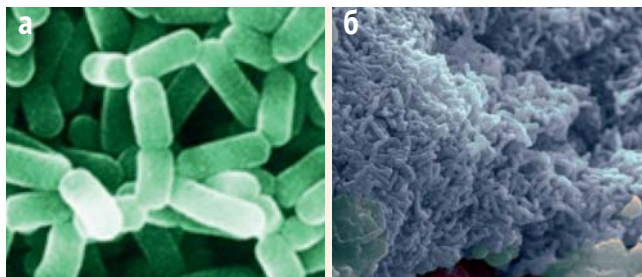
способствует улучшению пищеварения за счет особенностей метаболизма бактерий [5, 6].

Многочисленные исследования показали, что эффекты от применения разных штаммов микроорганизмов даже одного вида лактобацилл различаются [7]. В первую очередь влияние пробиотиков начали исследовать в терапии инфекционных заболеваний. Например, штамм *Lactobacillus bulgaricus* OLL1073R-1 повышает естественную активность клеток – натуральных киллеров (NK-клеток) и снижает тяжесть респираторных инфекций у пожилых людей [8]. С целью профилактики его используют в пищевых продуктах, в частности в йогуртах. Эффективность штамма *Lactobacillus casei* DN-114001 также изучена у пациентов с рекуррентными респираторными инфекциями. Показано, что длительное употребление пищевых продуктов, содержащих данный штамм, значительно снижает длительность и тяжесть течения вирусных респираторных инфекций даже в течение месяца после прекращения приема [9, 10]. Использование штамма *Lactobacillus casei* Shirota показало эффективность снижения тяжести и длительности воспаления при норовирусной инфекции у детей и взрослых [11–13]. Известны уникальные свойства *Lactobacillus acidophilus*, обладающей бактерицидными и вирусоцидными свойствами, особенно у иммунокомпрометированных пациентов [14]. Исследования влияния штамма *Lactobacillus acidophilus* La1 на подавление активности *Helicobacter pylori* показали его действие на основании данных уреазного теста, но значимого эффекта по данным биопсии не получено [15]. Полученные результаты позволили рекомендовать продолжить исследования по изучению возможностей других штаммов лактобацилл на ЖКТ. Например, у детей с коликами в составе кишечной микробиоты практически никогда не выявляются *Lactobacillus acidophilus*. Зато *Lactobacillus brevis* у них обнаруживались достоверно чаще, чем у здоровых детей. То есть важно не только общее снижение содержания лактобацилл, но и изменение соотношения их видов в составе кишечной микробиоты [16]. Штамм *Lactobacillus rhamnosus* GG обладает способностью ингибировать активность некоторых микроорганизмов, причем как грамположительных, так и грамотрицательных [17]. Для штамма *Lactobacillus casei* rhamnosus Lcr35 в экспериментах *in vitro* показана антимикробная активность на фоне снижения адгезии некоторых микроорганизмов к энтероцитам кишечника человека [18].

***Lactobacillus reuteri* в процессе своей жизнедеятельности путем ферментации образует короткоцепочечные жирные кислоты: уксусную и молочную. Процесс сопровождается выделением углекислого газа и этанола, что создает низкий pH в просвете кишечника**

Одним из уникальных микроорганизмов семейства *Lactobacillaceae* является *Lactobacillus reuteri*, имеющая штаммы с разными механизмами действия [10].

Рисунок 1. а. *Lactobacillus reuteri* – это неправильной формы с закругленными концами грамположительные палочки, которые располагаются и по отдельности, и парами, и небольшими кластерами. б. *Lactobacillus reuteri* (синий), связанные с слоем слизи (зеленый) биоптат 12-перстной кишки человека. Изображение, сделанное А. Уолшем и окрашенное С. Шюллер [22]



Lactobacillus reuteri была идентифицирована еще в 1960-х гг. [19]. До 1980 г. ее относили к виду *Lactobacillus fermentum* II buomuna, на данный момент она относится к самостоятельному виду и имеет несколько штаммов с различным влиянием на организм [20]. Первым в 1990 г. был выделен штамм *Lactobacillus reuteri* SD 2212 из грудного молока женщин Перу, живущих в Андах. В 1995 г. штамм был переведен в «Budapest Treaty Deposit» и получил код ATCC 55730. В 2007 г. из штамма ATCC 55730 были удалены две плазмиды, которые могли передавать резистентность к антибиотикам. После этого «вылеченный» штамм был депонирован в DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) и получил обозначение *L. reuteri* DSM 17938 (*Lactobacillus reuteri* Protectis). Человеческий организм, в частности ЖКТ, начиная с периода рождения, является естественной средой обитания *Lactobacillus reuteri* [21] (рис. 1).

Наиболее изученные и чаще используемые штаммы перечислены в таблице.

В таблице представлена только часть исследований и возможностей использования *Lactobacillus reuteri*. Однако несмотря на различное штаммоспецифичное действие на организм человека, у них всех есть общие уникальные свойства.

Lactobacillus reuteri в процессе своей жизнедеятельности путем ферментации образует короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК): уксусную и молочную. Процесс сопровождается выделением углекислого газа и этанола, что создает низкий pH в просвете кишечника [36]. В частности, уксусная кислота ингибирует активность дрожжей, грибов и некоторых видов микроорганизмов, а углекислый газ и перекись водорода оказывают противомикробное действие на патогенные микроорганизмы. *Lactobacillus reuteri* синтезирует несколько совершенно уникальных веществ, одним из которых является **реутерин** [37].

Реутерин, или β-гидроксипропионовый альдегид (β-ГПА), – молекула небольших размеров, обладающая уникальными противомикробными свойствами, провоцирующая окислительный стресс в определенных микро-

Таблица. Наиболее изученные штаммы *Lactobacillus reuteri* и их влияние при различной патологии

<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC 55730	Цель: оценить у пациентов с кистозным фиброзом (CF) влияние <i>Lactobacillus reuteri</i> на частоту обострений и инфекций со стороны респираторного тракта и ЖКТ. В исследовании участвовал 61 пациент с муковисцидозом, без инфицирования микобактерией туберкулеза и <i>Burkholderia cepacia</i> (самостоятельный таксон из рода <i>Pseudomonas</i>). 30 пациентов получали <i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC 55730 5 капель 1 р/сут, 31 – плацебо в течение 6 месяцев. Достоверно реже в основной группе отмечены эпизоды респираторных (отит) и кишечных инфекций [23]
<i>Lactobacillus reuteri</i> LTH 2584 и <i>Lactobacillus reuteri</i> LTH 5531	Используется в пищевой промышленности. В частности, в хлебобулочных изделиях – обладая противомикробной активностью, дольше сохраняет хлеб
<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC PTA 6475	Было обнаружено, что штамм <i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC PTA 6475 повышает уровень тестостерона и окситоцина, а также качество кожи в исследованиях на животных
<i>Lactobacillus reuteri</i> , ATCC PTA 5289	Цель: влияние пробиотиков на кариесогенные биопленки. Проведена оценка 2-х пробиотических штаммов <i>Lactobacillus reuteri</i> , ATCC PTA 5289 и ATCC 55730 с кариесогенной точки зрения <i>in vitro</i> . Эти штаммы используются в коммерческих продуктах, предназначенных для гигиены полости рта. Отмечена эффективность подавления <i>Streptococcus mutans</i> у штамма ATCC PTA 5289. Штамм ATCC 55730 не показал положительного влияния [24, 25]
<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC PTA 4659	Метаанализ показал, что применение пробиотика <i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC PTA 4659 уменьшает количество <i>Streptococcus mutans</i> к концу курса лечения [26]. Использование <i>Lactobacillus reuteri</i> в жевательной резинке положительно влияет на уровень секреторного иммуноглобулина А в полости рта и снижает уровень <i>Streptococcus mutans</i> [27]
<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC 23272	Этот продукт предназначен только для лабораторных исследований
<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC 55730	Цель: проверить, поддерживает ли <i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC 55730 внутрижелудочную нагрузку <i>H. pylori in vivo</i> , уменьшает диспептические симптомы и влияет на уровень эрадикации после обычного лечения. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 40 пациентов – <i>H. pylori</i> -положительных субъектов получали <i>L. reuteri</i> 1 р/сут в течение 4 недель или плацебо. <i>L. reuteri</i> эффективно подавляет инфекцию <i>H. pylori</i> у людей и уменьшает возникновение диспептических симптомов [28]
	Цель: определить эффективность добавок <i>Lactobacillus reuteri</i> при эрадикации <i>H. pylori</i> и в предотвращении связанных с антибиотиками побочных эффектов во время тройной терапии второй линии (левофлоксацин). 90 пациентов с <i>H. pylori</i> + – 7 дней тройная терапия 2-й линии (эзомепразол, левофлоксацин и амоксициллин) с <i>L. reuteri</i> в течение 14 дней (группа 1) и без пробиотических добавок (группа 2). Результат оценен в течение 4 недель терапии и 6 недель после отмены. На уровень эрадикации значительное влияние оказали пробиотические добавки <i>L. reuteri</i> . Частота тошноты и диареи в группе 1 была значительно ниже, чем в группе 2. Заключение. У <i>H. pylori</i> + субъектов <i>L. reuteri</i> повышает скорость эрадикации, уменьшая частоту появления наиболее распространенных побочных эффектов [29]
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSMZ17648	Цель: оценка эффективности и безопасности 28-дневного приема инактивированных клеток пробиотических бактерий <i>L. reuteri</i> DSMZ17648 у пациентов с выявленным <i>H. pylori</i> , не имеющих абсолютных показаний для эрадикационной терапии. 28-дневная монотерапия <i>L. reuteri</i> DSMZ17648 дозозависимо снижает обсемененность слизистой оболочки желудка <i>H. pylori</i> . Независимо от кратности приема у четверти больных отмечено снижение степени воспаления по системе OLGA. К 28-му дню лечения наблюдалось снижение как доли больных с симптомами диспепсии, так и степени выраженности этих симптомов [30]
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSMZ17648 Pylopass	Новый продукт <i>Lactobacillus reuteri</i> DSMZ17648 Pylopass предлагает альтернативный способ снижения колонизации <i>H. pylori</i> и повышения эффективности и безопасности эрадикационной схемы [31, 32]
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 – дочерний штамм, полученный из ATCC 55730 (незначительно повышенная устойчивость к кислоте и повышенный рост в лабораторных условиях)	Этот дочерний штамм был создан за счет интереса к двум генам, обнаруженным в ATCC 55730: устойчивость к тетрациклину и линкомицину. Плазмиды, передающие эти свойства, были удалены при создании DSM 17938 [33]
<i>Lactobacillus reuteri</i> NCIMB 30242	Цель: оценка эффективности снижения уровня холестерина при использовании йогурта, содержащего микрокапсулированную гидролазу желчной соли (BSH), активную <i>Lactobacillus reuteri</i> NCIMB 30242 2 р/сут в течение 6 недель у взрослых с гиперхолестеринемией. Исследование рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое параллельное многоцентровое – 114 человек. Представленные результаты показывают, что потребление микрокапсулированного BSH-активного <i>L. reuteri</i> NCIMB 30242 йогурта является эффективным и безопасным для пациентов с гиперхолестеринемией. Эффективность применения микрокапсулированных BSH-активных <i>L. reuteri</i> NCIMB 30242 йогуртов превосходит эффективность традиционной пробиотической терапии [34]
<i>Lactobacillus reuteri</i> RC-14 + <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1	Цель: оценить эффективность пробиотика, содержащего <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 и <i>Lactobacillus reuteri</i> RC-14, в дополнительной терапии к противомикробному лечению хронических вагинитов. 64 бразильских женщины принимали тинидазол и пробиотик или плацебо 4 недели. К 28-му дню приема основная группа имела более высокие уровни излечения, чем группа плацебо [35]

организмах. Реутерин синтезируется *in vitro* только при pH, температуре и анаэробных условиях, близких к условиям ЖКТ (рис. 2) [38]. *In vivo* в процессе метаболизма *Lactobacillus reuteri* синтезирует активный реутерин в толстой кишке при наличии достаточного количества глицерина, который является продуктом микробиологического брожения, переваривания жиров в просвете кишки, отторжения слизи и десквамированных эпителиальных клеток. Необходимо также учитывать эндогенный кишечный клиренс глицерина плазмы [36].

Реутерин в концентрациях 10–30 мг/мл способен ингибировать рост *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* и *H. pylori*, а также ряда грибов и других микроорганизмов в течение 30–90 мин, не влияя на концентрацию лактобацилл в кишечнике

Именно с продукцией реутерина связывают защитную функцию *Lactobacillus reuteri* при многочисленных заболеваниях. Реутерин в концентрациях 10–30 мг/мл способен ингибировать рост *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* и *H. pylori*, а также ряда грибов и других микроорганизмов в течение 30–90 мин, не влияя на концентрацию лактобацилл в кишечнике [39, 40]. Известно, что все *Lactobacillus reuteri* продуцируют реутерин, но в разном количестве. Многие штаммы после длительного (более 5 сут) пребывания в ЖКТ значимо снижают синтез реутерина. На сегодняшний день в исследованиях на животных показано, что штамм *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 (DSM 17938) является наиболее активным и сохраняет способность к синтезу реутерина при неблагоприятном уровне pH в ЖКТ [41].

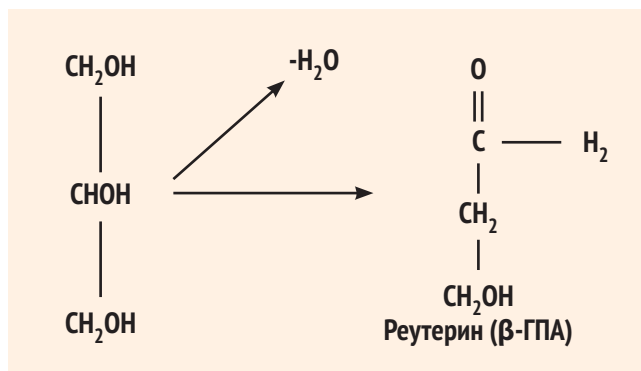
Еще один уникальный продукт жизнедеятельности *Lactobacillus reuteri* – **реутерициклин**, представляющий собой антибактериальный метаболит, который вырабатывается многими штаммами *Lactobacillus reuteri*. Однако наибольшей активностью обладает штамм LTH 2584, что позволяет активно использовать его в пищевой промышленности. Вещество **реутерициклин** представляет собой циклическую тетрамовую кислоту, активную в первую очередь относительно бактериальной мембраны грамположительных организмов. По сути, он обладает антибактериальной активностью, в связи с чем его относят к группе антибиотикоподобных веществ [42]. Важным свойством реутерициклина является его активность к метициллин-резистентному золотистому стафилококку (MRSA) и *Clostridium difficile*.

Активно изучается противовоспалительное действие пробиотиков. Известно, что *Lactobacillus reuteri* в процессе своей жизнедеятельности активно вырабатывает **гистамин**, который является мощным противовоспалительным фактором. Наибольшей активностью обладает штамм ATCC 6475. **Гистамин** вырабатывается из L-гистидина и обладает противовоспалительным действием, включая

подавление такого значимого провоспалительного цитокина, как ФНО-α [43]. Механизм ингибирования ФНО-α с помощью гистамина исследовали с использованием активированных Toll-подобных рецепторов 2 (TLR2) человеческих моноцитов. *Lactobacillus reuteri* штамм ATCC 6475 обладает тремя генами, потенциально участвующими в образовании гистамина [44]. Бактериальный гистамин подавляет продукцию ФНО-α посредством активации рецептора H2. Гистамин из штамма ATCC 6475 *Lactobacillus reuteri* стимулирует повышение уровня ц-АМФ, ингибируя передачу сигналов митоген-активированной протеинкиназой (МАРК), и приводит к подавлению продукции ФНО-α с помощью транскрипционной регуляции. Таким образом, *Lactobacillus reuteri* способен превращать L-гистидин в иммунорегуляторный сигнал – гистамин, который подавляет продукцию провоспалительного интерлейкина ФНО-α. В исследованиях показано, что штамм *Lactobacillus reuteri* ATCC PTA 6475 эффективно подавляет продукцию человеческого ФНО-α с помощью липополисахарид-активированных моноцитов и макрофагов, полученных из первичных моноцитов, у детей с болезнью Крона [45]. Активирует апоптоз у больных миелоидным лейкозом путем модуляции сигналов NF-каппа В и МАРК [46]. Это открывает перспективы его использования в терапии серьезных аутоиммунных заболеваний. В некоторых работах показано, что пероральный прием штамма *Lactobacillus reuteri* ATCC PTA 6475 повышает уровень противовоспалительного цитокина IL-10, что в свою очередь каскадно влияет на снижение уровня провоспалительного цитокина IL-17 у пациентов с поражением кожи и слизистых ЖКТ [47]. В исследованиях на мышах кроме указанных эффектов дополнительно выявлены повышение уровня тестостерона и улучшение детородной функции [48]. *Lactobacillus reuteri* стимулируют продукцию масляной кислоты (КЖК), которая является источником энергии для энтероцитов и обладает противоопухолевыми свойствами (исследования проведены на животных).

Перспективно изучение влияния метаболитов *Lactobacillus reuteri* на формирование аллергического иммунного ответа. Проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с пероральным приемом

Рисунок 2. Синтез реутерина



Lactobacillus reuteri ATCC 55730 (1×10^8 КОЕ) женщиной в течение 4-х недель перед родами и младенцем на первом году жизни с дальнейшим наблюдением в течение 7 лет. В исследование вошли 232 семьи с высоким риском развития аллергических процессов у будущих детей, закончили семилетнее исследование только 184 семьи. Доказано влияние *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 на частоту развития респираторных и кожных проявлений аллергии только у детей в раннем возрасте. К 7 годам частота распространенности бронхиальной астмы, аллергического ринита, атопического дерматита оказалась одинаковой в обеих группах. Это, вероятно, связано с воздействием других факторов риска аллергии в течение дальнейшей жизни детей школьного возраста [49]. Однако новые исследования показывают возможные перспективы применения пробиотика в терапии респираторных аллергических заболеваний. Влияние *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 на течение атопических состояний и проявления пищевой аллергии у детей раннего возраста доказано [50].

Доказано, что у младенцев с интенсивными коликами значимо снижен уровень лактобацилл при выраженном повышении титра колиформных газообразующих бактерий, что приводит к избыточному газообразованию

У младенцев аллергия к белкам коровьего молока, как правило, начинается с кишечных колик. В основе колик, связанных с едой, примерно у 25% младенцев лежит именно этот вид аллергии. Семейный анамнез, клинические проявления колик, сроки их возникновения и связь с кормлением являются основными критериями постановки диагноза. Выраженные колики у младенцев нередко являются первым признаком гастроинтестинальной аллергии, а далее присоединяются кожные симптомы, у части детей – бронхообструкция, аллергический ринит, т. е. происходит реализация всего «атопического марша». В 2015 г. в *British Medical Journal* был опубликован клинический случай: установленной причиной симптомов, похожих на колики, был IgE-опосредованный вариант аллергии на белок коровьего молока у ребенка 3-го месяца жизни [16]. Колики наблюдаются у 55% младенцев первых трех месяцев жизни, и причина их – не только пищевая аллергия на белки коровьего молока. Со стороны матери важными причинами развития колик являются стрессовые факторы, курение, вегетативные расстройства и мигрень. Со стороны младенца основными причинами развития колик, помимо пищевой аллергии, являются последствия церебральной ишемии, нарушения естественной микробной колонизации вследствие родов путем кесарева сечения, искусственное вскармливание и др. [51]. Нарушение взаимоотношения между бактериальными агентами в просвете кишки приводит к изменению среды на фоне измененного метаболизма кишечных бактерий и к развитию колик. Доказано, что у младенцев с интенсивными коликами значимо снижен уровень лак-

тобацилл при выраженном повышении титра колиформных газообразующих бактерий, что приводит к избыточному газообразованию [52]. В сравнении со здоровыми малышами у детей с коликами уменьшено не только количество лактобацилл и бифидобактерий, но и разнообразие их штаммов [53].

Для младенцев грудное молоко – не только питательная субстанция, но и главный источник микроорганизмов для ЖКТ [51, 54]. Важной частью здоровой микрофлоры ЖКТ человека являются *Lactobacillus*. При естественных родах и грудном вскармливании происходит адекватная колонизация кишечника *Lactobacillus*, которые отвечают за механизмы иммунной защиты ребенка [21]. Особенности метаболизма *Lactobacillus reuteri* привели к активному изучению ее влияния на здоровье [36, 55]. Много работ свидетельствует о положительном влиянии *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938/Protectis) на развитие кишечных колик у младенцев и снижение риска возникновения аллергических реакций [56]. Доказано, что формирование собственного микробиома кишечника у младенцев **протекает через «реакцию воспаления»**. Показано, что уровень фекального кальпротектина у здоровых детей раннего возраста значимо выше, чем у здоровых взрослых. У детей с интенсивными коликами уровень фекального кальпротектина в несколько раз превышает таковой в группе здоровых младенцев [16]. Белок кальпротектин является компонентом лейкоцитов (нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов), и чем он выше, тем о большей воспалительной реакции это говорит.

На сегодняшний день уровень фекального кальпротектина можно рассматривать в качестве надежного маркера кишечного воспаления и использовать для дифференциальной диагностики заболеваний толстой кишки [57–59].

Показано, что у детей на грудном вскармливании уровень фекального кальпротектина несколько ниже, чем у детей на искусственном вскармливании, что, вероятно, связано с особым микробным спектром, иммунными клетками, гормонами грудного молока [51]. Однако, согласно другим исследованиям, у детей на грудном вскармливании уровень фекального кальпротектина выше, чем у детей на искусственном вскармливании [16]. Различия, вероятно, связаны с неоднородностью исследованных групп.

Lactobacillus reuteri успешно используется не только в пищевой промышленности как средство профилактики различных заболеваний ЖКТ, но и в виде биологически активной добавки в терапии кишечных колик у младенцев [60]. В исследовании, проведенном профессором Ф. Савино, показано, что уровень фекального кальпротектина после приема 5 капель препарата, содержащего *Lactobacillus reuteri* Protectis (ATCC 55730), снижался через 3 недели приема, особенно значимо у детей с тяжелыми формами кишечных колик [16]. Клинически это проявлялось в уменьшении длительности и интенсивности плача младенцев, улучшении сна и психологического климата в семье. Однако на сегодняшний день появились работы, в которых говорится, что эффективность *Lactobacillus reuteri* в терапии колик у младенцев низкая и недостаточно доказанная [61].

В Мельбурне (Австралия) проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, результаты которого представлены в 2014 г. В исследование вошли 167 детей с угрозой развития атопии в анамнезе. Из них 85 малышей получали препарат на основе *Lactobacillus reuteri* Protectis DSM 17398, 82 – плацебо. Через 1 месяц по данным оценки дневников, которые вели родители детей, в основной группе длительность плача и уменьшения ночного сна была меньше на 46–47 мин, чем в группе плацебо. По данным лабораторных исследований (микробное разнообразие, *E. coli*, уровень фекального кальпротектина), различий между обеими группами не выявлено через 1 и 6 месяцев. Комплаентность составила 82% в основной группе и 80% – в группе плацебо. По данным авторов, через 1 месяц после отмены *Lactobacillus reuteri* Protectis DSM 17398 из кишечника не выделялись. Осложнений при приеме пробиотика не отмечено. Учитывая полученные данные, авторы сделали вывод, что эффективность применения пробиотика *Lactobacillus reuteri* DSM 17398 не доказана в этом исследовании. Однако в 2017 г. опубликован метаанализ, составленный по базам PubMed, Medline, Embase, the Cumulative Index to Nursing и Allied Health Literature, the Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane. В анализе приняли участие 345 детей с клиникой колик, 174 из которых принимали пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSM 17398 и 171 – плацебо. Эффективность терапии оценивалась на 21-й день терапии. По данным анализа показана эффективность терапии колик у младенцев именно штаммом *Lactobacillus reuteri* DSM 17398 [62]. На сегодняшний день использование штамма *Lactobacillus reuteri* Protectis (DSM 17398) доказало свою эффективность в терапии колик у младенцев как клинически, так и лабораторно при исследовании фекального кальпротектина. В этих, на первый взгляд противоречивых, данных о влиянии *Lactobacillus reuteri* на эффек-

тивность терапии колик у младенцев есть существенный недостаток. Как известно, разные штаммы *Lactobacillus reuteri* также имеют разные клинические и метаболические эффекты. Учитывая такие разные данные двух представленных работ, можно предположить, что недостаточный эффект связан с различием базовой микробиоты кишечника младенцев в Мельбурне и младенцев в Европе. Еще одним недостатком австралийской работы является недостаточно четкий отбор групп младенцев, без достаточного учета риска аллергии и вскармливания.

По данным анализа показана эффективность терапии колик у младенцев именно штаммом *Lactobacillus reuteri* DSM 17398

Использование штамма *Lactobacillus reuteri* Protectis (ATCC 55730) доказало свою эффективность в уменьшении воспаления у детей с язвенным колитом. Пробиотик использовался в виде клизм у детей с дистальным язвенным колитом в течение 8 недель. Контроль эффективности проводился путем клинической, эндоскопической, гистологической оценки и измерения уровней активности цитокинов в слизистой прямой кишки (IL-10, IL-1β, TNFα и IL-8), которые оценивали в начале и в конце исследования [63]. Эффективное снижение воспаления по всем проведенным показателям и по индексу активности воспаления Mayo доказало положительное влияние штамма *Lactobacillus reuteri* Protectis (ATCC 55730).

В заключение еще раз хочется напомнить о том, что важно не просто назначение любого пробиотика, а правильный выбор штамма для конкретной терапевтической или профилактической задачи. Вероятно, дальнейшие исследования раскроют новые тайны такой многогранной *Lactobacillus reuteri*.



ЛИТЕРАТУРА

- Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. Joint FAO/WHO working group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Food and Agricultural Organization of the United Nations, 2002. [online], ftp://ftp.fao.org/es/ esn/food/wgreport2.pdf.
- Reid G, Jass J, Sebulsky MT, McCormick JK. Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clinical Microbiology Reviews*, 2003, 16(4): 658-720.
- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, Calder PC, Sanders ME. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2014 June, 11(8). doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
- Мечников И.И. Этюды о природе человека. 4-е изд. М., 1913.
- Valeur N, Engel P et al. Colonization and immuno-modulation by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the human gastrointestinal tract. *Appl Environ Microbiol*, 2004, 70: 1176-1181.
- Tubelius P, Stan V, Zachrisson A. Increasing workplace healthiness with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: A randomized, double-blind placebo-controlled study. *Environmental Health*, 2005, 4: 25. Free access available at <http://www.ehjournal.net/content/4/1/25>.
- Sanders ME. New York Academy of Sciences, "Science & The City" podcast about probiotics. Free podcast ("More Than A Yogurt Cup") available at NYAS website and on iTunes (search "Science & The City"), 2010.
- Sanders ME. Considerations for Use of Probiotic Bacteria to Modulate Human Health. *J Nutr*, 2000, 130: 3845-3905.
- Wold AE. Immune effects of probiotics. *Scand J Nutr*, 2001, 45: 76-85.
- Christensen HR et al. *Lactobacilli* differentially modulate expression of cytokines and maturation surface markers in murine dendritic cells. *J Immunol*, 2002, 168: 171-178.
- Nagata S, Asahara T, Ohta T, Yamada T, Kondo S, Bian L, Wang C, Yamashiro Y, Nomoto K. *British Journal of Nutrition*, 2011, 106: 549-556 doi: 10.1017/S000711451100064X.
- King S, Glanville J, Sanders ME, Fitzgerald A, Varley D. Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*, 2014, 112: 41-54.
- Shida K, Sato T, Iizuka R, Hoshi R, Watanabe O, Igarashi T, Miyazaki K, Nanno M, Ishikawa F. Daily intake of fermented milk with *Lactobacillus casei* strain Shirota reduces the incidence and duration of upper respiratory tract infections in healthy middle-aged office workers. *European Journal of Nutrition*, 2017 February, 56(Issue 1): 45-53.
- Klebanoff SJ, Coombs RW. Viricidal effect of *Lactobacillus acidophilus* on human immunodeficiency virus type 1: possible role in hetero-

- sexual transmission. *J. Exp. Med.*, 1991, 174(1): 289-292.
15. Michetti P, Dorta G, Wiesel PH et al. Effect of whey based culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus* (johnsonii) La1 on *Helicobacter pylori* infection in humans. *Digestion*, 1999, 60: 203.
16. Савино Ф., Захарова И.Н. Диагностика и лечение младенческих кишечных колик: мнение экспертов ESPGHAN. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)*, 2016, 2: 10-17.
17. Silva M, Jacobus NV, Deneke C, Gorbach SL. Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain. *Antimicrob Agents Chemother*, 1987, 31: 1231.
18. Forestier C, De Champs C, Vautou C, Joly B. Probiotic activities of *Lactobacillus casei* rhamnosus: in vitro adherence to intestinal cells and antimicrobial properties. *Res Microbiol*, 2001, 152: 167-173.
19. Sarra PG, Dellaglio F, Bottazzi V. Genetic heterogeneity among *Lactobacillus acidophilus* strains. *Syst. Appl. Microbiol.*, 1985, 6: 86-99.
20. Kandler O et al. *Lactobacillus reuteri* sp. nov. a new species of heterofermentative lactobacilli. *Zbl Bakt Hyg Abt Orig*, 1980, 1: 264-269.
21. Reuter G. The *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* Microflora of the Human Intestine: Composition and Succession. *Curr Issues Intest Microbiol*, 2001, 2: 43-53.
22. Schuller S. How *Lactobacillus reuteri* protects against enteropathogenic *E. coli* infection in the human gut. March 4, 2016. <https://quadram.ac.uk/how-probiotic-protects-against-pathogen-infection-in-the-gut/>
23. Di Nardo G, Oliva S, Menichella A, Pistelli R, De Biase RV, Patriarchi F, Cucchiara S, Stronati L. *Lactobacillus reuteri* ATCC55730 in Cystic Fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2014 Jan, 58(1): 81-86. doi: 10.1097/MPG.0000000000000187, PMID: 24121143 Issn Print: 0277-2116 Publication Date: 2014/01/01.
24. Jalasvuori H, Haukioja A, Tenovuori J. Probiotic *Lactobacillus reuteri* strains ATCC PTA 5289 and ATCC 55730 differ in their cariogenic properties in vitro. *Archives of Oral Biology*, 2012, 57(12): 1633-8.
25. Gruner D, Paris S, Schwendicke F. Probiotics for managing caries and periodontitis: systematic review and meta-analysis. *J Dent*, 2016, 48: 16-25.
26. Sinkiewicz G et al. Influence of dietary supplementation with *Lactobacillus reuteri* on the oral flora of healthy subjects. *Swed Dent J*, 2010, 34: 197-206.
27. Ericson D, Hamberg K, Bratthall G, Sinkiewicz-Enggren G, Ljunggren L. Salivary IgA response to probiotic bacteria and mutants streptococci after the use of chewing gum containing *Lactobacillus reuteri*. *Pathog Dis*, 2013, 68: 82-87.
28. Francavilla R, Castellana S, Lionetti E, Miniello VL. Inhibition of *Helicobacter pylori* Infection in Humans by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and Effect on Eradication Therapy: A Pilot Study. *Helicobacter*, 2008 May, 13(2): 127-34. doi: 10.1111/j.1523-5378.2008.00593.x.
29. Ojetti V, Bruno G, Ainora ME, Gigante G, Rizzo G, Roccarina D, Gasbarrini A. Impact of *Lactobacillus reuteri* Supplementation on Anti-*Helicobacter pylori* Levofloxacin-Based Second-Line Therapy. *Gastroenterology Research and Practice*, 2012, 2012: ID 740381. doi: 10.1155/2012/740381.
30. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Хомерики С.Г., Янова О.Б., Ким В.А., Быстровская Е.В., Шишин К.В. Эффективность и безопасность *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 у инфицированных *Helicobacter pylori*. *Лечащий врач*, 2016, 05.
31. Mehling H, Busjahn A. Non-Viable *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™) as a New Approach to *Helicobacter pylori* Control in Humans. *Nutrients*, 2013, 5(8): 3062-3073.
32. Плотникова Е.Ю., Грачева Т.Ю. Роль пробиотиков в лечении НР-ассоциированных заболеваний. *Медицинский совет*, 2017, 5: 80-84.
33. Montesi A et al. Molecular and microbiological analysis of caecal microbiota in rats fed with diets supplemented either with prebiotics or probiotics. *Int J Food Microbiol*, 2005, 98(3): 281-289.
34. Jones ML et al. Cholesterol-lowering efficacy of a microencapsulated bile salt hydrolase-active *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 yoghurt formulation in hypercholesterolaemic adults. *The British journal of nutrition*, 2011 November, 107(10): 1505-1513.
35. Martinez RC, Franceschini SA, Patta MC, Quintana SM, Gomes BC, De Martinis ECP, Reid G. Improved cure of bacterial vaginosis with single dose of tinidazole (2 g), *Lactobacillus rhamnosus* GR-1, and *Lactobacillus reuteri* RC-14: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Canadian Journal of Microbiology*, 2009, 55(2): 133-138. <https://doi.org/10.1139/W08-102>.
36. Casas IA, Dobrogosz WJ. Validation of the probiotic concept: *Lactobacillus reuteri* confers broad-spectrum protection against disease in humans and animals. *Microbial Ecol Health Dis*, 2000, 12(4): 247-285.
37. Афонюшкин В.Н., Филипенко М.Л., Ширшова А.Н., Маслов О. Г. Механизмы биологической активности системы *Lactobacillus reuteri* – реутерин. *Проблемы. Суждения*, 2013, 4: 70-75.
38. Chung TC, Axelsson L, Lindgren SE, Dobrogosz WJ. Studies in vitro. Reuterin synthesis of *Lactobacillus reuteri*. *MicrobEcol Health Dis*, 1989, 2: 137-140.
39. Axelsson LT, Chung TC, Dobrogosz WJ, Lindgren SE. Production of a broad spectrum antimicrobial substance by *Lactobacillus reuteri*. *MicrobEcol Health Dis*, 1989, 2: 131-136.
40. Hidetoshim et al. Comparative genome analysis of *Lactobacillus reuteri* and *Lactobacillus fermentum* reveal a genomic island for reuterin and cobalamin production. Published online 16.05.2008.
41. Kiňová HS, Bilková A. Isolation and identification of new lactobacilli from goatling stomach and investigation of reuterin production in *Lactobacillus reuteri* strains. *Folia Microbiologica*, 2013 January, 58(Issue 1): 33-38.
42. Hölzel A et al. The First Low Molecular Weight Antibiotic from Lactic Acid Bacteria: Reutericyclin, a New Tetramic Acid. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2000.
43. Spinler JK, Sontakke A, Hollister E, Venable SF, Oh PL. From prediction to function using evolutionary genomics: Human-specific ecotypes of *Lactobacillus reuteri* have diverse probiotic functions. *Genome Biology and Evolution*, 2014 June, 19, doi: 10.1093/gbe/evu137.
44. Thomas CM, Hong T, van Pijkeren JP, Hemarajata P, Trinh DV, Hu W, Britton RA, Kalkum M, Versalovic J. Histamine Derived from Probiotic *Lactobacillus reuteri* Suppresses TNF via Modulation of PKA and ERK Signaling. *PLoS ONE*, 2012, 7(2): e31951. doi: 10.1371/journal.pone.0031951|www.plosone.org.
45. Lin YP, Thibodeaux CH, Pena JA, Ferry GD, Versalovic J. Probiotic *Lactobacillus reuteri* suppress proinflammatory cytokines via c-Jun. *Inflamm Bowel Dis*, 2008, 14: 1068-1083.
46. Iyer C, Koters A, Sethi G, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB et al. Probiotic *Lactobacillus reuteri* promotes TNF-induced apoptosis in human myeloid leukemia-derived cells by modulation of NF-kappaB and MAPK signalling. *Cell Microbiol*, 2008, 10: 1442-1452.
47. Castiblanco GA, Yucel-Lindberg T, Roos S, Wetman S. Effect of *Lactobacillus reuteri* on Cell Viability and PGE2 Production in Human Gingival Fibroblasts. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 2017, 9(Issue 3): 278-283.
48. Ohlsson C et al. Probiotics protect mice from ovariectomy-induced cortical bone loss. *PLoS One*, 2014.
49. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Björkstén B, Oldaeus G, Jenmalm MC. No effect of probiotics on respiratory allergies: a seven-year follow-up of a randomized controlled trial in infancy. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2013 September, 24(Issue 6): 556-561.
50. Cirillo A, Boccia E, Cirillo Ar, Scotto G, Maiella D, De Crescenzo G, Leone G, Grimaldi S, Cirillo Ag. Effectiveness of *Lactobacillus reuteri* in patients with atopic dermatitis and cow milk intolerance. Preliminary study. Presented at the Italian Society for Clinical Allergy and Immunology (SIAIC) Congress, Rome, Italy, 4-7 May 2005. Abstract P-08.
51. Kheirkhah D, Sharif MR, Rezaei MH, Ardakani AT. Relationship between type of nutrition and infantile colic. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*, 2016, 5(12): 261-264.
52. Pärtty A, Kalliomäki M, Endo A, Salminen S, Isolauri E. Compositional Development of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* Microbiota Is Linked with Crying and Fussing in Early Infancy. *PLoS One*, 2012, 7(3): e32495.
53. De Weerth C, Fuentes S, Puylaert P, De Vos WM. Intestinal Microbiota of Infants With Colic: Development and Specific Signatures. *Pediatrics*, 2013, 131: e550. Originally published online January 14, 2013, DOI: 10.1542/peds.2012-1449.
54. Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr*, 1999, 69: 1035S-1045S.
55. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics*, 2005, 115: 5-9.
56. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in the primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2001, 357: 1076-1079.
57. Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E et al. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol*, 1992, 27: 793-798.
58. Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*, 1999, 34: 50-54.
59. Татьяна О.Ф., Потапов А.С., Намазова Л.С., Цимбалова Е.Г., Кучеренко А.Г., Лохматов М.М. Фекальный кальпротектин в неинвазивной диагностике воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Педиатрическая фармакология*, 2008, 5(3): 46-51.
60. Szajewska H, Gyrzduk E, Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*, 2013, 162: 257-6.
61. Sung V, Hiscock H, Tang M, Mensah FK, Monica L, Satzkerresearch C, Heine RG, Stock A, Barrprofessor RG, Wake M. Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double-blind, placebo controlled randomised trial. *BMJ*, 2014, 348: g2107. doi: 10.1136/bmj.g2107 (Published April 2014).
62. Indrio F, Mentula S, Pärtty A, Tancredi D. *Lactobacillus reuteri* to Treat Infant Colic: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 2018 Jan, 141(1). Department of Pediatrics, University of California Davis Health System, Sacramento, California.
63. Oliva S, Di Nardo G, Ferrari F, Mallardo S, Rossi P, Patrizi G, Cucchiara S, Stronati L. Randomised clinical trial: the effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012 Feb, 35(3): 327-334. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04939.x. Epub 2011 Dec 8.

Д.В. ЗАСЛАВСКИЙ¹, д.м.н., профессор, А.Н. БАРИНОВА², д.м.н.¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

МИКРОБИОМ КОЖИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

И ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СРЕДСТВ БАЗИСНОГО УХОДА ЗА КОЖЕЙ

В последние годы наблюдается рост заболеваемости atopического дерматита у детей. В данной статье авторы приводят литературный обзор микробиома кожи при atopическом дерматите, фармакологические особенности различных средств базисного ухода за кожей.

Ключевые слова: микробиом, эмоленты, смягчающие, atopический дерматит, профилактика.

D.V. ZASLAVSKY¹, MD, Prof., A.N. BARINOVA², MD¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russia² Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg

SKIN MICROBIOME IN ATOPIC DERMATITIS AND FEATURES OF VARIOUS BACKGROUND SKIN CARE

In recent years, there has been an increasing incidence of atopic dermatitis in children. This paper provides a literature review on the skin microbiome in atopic dermatitis, and the pharmacological features of various background skin care products.

Keywords: microbiome, atopic dermatitis, moisturizers, emollients, treatment, prevention.

Атопический дерматит (далее АД) – мультифакторное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1].

АД – одно из наиболее распространенных заболеваний (от 20 до 40% в структуре кожных заболеваний), встречающееся во всех странах, у лиц обоего пола и в разных возрастных группах.

АД развивается у 81% детей, оба родителя которых страдают этим заболеванием, и у 56% детей – когда болен только один родитель, при этом риск развития увеличивается в полтора раза, если больна мать.

Раннее формирование АД (в возрасте 3–6 месяцев) отмечается у 45% больных, в течение первого года жизни – у 60% больных.

Самые высокие показатели распространенности АД наблюдаются среди детей. В 2016 г. 72% всех зарегистрированных заболеваний АД приходилось на детей в возрасте 0–17 лет, их число составило 460 751. Заметим, что 41% зарегистрированных среди детей 0–17 лет заболеваний АД приходится на возраст 0–4 лет, а показатель распространенности АД среди детей этого возраста достигает 1 995 на 100 тыс. соответствующего населения [2].

Клинические проявления АД, как правило, зависят от возраста больного, что по характерной клинической картине позволяет выделить три периода (стадии) заболевания: младенческая стадия – с 3–4 мес. до 1,5–2 лет; детская стадия – от 2 до 10–12 лет (рис. 1); взрослая стадия – старше 12 лет [3].

Недавнее появление не зависящих от культивирования методов определения сочетаний микроорганизмов и изучение микробных сообществ повысило наши знания о

микробиоме и значимости микробиома при различных болезненных состояниях и у здоровых людей. Термин «микробиом» обозначает совокупность микроорганизмов, объединенных одним органом или анатомической зоной. Исследования в первую очередь концентрировались на микробиоме кишечника, и они продемонстрировали связь между дисбиозом и заболеваниями, в первую очередь диабетом и астмой [4]. Количество исследований микробиома кожи растет. Кожа состоит из ряда ниш, которые колонизируются различными микроорганизмами [5]. Факторы организма хозяина, например пол, возраст и

Рисунок 1. Детская стадия АД



Характеризуется высыпаниями, располагающимися преимущественно в локтевых сгибах, подколенных ямках, в области лучезапястных и голеностопных суставов. Экссудативные проявления уменьшаются, исчезает микровезикуляция. На фоне эритемы и умеренной отечности в очагах поражения возникают лихеноидные папулы, которые, сливаясь между собой, образуют участки папулезной инфильтрации, развивается лихенификация

внешние воздействия, влияют на ниши и микробные сообщества, и становится все более понятно, что микробиом, в свою очередь, оказывает воздействие на жизненно важные функции организма хозяина, такие как иммунитет и сопротивление колонизации патогенными микроорганизмами [6–9].

Исследования на базе микробиологических культур уж давно позволили показать, что дисбактериоз является отличительной чертой АД. Кроме того, 70% пораженных участков и 39% участков без повреждения кожи колонизируются *S. aureus*, что отрицательно сказывается на тяжести заболевания [10, 11]. При развитии заболевания меняется не только бактериальная, но и грибковая флора [12]. Однако следует помнить, что обычные культуральные методы не могут идентифицировать около 80% бактериальных видов [13].

Применяя не зависящие от культивирования молекулярные методы исследования, можно описать дисбиоз более полно, и становится очевидно, что относительное количество присутствующих микробов может быть иным, нежели при использовании культурального метода, и некоторые микробы вообще не растут в культуре, но обнаруживаются молекулярными методами. АД – многофакторное заболевание, но взаимодействия генетических и средовых компонентов, которые приводят к развитию АД, до конца не поняты. Остаются разногласия по поводу того, что считать первичными изменениями, приводящими к развитию АД, а что – вторичными, которые являются следствием развития АД [14].

В сравнении с контролем на коже пациентов с АД присутствует значительное количество *S. aureus*, и оно коррелирует с тяжестью заболевания [7, 15, 16]. Пораженные участки кожи содержат большее количество *S. aureus*, чем непораженные, в особенности воспаленные участки, причем у нелеченых пациентов количество *S. aureus* резко возрастает при обострениях [7, 15–18]. Кроме *S. aureus*, другие представители рода *Staphylococcus* определяются на пораженных участках с большей частотой [19]. К ним относятся *S. epidermidis* и *S. haemolyticus* [15, 16, 18]. Бактериальное разнообразие на коже пациентов с АД снижено в сравнении с контролем и еще больше уменьшается при обострении [15, 16].

При АД, как показывают исследования, снижается количество видов микроорганизмов родов *Streptococcus*, *Propionibacterium*, *Acinetobacter*, *Corynebacterium* и *Prevotella*, причем это уменьшение не может быть полностью объяснено увеличением колонизации *S. aureus* [7, 16]. *Propionibacterium asnes* реже обнаруживается на лице пациентов с АД в сравнении с контролем, и количество микроорганизмов уменьшается при обострениях [15, 20]. Во время обострений также снижается численность *Corynebacterium* [16]. После стихания обострения численность микроорганизмов, которая снижалась, восстанавливалась [16]. Изучение грибкового микробиома показывает относительное снижение числа грибов из семейства *Malassezia* и относительное увеличение *M. dermatis*, а также большее разнообразие видов других семейств [15, 21, 22]. К числу этих грибов относятся грибы семей-

ства *Aspergillus*, *Candida albicans* и *Cryptococcus diffluens* [5, 15].

Как и у людей, у собак с АД и мышей с дефицитом металлопротеазы Adam17 выявляется снижение микробного разнообразия, увеличение количества микроорганизмов рода *Staphylococcus* и численности *S. aureus* при наступлении экзематозного воспаления [23–25]. Также отмечено увеличение численности видов рода *Corynebacterium* [6, 24, 26].

На основании 11 исследований у человека и 6 у животных Dybbøe и соавт. (2017) установили, что общим для АД является низкое разнообразие видов микробиома кожи, причем три исследования отметили снижение численности видов рода *Malassezia*. Исследования на мышах показывают, что дисбиоз является важнейшим фактором, приводящим к развитию экземы.

Гипотеза о том, что дисбиоз у человека предшествует обострениям АД, косвенно подтверждается изучением влияния терапии на микробные сообщества. Рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) показало, что эмоментная терапия у детей высокого риска снижает риск заболеть АД на 50% через 6 месяцев [27]. Предварительные данные изучения микробиома показывают, что терапия эмоментами понижает pH, не меняет трансдермальную потерю воды, но увеличивает бактериальное разнообразие, включая рост численности видов семейства *Streptococcus* [28]. Другое РКИ, которое пыталось повлиять на микробиом кожи при помощи добавления к крему 5%-ного лизата непатогенной *Proteobacteria vitreoscilla filiformis*, продемонстрировало объективное улучшение состояния пациентов, уменьшение зуда и потери сна в сравнении с плацебо [29].

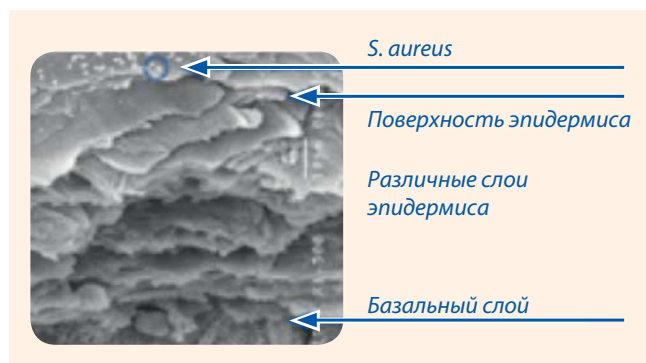
Вместе с тем, как отмечают Dybbøe и соавт. (2017), в изучении роли микробиома при АД еще остается много неизвестного и нужны дополнительные исследования.

Таким образом, в результате изучения микробиома человека установлено, что на здоровой коже живут бактерии 19 различных типов и 205 различных родов с разнообразием на видовом уровне и значительными колебаниями в числе видов бактерий на различных участках тела. Причем максимум разнообразия приходится на бактериальное сообщество предплечья (44 вида в среднем), а минимум – на область за ухом (около 19 видов). Самое большое разнообразие микробов обитает на участках с сухой и влажной средой. Жирная кожа содержит самое однородное сообщество микробов. Стабильность микрофлоры отмечается у человека в ушах и носу. Самыми изменчивыми являются бактериальные сообщества в области внутренней поверхности кожи колена. Бактерии, живущие на коже человека, являются метаболически активными и вносят большой вклад в защитную функцию кожи.

При АД микробиом кожи характеризуется:

- 1) малым разнообразием бактерий;
- 2) снижением количества актиномицет и протеобактерий;
- 3) колонизацией стафилококков в повышенном количестве (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus* и др.).

Рисунок 2. Сканирующая электронная микроскопия (×1500)



Микробные биопленки – это сообщества, образованные родственными и неродственными микроорганизмами, ограниченными от внешней среды дополнительными оболочками, внутри которых клетки имеют специализацию и контактируют между собой. Микробные биопленки способствуют персистенции возбудителей, неэффективности антибиотикотерапии, формированию смешанной инфекции.

В микробных пленках часть возбудителей включают гены резистентности, позволяя инактивировать перекись водорода и затрудняя проникновение антител и других защитных средств иммунной системы. В то же время находящиеся у поверхности клетки возбудителя могут развиваться по обычному пути. В колонии находятся дормантные метаболически неактивные клетки, которые могут легко пережить антибиотикотерапию и восстановить численность колонии после нее. Внутренняя часть пленки защищена от антибиотиков и, так как содержит мало кислорода, не дает активироваться многим из них.

Колонизация *S. aureus* и усугубление течения АД

В настоящее время существуют исследования, которые показывают отличия микробиома кожи человека с АД от микробиома кожи здорового человека. Кроме того, данные исследования демонстрируют, что *S. aureus* играет важную роль в развитии порочного круга АД.

Биопленка *S. aureus*

Недавно было описано влияние биопленки на течение АД, в особенности влияние биопленки *S. aureus* [44].

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 атопичной коже *S. aureus* обсеменяет поврежденную кожу и образует биопленку. Было показано, что у пациентов с АД биопленка *S. aureus* присутствует в воронке экзокринных потовых желез, что приводит к их обструкции (рис. 2) [45].

Кроме того, наличие данной биопленки может быть причиной нечувствительности к системным антибиотикам и местной активации врожденного иммунитета с продуцированием провоспалительных цитокинов, в особенности ФНО-α и других медиаторов [44].

Ученые компании Laboratoires Expanse Science 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 АД. 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 микробиому сохранять баланс, ограничивает проникновение патогенных микроорганизмов. Экспрессия толл-подобных рецепторов значительно снижена, колонизация *S. aureus* на модели атопичной кожи Stelaskin значительно уменьшает способность кожи самостоятельно ограничивать дальнейшее распространение колонии *S. aureus*. Восстанавливающий бальзам Stelatopia тем не менее помогает восстанавливать естественные защитные способности кожи (рис. 3).

Базальные стволовые клетки вовлечены в поддержание кожного гомеостаза, поэтому их защита является ключевым моментом в лечении. При АД 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. 4).

Рисунок 3. Атопичная кожа

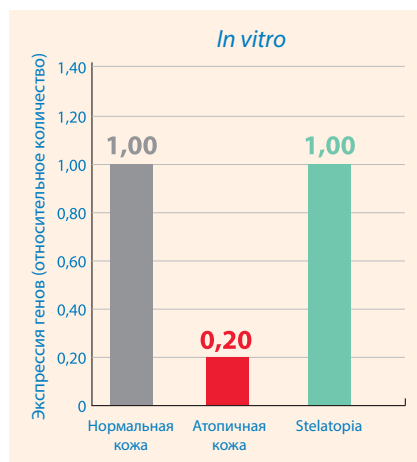


Рисунок 4. Маркеры стволовых клеток

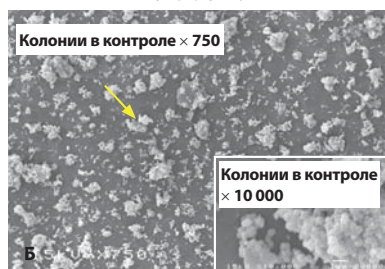


Рисунок 5. Модель реконструированного эпидермиса

Атопичная кожа – через 6 часов.
Сцепление бактерий с поверхностью
и начало формирования биопленки



Атопичная кожа и увлажняющий бальзам
Stelatoria – через 24 часа инкубации.
Поверхность полностью колонизирована
биопленкой



Наличие биопленки на поверхности кожи было описано при различных заболеваниях: акне, розацеа – и наиболее часто при АД [45]. Чтобы изучить кинетику образования биопленки и оценить эффект эмульгаторов на ограничение ее распространения, была создана модель реконструированного эпидермиса, колонизированного биопленкой *S. aureus* (рис. 5а, б).

Таким образом, увлажняющий бальзам Stelatoria может эффективно предотвращать формирование биопленки *S. aureus* на поверхности кожи (рис. 6).

ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СРЕДСТВ БАЗИСНОГО УХОДА ЗА КОЖЕЙ

Понятие «увлажняющие средства» объединяет окклюлянты, эмульгаторы, увлажнители.

Окклюлянты уменьшают трансэпидермальную потерю воды, создавая гидрофобный барьер на коже и восстанавливая состояние ламеллярного липидного слоя между корнеоцитами (табл. 1). Эффект наиболее выражен, если окклюлянт наносится на слегка смоченную кожу. Наиболее выражены окклюзионные свойства у вазелина, который даже в минимальной концентрации 5% уменьшает трансэпидермальную потерю воды на 98%. Ланолин, минеральные масла и силиконы, например диметикон, уменьшают трансэпидермальную потерю воды примерно на 20–30%.

Эмульгаторы, представленные в основном липидами и углеводородами, увлажняют и смягчают кожу, делая ее более гибкой и гладкой (табл. 2). Они заполняют промежутки между группами корнеоцитов и обычно не создают выраженного окклюзионного эффекта, если не применяются в большом количестве. Основная масса эмульгаторов способна органолептически увеличивать маслянистость и «скользкость» кожи, что является отражением их естественного смазывающего/смягчающего действия. Это свойство нередко требует дополнительного разъяснения потребителю для предотвращения необоснованного отказа от применения препарата. Длинноцепочечные

насыщенные жирные кислоты и жирные спирты, часто входящие в состав эмульгаторов, восстанавливают эпидермальный барьер, непосредственно включаются в его состав, изменяют вязкоупругие свойства мембран, влияют на продукцию эйкозаноидов, регулируют систему клеточной передачи сигналов.

Увлажнители способны привлекать воду из двух основных источников: они увеличивают транспорт влаги из дермы в эпидермис (почти в два раза), из глубоких/средних слоев эпидермиса в поверхностные, во влажных условиях они также помогают роговому слою поглощать воду из внешней окружающей среды (табл. 3). Многие увлажнители обладают также эмульгаторной активностью. Один главный недостаток увлажнителей состоит в том, что многие из них могут увеличить трансэпидермальную потерю влаги, которая в

Рисунок 6. Применение Stelatoria через 24 ч × 10 000

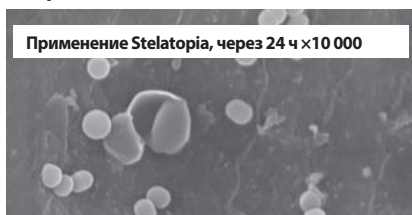


Таблица 1. Вещества с окклюзионной активностью

Компонент	Представители
Жирные кислоты	Ланолиновая, стеариновая кислоты
Жирные спирты	Цетиловый, ланолиновый, стеариловый спирты
Углеводородные масла/воски	Каприловый/каприковый триглицерид, минеральные масла, парафин, вазелин, силиконовые производные (циклометикон, диметикон, кополиол), Сквален
Фосфолипиды	Лецитин
Гликоли	Пропиленгликоль
Стероиды	Холестерол
Растительные воски	Канделильский, карнаубский воски
Эфиры восков	Пчелиный воск, ланолин, стеарилстеарат

Таблица 2. Вещества с эмульгаторной активностью

Компонент	Представители
Вязущие эмульгаторы	Циклометикон, диметикон, изопропилмиристат, октилоктаноат
Сушащие эмульгаторы	Децилолеат, изопропил пальмитат, изостеариловый спирт
Ожиряющие эмульгаторы	Касторовое масло, глицерилстеарат, октилстеарат, масло жожоба, масло кокоса, пропиленгликоль
Протективные эмульгаторы	Диизопропил дилинолеат, изопропил изостеарат
Протеинсодержащие эмульгаторы	Коллаген, эластин, кератин

Таблица 3. Вещества с увлажняющим действием

Компонент	Представители
Продукты переработки коллагена	Желатин
Трехатомные спирты	Глицерин
Многоатомные спирты	Сорбитол
Биогенные продукты	Мед
Несульфированные гликозаминогликаны	Гиалуроновая кислота
Витамины группы В	Декспантенол
Гликоли	Пропиленгликоль
Соли α -гидроксикислот	Натрия и аммония лактат
Соли органических кислот	Натрия пирролидинкарбоксилат
Карбамиды	Мочевина

дальнейшем может быть потеряна в окружающую среду. Их практически всегда объединяют с окклютантами, препятствующими пути испарению влаги. В этом случае достигается необходимое синергичное действие, увеличивающее эпидермальную гидратацию и функции кожного барьера. Один из самых эффективных увлажнителей – глицерин. Незрелые корнеоциты достаточно хрупки в отличие от зрелых, обладающих большой эластичностью. Глицерин ускоряет созревание корнеоцитов, активируя остаточную транслугаминазную активность в роговом слое. Облегчая размыкание десмосом и впоследствии увеличивая шелушение, глицерин уменьшает изменения, связанные с повышенной сухостью кожи. Обнаруженная в NMF пирролидинкарбоксилатная кислота способствует гидратированию кожи и может улучшать ее состояние при ксерозе. Альфа-гидроксикислоты, к примеру лактат, – эффективные агенты для обработки сухой кожи. Использование лосьонов, содержащих в своем составе рацемат молочной кислоты, позволяет эффективно предотвращать ксероз. Молочная кислота, особенно ее L-изомер, стимулирует биосинтез керамидов, что приводит к увеличению их концентрации в роговом слое и повышению барьерных свойств липидов рогового слоя. Мочевина проявляет гидратирующие свойства по отношению к роговому слою эпидермиса, действует как пénéтрant и энхансер, увеличивая проницаемость эпидермиса для других компонентов препарата. В отличие от салициловой кислоты, кератин не растворяет, но мацерирует его (кератопластическое действие). Обладает солюбилизующими свойствами и мягким отшелушивающим действием. В рандомизированных контролируемых исследованиях с использованием мочевиносодержащих препаратов установлено, что мочевина способна уменьшать трансэпидермальную потерю влаги у пациентов с АД и ихтиозом, а также при повреждении кожи лаурилсульфатом. На сегодняшний день основная масса средств ухода за сухой и атопичной кожей содержит комбинацию окклютантов, увлажнителей и эмоленгов. Их совместное применение

увеличивает гидратацию эпидермиса. Кроме лечебного-профилактического эффекта, такие средства повышают и эстетические свойства кожи. Помимо собственно терапевтических агентов, средства базисного ухода могут содержать дополнительные включения (консерванты, эмульгаторы). Иногда в качестве факультативной добавки могут включаться фотозащитные соединения. Средства базисного ухода за кожей делятся на две категории: уход за здоровой кожей (в пределах каждой категории – специализированная продукция, предназначенная для определенных областей типа губ, глаз, ног) и лечебно-профилактическое применение. Важным фактором для лечебно-профилактических средств является их минимальное раздражающее влияние, оптимальные органолептические свойства, отсутствие комедоногенности и эстетические показатели, в первую очередь для средств ухода за кожей лица.

В комбинированных увлажняющих средствах перспективно использование фармацевтических продуктов, замедляющих старение кожи под влиянием возраста, заболеваний или неблагоприятных факторов внешней среды.

Эмоленты – это важная группа агентов, которые играют интегральную роль в лечении всех заболеваний кожи, связанных с ее сухостью и шелушением. Эмоленты выпускаются в различных формулах и используются для мытья, приема ванн, увлажнения кожи и в качестве поддерживающей терапии. Эмоленты оказывают различное фармакологическое действие на кожу, но наиболее важным является увлажнение рогового слоя эпидермиса вследствие окклюзионного действия эмоленга [30]. Они действуют путем предотвращения трансэпидермальной потери воды и увеличения содержания воды в роговом слое.

Нанесение эмоленга создает поверхностную пленку липидов и частично восстанавливает барьерную функцию. Масляный слой удерживает воду под роговым слоем, уменьшает эпидермальную потерю воды и делает кожу мягкой и упругой [31]. Эмоленты также изменяют физические свойства рогового слоя: добавленная вода увеличивает растяжимость, гибкость и пластичность рогового слоя. Это особенно важно при экземе и псориазе, поскольку аномальный и воспаленный эпидермис более хрупкий, чем обычно, что и приводит к болезненным разрывам [30]. Другие, менее легкообъяснимые фармакологические эффекты включают противовоспалительный, антимитотический и противозудный эффект [30]. При регулярном использовании эмоленты снижают частоту обострений экземы и могут также иметь прямой противовоспалительный эффект, снижая потребность в местном применении кортикостероидов, обладая т. н. стероидсберегающим действием [32]. У больных псориазом эмоленты очищают поверхностные чешуйки, дают косметический эффект и могут иметь прямой терапевтический эффект на задействованные патологические процессы [33].

Препараты с большим содержанием жиров более эффективны для очень сухой, потрескавшейся кожи,

поскольку они содержат меньше воды и длительность действия больше [34]. Вместе с тем исследования двойным слепым методом показывают, что иногда лосьон оказывается более увлажняющим, чем крем: сравнение лосьона и крема с 0,05%-ным пропионатом галобетазола в тесте «сухого бритья» показало, что лосьон обеспечивал большее увлажнение, измеренное при помощи теста на трансэпидермальную потерю воды и проводимость в сравнении с кремом на 2 и 4 часах наблюдения [35].

Неадекватные запасы эмоленда в форме крема/мази очень часто являются причиной неудачи лечения. Необходимое количество зависит от заболевания, его тяжести и мест, куда необходимо наносить препарат, но оно не должно быть меньше 250 г для ребенка и 500 г для взрослого в неделю [31].

Эмомент необходимо наносить как минимум два раза в день, хотя частота может быть увеличена в зависимости от тяжести состояния, сухости кожи и типа используемого продукта. Нанесение должно быть бережным, придавать легкое блистание коже, а не появление жирного слоя, который повреждает одежду, мебель и часто приводит к тому, что пациенту становится жарко и появляется зуд. Эмоменты должны наноситься мягкими, направленными вниз движениями в направлении роста волос, чтобы снизить риск фолликулита [36].

Рекомендуется, чтобы пациенты получали эмоменты в тубах или перекладывали продукт из большего контейнера в меньший. Небольшие контейнеры легче носить с собой, и они способствуют регулярному использованию продукта в течение дня для мытья и увлажнения [34].

Ежедневное использование эмоленда Stelatopia позволяет уменьшить период рецидива АД, удлинить период ремиссии, а также уменьшить применение топических ГКС и улучшить качество жизни ребенка и его семьи

Естественно, что рекомендации по выбору эмоментов должны основываться на результатах клинических испытаний, предпочтительно рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), однако тут наблюдается ряд сложностей. Например, детальное изучение эффективности эмоментов в рамках РКИ осложняется тем, что зачастую пациенты используют дополнительные эмоменты. Так, например, в исследовании COMET 96% пациентов использовали эмомент, не назначенный в рамках исследования [37]. Учитывая, что эмоменты зачастую относятся к препаратам безрецептурного отпуска, не всегда компании, если в составе нет лекарственного средства, идут на тестирование препарата в рамках РКИ. Вместе с тем для ряда заболеваний исследований было выполнено достаточно много, что позволяет прийти к заключению об эффективности эмоментов в качестве терапии.

Систематический обзор клинической эффективности увлажнителей в лечении АД показал, что большинство из выявленных 48 исследований, включивших 3 262 пациен-

та, продемонстрировали положительный эффект на клинические симптомы, трансэпидермальную потерю воды, степень гидратации рогового слоя. При этом лучшие результаты получались при использовании мочевины и глицерина, чем пропиленгликоля, лактата, керамидов и хлоргидрата алюминия [38].

Интересное исследование было выполнено в США и Великобритании, которое показало, что эмоменты могут использоваться для профилактики АД. Исследователи рандомизировали детей высокого риска развития АД в две группы: в одной родители с рождения наносили эмоменты на все тело ребенка, в другой эмоменты не использовались. Через 6 месяцев частота новых случаев АД в группе вмешательства была в два раза ниже, чем в контрольной группе [39].

В рандомизированном исследовании эффективности крема эмоленда в лечении ксероза при синдроме диабетической стопы в сравнении с кремом без специальных добавок, содержащим моностеарат глицерола, стеариновую кислоту, полидиметилциклосилоксан, силиконовое масло, макрогол 600, троламин, пропиленпарагидроксibenзоат и очищенную воду, было продемонстрировано, что специальная формула значительно улучшала влажность кожи, ее состояние, измерявшееся по шкале ксероза и ряду других показателей [40]. Еще в одном РКИ эффективности крема, включающего мочевины, аргинин и карнозин, было показано увеличение влажности кожи и снижение сухости (по стандартизированной шкале) в сравнении с контрольной группой [41].

Количество публикаций по эффективности эмоментов при экземе оказалось достаточным, чтобы выполнить систематический обзор для Кохрановской библиотеки. Этот обзор, опубликованный в 2017 г. и включивший данные 77 исследований, показал, что увлажнители эффективны при экземе, однако надежных данных, что один из них лучше другого, нет [42]. При этом наиболее эффективными с точки зрения как пациентов, так и врачей были увлажнители, содержащие глицирретиновую кислоту, мочевины или глицерол [43].

Для того чтобы оценить эффективность применения эмоленда 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 АД, то есть вероятность проявления АД у ребенка 50–80%. В данном исследовании 60 детей прошли программу ухода за кожей Stelatopia (увлажняющий бальзам, очищающий крем и масло для ванны), а 53 ребенка не получали специфического ухода за кожей. При этом отмечается, что ежедневное использование эмоленда Stelatopia один раз в день в течение 9 месяцев позволило снизить вероятность клинического проявления АД на 51%.

Таким образом, ежедневное использование эмоленда Stelatopia позволяет уменьшить период рецидива АД, удлинить период ремиссии, а также уменьшить применение топических ГКС и улучшить качество жизни ребенка и его семьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заславский Д.В., Новикова В.П., Чупров И.Н., Сыдилов А.А., Хведелидзе М.Г., Татарская О.Б. Пробиотики в профилактике и терапии atopического дерматита у детей. *Вопросы практической педиатрии*, 2016, 11(2): 51-57.
2. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Анализ состояния заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации за период 2003–2016 гг. *Вестник дерматологии и венерологии*, 2017, 6: 22–33.
3. Горланов И.А., Миляевская И.Р., Леина Л.М., Заславский Д.В., Оловянишников О.В., Куликова С.Ю. *Детская дерматовенерология*. М.: ИГ ГЕОТАР-Медиа, 2017. 512 с.
4. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriou PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med*. 2015.
5. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*, 2009, 324(5931): 1190-2.
6. Fierer N, Hamady M, Lauber CL, Knight R. The influence of sex, handedness, and washing on the diversity of hand surface bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, 105(46): 17994-9.
7. Shi B, Bangayan NJ, Curd E, Taylor PA, Gallo RL, Leung DY, et al. The skin microbiome is different in pediatric versus adult atopical dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(4): 1233-6.
8. Rosenthal M, Aiello A, Larson E, Chenoweth C, Foxman B. Healthcare workers' hand microbiome may mediate carriage of hospital pathogens. *Pathogens*, 2013, 3(1): 1-13.
9. Callewaert C, Hutapea P, Van de Wiele T, Boon N. Deodorants and antiperspirants affect the axillary bacterial community. *Arch Dermatol Res*, 2014, 306(8): 701-10.
10. Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. Staphylococcus aureus in the lesions of atopical dermatitis. *The British journal of dermatology*, 1974, 90(5): 525-30.
11. Totte JE, van der Feltz WT, Hennekam M, van Belkum A, van Zuuren EJ, Pasmans SG. Prevalence and odds of Staphylococcus aureus carriage in atopical dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*, 2016, 175(4):687–95.
12. Darabi K, Hostetler SG, Bechtel MA, Zirwas M. The role of Malassezia in atopical dermatitis affecting the head and neck of adults. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2009, 60(1): 125-36.
13. Ward DM, Weller R, Bateson MM. 16S rRNA sequences reveal numerous uncultured microorganisms in a natural community. *Nature*, 1990, 345(6270): 63-5.
14. Bieber T. Mechanisms of disease: Atopical dermatitis. *New England Journal of Medicine*, 2008, 358(14): 1483-94.
15. Oh J, Freeman AF, Park M, Sokolic R, Candotti F, Holland SM, et al. The altered landscape of the human skin microbiome in patients with primary immunodeficiencies. *Genome Research*, 2013, 23(12): 2103-14.
16. Kong HDH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopical dermatitis. *Genome Research*, 2012, 22(5): 850-9.
17. Bourrain M, Ribet V, Calvez A, Lebaron P, Schmitt AM. Balance between beneficial microflora and Staphylococcus aureus colonisation: in vivo evaluation in patients with atopical dermatitis during hydrotherapy. *Eur J Dermatol*, 2013, 23(6): 786-94.
18. Seite S, Flores GE, Henley JB, Martin R, Zelenkova H, Aguilar L, et al. Microbiome of affected and unaffected skin of patients with atopical dermatitis before and after emollient treatment. *J Drugs Dermatol*, 2014, 13(11): 1365-72.
19. Gonzalez ME, Schaffer JV, Orlow SJ, Gao Z, Li H, Alekseyenko AV, et al. Cutaneous microbiome effects of fluticasone propionate cream and adjunctive bleach baths in childhood atopical dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2016, 75(3): 481-93.
20. Dekio I, Sakamoto M, Hayashi H, Amagai M, Suematsu M, Benno Y. Characterization of skin microbiota in patients with atopical dermatitis and in normal subjects using 16S rRNA gene-based comprehensive analysis. *J Med Microbiol*, 2007, 56(Pt 12): 1675-85.
21. Chng KR, Tay ASL, Li C, Ng AHQ, Wang J, Suri BK, et al. Whole metagenome profiling reveals skin microbiome-dependent susceptibility to atopical dermatitis flare. *Nature Microbiology*, 2016, 1(9).
22. Zhang E, Tanaka T, Tajima M, Tsuboi R, Nishikawa A, Sugita T. Characterization of the skin fungal microbiota in patients with atopical dermatitis and in healthy subjects. *Microbiol Immunol*, 2011, 55(9): 625-32.
23. Rodrigues Hoffmann A, Patterson AP, Diesel A, Lawhon SD, Ly HJ, Elkins Stephenson C, et al. The skin microbiome in healthy and allergic dogs. *PLoS One*, 2014, 9(1): e83197.
24. Bradley CW, Morris DO, Rankin SC, Cain CL, Mistic AM, Houser T, et al. Longitudinal Evaluation of the Skin Microbiome and Association with Microenvironment and Treatment in Canine Atopical Dermatitis. *J Invest Dermatol*, 2016 Jun, 136(6):1182-90. doi: 10.1016/j.jid.2016.01.023. Epub 2016 Feb 6.
25. Kobayashi T, Glatz M, Horiuchi K, Kawasaki H, Akiyama H, Kaplan DH, et al. Dysbiosis and Staphylococcus aureus Colonization Drives Inflammation in Atopical Dermatitis. *Immunity*, 2015, 42(4): 756-66.
26. Scharschmidt TC, List K, Grice EA, Szabo R, Renaud G, Lee CC, et al. Matriptase-deficient mice exhibit ichthyotic skin with a selective shift in skin microbiota. *J Invest Dermatol*, 2009, 129(10): 2435-42.
27. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WH, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopical dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(4): 818-23.
28. Glatz M, Polley EC, Simpson EL, Kong HH. Emollient therapy alters skin barrier and microbes in infants at risk for developing atopical dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*, 2015, 135: S31.
29. Gueniche A, Knaudt B, Schuck E, Volz T, Bastien P, Martin R, et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopical dermatitis: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *British Journal of Dermatology*, 2008, 159(6): 1357-63.
30. Mark R. How to measure the effects of emollients. *J Dermatolog Treat*, 1997, 8(Suppl 1): 15–18
31. Lawton S. Skin barrier function and the use of emollients in dermatological nursing. *Br J Nurs*, 2007, 16(12): 712-719.
32. Cork MJ. Complete emollient therapy. In: The National Association of Fund-holding Practices Official Year Book. BPC Waterlow, Dunstable, 1998.
33. Finlay AY. Emollients as adjuvant therapy for psoriasis. *J Dermatolog Treat*, 1997, 8(Suppl 1): 25–27.
34. Peters J. Caring for dry and damaged skin in the community. *Br J Community Nurs*, 2001, 6(12): 645–651.
35. Grove G, Zerweck C, Houser T, Andrasfay A, Gauthier B, Holland C, Piac-quadio D. Halobetasol Propionate Lotion, 0.05% Provides Superior Hydration Compared to Halobetasol Propionate Cream, 0.05% in a Double-Blinded Study of Occlusivity and Hydration. *J Drugs Dermatol*, 2017 Feb 1, 16(2): 140-144.
36. Pringle F, Penzer R (2002) Normal skin: its function and care. In: Penzer R, ed. *Nursing Care of the Skin*. Butterworth-Heinemann, London, 2002: 20–45.
37. Ridd MJ, Garfield K, Gaunt DM, Hollinghurst S, Redmond NM, Powell K, Wil-son V, Guy RH, Ball N, Shaw L, Purdy S, Metcalfe C. Choice of Moisturiser for Eczema Treatment (COMET): feasibility study of a randomised controlled parallel group trial in children recruited from primary care. *BMI Open*, 2016, 6(11): e012021.
38. Lindh JD, Bradley M. Clinical Effectiveness of Moisturizers in Atopical Dermatitis and Related Disorders: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*, 2015 Oct, 16(5): 341-59.
39. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WH, Brown SJ, Chen Z, Chen Y, Williams HC. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopical dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*, 2014 Oct, 134(4): 818-823.
40. Martini J, Huertas C, Turlier V, Saint-Martory C, Delarue A. Efficacy of an emollient cream in the treatment of xerosis in diabetic foot: a double-blind, randomized, vehicle-controlled clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017 Apr, 31(4): 743-747.
41. Federici A, Federici G, Milani M. An urea, arginine and carnitine based cream (Ureadin Rx Db ISDIN) shows greater efficacy in the treatment of severe xerosis of the feet in Type 2 diabetic patients in comparison with glycerol-based emollient cream. A randomized, assessor-blinded, controlled trial. *BMC Dermatol*, 2012, 12: 16.
42. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen A, Arents BWM. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 2: CD012119.
43. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Arents BWM. Emollients and moisturizers for eczema: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol*, 2017, 177(5): 1256-1271.
44. Allen H, et al. The presence and impact of Biofilm-Producing Staphylococci in Atopical Dermatitis *JAMA*, 2014, 150(3): 260-265.
45. Societe Francaise de dermatologie. Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant. Conference de consensus. Conference pleniére le Mercredi 20 Octobre 2004, Institut Pasteur, Paris. Texte des recommandations (version texte court).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАНИЯ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И НАРУЖНЫХ ДЕРМАТОСРЕДСТВ

У ДЕТЕЙ С КОЖНО-ИНТЕСТИНАЛЬНОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

Уровень аллергических заболеваний, как и заболеваний желудочно-кишечного тракта, характеризуется выраженной тенденцией к повышению. Под наблюдением находилось 66 детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). У 23 детей был атопический дерматит, у 43 больных кожно-интестинальная форма пищевой аллергии. В статье изложены клинические проявления кожного синдрома, представлено аллергологическое и иммунологическое обследование. Наряду с лечением основного заболевания, проводилось лечение кожного синдрома. Наружная терапия являлась обязательной и важной частью комплексного лечения. В качестве базовой терапии кожного синдрома использовался 0,2% крем Скин-кап. Предполагается использование 0,2% крема Скин-кап и при других формах дерматозов.

Ключевые слова: аллергия, пищевая сенсibilизация, атопический дерматит, аллергодерматозы, иммуноглобулины, белок филаггрин, кожно-интестинальная аллергия, базовая терапия – крем Скин-кап.

Z.I. PIROGOVA, PhD in medicine, F.N. RYABCHUK, PhD in medicine

Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia

EFFICACY OF A COMBINATION OF ETIOPATHOGENETIC THERAPY AND TOPICAL DERMATOLOGICAL MEDICATIONS IN CHILDREN WITH SKIN-INTESTINAL ALLERGY

The allergic diseases and diseases of the gastrointestinal tract are rapidly changing the allergy trends upwards. 66 children with diseases of gastrointestinal tract (GIT) were examined. Of which, 23 children had atopic dermatitis and 43 had skin and intestinal forms of food allergies. The article describes the clinical manifestations of skin syndrome and presents allergological and immunological examination results. The skin syndrome was treated along with the treatment of the underlying disease. Treatment with topical medications was an obligatory and important part of the combination treatment. Skin-cap 0,2% cream was used as the basic therapy of skin syndrome. Skin-cap 0,2% cream is also supposed to be used for other forms of dermatoses.

Keywords: allergies, food sensitization, atopic dermatitis, allergic dermatoses, immunoglobulins, protein filaggrin, skin-intestinal allergy, Skin-cap cream as basic therapy.

Уровень аллергических заболеваний в последние годы характеризуется выраженной тенденцией к повышению. Примерно каждый пятый житель планеты имеет те или иные проявления аллергии. Тревожным является рост аллергических болезней у детей. Пищевая аллергия встречается очень часто во врачебной практике педиатров, терапевтов, пульмонологов, гастроэнтерологов, дерматологов и врачей других специальностей [1, 2, 4]. Самую первую и наиболее значительную нагрузку организм человека получает в виде пищевых продуктов.

В 1994 г. Европейская Академия аллергии и клинической иммунологии предложила новую классификацию повреждающих пищевых реакций. Прежде всего, все реакции разделены на токсические и нетоксические. Токсические пищевые реакции вызываются веществами, которые содержатся в пище или загрязняют ее и не связаны с индивидуальной чувствительностью. Нетоксические пищевые реакции зависят от индивидуальной чувствительности к определенным видам пищи. Эти реакции подразделяются на иммунологические и неиммунологические. Термин *пищевая аллергия* используется для иммунологических реакций, а термин *пищевая непереносимость* для неиммунологиче-

ских. Пищевая аллергия может быть разделена на IgE-опосредованную и неIgE-опосредованную, вызванную иммунными комплексами и клеточными реакциями.

Неиммунологические повреждающие пищевые реакции или пищевая непереносимость подразумевают случаи, когда выявляется причинная роль пищи, но отсутствует иммунологический компонент [3, 4].

Наиболее рано развиваются и тяжелее протекают аллергические заболевания с пищевой сенсibilизацией у тех детей, которые имеют отягощенную наследственность по аллергии с обеих сторон (по линии отца и матери). Отрицательную роль играет внутриутробная сенсibilизация плода к различным аллергенам, раннее искусственное вскармливание, снижение ферментативной активности, хроническая патология ЖКТ. Повышение проницаемости кишечного и печеночного барьера, вследствие их незрелости или при воспалительных и дистрофических поражениях, дисбиозах, при нарушении функции центральной нервной системы, также играет отрицательную роль и ухудшает пищеварительный барьер [2, 4, 5]. Пищеварительный барьер представлен анатомическим, физиологическим и иммунными компонентами. Анатомический барьер образован обширным эпителиальным покровом, собственной

слизистой оболочкой и межэпителиальными лимфоцитами, он препятствует всасыванию крупных молекул пищевых веществ. Повреждение слизистой оболочки тонкой кишки (особенно на фоне ее атрофии), повышение проницаемости для крупных молекул способствует развитию аллергических и псевдоаллергических реакций [5, 7]. Физиологический барьер состоит из глико- и мукопротеинов и ферментов, способствующих расщеплению пищевых веществ. Препятствует всасыванию недоокисленных продуктов, а также трансмуральному переходу гистамина. Иммунный барьер представлен иммунной системой желудочно-кишечного тракта. Особенностью иммунной системы ЖКТ является нахождение ее в постоянном взаимодействии с огромным потоком микробного и аллергенного материала, поступающего из просвета кишечника [5, 7].

Пищевая сенсibilизация развивается раньше всего – уже в грудном или раннем детском возрасте. В основе клинических проявлений пищевой аллергии наблюдается ряд синдромов:

1. Оральный аллергический синдром проявляется зудом кожи, отеком губ, неба, гортани.
2. Эозинофильный эзофагит.
3. Эозинофильный гастроэнтерит.
4. Колики у младших детей, боли в животе, метеоризм, спазмы.
5. Тошнота, срыгивание, рвота, диарея, слизь в стуле.
6. Разжиженный и учащенный стул с прожилками крови.
7. Респираторные синдромы, кожный зуд, слезотечение, ринит, кашель, изменение голоса, свистящие хрипы.
8. Острая крапивница, отек Квинке, атопический дерматит, эритематозная, кориподобная сыпь.
9. Генерализованные анафилактические реакции (падение артериального давления, вазкулярный коллапс, нарушение сердечной деятельности) [8, 9].

ИгE-опосредованные реакции, индуцированные пищей, проявляются обычно энтероколитами, колитами, синдромом мальабсорбции. Для гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии характерен клинический полиморфизм – от стертых малосиндромных форм проявлений до манифестных случаев. Следует отметить возрастные клинические особенности у детей. У больных детей раннего возраста к проявлениям гастроинтестинальной аллергии относятся колики, метеоризм, срыгивание, разжиженный стул. У детей в возрасте от 3 до 6 лет гастроинтестинальная аллергия характеризуется тошнотой, рвотой, диареей, но метеоризм и боли в животе менее выражены. У детей в возрасте от 6 до 14 лет проявления гастроинтестинальной аллергии становятся стертыми, труднее установить связь появления клинических симптомов с употреблением аллергических продуктов, но могут быть боли в животе, запоры, отрыжка, тошнота, изжога. Нередко гастроинтестинальная аллергия и кожный синдром, проявляющиеся различными высыпаниями в виде уртикарной, узелковой, папулезной сыпи, пятен или крапивницы, сопровождаются кожным зудом. У детей с проявлениями атопического дерматита проявления кожного синдрома на фоне гастроинтестинальной аллергии становятся более яркими и плохо поддаются коррекции [9, 10].

Атопический дерматит (атопическая экзема) – хроническое воспалительное заболевание кожи, сопровождающееся зудом, возрастной морфологией высыпания и стадийностью процесса. Атопический дерматит в типичных случаях начинается в раннем детском возрасте и может продолжаться и рецидивировать в зрелом возрасте, значительно нарушая качество жизни больного и членов его семьи. Атопический дерматит в большинстве случаев развивается у лиц с наследственной предрасположенностью и часто сочетается с другими формами аллергической патологии, такими как аллергический ринит, конъюнктивит, бронхиальная астма, пищевая аллергия [6, 11]. Факторы, способствующие развитию атопического дерматита, можно разделить на внутренние и внешние. Внутренние факторы включают в себя неиммунологические и иммунологические. К неиммунологическим факторам относятся отягощенные аллергией наследственность, факторы, вызывающие сухость кожных покровов (нарушение пототделения, недостаток внутренней жидкости), изменения кожных липидов, снижение порога зуда. К иммунологическим факторам относятся дисбаланс Th1- и Th2-лимфоцитов, повышенная дегрануляции тучных клеток, антигенпрезентирующая активность клеток Лангерганса, повышение продукции IgE. Внешние факторы – это воздействие реактивных, химических соединений, аллергенов, пищевых антигенов, микроорганизмов, стресса, климатических факторов [10, 11].

Важнейшим компонентом кератинового цитоскелета, обеспечивающего структурную целостность кожи, является белок филаггрин; продукты его деградации связывают воду, предотвращая ее трансэпидермальную потерю. Проведенные исследования показали, что филаггриновые реакции являются фактором риска развития атопического дерматита у детей. Важнейшим фактором развития и прогрессирования атопического дерматита является пищевая аллергия. Повышает риск развития атопического дерматита искусственное вскармливание, введение в рацион грудных детей до введения прикормов соков и других пищевых добавок, а также несвоевременное введение прикорма и быстрое введение продуктов, обладающих высокоаллергенными свойствами [6, 9, 10]. Практически любой пищевой продукт может быть причиной развития атопического дерматита у детей первого года жизни, чаще всего аллергические реакции появляются при употреблении коровьего, козьего молока, яиц, пищевых злаков, сои, рыбы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 66 детей в возрасте от 6 месяцев до 17 лет. Все 66 детей поступили для обследования в дневной гастроэнтерологический стационар в связи с болями в животе, кишечными коликами, неустойчивым стулом, пищевой аллергией, обострением хронического гастродуоденита. У 23 пациентов ранее был установлен атопический дерматит, а у 43 больных детей – пищевая аллергия с рецидивами кожного синдрома, крапивницей, неустойчивого стула. Диагностика атопического дерматита, пищевой аллергии, ее гастроинтестинальной

формы основывалась преимущественно на данных аллергологического анамнеза и клинических проявлений. У детей с atopическим дерматитом младенческая стадия наблюдалась у 8 больных. Кожный синдром у этих пациентов характеризовался острым воспалением кожи, яркой гиперемией и высыпаниями на коже, папулами, микровезикулами с выраженной экссудацией и мокнутием. Локализация высыпаний была преимущественно на лице, реже на голенях, бедрах, предплечьях, кистях рук. При этом на фоне гиперемии и экссудации, инфильтрации и отека отдельных участков кожи выявлялись микровезикулы с серозным содержимым, вялой покрывкой, быстро вскрывающиеся, с образованием «экзематозных колодцев». Кроме того, у них отмечался выраженный кожный зуд, жжение кожи, болезненность и чувство напряжения. Больные дети расчесывали кожу, вследствие чего очаги покрывались серозно-кровянистыми корочками, а при присоединении вторичной инфекции у двух больных – серозными кровянисто-гнойными корочками, а у 1 пациента наблюдалось присоединение грибковой инфекции. У 10 пациентов с atopическим дерматитом наблюдалась детская стадия. Экссудативные очаги на коже у этих пациентов были менее выраженными, отмечалась значительная гиперемия, выраженная сухость и подчеркнутый рисунок кожи, утолщение складок, гиперкератоз. Эритемато-сквамозная форма – у 3 (из 10) пациентов, а у 7 (из 10) – лихеноидная форма atopического дерматита – преобладали папулы и очаги лихенификации с типичной локализацией в складках кожи. Высыпания локализовались чаще всего в локтевых, подколенных, ягодичных складках. При этом отмечался кожный зуд, расчесы и трещины. У 5 пациентов старше 13 лет наблюдалась подростковая стадия, и она характеризовалась выраженной лихенизацией, сухостью, шелушением с преимущественными поражениями лица, верхней части туловища и непрерывно рецидивирующим течением. У 3 детей из 5 пациентов с подростковой стадией atopического дерматита отмечались поражения гибких поверхностей в области естественных складок шеи, плеч, спины, тыльной поверхности кистей рук, ступней, пальцев рук и ног и лица. Высыпания характеризовались шелушением, эритематозными папулами, бляшками.

Диагностика пищевой аллергии, ее кожно-интестинальной формы у 43 пациентов основывалась также на данных аллергологического анамнеза, болей в животе, неустойчивого стула и периодически появляющегося кожного синдрома в виде различных мелкоочечных, папулезных высыпаний на коже, сопровождаемых зудом, пятен, крапивницы.

Степень тяжести атопии оценивалась у всех 66 обследуемых больных по клиническому анализу крови. Эозинофилия была обнаружена у 23 (100%) пациентов с atopическим дерматитом и у 25 больных (58,1%) с кожно-интестинальной формой пищевой аллергии. По тесту дегрануляции тучных клеток у 23 пациентов с atopическим дерматитом (100%) и у 25 больных с кожно-интестинальной формой (58,1%) пищевой аллергии выявлена преимущественная сенсibilизация к белкам коровьего молока, куриному яйцу, куриному мясу. Таким образом, 23

пациента с atopическим дерматитом и 25 больных с кожно-интестинальной формой пищевой аллергии были расценены как больные с IgE-опосредованной аллергией. IgE оказался повышенным у всех 23 детей с atopическим дерматитом и в среднем составил $650 \pm 72,7$ Ед/мл и у 25 детей с кожно-интестинальной формой пищевой аллергии и в среднем составил $570 \pm 83,7$ Ед/мл. У 18 больных детей (41,8%) с кожно-интестинальной формой пищевой аллергии эозинофилии в клиническом анализе крови не отмечалось. Общий IgE был не выше 20 Ед/мл и в среднем составил $14,03 \pm 2,8$ Ед/мл ($P < 0,05$). У всех обследуемых больных абсолютный показатель CD8 имел тенденцию к снижению. У детей с atopическим дерматитом он составил в среднем $623,4 \pm 25,3$; у больных с кожно-интестинальной IgE, опосредованной пищевой аллергией абсолютный показатель CD8 составил в среднем $547,4 \pm 25,5$; в группе больных детей с неIgE-опосредованной пищевой аллергией CD8 составил, соответственно, $596,0 \pm 23,2$ ($P > 0,05$).

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение больных детей включало в себя элиминационную диету, которая проводилась в три этапа.

Первый этап – диагностическая элиминационная диета, когда динамика клинической симптоматики кожного синдрома при исключении подозреваемого аллергена была положительной. Три пациента с младенческой формой atopического дерматита получали смесь «Алфар» в течение 5 дней, другие дети первого и второго года жизни с младенческой формой получали гидролизованную смесь «Нутрилон-Пепти-гастро» или «Пептамен-Юниор». Все диетические мероприятия проводились с ведением пищевого дневника.

Второй этап – лечебная элиминационная диета с исключением всех выявленных причинно-значимых пищевых аллергенов и триггерных факторов. Если по данным анамнеза аллергия у пациентов была к белку коровьего молока, то даже при отрицательном результате при специфическом IgE к белкам коровьего молока на определенный период (для каждого больного индивидуально) назначалась элиминационная безмолочная диета.

На третьем этапе в период ремиссии проводилось расширение диеты. Продукты прикормов детям первого года с atopическим дерматитом вводились по одному и в небольших количествах. Детям старше года и детям с гастроинтестинальными проявлениями старшего возраста диета расширялась под контролем пищевого дневника, но с исключением продуктов, содержащих белки коровьего молока и другие причинно-значимые аллергены. Параллельно проводилось лечение основного заболевания. Весьма значительное место отводилось применению сорбентов. У 40 детей использовался Зостерин-Ультра, у 26 – Полисорб.

Из десенсибилизирующих средств назначались антигистаминные препараты Зиртек, Цетиризин, Супрастин, Тавегил, Зодак.

Наружная терапия являлась обязательной и важной частью комплексного лечения. Три пациента с выраженными

ми проявлениями атопического дерматита, с мокнущими проявлениями в качестве базовой терапии местно на кожу получали мазь Адвантан, пять детей – Элидел в виде 1% крема. После исчезновения острых проявлений дерматита всем детям назначался Скин-кап в виде 0,2% крема. Скин-кап (активированный пиритион цинка) – нестероидный препарат, при его применении уже на 5-й день снижалось количество расширенных сосудов, снижалась плотность инфильтрированных участков кожи, нормализовывалась структура кожи у детей с атопическим дерматитом. У детей с кожно-интестинальной формой пищевой аллергии уже на третий день отмечалось снижение сухости кожных покровов, уменьшался зуд кожи, исчезала пятнистая и папулезная сыпь. Полная ремиссия кожного синдрома у всех детей была к концу третьей недели. Заметная положительная динамика отмечалась с включением крема Скин-кап 0,2% у всех больных. У 54 пациентов наступила длительная ремиссия, что позволило уменьшить лекарственную нагрузку в последующее время. У 12 пациентов при нарушении диеты были возвраты кожных аллергических сыпей. При повторном назначении крема Скин-кап отмечался более выраженный и быстрый эффект (к 7-му дню) исчезновения кожного синдрома. Увлажняющие и смягчающие средства входят в современный стандарт терапии атопического дерматита. Они восстанавливают целостность водно-липидного и рогового слоя кожи и улучшают барьерную функцию кожи. Для ежедневного ухода за кожей использовали крем на основании 5% декспантенола, играющий ведущую роль в процессах репарации и поддерживающий эффект ремиссии крема Скин-кап.

Крем Скин-кап может использоваться у детей первого года, допускается его использование на всех участках тела, в том числе и на лице, без ограничения по площади. Препарат обладает хорошим профилем безопасности и практически не всасывается с поверхности кожи, не оказывает цитостатического эффекта. Препарат снижает колонизацию кожи грибами. Препарат в виде аэрозоля можно использовать в случаях выраженного мокнутия.

Крем Скин-кап можно использовать при пеленочном дерматите. Пеленочный дерматит характеризуется эритемой, отеком кожи, уртикарной сыпью в области промежности, ягодиц и бедер.

Скин-кап в виде мази можно использовать при себорейном дерматите. Скин-кап выпускается в виде шампуня, который удобно использовать на волосистой части

головы. А также Скин-кап в виде крема можно использовать при контактном аллергическом дерматите, характеризующимся наличием четких границ, пораженных участков кожи, наличием эритемы, отека, везикул, экссудации, образованием корочек, чешуек, нередко сопровождаемых зудом в месте контакта с различными химическими веществами, косметическими средствами.

Очевидно, целесообразно использование крема Скин-кап при псориазе (появление эритематозных папул, бляшек, покрытых толстыми серебристыми чешуйками) и при розовом лишае Жильбера (эритема в виде розового пятна, центральная часть которого имеет желтоватый оттенок и шелушение, чешуйки), а также при дерматофитии туловища (экзантемы кольцевидной формы с разрешением в центральной зоне), при кандидозе кожи (характерна стадийность высыпаний макулопапулезной сыпи), при наличии иммунных, эндокринных нарушений у пациента и при массивной антибиотикотерапии.

Скин-кап можно рекомендовать при ряде наследственных заболеваний, таких как наследственное нарушение обмена триптофана, характеризующееся появлением уже в раннем детском возрасте гиперемии, отека, мокнутия, себореи, с локализацией очагов на лице и разгибательных поверхностях конечностей, сопровождаемое сильным зудом. Можно использовать и аэрозольную форму Скин-кап при тяжелом иммунодефицитном заболевании – синдроме Вискотта – Олдрича (заболевание обусловлено X-сцепленным рецессивным геном), при котором уже в первые месяцы жизни могут выступать высыпания на лице, кистях рук, сопровождаемые сильным зудом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные наблюдения за пациентами с атопическим дерматитом и кожно-интестинальной аллергией показали эффективность сочетанной этиопатогенетической терапии (элиминационная диета, сорбенты, антигистаминные препараты) и наружных дерматосредств при их последовательном использовании (короткие курсы Адвантана, переход на крем Скин-кап и обезжиривающие средства). Тщательное соблюдение элиминационной диеты в комплексе с наружной терапией обеспечивают выход на стойкую ремиссию больных с аллергическими заболеваниями.



ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая аллергология и иммунология; руководство для практикующих врачей. Под редакцией Л.А. Горячкиной и К.П. Кашкина М., 2009. 432 с.
2. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М., 2011. 68с.
3. Пищевая аллергия. Серия Болезни детского возраста от А до Я. Под редакцией А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, Т.Э. Боровик, С.Г. Макаровой. М., Педиатр, 2013. 159 с.
4. Пищевая аллергия. И.И. Балаболкин, С.Н. Денисова, Н.В. Юхтина. М., 2012. 50 с.
5. Атопический дерматит у детей. И.И. Балаболкин, С.Н. Денисова, Н.В. Юхтин. М. 2012. 50 с.
6. Атопический дерматит. Серия «Болезни детского возраста от А до Я» выпуск 6. Под редакцией Л.С. Намазовой-Барановой, Т.В. Куличенко, Т.Э. Боровик, С.Т. Макаровой. М.: Педиатр, 2014. 67 с.
7. Аллергология и иммунология. Под ред. А.А.Баранова и Р.М. Хаитова. Союз педиатров России, 2 издание. 2010. 252 с. (клинические рекомендации для педиатров).
8. Детская дерматология. Крочук Д.П., Манчини А.Дж. Перевод с англ. Под ред. Н.Г. Короткого. М.: Практическая медицина, 2010. 102 с.
9. Первичная профилактика аллергии у детей. Согласительный документ. Ассоциация детских аллергологов и иммунологов в России. М., 2010. 72 с.
10. Чебуркин А.А. Аллергические и неаллергические варианты атопического дерматита: новые пути повышения эффективности лечения и профилактики у детей. *Cons Med. Педиатрия (Прил.)*, 2011: 82-86.
11. Романюк Ф.П., Алферов В.П. Клиника и лечение атопического дерматита у детей. Пособие для врачей. Санкт-Петербург. 2011. 70 с.
12. Дерматология. Атлас-справочник под ред. Д. Уилкинсона, С.Шоу, Д.И.Ортона. Перевод с англ. В.П. Адамович. М., 2007. 200 с.



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 цинк 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.

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., В.И. СВИНЦИЦКАЯ¹, к.м.н., А.Н. КАСЬЯНОВА¹, И.С. ОБЛОГИНА¹, Е.В. ТАМБИЕВА², к.м.н., Г.Б. БЕКМУРЗАЕВА², Т.М. ВАСИЛЬЕВА¹, И.Н. ЛУПАН³

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

² Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы

³ Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИИ У ДЕТЕЙ:

ЧТО НОВОГО?

В последние годы в связи с совершенствованием генетических и молекулярных методов исследования как микроорганизмов, так и отдельных структур клеток человека возрос интерес ученых к тончайшим механизмам взаимодействия макро- и микроорганизма. Изучение микробиома и разнообразия микроорганизмов на всех участках организма человека дало толчок к новому пониманию развития многих заболеваний и, соответственно, к возможности создания новых терапевтических подходов. Не является исключением и микробиота мочевого пузыря, которая вызывает интерес многих ученых в отношении механизмов формирования бессимптомной бактериурии (ББ) и инфекции мочевых путей (ИМП). Представленная статья посвящена обзору исследований последних лет, сконцентрированных на изучении генетических, иммунных и молекулярных механизмов взаимодействия макро- и микроорганизма при развитии ИМП.

Ключевые слова: *Escherichia coli 83972, Lactobacillus species, Toll-like receptor, бактериальная интерференция, бессимптомная бактериурия, дети, инфекция мочевых путей, острый цистит, пиелонефрит, РНК-зависимая полимеразы II, факторы вирулентности.*

I.N. ZAKHAROVA¹, MD, Prof., I.M. OSMANOV², MD, Prof., E.B. MUMLADZE¹, PhD in medicine, E.B. MACHNEVA¹, PhD in medicine, V.I. SVINTSITSKAYA¹, PhD in medicine, A.N. KASYANOVA¹, I.S. OBLOGINA¹, E.V. TAMBIEVA², PhD in medicine, G.B. BEKMURZAEVA², T.M. VASILIEVA¹, I.N. LUPAN³

¹ Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia

² Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital 3.A. of the Moscow Department of Healthcare

³ South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia

GENETIC AND MOLECULAR BASIS OF ASYMPTOMATIC BACTERIURIA IN CHILDREN: WHAT'S NEW?

Due to improvement of genetic and molecular methods of study of both micro-organisms and individual human cell structures, the interest of scientists in the finest mechanisms of interaction between macro- and microorganisms has sprung up in recent years. The study of the microbiota and the diversity of microorganisms in all parts of the human body gave rise to a new understanding of the development of many diseases and, accordingly, to the possibility of creating new therapeutic approaches. The microbiota of the bladder is no exception either. The mechanisms of the formation of asymptomatic bacteriuria (AB) and urinary tract infection (UTI) are of interest to many scientists. The presented article is devoted to the review of recent studies focused on the genetic, immune and molecular mechanisms of interaction between macro- and microorganisms in the development of UTI.

Keywords: *Escherichia coli 83972, Lactobacillus species, Toll-like receptor, bacterial interference, asymptomatic bacteriuria, children, urinary tract infection, acute cystitis, pyelonephritis, RNA-dependent polymerase II, virulence factors.*

Современная диагностика и лечение инфекций мочевых путей (ИМП) в связи с возрастающей антибиотикорезистентностью приобретают все большее значение. Внедрение современных генетических методов исследования в клиническую практику с начала третьего тысячелетия изменило наши представления о течении различных болезней. Существовавшая на протяжении многих лет парадигма (совокупность фундаментальных научных установок, представлений и терминов, принимаемая и разделяемая научными сообществами) о стерильности организма, в том числе и мочи, меняется в сторону его нестерильности. В европейском руководстве по ИМП у детей (2014) количественные показатели бактериурии представлены как критерии для любой ИМП (табл. 1) [1].

В соответствии с российскими клиническими рекомендациями, «бактериурия – присутствие бактерий в моче (более 10⁵ КОЕ в 1 мл мочи), выделенной из мочевого пузыря. Асимптоматической бактериурией называют бактериурию, обнаруженную при диспансерном или целенаправленном обследовании у ребенка без каких-либо жалоб и клинических симптомов заболевания мочевой системы» [2].

Среди публикаций последних лет наибольший интерес представляет интерес статья Finucane (2017) под красноречивым названием «Urinary Tract Infection – Requiem for a Heavyweight» («Инфекции мочевых путей» – реквием для тяжеловеса»). Подобным названием и всем содержанием статьи автор подчеркивает кардинальное изменение взглядов как на патогенез ИМП, так и на традиционно

Таблица 1. Критерии инфекции мочевых путей у детей (цит. по [1])

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

сложившиеся и казавшиеся ранее незыблемыми принципы их лечения [3]. Современные чувствительные методы исследования демонстрируют, что здоровые мочевые пути нестерильны и представлены сложным микробным сообществом. Признание факта существования этого микробиома мочи, который ранее было невозможно идентифицировать с помощью стандартных культуральных методов на основе агара, позволяет представить новый взгляд на проблему ИМП. В конечном итоге все люди имеют нестерильную мочу. Мочевой тракт представляет собой открытую систему. Ранее мочевая, как и дыхательная, система традиционно считалась стерильной, однако в последние годы обе они демонстрируют наличие сложных микробных сообществ. Методики секвенирования генов микробиоты мочи идентифицировали повсеместное, разнообразное сообщество бактериальных видов. Были идентифицированы не только внутриклеточные бактериальные колонии, а также «мочевой миром» – сообщество различных вирусов, не обнаруживаемых ранее с использованием стандартных методов исследования. Finucane (2017), подчеркивая значимость микробиома мочевых путей, предлагает использование старого термина «дисбиоз мочевого тракта» вместо «инфекция мочевых путей». Такой подход, по мнению автора, может способствовать внимательному изучению взаимосвязей между старением, микробиомом, болезнями и антибиотикотерапией [3].

Попытки понять, почему же в одних случаях возникает тяжелая ИМП, а в других – бессимптомное носительство, привели ученых к необходимости изучения трех основных направлений: особенностей микро- и макроорганизма, а также их взаимодействия.

КАКОВЫ ОТЛИЧИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ РАЗВИТИЕ ИМП, ОТ МИКРООРГАНИЗМОВ ПРИ БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИИ?

В ряде исследований доказаны как фенотипические, так и генотипические отличия между штаммами, вызывающими бессимптомную бактериурию, и уropатогенными штаммами микроорганизмов. Так, в исследовании Price et al. (2016) сообщается о последовательностях генома двух изолятов кишечной палочки *E. coli*: один (E78) был выделен у пациентки с циститом, другой (E75) был изолирован от пациентки без симптомов ИМП [4]. Оказалось, что штамм

E. coli E75 наиболее сходен с птичьим возбудителем, а штамм *E. coli* E78 является штаммом, часто встречающимся в мочевом пузыре человека. Оба генома были необычайно богаты профагами и отличались фенотипически (рис. 1) [4].

Секвенирование генома *E. coli* показало, что около 50% штаммов, вызывающих бессимптомную бактериурию, эволюционировали от вирулентных уropатогенных штаммов *E. coli*, потеряв гены вирулентности, претерпевая «редуктивную эволюцию» [5].

Современные чувствительные методы исследования демонстрируют, что здоровые мочевые пути нестерильны и представлены сложным микробным сообществом. Признание факта существования этого микробиома мочи, который ранее было невозможно идентифицировать с помощью стандартных культуральных методов на основе агара, позволяет представить новый взгляд на проблему ИМП

Ряд исследователей изучали искусственное намеренное создание бессимптомной бактериурии для предотвращения обострений у пациентов с частыми рецидивами ИМП [6], доказывая гипотезу о том, что бактериурия, обусловленная непатогенным штаммом *E. coli*, предотвращает заражение более вирулентными штаммами, которые чаще вызывают ИМП. Вначале искусственное создание бессимптомной бактериурии для профилактики ИМП осуществлялось с помощью штамма *E. coli* 83972, который был выделен у молодой девушки с персистирующей в течение 3 лет бессимптомной бактериурией без изменения функции почек [7]. Затем с помощью генно-инженерных технологий из дикого штамма *E. coli* 83972 был получен лабораторный штамм *E. coli* HU2117. Этот штамм имеет благоприятную мутацию в *ragG*-гене, который потенциально может сделать функциональными фимбрии (наиболее частый фактор патогенности при пиелонефрите). При этом лабораторный штамм *E. coli* HU2117 практически не отличается от природного штамма *E. coli* 83972 по способности колонизиро-

Рисунок 1. Электронная микроскопия штаммов E78 (а) и E75 (б). E75 имеет бедные внутриклеточные включения (черная стрелка) (цит. по [4])

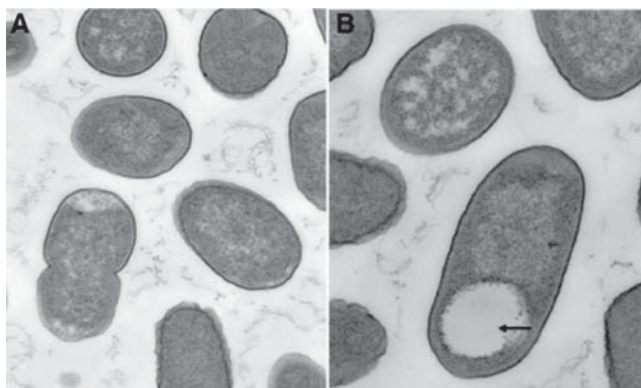
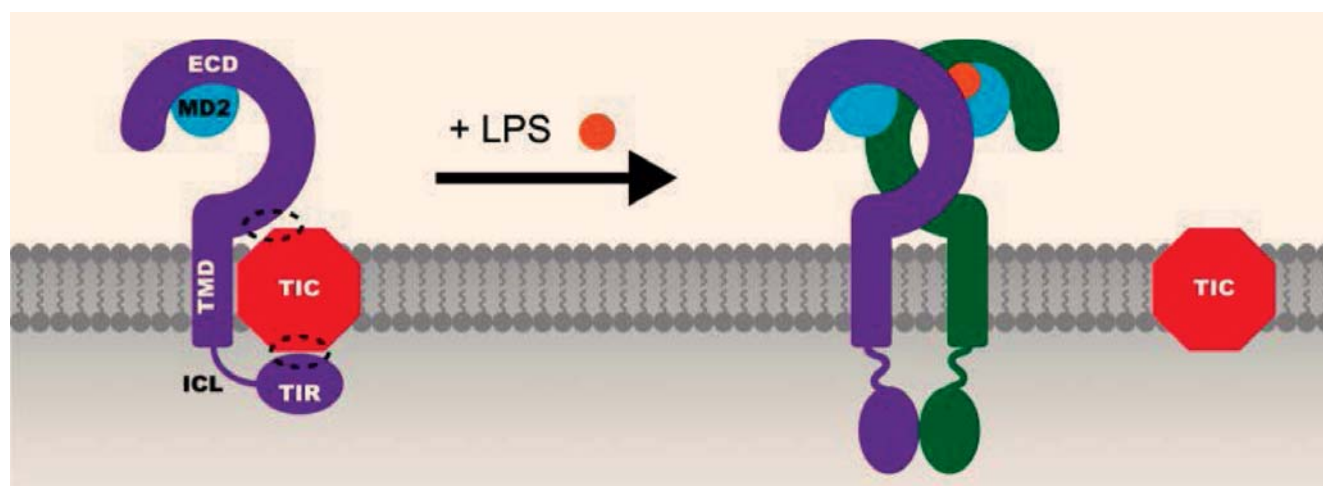


Рисунок 2. Предполагаемая модель передачи сигнала через TLR4

В отсутствие лиганда TIC связывается с TLR4 и поддерживает рецептор в неактивной конформации. Пунктирные круги, предполагаемые сайты взаимодействия между TLR4 и TIC. Липополисахарид бактериальной стенки (LPS, оранжевый круг) связывается с участком рецептора MD2 и способствует конформационному изменению, которое индуцирует димеризацию эктодомена TLR4, что приводит к диссоциации TIC из TLR4. В отсутствие TIC домены TLR4 TIR спонтанно димеризуются и запускают дальнейший сложный каскад реакций в клетке (цит. по [10])

вать мочевой пузырь и предотвращать образование биопленки из уропатогенов на мочевых катетерах [6, 8, 9].

Darouiche et al. (2012) подробно осветили так называемую концепцию бактериальной интерференции, то есть использование бактерий низкой вирулентности с целью конкурентной защиты от колонизации и заражения болезнетворными организмами. Пассивная бактериальная интерференция – естественное присутствие комменсальных бактерий и защита организма хозяина от патогенных организмов. Примеры участков организма, которые защищены нормальной микробиотой, – кожа, полость рта, верхние дыхательные пути, влагалище, мочевой пузырь и кишечник. В тех случаях, когда природная бак-

териальная флора не может обеспечить адекватную устойчивость к колонизации патогенов, возможно активное введение бактерий низкой вирулентности в организм человека. Механизмы бактериальной интерференции представлены в *таблице 2* [6].

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА МАКРООРГАНИЗМА ПРИ РАЗВИТИИ ИМП И ПРИ ФОРМИРОВАНИИ БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИИ

В настоящее время механизмы врожденного ответа организма человека на инфицирование микроорганизмами рассматриваются с позиции механизмов, опосредо-

Таблица 2. Потенциальные механизмы бактериальной интерференции (цит. по [6])

Потенциальный механизм бактериальной интерференции	Пробиотический штамм	Подробное описание механизма
Конкуренция с уропатогенными штаммами за питательные вещества	<i>Escherichia coli</i> 83972	Пробиотический штамм конкурирует с другими бактериями за питательные вещества – в эксперименте в совместных культурах он растет быстрее, чем несколько штаммов уропатогенов, как в пробирке, так и на мышиной модели колонизации мочевого пузыря
Продукция бактериоцинов	<i>Escherichia coli</i> 83972	Бактериоцины (колицины и микроцины) являются антибиотическими белками, продуцируемыми многими видами бактерий, которые убивают восприимчивые бактерии того же вида. <i>E. coli</i> 83972 не производит бактериоцинов при исследовании в лабораторных условиях, но геномные исследования позволяют предположить, что она имеет генетический потенциал для продукции 3 микроцинов (H47, M и B17)
Конкуренция с уропатогенными штаммами за участки для адгезии	<i>Escherichia coli</i> 83972	Прикрепление пробиотического штамма кишечной палочки может предотвратить прикрепление патогенных бактерий. В пользу модели «прикрепление – конкуренция» <i>E. coli</i> 83972 служит ее обнаружение в слизистых уроэпителиальных клетках и на мочевых катетерах
Предотвращение образования биопленки	<i>Lactobacillus species</i> <i>Escherichia coli</i> 83972	В эксперименте предварительное нанесение на мочевые катетеры пробиотических штаммов предотвратило их колонизацию различными уропатогенами
Иммуномодуляция	<i>Lactobacillus species</i>	Модуляция иммунных функций хозяина может способствовать снижению образования провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α , интерлейкин 6, интерлейкин 8, интерлейкин 10 и интерлейкин 12
Регуляция генов уропатогенных штаммов	<i>Lactobacillus species</i>	Существуют данные, что некоторые пробиотические штаммы могут вызывать снижение экспрессии генов факторов вирулентности. Например, активность промотора гена <i>E. coli</i> фимбрий 1 и P типов, отвечающих за специфическое присоединение уропатогенов к эпителию

ванных Толл-подобными рецепторами (Toll-like receptor, TLR). TLR – класс клеточных рецепторов с одним транс-мембранным фрагментом, которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ, играя ключевую роль во врожденном иммунитете. На рисунке 2 представлена схема предполагаемой модели передачи сигнала через TLR4.

Секвенирование генома *E. coli* показало, что около 50% штаммов, вызывающих бессимптомную бактериурию, эволюционировали от вирулентных уропатогенных штаммов *E. coli*, потеряв гены вирулентности, претерпевая «редуктивную эволюцию»

Bryndis Ragnarsdottir et al. (2010) сравнили полиморфизм гена TLR4 (данный класс TLR узнает и связывается с консервативной структурой клеточной стенки грамотрицательных бактерий – липополисахаридом), играющий важную роль в реализации ИМП, у пациентов с бессимптомной бактериурией и с клинически значимой бактериурией. Авторами было идентифицировано в общей сложности восемь вариантов последовательности промотора TLR4, образующих 19 гаплотипов и 29 генотипов. Удалось установить, что гаплотип 4 встречался в 2 раза чаще у пациентов с бессимптомной бактериурией по сравнению с группой пациентов с ИМП. Анализ встречаемости определенных генотипов TLR4 демонстрирует, что генотип X значительно распространен среди пациентов с бессимптомной бактериурией [11].

Karoly et al. (2007) показали, что у пациентов с ИМП была более высокая распространенность полиморфизма TLR4 Asp299Gly, нежели чем у контрольной группы [12]. Hawn и колл. предположили, что полиморфизм Asp299Gly связан с защитой от рецидивирующего ИМП. Кроме того, они показали, что полиморфизм TLR5 (C1174T) связан с повышенным риском рецидивирующей ИМП, тогда как полиморфизм в TLR1 (G1805T) связан с защитой от пиелонефрита [13]. Как можно видеть из данных исследований, развитие или неразвитие ИМП имеет генетическую предрасположенность и во многом зависит от полиморфизма TLR. Долгое время восприимчивость к ИМП в основном обсуждалась с точки зрения социальных, экологических факторов или нарушений уродинамики. Теперь ясно, что генетическая вариация влияет на восприимчивость к ИМП, определяет тяжесть острой инфекции, а также долгосрочные последствия для целостности почечной ткани [14].

Каскады воспалительных реакций после активации TLR микроорганизмами до настоящего времени еще не полностью изучены. В исследованиях последних лет изучаются молекулярные основы развития воспаления при ИМП, в частности в мочевом пузыре при остром цистите. 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-1 β . Причем нару-

шение контроля выработки ИЛ-1 β является как генетически обусловленной особенностью организма, так и инфекционно-зависимым процессом [15, 16]. Авторы исследований выдвигают гипотезу о том, что острый цистит сходен по молекулярным механизмам с гипервоспалительными заболеваниями [17–19], при которых была зарегистрирована терапевтическая эффективность ингибиторов ИЛ-1 β [20].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МАКРО-И МИКРООРГАНИЗМА, ИХ ВЗАИМНОЕ МОДУЛИРОВАНИЕ ПРИ РАЗВИТИИ ИМП И ПРИ ФОРМИРОВАНИИ БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИИ

При формировании бессимптомной бактериурии слизистая оболочка мочевых путей подвергается воздействию бактерий низкой вирулентности, оставаясь при этом относительно невосприимчивой [21, 22]. В процессе формирования бессимптомной бактериурии участвует как макро-, так и микроорганизм, причем их взаимодействие происходит не только на клеточном уровне, но и на уровне регуляции экспрессии генов. Так, штаммы, обуславливающие бессимптомную бактериурию, приобрели способность избегать элиминацию врожденными иммунными механизмами макроорганизма. Микроорганизм при этом, воздействуя на РНК-полимеразу II и ингибируя экспрессию определенных генов хозяина, моделирует выгодное для себя ослабление иммунного ответа и обеспечивает себе тем самым благоприятную среду обитания [23].

Nataliya Lutay et al. (2013), изучая изменение прототипа штамма *E. coli* 83972, вызывающего бессимптомную бактериурию, показали выраженное подавление транскрипции РНК-зависимой полимеразы II (Pol-II) в почках, мочевом пузыре и кишечнике после инфицирования *in vitro*. Пути сигнализации, подавленные *E. coli* 83972, включали TLR и IFN 1-го типа, в отличие от эффекта уропатогенного штамма *E. coli* CFT073, который активировал транскрипцию РНК-зависимой полимеразы II и эти сигнальные пути, что подавляли развитие воспаления (рис. 3) [24].

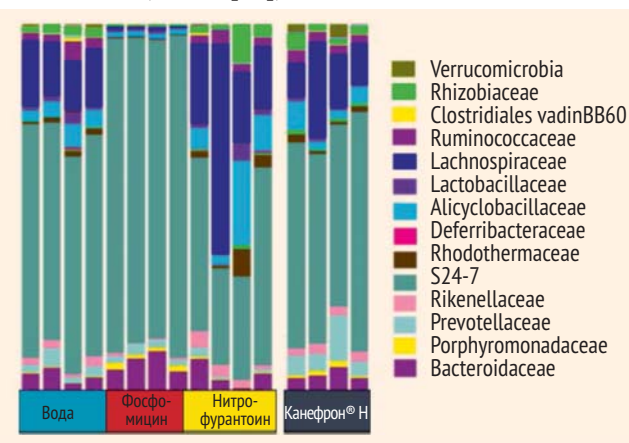
Каскады воспалительных реакций после активации TLR микроорганизмами до настоящего времени еще не полностью изучены. В исследованиях последних лет изучаются молекулярные основы развития воспаления при ИМП, в частности в мочевом пузыре при остром цистите

В свою очередь, макроорганизм воздействует на микроорганизмы. Так, в исследовании Zdziarski et al. (2010) представлен пример эволюции одного бактериального штамма у разных пациентов с искусственно созданной бессимптомной бактериурией. Авторы пришли к выводу, что организм хозяина, по-видимому, персонализирует свою микробиоту. До начала исследования была получена полная последовательность генома бессим-

птомного 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. Адаптивная эволюция бактерий определяется свойствами внутренней среды хозяина, при этом эволюция в сторону комменсализма, а не вирулентности способствует бессимптомной колонизации мочевого пузыря [23].

Изучение патогенетических механизмов развития ИМП и бессимптомной бактериурии, а также их четкое разграничение представляется в настоящее время достаточно сложным, однако крайне важным в первую очередь для клинициста, поскольку чрезмерное применение антибактериальных препаратов при бессимптомной бактериурии может усугубить антимикробную резистентность, а, в свою очередь, отсутствие своевременного и рационального лечения ИМП может привести к серьезным осложнениям и даже смерти пациента. Проводимые в этом направлении научные исследования в конечном итоге должны помочь специалистам разработать новые диагностические и терапевтические подходы при ИМП. Так, исследователи пытаются показать, каким образом возможно рационализировать терапию неосложненного цистита, сохраняя при этом микробиоту [25]. Gessner A. (2016) доказал протективное действие на кишечную микробиоту комбинированного фитопрепарата, содержа-

Рисунок 4. Защита микробиома препаратом Канефрон® Н в сравнении с влиянием фосфомицина, нитрофурантоина после ежедневного введения этих препаратов мышам перорально (цит. по [26])

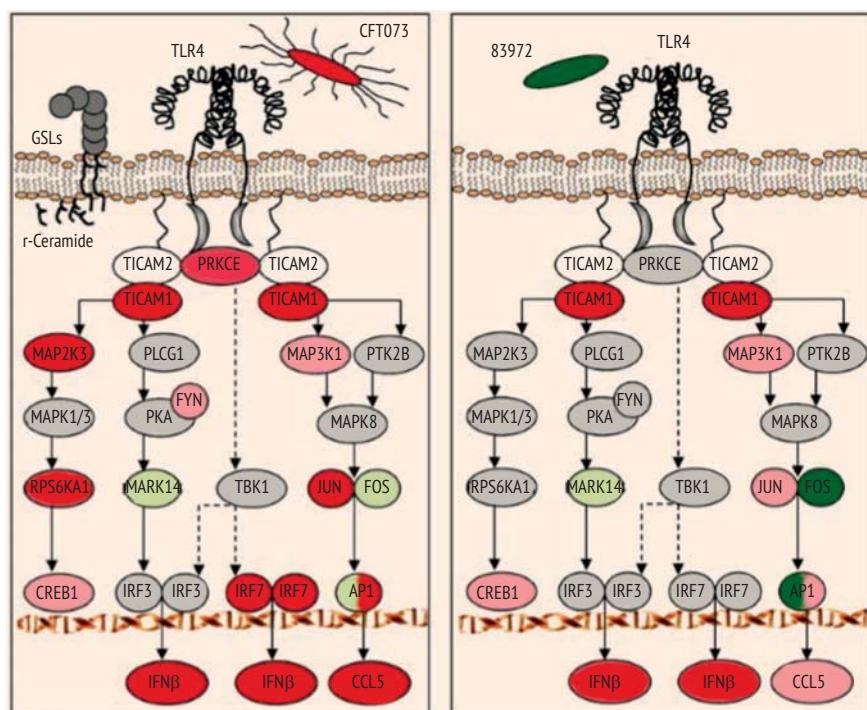


щего экстракты частей растений золототысячника, любистoka и розмарина (растительный лекарственный препарат Канефрон® Н) и обладающего противовоспалительным, спазмолитическим, обезболивающим действием при лечении неосложненного острого цистита [26]. Исследование было проведено на мышах, однако в настоящее время продолжается клиническое исследование с похожими целями среди людей. На рисунке 4 пред-

ставлены результаты анализа сравнения кишечной микробиоты у мышей при лечении фосфомицином, нитрофурантоином и комбинированным фитопрепаратом (в группе контроля мыши получали простую воду). Отчетливо видно, что микробиота после лечения вышеуказанным комбинированным фитопрепаратом представлена значительно большим разнообразием видов.

Таким образом, изучение микробиоты мочевых путей в настоящее время продолжается и представляет весьма перспективным направлением развития микробиологии, нефрологии и урологии. Полученные в последние годы данные о генетических, молекулярных и иммунных механизмах взаимодействия макроорганизма и микроорганизмов, обитающих в мочевых путях, открывают новый взгляд не только на механизмы формирования бессимптомной бактериурии, но и на патогенез ИМП. Кроме того, эти данные открывают перспективы создания принципиально новых рациональных методов терапии ИМП.

Рисунок 3. Подавление *E. coli* 83972 (справа) генов в каналах TLR4 / CREB / IRF3 / 7 и IFN 1-го типа



Для сравнения показана активация уропатогенной *E. coli* CFT073. Активация (красный), снижение активности (зеленый) и без изменений (серый) (цит. по [24])

ЛИТЕРАТУРА

- 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.
- Finucane TE. «Urinary Tract Infection» – Requiem for a Heavyweight. *J Am Geriatr Soc*, 2017 Aug, 65(8): 1650-1655.
- Price TK, Mehrtash A, Kalesinskas L, Malki K, Hilt EE, Putonti C, Wolfe AJ. Genome sequences and annotation of two urinary isolates of *E. coli*. *Stand Genomic Sci*, 2016 Oct 12, 11: 79.
- Zdziarski J, Svanborg C, Wullt B, Hacker J, Dobrindt U. Molecular basis of commensalism in the urinary tract: low virulence or virulence attenuation? *Infect Immun*, 2008, 76(2): 695–703.
- Darouiche RO, Hull RA. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, 55: 1400-1407.
- 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.
- 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.
- Daringer NM, Schwarz KA, Leonard JN. Contributions of Unique Intracellular Domains to Switchlike Biosensing by Toll-like Receptor 4. *J Biol Chem*, 2015 Apr 3, 290(14): 8764–8777.
- Ragnarsdottir B, Jonsson K, Urbano A, Gronberg-Hernandez J, Lutay N, Tammi M, Gustafsson M, Lundstedt A-C, Leijonhufvud I, Karpman D, Wullt B, Truedsson L, Jodal U, Andersson B, Svanborg C. Toll-Like receptor 4 promoter polymorphisms: common TLR4 variants may protect against severe urinary tract infection. *PLoS One*, 2010, 5(5): e10734.
- Karoly E, Fekete A, Banki NF, Szebeni B, Vannay A, et al. Heat shock protein 72 (HSPA1B) gene polymorphism and Toll-like receptor (TLR) 4 mutation are associated with increased risk of urinary tract infection in children. *Pediatr Res*, 2007, 61: 371–374.
- Hawn TR, Scholes D, Li SS, Wang H, Yang Y, et al. Toll-like receptor polymorphisms and susceptibility to urinary tract infections in adult women. *PLoS One*, 2009, 4: e5990.
- Hernandez JG, Sundén F, Connolly J, Svanborg C, Wullt B. Genetic Control of the Variable Innate Immune Response to Asymptomatic Bacteriuria. *PLoS ONE*, 2011, 6(11): e28289.
- 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 autoinflammatory 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, Stojakovic 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.
- 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, 12(10): e1005848.
- Sundén F, Hakansson L, Junggren 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).
- Lutay N, Ambite I, Gronberg Hernandez J, Rydström G, Ragnarsdottir B, Puthia M, Nadeem A, Zhang J, Storm P, Dobrindt U, Wullt B, Svanborg C. Bacterial control of host gene expression through RNA polymerase II. *The journal of clinical investigation*, 2013, 123(6): 2366-2379.
- Naber KG, Kogan M, Wagenlehner FME, Siener R, Gessner A. How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: standard versus alternative approaches. *Clinical Phytoscience*, 2017, 3: 8.
- Gessner A. The influence of urologic therapeutics on the microbiome in an experimental model" in "How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: standard vs. alternative approaches". Munich: 31st Annual EAU Congress, 2016.



Цистит? Пиелонефрит? МКБ?

Лекарственный растительный препарат

Канефрон® Н



Рег. уд. ПН № 014244/01; ПН № 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



РЕКЛАМА

Общероссийская конференция
с международным участием
12–14 апреля 2018 года



FLORES VITAE

Неонатология и педиатрия
раннего возраста

Москва, гостиница «Рэдиссон Славянская»

В рамках Конференции состоится I Съезд педиатров Подмосковья

Что в научной программе?

Фармаконадзор в педиатрии как основа предотвращения ятрогений • Почему дети болеют? **Профилактика дефицитных состояний** в педиатрии • Детские медицинские сёстры как проводники **просветительской работы** среди пациентов и их родителей. Новое понимание задач в рамках модернизации здравоохранения • Медицинская **реабилитация детей**: на стыке врачебных специальностей. Нормативно-правовое регулирование медицинской помощи в реабилитологии • **Персонализированная терапия** — реальные перспективы и пути решения проблем • **Часто болеющие дети**: современный взгляд, эффективная тактика, борьба с полипрагмазией • **Диспансеризация**: как извлечь максимум пользы с минимумом сложностей. Современная нормативная база • **Школьное здравоохранение**: реализация национальной стратегии действий в интересах детей. Что важно врачу? • **Пищевое поведение** от рождения до совершеннолетия. Резервы коррекции • **Инфекционные аспекты соматической заболеваемости** у детей. Туберкулёз — ренессанс классической инфекции. Зона ответственности участкового педиатра — как далеко она распространяется? • **Влияние вскармливания на интеллект** — новые данные, новые возможности • **Выживание в постантибиотиковую эру**: что будет «работать» в ближайшем будущем? Практические рекомендации клинических фармакологов

А также

От симптома к диагнозу: **разборы сложных клинических случаев** в области детской иммунологии и аллергологии, кардиологии, бронхопульмонологии, хирургии, гастроэнтерологии, нефрологии и урологии, гинекологии, отоларингологии, дерматологии, эндокринологии и многих других



StatusPraesens
Profmedia



МАРС

Тел.: +7 (499) 346 3902; e-mail: info@praesens.ru.
Сайты: praesens.ru, neoped.ru; группа ВКонтакте: vk.com/praesens;
группа в Фейсбуке: facebook.com/stpraesens;
профиль в Инстаграме: instagram.com/statuspraesens



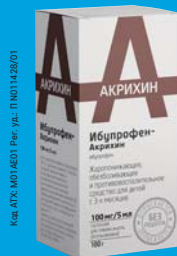
Только для медицинских работников

Нам важно Заботиться о здоровье своих близких
и делать Разумный выбор лекарств



Разумная альтернатива известным западным брендам

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



Если
жар

Ибупрофен- Акрихин

МНН: ибупрофен

Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП)

Показания к применению: препарат применяют у детей с 3 месяцев жизни до 12 лет для симптоматического лечения в качестве жаропонижающего средства при острых респираторных заболеваниях (в том числе, гриппе), детских инфекциях, других инфекционно-воспалительных заболеваниях и постпрививочных реакциях, сопровождающихся повышением температуры тела.*

Форма выпуска: суспензия для приема внутрь [апельсиновая] 100 мг/5 мл 100 г



Если
кашель

Бромгексин- Акрихин

МНН: бромгексин

Фармакотерапевтическая группа: отхаркивающее муколитическое средство

Показания к применению: заболевания дыхательного тракта, сопровождающиеся затруднением отхождения вязкой мокроты: трахеобронхит, бронхиты разной этиологии (в т.ч. осложненные бронхоэктазами), бронхиальная астма, туберкулез легких, пневмония, муковисцидоз.*

Форма выпуска: сироп 4 мг/5 мл фл. 100 мл таблетки 4 мг № 50, 8 мг № 20



Если рецепт
на азитромицин

Азитромицин- Акрихин

МНН: азитромицин

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик, азиталид

Показания к применению: инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов, вызванные чувствительными возбудителями (фарингит, тонзиллит, ларингит, синусит, средний отит); инфекции нижних отделов дыхательных путей (пневмония (в т.ч. атипичная), бронхит) и др.*

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг № 3

СКОРО В ФОРМЕ
КАПСУЛ 250 мг № 6



Если рецепт
на кларитромицин

Кларитромицин- Акрихин

МНН: кларитромицин

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик, макролид

Показания к применению: фарингит, тонзиллит, острый гайморит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, неосложненные инфекции кожи и подкожной клетчатки и др.*

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250, 500 мг № 10, 250 мг № 20, 500 мг № 14

АКРИХИН

УВЕРЕННО. РАЗУМНО. С ЗАБОТОЙ.

На правах рекламы

* Полная информация о препаратах представлена в инструкции по медицинскому применению.

ПАРВОВИРУС В19

КАК ПРИЧИНА КАРДИТА В СОЧЕТАНИИ С МИОЗИТОМ

В статье впервые представлен случай парвовирусной В19-инфекции у ребенка, протекавшей в виде кардита и миозита. В клинике отмечалось стремительное прогрессирование симптомов острого рабдомиолиза с резким повышением в крови уровня креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, миоглобина, ферритина и тропонина 1. Ультразвуковое исследование позволило выявить диффузные воспалительные изменения мышц верхних и нижних конечностей с множественными очагами дезорганизации мышечной ткани. Количественным методом ПЦР определен высокий уровень ДНК PVB19, что позволило верифицировать парвовирусную В19-инфекцию. Быстрый клинический и лабораторный ответ у наблюдаемой пациентки явился результатом адекватной комплексной терапии, в том числе за счет раннего применения препаратов с противовирусным и иммуномодулирующим действием.

Ключевые слова: парвовирус В19, инфекция, кардит, миозит, рабдомиолиз.

T.M. CHERNOVA, PhD in medicine, M.F. DUBKO, PhD in medicine
PARVOVIRUS B19 AS A CAUSE OF CARDITIS IN COMBINATION WITH MYOZITIS

In the article the case of parvovirus B19 infection in a child, which occurred in the form of carditis and myositis, was presented for the first time. There was the rapid progression of the symptoms of acute rhabdomyolysis with a sharp increase in blood levels of creatine phosphokinase, lactate dehydrogenase, myoglobin, ferritin and troponin 1. Ultrasound examination revealed diffuse inflammatory changes in the muscles of the upper and lower extremities with multiple foci of disorganization of the muscular tissue. A high level of PVB19 DNA was determined by the quantitative PCR method, which allowed verifying the parvoviral B19 infection. Rapid clinical and laboratory response in the observed patient was the result of adequate complex therapy, including due to the early use of drugs with antiviral and immunomodulating action.

Keywords: parvovirus B19, infection, carditis, myositis, rhabdomyolysis.

Парвовирусная В19-инфекция (PVB19) – широко распространенное заболевание, встречающееся преимущественно в детском возрасте. В международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) парвовирусная инфекция имеет коды:

- B08.3 – эритема инфекционная (пятая болезнь);
- B97.6 – парвовирусы как причина болезней, классифицированных в других рубриках;
- B34.3 – парвовирусная инфекция неуточненная.

В 1995 г. возбудитель был классифицирован как erythrovirus в связи с его тропизмом к предшественникам эритроцитов в костном мозге и селезенке, на поверхности которых имеется Р-антиген – мембранный рецептор, облегчающий проникновение вируса внутрь клеток. В дальнейшем доказана его экспрессия на поверхности зрелых эритроцитов, мегакариоцитов, гранулоцитов, эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, гепатоцитов и других клеток [1]. У лиц с генетически детерминированной недостаточностью Р-рецепторов парвовирусная инфекция не развивается [2].

Геном PVB19 представлен одноцепочечной ДНК (5596 нуклеотидов), кодирующей структурные белки VP1 и VP2 и неструктурный белок NS1. Возбудитель подвержен значительной изменчивости, что подтверждается данными иммуноферментного анализа (ИФА), полимеразной цепной реакции (ПЦР) и методом секвенирования. Обычно мутации происходят в последовательностях, кодирующих VP1 и VP2, тогда как область NS1 стабильна. В то же время изменчивость парвовируса В19 не объясняет различия в

клинических проявлениях инфекции, которые зависят не только от свойств самого вируса, но и возраста, гематологического и иммунологического статуса инфицированного человека [3].

В крови ДНК PVB19 определяется в высоких концентрациях на первой неделе заболевания и быстро исчезает с появлением специфических IgM (10–12-е сутки после инфицирования), которые циркулируют в течение 3–4 месяцев и более. Антитела класса IgG обнаруживаются через 5–7 дней после появления IgM, высокоавидные IgG обеспечивают пожизненный иммунитет к инфекции. Низкий уровень ДНК-вируса (ниже 100 МЕ/мл) может определяться в сыворотке крови иммунокомпетентных лиц в течение 1–3 лет после перенесенной острой инфекции [4, 5]. При иммунной дисфункции и недостаточном количестве нейтрализующих антител в редких случаях возможно формирование персистирующей и хронической инфекции. Маркером персистирующей инфекции является выявление в крови специфических IgG к вирусному белку NS1 через 6 недель после инфицирования. При хронической инфекции у больных отмечается постоянная виремия, наличие вирусной ДНК в костномозговых клетках, может наблюдаться длительное тяжелое угнетение всех трех ростков кроветворения [6].

Репликация возбудителя сопровождается лизисом инфицированных клеток и приводит к незначительному снижению продукции эритроцитов и уровня гемоглобина в течение 7–10 суток, что не влияет на самочувствие больного. В ряде случаев возможны субфебрильная лихорадка,

слабость, головная боль, насморк, першение в горле, миалгии, слабовыраженные ретикулоцито-, лимфоцито-, нейтро- и тромбоцитопения. Появление в крови специфических IgM к вирусному белку VP2 и IgG к вирусному белку VP1 способствует элиминации PVB19 из организма.

Таким образом, в большинстве случаев заболевание протекает в бессимптомной или стертой формах и практически не диагностируется. Это подтверждается данными эпидемиологических исследований – 40–60% населения серопозитивны уже к 30 годам и до 90% лиц старше 60 лет имеют антитела к парвовирусу B19 при отсутствии клинических проявлений заболевания в анамнезе [7]. У больных с гемолитической анемией и гемоглобинопатиями (серповидноклеточная анемия, наследственный микросфероцитоз, талассемии, ферментопатии) разрушение клеток-предшественников эритроцитов при репликации PVB19 и нарушение эритропоэза обычно приводит к транзиторному апластическому кризу.

Предполагается, что типичные клинические проявления парвовирусной инфекции – инфекционная эритема и артрит – развиваются у лиц с иммунной дисфункцией и обусловлены осаждением иммунных комплексов (ИК) в коже и синовиальных оболочках суставов, так как начало симптомов совпадает с появлением в крови IgM и IgG против вирусных структурных белков. Доказано, что при парвовирусной B19-инфекции существует корреляция между клиническими особенностями и специфичностью иммуноглобулинов: у пациентов с инфекционной эритемой преимущественно индуцируются IgG-антитела против кератина, тогда как при артрите – преимущественно против коллагена типа II [8].

Инфекционная эритема является классическим проявлением парвовирусной инфекции у детей. Заболевание начинается с лихорадки, недомогания, миалгии, которые продолжаются от 2 до 5 суток. Затем появляется характерная сыпь: ярко-красная пятнисто-папулезная сливная на щеках на фоне бледного носогубного треугольника (симптом «пощечины») и эритематозная на туловище и конечностях, приобретающая в течение нескольких дней кружевной (мраморный, сетчатый) рисунок. Высыпания могут сопровождаться зудом кожи, проявляться кореподобной, геморрагической сыпью, полиморфной эритемой. Возможен папуло-пурпурный синдром «перчаток и носков» (papular-purpuric «gloves-and-socks» syndrome, PPGSS), который характеризуется ограниченной пятнисто-папулезной эритемой кистей и стоп, в ряде случаев с геморрагическим компонентом, болезненностью, отеком и зудом в области высыпаний, шелушением кожи.

Артропатии у детей наблюдаются достаточно редко (8–10% случаев), возникают на фоне сыпи, после ее исчезновения или могут быть основным клиническим проявлением инфекции. Характерно симметричное поражение мелких суставов рук и ног (голеностопные, межфаланговые и пястно-фаланговые), коленные или тазобедренные суставы вовлекаются редко. В области поражения отмечается отечность, болезненность, которая может затруднять самостоятельное передвижение, возможна локальная гипертермия. Течение артропатий при PVB19-

инфекции доброкачественное, продолжительность процесса обычно не превышает 2–3 недели. Возможно затяжное течение без деструкции и дегенеративных изменений суставов [9].

PVB19 является одной из наиболее распространенных причин вирусных миокардитов, что обусловлено экспрессией Р-антигена кардиомиоцитами. Кроме того, недавно установлена способность вируса реплицироваться в клетках эндотелия коронарных сосудов [10]. Как следствие, развивается спазм коронарной артерии, ишемия миокарда и нарушение функции сердечно-сосудистой системы в целом. У детей парвовирусные миокардиты в основном характеризуются транзиторным нарушением сердечной деятельности и способностью к полному восстановлению. Редкие случаи выраженных нарушений функции левого желудочка с формированием тяжелой декомпенсированной сердечной недостаточности без трансплантации заканчиваются неблагоприятно [11]. В то же время имеются сообщения о выздоровлении детей с декомпенсированными миокардитами после длительной комплексной терапии (экстракорпоральная мембранная детоксикация, диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иммунодепрессанты, глюкокортикоиды) [12].

Типичные клинические проявления парвовирусной инфекции – инфекционная эритема и артрит – развиваются у лиц с иммунной дисфункцией и обусловлены осаждением иммунных комплексов в коже и синовиальных оболочках суставов, так как начало симптомов совпадает с появлением в крови IgM и IgG против вирусных структурных белков

В настоящее время известно, что парвовирусная B19-инфекция протекает в виде васкулита, гломерулонефрита, гепатита, менингита, энцефалита, тромбоцитопении, нейтропении. Обнаружена связь инфекции с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, пурпурой Шенлейна – Геноха, гемофагоцитарным синдромом. Кроме того, описаны случаи периферической нейропатии (плечевой плексит, парезы двигательных черепных нервов), обусловленные PVB19. Имеется сообщение об обнаружении ДНК PVB19 в мышечных биоптатах у двух пациентов с воспалительной миопатией [13–15].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Атипичные формы инфекции, протекающие без характерной инфекционной эритемы, представляют значительные трудности для диагностики. В связи с этим приводим клиническое наблюдение случая парвовирусной B19-инфекции у ребенка, протекавшей в виде кардита и миоизита.

Девочка 7 лет поступила в клинику СПбГПМУ с жалобами на лихорадку в течение 5 дней, выраженную слабость, сильные боли в мышцах.

Из анамнеза жизни известно, что девочка от 2-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания на ранних сроках. Роды срочные, вес при рождении – 3220 г, длина – 50 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов.

Растет и развивается по возрасту. На диспансерном учете на состояла. Привита по возрасту в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. Перенесенные инфекционные заболевания: ветряная оспа, редкие ОРЗ (последнее 4 месяца назад).

Настоящее заболевание началось остро с повышения температуры тела до 38,0 °С, снижения аппетита, катаральных симптомов не было. На 4-й день сохранялась фебрильная лихорадка, появились боли в эпигастральной области, однократная рвота, отечность лица. Осмотрена педиатром, назначены пробиотик, энтеросорбент. На следующий день продолжала лихорадить до 37,8 °С, наросла общая слабость, стала вялой, сонливой, отказывалась от еды, жаловалась на боли в спине, верхних и нижних конечностях, в связи с чем была госпитализирована.

При поступлении состояние средней тяжести, в сознании, очень вялая. Кожа обычной окраски, мраморность, сыпи нет. Слизистая задней стенки глотки слабо гиперемирована. Небные миндалины I–II степени, налетов нет. Периферические лимфоузлы – не увеличены. Тоны сердца ясные, ритмичные, тахикардия до 140 ударов в минуту. Дыхание жесткое, хрипов нет, одышка до 44 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются. Стула не было. Мочится достаточно. Менингеальные симптомы отрицательные. При обследовании в клиническом анализе крови: лейкоциты – $10,6 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез до 76%, тромбоцитопения до $92 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 3 мм/ч. В биохимическом анализе крови: аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 161 Ед/л (норма до 38), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – 555 Ед/л (норма до 220). Общий анализ мочи – без патологии.

В настоящее время известно, что парвовирусная В19-инфекция протекает в виде васкулита, гломерулонефрита, гепатита, менингита, энцефалита, тромбоцитопении, нейтропении. Обнаружена связь инфекции с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, пурпурой Шенлейна – Геноха, гемофагоцитарным синдромом

В течение ночи нарос отек лица, появился акроцианоз. С подозрением на миокардит по тяжести состояния переведена в реанимационное отделение (6-й день болезни).

Диагноз острого кардита подтвержден по результатам инструментального исследования – Rg-графии органов грудной полости (умеренное увеличение размеров сердца, сглаженность талии) и ЭХО-кардиографии (гипертрофия левого и правого желудочков, без нарушения сократительной способности и диастолической дисфункции, сепарация листов перикарда жидкостью по задней стенке ЛЖ до 19 мм), а также лабораторных данных –

повышение уровня натрийуретического пептида (NT-proBNP) до 7020 (норма до 125,0).

Кроме того, в течение первых 5 дней наблюдения прогрессировали симптомы миопатии: отек кистей, стоп и голеней, резкая болезненность мышц конечностей при пальпации, невозможность самостоятельных движений. Учитывая выраженный болевой синдром, диффузное снижение мышечного тонуса и мышечной силы конечностей до 1–2 баллов, проведено МРТ-исследование (исключены объемные образования и воспалительные процессы в головном и спинном мозге). По данным электронейромиографии (ЭНМГ) исключена полинейропатия. В то же время при ультразвуковом исследовании выявлены диффузные воспалительные изменения мышц верхних и нижних конечностей (выраженный отек подкожной жировой клетчатки, повышенная васкуляризация мышц, множественные очаги дезорганизации мышечной ткани до 1–2 мм в диаметре). При динамическом наблюдении в крови наблюдались признаки нарастающего рабдомиолиза в виде значительного повышения содержания клеточных ферментов (КФК до 113571 Ед/л (норма до 168), КФК-МВ до $273,4 \text{ Нг/мл}$ (норма до 3,4), АЛТ до 742 Ед/л (норма до 55), АСТ до 2459 Ед/л , ЛДГ до 3769 Ед/л), а также ферритина до 302 мкг/л (норма до 120), миоглобина до $9283,4 \text{ нг/мл}$ (норма до 65,8) и тропонина 1 до $0,51 \text{ нг/мл}$ (норма до 0,01). В клиническом анализе крови на фоне нарастания лейкоцитоза до $20,8 \times 10^9/\text{л}$ и СОЭ до 26 мм/ч наблюдалось снижение количества эритроцитов до $2,8 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобина до 76 г/л, тромбоцитов до $81 \times 10^9/\text{л}$. В моче – транзиторные признаки инфекционной нефропатии (белок до 3 г/л, эритроциты – до 5–8 в поле зрения, гиалиновые цилиндры до 2–4).

В процессе дифференциального диагноза был получен отрицательный результат иммуноблота на антинуклеарные антитела и антитела при полимиозите, что позволило исключить и аутоиммунный генез рабдомиолиза. С целью выявления этиологической причины воспалительной миопатии проведено лабораторное исследование на инфекционные возбудители. Учитывая фебрильную лихорадку, боли в животе, боль в мышцах, кардиопатию, лабораторные маркеры рабдомиолиза, ребенок был обследован на энтеровирусную инфекцию, иерсиниозы, герпесвирусные инфекции – результаты отрицательные. Количественным методом ПЦР в крови выявлена ДНК РВВ19 ($5,2 \times 10^3 \text{ МЕ/мл}$), что в сочетании с клиническими проявлениями (выраженные анемия и тромбоцитопения) позволило диагностировать парвовирусную В19-инфекцию.

Получала комплексную этиопатогенетическую терапию, которая включала рекомбинантный человеческий интерферон-альфа ректально, иммуноглобулин человека внутривенно два введения через 3 дня, метилпреднизолон 3 дня, фосфокреатин, ибупрофен, проводилась коррекция электролитных нарушений и диуреза. На фоне лечения через 2 дня перестала лихорадить, с 3-го дня отмечалось улучшение самочувствия, аппетита, с 6-го дня зафиксирована стабилизация миолиза и сердечно-сосудистой деятельности, начала самостоятельно переворачиваться и садиться в постели, переведена в педиатриче-

ское отделение кардиоревматологического профиля. Со второй недели к терапии добавлены комплекс витаминов группы В, массаж, лечебная физкультура. На третьей неделе (4-я неделя болезни) движения восстановились в полном объеме, начала самостоятельно ходить. По результатам контрольного лабораторного и инструментального обследования отмечались остаточные признаки мышечного и сердечного вовлечения. Выписана в удовлетворительном состоянии на 25-й день наблюдения с диагнозом «Парвовирусная В19-инфекция, смешанная форма (кардит, миозит)». Осложнение: острый рабдомиолиз, интраинфекционная нефропатия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый миозит является достаточно редкой патологией детского возраста и возникает в основном как осложнение гриппа. При этом выраженность проявлений варьирует от легкой миалгии до тяжелого рабдомиолиза с развитием декомпенсации миокарда и нарушением мышечных функций. Мы наблюдали первый случай парвовирусной В19-инфекции у ребенка, протекавшей в виде сочетанного поражения сердца и скелетной мускулатуры.

Парвовирус В19 как причина миозита регистрируется крайне редко. В настоящее время в зарубежной литературе имеются лишь единичные сообщения о данной патологии. В связи с малым количеством наблюдений патогенез миопатии при парвовирусной В19-инфекции остается неясен. Так, в двух случаях у детей миозит развился во время сыпи (стадия продуцирования антител и образования ИК), что позволило авторам предположить иммунокомплексную природу миолиза [16, 17]. Однако Ishikawa A. с соавт. наблюдали случай нарастания мышечной слабости и КФК в крови у ребенка с легкими симптомами респираторной инфекции, контактного с больной инфек-

ционной эритемой сестрой [18]. Несмотря на отсутствие экзантемы, диагноз был подтвержден выявлением в крови специфических IgM и ДНК PVB19, а острый рабдомиолиз был расценен как возможное проявление парвовирусной В19-инфекции.

Парвовирус В19 как причина миозита регистрируется крайне редко. В настоящее время в зарубежной литературе имеются лишь единичные сообщения о данной патологии. В связи с малым количеством наблюдений патогенез миопатии при парвовирусной В19-инфекции остается неясен

В приведенном наблюдении начало кардита и миопатии у ребенка в первые дни заболевания также свидетельствовало против иммунокомплексной природы поражения. К тому же введение иммуноглобулина во время активной циркуляции вируса в крови так и не привело к развитию иммуноопосредованных симптомов (сыпи и артропатии) [19].

До настоящего момента прямых доказательств роли PVB19 в развитии миозита не получено. Однако быстрый клинический и лабораторный ответ у наблюдаемой пациентки явился результатом адекватной комплексной терапии, в том числе за счет раннего применения препаратов с противовирусным и иммуномодулирующим действием. Это может служить косвенным доказательством прямого вирусного эффекта в развитии миопатии.

Таким образом, PVB19 следует рассматривать как потенциальный причинный фактор у пациентов с миозитом, особенно при отсутствии инфекционной эритемы. Для выявления истинных механизмов поражения мышечных клеток необходимы углубленные исследования, в том числе с проведением биопсии пораженных мышц.



ЛИТЕРАТУРА

1. Weigel-Kelley KA, Yoder MC, Srivastava A. Recombinant human parvovirus B19 vectors: erythrocyte P antigen is necessary but not sufficient for successful transduction of human hematopoietic cell. *J. Virol.* 2001, 75: 4110-4116.
2. Brown KE, Hibbs JR, Gallinella G, Anderson SM, Lehman ED, McCarthy P, et al. Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen). *N Engl J Med* 1994; 330:1192-6. poietic cells. *J. Virol.*, 2001, 75: 4110-6.
3. Lunardi C, Tinazzi E, Bason C et al. Human parvovirus B19 infection and autoimmunity. *Autoimmun Rev*, 200, 8(2): 116-20.
4. Lefrère JJ, Servant-Delmas A, Candotti D et al. Persistent B19 infection in immunocompetent individuals: implications for transfusion safety. *Blood*, 2005, 106: 2890-2895.
5. Broliden K, Tolfvenstam T, Norbeck O. Clinical aspects of parvovirus B19 infection. *J Intern. Med.*, 2006, 260: 285-304.
6. Парвовирусные инфекции: клиническая картина, общие сведения. <http://humbio.ru/humbio/vir4pdd/000a11f7.htm>.
7. Parvovirus B19 Infection <http://emedicine.medscape.com/article/961063-overview#a6>.
8. Lunardi C, Tiso M, Borgato L et al. Chronic parvovirus B19 infection induces the production of anti-virus antibodies with autoantigen binding properties. *Eur. J. Immunol.*, 1998, 28: 936-48.
9. Инфекционная эритема (пятая болезнь). http://humbio.ru/humbio/infect_har/001fc3e6.htm.
10. Luo Y, Qiu J. Human parvovirus B19: a mechanistic overview of infection and DNA replication. *Future Virol*, 2015, 10(2): 155-167.
11. Molina KM, Garcia X, Denfield SW et al. Parvovirus B19 myocarditis causes significant morbidity and mortality in children. *Pediatric Cardiology*, 34(2): 390-397.
12. Munro K, Croxson MC, Thomas S et al. Three cases of myocarditis in childhood associated with human parvovirus (B19 virus). *Pediatric cardiology*, 2013, 24(5): 473-475.
13. B19 Infection Clinical Presentation. <http://emedicine.medscape.com/article/961063-clinical>
14. Scanff JL, Vighetto A, Mekki Y et al. Acute ophthalmoparesis associated with human parvovirus B19 infection. *Eur. J. Ophthalmol.*, 2010, 20(4): 802-804.
15. Oliver ND, Millar A, Pendleton A. A Case Report on Parvovirus B19 associated myositis. Case reports in Rheumatology. 2012, article ID 250537, 2 pages.
16. Kishore J, Singh J. Detection of parvovirus B19 in a case of erythema infectiosum with myositis. *Indian Pediatrics*, 2006, 43: 814-817.
17. Koliou M, Karaoli E, Soteriades ES et al. Acute hepatitis and myositis associated with erythema infectiosum by parvovirus B19 in an adolescent. *BMC Pediatr*, 2014, 14: 6.
18. Ishikawa A, Yoto Y, Ohya K et al. Rhabdomyolysis associated with human parvovirus B19 infection in a patient with Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *J. Child. Neurol.*, 2014, 29(7): 977-9.
19. Парвовирусные инфекции: патогенез. http://humbio.ru/humbio/infect_har/00300d07.htm#001fc3e6.htm.

И.Н. ЗАХАРОВА¹, д.м.н., профессор, Н.Г. СУГЯН^{1,2}, к.м.н., И.В. БЕРЕЖНАЯ^{1,2}, к.м.н.

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России

² Детская городская поликлиника №133 Департамента здравоохранения г. Москвы

³ Химкинская городская клиническая больница Московской области

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

РОЛЬ ПРЕ- И ПРОБИОТИКОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ АНТИБИОТИКО-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ

Эра антибиотиков началась в середине XX в., что привело к изменению основных взглядов на терапию инфекционных заболеваний и существенно увеличило продолжительность жизни человека – в среднем на 20–30 лет. Широкое бесконтрольное применение антибактериальных препаратов привело к развитию антибиотикорезистентности, а также множества нежелательных эффектов, одним из которых является диарея. В 6–7% случаев диарея обусловлена применением антибиотиков. Для профилактики диареи применяют пре- и пробиотики. Проведено неинтервенционное исследование оценки преимуществ препарата Экомед (порошок для приготовления суспензии, содержащий *азитромицин* 100 мг / 5 мл, производства ОАО «АВВА РУС» (Россия) в сочетании с *пребиотиком лактулозой*) в сравнении с *азитромицином без лактулозы* у детей с острыми бактериальными риносинуситами. 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 – $6,16 \pm 2,78$ года), которые получили препарат Экомед в течение 3-х дней; группу контроля – 50 детей (средний возраст – $6,9 \pm 3,24$ года), которые получили *азитромицин* в течение 3-х дней. Период наблюдения составил 2 месяца, за время наблюдения оценивалось состояние ЖКТ по таким симптомам, как метеоризм, вздутие живота, частота опорожнения и консистенция стула. Проводился забор фекалий на секвенирование гена методом 16s rRNA во время 4 визитов у детей обеих групп: визит 1 – до терапии, визит 2 – через 3 дня от старта терапии (окончание терапии), визит 3 – через 17 дней от старта терапии, визит 4 – через 60 дней от старта терапии. Проведенное исследование показало существенное отличие профилей микробиоты на фоне терапии препаратами Азитромицин и Экомед. Установлено, что общая доля микроорганизмов, подвергающихся воздействию препаратов, составляет порядка 20–25%. Применение азитромицина провоцирует развитие дисбиоза кишечника по критериям отклонения профиля семейств, родов и видов микробиоты от исходного состояния, а также по диагностическим признакам клинической симптоматики. Важным наблюдением является тот факт, что даже спустя 2 месяца дисбиотическое состояние не пришло в норму. Использование препарата Экомед, содержащего, помимо азитромицина, лактулозу, позволяет снизить нарушения кишечной микробиоты под действием азитромицина. Главными достоинствами являются предотвращение роста условно-патогенных микроорганизмов на фоне терапии азитромицином и сохранение представленных полезных и других микроорганизмов.

Ключевые слова: микробиота, биофилмы, антибиотики, антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность, дети, побочные явления, отдаленные последствия, диарея, антибиотико-ассоциированная диарея, азитромицин, экомед, вздутие живота, частота опорожнения и консистенция стула, тошнота, рвота, пребиотики, пробиотики, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus* GG, комбинация *Lactobacillus casei* DN114 G01, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, моноштаммовые, мультиштаммовые пробиотики, экоантибиотики.

I.N. ZAKHAROVA¹, MD, Prof., N.G. SUGYAN^{1,2}, PhD in medicine, I.V. BEREZHNYAYA^{1,2}, PhD in medicine

¹ Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia

² Children's City Outpatient Clinic No. 133 of the Moscow Department of Health

³ Khimki City Clinical Hospital of the Moscow Region

ADVERSE EVENTS ASSOCIATED WITH ANTIBIOTIC THERAPY IN PEDIATRIC PRACTICE. THE ROLE OF PRE- AND PROBIOTICS IN THE PREVENTION OF ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA

The era of antibiotics began in the mid-twentieth century, which resulted in changing the basic views on the treatment of infectious diseases and significantly increased the life expectancy among individuals on average by 20 to 30 years. The widespread uncontrolled use of antibacterial drugs has led to development of resistance to antibiotics and a number of adverse events, one of which is diarrhoea. Diarrhoea is caused by the use of antibiotics in 6–7% of cases. Pre- and probiotics are used to prevent diarrhoea. A study of the efficacy and safety of *Ecomed* (a powder to prepare a suspension containing 100 mg/5 ml azithromycin manufactured by AVVA RUS JSC (Russia) in combination with *prebiotics lactulose*) in comparison with *azithromycin without lactulose* was conducted in children with acute bacterial rhinosinusitis. A total of 100 patients were included in the study (50 boys and 50 girls) aged 3 to 14 years, who were divided into 2 groups: the main group consisted of 50 children (mean age 6.16 ± 2.78 years) who received *Ecomed* for 3 days; the control group of 50 children (mean age 6.9 ± 3.24 years) who received *azithromycin* for 3 days. The observation period was 2 months. During the observation period, the gastrointestinal tract state was evaluated for such symptoms as flatulence, bloating, frequency of bowel movements and consistency of feces. Feces were collected from children of both groups for gene sequencing by the 16s rRNA method during 4 visits: visit 1: before therapy, visit 2: 3 days after start of the therapy (end of the therapy), visit 3: 17 days after start of the therapy, visit 4: 60 days after start of the therapy. The study showed a significant difference between the microbiota profiles against the background of therapy with azithromycin and *Ecomed*. It was established that the total share of micro-organisms exposed to the drugs accounted for approximately 20–25%. The use of azithromycin provoked the development of intestinal dysbiosis according to the criteria for the deviation of the microbiota families, genera and species profile from the initial state, and according to the diagnostic signs of clinical symptomatology. An important observation was the fact that even after 2 months the dysbiotic state did not return to normal. The use of *Ecomed* containing a combination of azithromycin and lactulose reduced dysbiosis of the intestinal microbiota exposed to azithromycin. The main advantages were that opportunistic microorganisms had been prevented from growing against the background of azithromycin therapy and useful and other microorganisms had been preserved.

Keywords: microbiota, biofilms, antibiotics, antibacterial therapy, antibiotic resistance, children, side effects, long-term effects, diarrhoea, antibiotic-associated diarrhoea, azithromycin, *Ecomed*, bloating, frequency of bowel movements and consistency of feces, nausea, vomiting, prebiotics, probiotics, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus* GG, a combination of *Lactobacillus casei* DN114 G01, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, monostrain, multi-strain probiotics, ecoantibiotics.

Нами проведено анкетирование врачей-педиатров по теме «Антибиотик-ассоциированная диарея» и уточнены вопросы, которые интересуют педиатров при обсуждении данной проблемы.

КАКИМИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМИ ЯВЛЕНИЯМИ ЧАЩЕ ВСЕГО СОПРОВОЖДАЕТСЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ?

Рациональная антибиотикотерапия является одной из важнейших составляющих лечения детей с различными инфекционно-воспалительными заболеваниями. Низкая эффективность антибиотикотерапии нередко обусловлена антибиотикорезистентностью. Известно, что бактерии образуют на поверхности кожи или слизистых сложные сообщества – биопленки, представляющие собой надклеточную систему, состоящую из бактериального сообщества и ассоциированного с бактериями внеклеточного полимерного матрикса [1]. Каждая из составных частей биопленки вносит свой вклад в формирование антибиотикорезистентности. Микроорганизмы, которые находятся в составе биопленки, отличаются от таковых, не связанных с биопленкой. Например, в составе биопленки микробы обладают повышенной устойчивостью к эффекторам иммунной системы, антибиотикам и дезинфектантам [2, 3]. Биопленочные бактерии способны выживать при воздействии антибиотиков в таких высоких концентрациях, которые не могут быть достигнуты в организме человека при стандартных терапевтических дозировках препаратов [4]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 224 здоровых добровольцев оценивалось влияние макролидных препаратов (азитромицина и кларитромицина) на резистентность стрептококков, обитающих в ротоглотке. Доза азитромицина составляла 500 мг 1 р/сут в течение 3 дней; кларитромицина – 500 мг 2 р/сут в течение 7 дней. У каждого пациента брали мазок из глотки. Через 4 дня после введения азитромицина и через 8 дней после введения кларитромицина средняя доля резистентных к макролидам стрептококков увеличивалась на 60,4% ($p < 0,0001$) и 51,9% ($p < 0,0001$) соответственно.

Кроме формирования антибиотикорезистентности другим нежелательным эффектом антибактериальной терапии является диарея, ассоциированная с приемом антибиотиков, – антибиотико-ассоциированная диарея (ААД). Согласно определению (ВОЗ), ААД представляет собой три или более эпизодов жидкого стула за последние 24 ч на фоне приема антибиотика или в течение 8 недель после окончания курса терапии и регистрируется у 11–40% детей [5].

У ВСЕХ ЛИ ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ АНТИБИОТИКИ, РАЗВИВАЕТСЯ ААД?

По данным различных эпидемиологических наблюдений, в среднем ААД развивается у 5–30% лиц, получающих антибиотик [6, 7]. К сожалению, имеющиеся статистические данные не отражают истинную распространенность ААД в

России, особенно у детей, поскольку до сих пор в педиатрии процветает диагноз «дисбактериоз кишечника».

Определены факторы риска развития ААД. В первую очередь это возраст. ААД чаще развивается у детей младше 6 лет и пациентов старше 65 лет. По сравнению со взрослыми у детей ААД имеет более острое начало после воздействия антибиотиков, но реже возникают осложнения (колэктомия, пребывание в отделении интенсивной терапии, длительная лихорадка и т. д.) [8].

Известно, что одним из существенных факторов риска развития ААД является пребывание в стационаре, особенно сопровождающееся проведением инвазивных вмешательств. В проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с включением 90 мальчиков, которым проводилось оперативное лечение по поводу гипоспадии, оценены частота развития ААД и течение послеоперационного периода. Пациенты были разделены на 3 группы по 30 человек. В основной группе (G1) мальчики получали антибиотик с одновременным назначением пробиотика (*L. rhamnosus GG*). В контрольных группах дети получали только антибиотики (G2) или антибиотики одновременно с плацебо (G3 – 5% раствор глюкозы) за тот же период. Общая частота развития послеоперационной ААД составляла 33,3% (30/90) и была статистически ниже у пациентов **основной группы** по сравнению с таковой в **контрольных** ($p = 0,002$). Продолжительность ААД была значительно выше в контрольных группах по сравнению с продолжительностью в основной ($p = 0,001$). Установлено, что частота послеоперационных осложнений была значительно ниже в основной группе (по сравнению с G2 и G3 ($p = 0,001$)) [9].

ЕСТЬ ЛИ ДАННЫЕ ОБ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЯХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ?

Среди современных антибактериальных средств весьма сложно найти препараты, которые не обладали бы негативным действием на ЖКТ. В настоящее время появляется все больше данных об отдаленных последствиях антибактериальной терапии. Они стали доступны с появлением новых, современных методов расшифровки и анализа ДНК, в частности метода секвенирования, имеющего 99% достоверность. Обнаружено, что соотношение родов и видов бактерий строго индивидуально, но каждый вид симбионтных бактерий имеет свои, уникальные защитные или метаболические функции [10]. Младенчество и ранний возраст относятся к периодам наиболее интенсивного роста и развития всего организма, включая формирование микробиома, в т. ч. и желудочно-кишечного тракта.

В многоцентровом проспективном исследовании [11] с участием 1032 новорожденных выделены независимые факторы, влияющие на состав микробиоты кишечника младенца к возрасту 1 месяца жизни.

Выделены следующие факторы риска:

■ **тип родоразрешения:** обнаружен более высокий уровень бактероидов и лактобактерий и, напротив, значительно меньший уровень *C. difficile* при вагинальных родах по сравнению с таковым при оперативных родах;

■ **фактор «окружения» в неонатальном периоде:** продолжительное пребывание в стационаре способствовало более высокому уровню *C. difficile* в кале, при этом наиболее уязвимой группой были недоношенные дети, у которых в 64% случаев выявлялась колонизация *C. difficile*;

■ **медикаментозный фактор** оказал наиболее существенное влияние на формирование микробиоты младенца – назначение детям пероральных антибиотиков широкого спектра действия (преимущественно амоксициллина), а также антимикотиков (миконазола) на первом месяце жизни достоверно способствовало угнетению облигатной флоры (бифидобактерий и бактероидов). Установлено, что прием матерью антибиотиков (в течение последнего месяца перед родами), длительный безводный промежуток (более 24 ч), а также соблюдение диеты кормящей матери не влияют на видовой состав микрофлоры у детей к возрасту 1 месяца. В то же время длительность пребывания младенца в стационаре коррелировала с уровнем *C. difficile* в стуле у месячных детей;

■ **способ вскармливания** оказывает наибольшее действие на состав кишечной микрофлоры: обнаружены преобладание бифидобактерий при грудном вскармливании и одновременное снижение уровня гнилостной флоры (*E. coli*, *C. difficile*, *B. fragilis*).

После антибактериальной терапии вследствие изменения видового состава кишечной микробиоты у пациентов могут отмечаться отдаленные последствия антибиотикотерапии (в период от 6 месяцев до 5–10 лет) [12]. Одним из таких отдаленных последствий является повышенный риск развития впоследствии ожирения, что обусловлено снижением содержания бактерий семейства *Bacteroides* и повышением содержания бактерий семейства *Firmicutes*, за счет чего возникает нарушение метаболизма липидов. При этом ожирение может развиваться даже при полном соблюдении баланса питания [13].

Таким образом, отдаленные последствия антибактериальной терапии в отношении организма ребенка обусловлены изменением соотношения семейств, видов и родов бактерий желудочно-кишечного тракта, нарушением их баланса. Важно отметить, что:

■ разнообразие видов микробиоты является более важным показателем, чем их численность;

■ исчезающие виды и роды могут не восстанавливаться, происходит замещение другими родами и видами бактерий, в т. ч. и условно-патогенными.

■ исчезновение метаболически важных родов микроорганизмов может повлечь развитие отдаленных негативных последствий.

ВОЗМОЖНО ЛИ УМЕНЬШИТЬ НЕГАТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА ОРГАНИЗМ РЕБЕНКА?

Текущие рекомендации по лечению ААД, созданные Американской гастроэнтерологической академией, разделены на **рекомендации для детей до 10 лет и старше 10 лет**. Рекомендуется прекратить прием антибиотика, и если *Clostridium difficile*-инфекция обнаруживается у

пациента старше 10 лет, **сразу начинать лечение метронидазолом** [14]. У детей с инфекциями *Clostridium difficile* в возрасте до 10 лет рекомендуется прекратить применение антибиотиков и проводить активную регидратацию. У детей ванкомицин является препаратом резерва, его нужно применять только при тяжелом течении заболевания или непереносимости метронидазола [15].

Использование препарата Экомед, содержащего, помимо азитромицина, лактулозу, позволяет снизить нарушения кишечной микробиоты под действием азитромицина. Главными достоинствами являются предотвращение роста условно-патогенных микроорганизмов на фоне терапии азитромицином и сохранение представленности полезных и других микроорганизмов

Профилактика ААД сводится к приему **пре- и пробиотиков**, т. е. к воздействию на микробиом кишечника. В 2015 г. экспертная группа рекомендовала использовать *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus GG* и комбинацию *Lactobacillus casei* DN114 G01, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* для профилактики ААД [16]. Кохрановский систематический обзор включил 23 исследования, 3938 детей в возрасте от 2 недель до 17 лет из 15 различных стран и проведен с целью оценки роли пробиотиков в профилактике развития ААД [17]. Дети получали антибактериальную терапию с одновременным приемом разных пробиотиков – моноштаммовых и мультиштаммовых (*Lactobacilli spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Streptococcus spp.* или *Saccharomyces boulardii* отдельно или в комбинации), а в качестве контроля – плацебо, другие методы лечения (диосмектит) или вообще не получали терапию. Период наблюдения составил от 1 до 12 недель. В этом обзоре оценивали не только частоту возникновения ААД, но и вид пробиотика, его оптимальную дозировку, побочные эффекты (появление сыпи, тошноты, рвоты, повышенного газообразования, вздутия живота, болей в животе, запора, болей в груди, нарушения вкуса и снижения аппетита).

КАКИЕ БЫЛИ ПОЛУЧЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ?

Частота регистрации ААД в группе детей, получавших пробиотик, составляла 8% (163/1992) по сравнению с 19% (364/1906) в контрольной группе. Относительный риск составил 0,46 (95% ДИ от 0,35–0,61 по сравнению с альтернативной терапией, например, диосмектитом), плацебо или отсутствием лечения. Анализ переносимости терапии показал, что пробиотики, как правило, хорошо переносились, незначительные побочные эффекты возникали редко, не было выявлено существенных различий между исследуемыми группами. Большинство побочных эффектов были зарегистрированы в группе плацебо или при отсутствии лечения. Между группами не было установлено статистически значимой разницы в неблагоприятных событиях. Метаанализ 16 исследований (2455 участников),

которые оценивали нежелательные явления, не показал статистически значимых различий (ОР 0,00, 95% ДИ от -0,01 до 0,01). Побочные эффекты, о которых сообщалось в исследованиях, включают в себя: тошноту, метеоризм, боль в животе, запор, нарушение вкуса и аппетита.

ИМЕЛ ЛИ ЗНАЧЕНИЕ ВИД ПРОБИОТИКА?

Комбинированные результаты четырех исследований, где применяли *L. rhamnosus* (n = 611), были статистически значимыми по оценке частоты возникновения ААД (ОР 0,35, 95% ДИ от 0,22 до 0,56). Статистически сопоставимые результаты получены в отношении *Saccharomyces boulardii* (n = 1611) (ОР 0,40, 95% ДИ от 0,17 до 0,96). При сравнении данных групп статистически значимый результат не был получен (p = 0,07).

ИМЕЛА ЛИ ЗНАЧЕНИЕ ДОЗА ПРОБИОТИКА?

Проводили сравнение дозы пробиотиков в исследуемых группах: <5 млрд КОЕ/сут против ≥ 40 млрд КОЕ/сут. Во всех исследованиях, где дети получали от 5 до 40 млрд бактерий или дрожжевых клеток, показано профилактическое действие пробиотиков. В исследованиях, где применяли высокие дозы (более 40 млрд КОЕ/сут), частота ААД составляла 8% по сравнению с 24% в группе пробиотика в меньшей дозе, плацебо или без лечения (RR 0,36, 95% ДИ от 0,26 до 0,51). Было установлено, что в среднем 1 млрд дополнительных КОЕ/сут увеличивает эффективность на 1,7% (95% ДИ от 1,5 до 1,9).

Таким образом, рекомендуется от 5 до 40 млрд КОЕ/сут для предотвращения развития ААД у детей, получающих антибиотики.

В 11 исследованиях изучали эффективность применения для профилактики ААД одноштаммового пробиотика, в других – комбинацию двух, трех и более пробиотических штаммов. Моноштаммовые пробиотики продемонстрировали такой же статистически значимый эффект в профилактике развития ААД (ОР 0,41, 95% ДИ от 0,28 до 0,62), как и пробиотики мультиштаммовые (ОР 0,52, 95% ДИ от 0,35 до 0,77). Между этими двумя группами результат был статистически незначимым (p = 0,44). Однако несмотря на то, что систематический обзор показал эффективность некоторых пробиотиков в профилактике развития ААД, преждевременно делать выводы о том, насколько эффективны и безопасны другие пробиотические штаммы для предотвращения ААД.

КАКИЕ СУЩЕСТВУЮТ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ААД?

Для профилактики ААД можно использовать **пребиотики** – вещества немикробного происхождения, селективно стимулирующие рост, метаболическую активность и размножение собственной нормальной микрофлоры человека. **Пребиотики** – это диетические вещества (в основном состоящие из некрахмальных полисахаридов или олигосахаридов). Наиболее известными пребиотика-

ми являются олигофруктоза, инулин, галактоолигосахариды, лактулоза. **Лактулоза** является наиболее изученным пребиотиком. Она представляет собой синтетический дисахарид, который угнетает активность гнилостной микрофлоры, создавая кислую среду в просвете толстой кишки. На сегодняшний день все большую популярность приобретают **экоантибиотики** – новые уникальные препараты, разработка российских и швейцарских ученых. В состав экоантибиотиков помимо антибиотика входит пребиотик – лактулоза в пребиотической дозе. Использование экоантибиотиков благодаря компоненту, обеспечивающему стимуляцию комменсальной микрофлоры, может снизить губительное действие антибиотика на полезную флору и предотвратить нарушение микробиоценоза.

На кафедре педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ проведено неинтервенционное исследование оценки преимуществ препарата *Экомед* (порошок для приготовления суспензии, содержащий *азитромицин* 100 мг / 5 мл производства ОАО «АВВА РУС» (Россия) в сочетании с *лактолозой*) в сравнении с *азитромицином без лактулозы* у детей с острыми бактериальными риносинуситами. 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 ± 2,78 года), которые получили препарат *Экомед* в течение 3-х дней; **группу контроля** – 50 детей (средний возраст – 6,9 ± 3,24 года), которые получили *азитромицин* в течение 3-х дней.

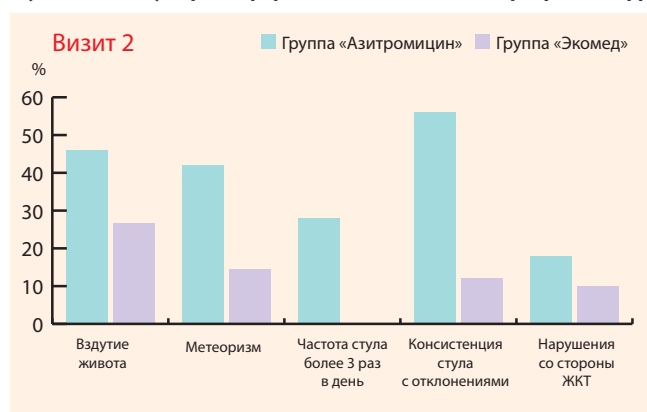
Период наблюдения составил 2 месяца, за время наблюдения оценивалось функциональное состояние ЖКТ по симптомам: метеоризм, вздутие живота, частота опорожнения и консистенция стула и отбор биоматериала на секвенирование гена методом 16s рРНК на четырех визитах в каждой из групп препаратов:

- визит 1 – до терапии;
- визит 2 – через 3 дня от старта терапии (окончание терапии);
- визит 3 – через 17 дней от старта терапии;
- визит 4 – через 60 дней от старта терапии.

Сбор фекалий проводился в чистую пробирку. Фекалии замораживали при температуре минус 20 °С. Далее образцы отправляли в лабораторию AVVA Pharmaceuticals LTD в замороженном состоянии при соблюдении температурного режима. ДНК выделяли из 180–220 мг замороженных образцов 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).

Согласно результатам обработки данных по безопасности в течение всего периода наблюдения в группе азитромицин по сравнению с группой Экомед наблюдались статистически значимые отличия на Визите 2 к педиатру по всем оцениваемым критериям: вздутие живота

Рисунок 1. Данные по частоте нежелательных явлений (% пациентов), зарегистрированных на визите 2 к врачу-педиатру



($p = 0,044$), метеоризм ($p = 0,002$), нарушения частоты опорожнения ($p = 0,000042$) и консистенции стула зарегистрированы меньше в основной группе Экомед (рис. 1).

На третьем визите к педиатру (примерно через 17 дней после окончания терапии) статистически значимые отличия наблюдались только по консистенции стула ($p = 0,007$). В группе Экомед риск возникновения частоты стула более 3 раз в день отмечался в 2 раза меньше, чем в группе азитромицин.

Анализ изменения биоразнообразия по визитам внутри групп показал отсутствие статистически значимых отличий между визитами по семействам, родам и видам микрофлоры. Оценка суммарной представленности показала, что препараты влияют на 20–25% от общего числа микрофлоры кишечника (по анализу состава фекалий).

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 встречаемости 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. 2), 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 frigidum*, *Adlercreutzia equolifaciens*, *Negativicoccus succinicivorans*, *Bacteroides paurosaccharolyticus*, *Streptococcus bovis/gallolyticus*, *Ruminococcus albus* (рис. 3). Анализ суммарной представленности показал, что препараты влияют на 20–25% от общего числа микрофлоры кишечника (по анализу состава фекалий).

Анализ изменения представленности микроорганизмов показал наличие отличных профилей микробиоты на фоне терапии препаратами азитромицин и Экомед.

Рисунок 2. Изменение представленности идентифицированных под воздействием препаратов родов

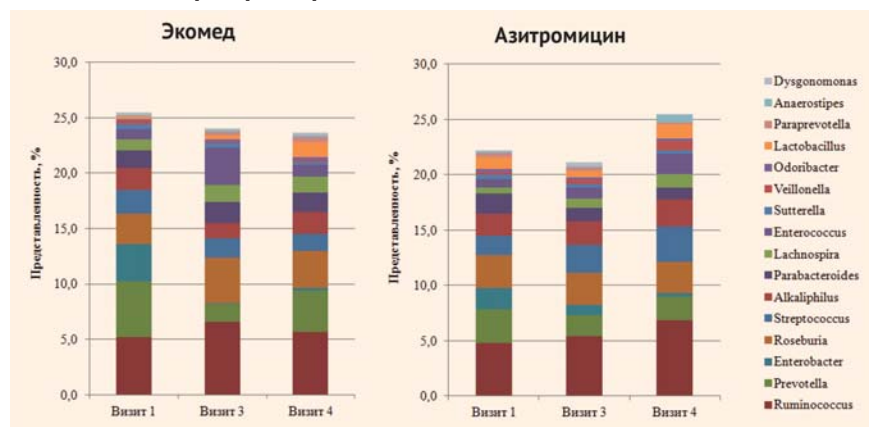
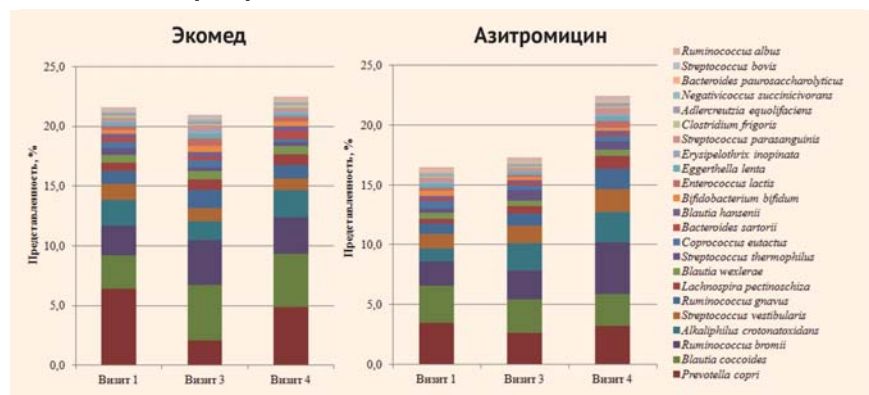


Рисунок 3. Изменение представленности идентифицированных под воздействием препаратов видов.



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*, *кloстридии* [18], *Anaerostipes u Blautia* [19].

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. [20-22].

Таким образом, в данной работе нами проведена сравнительная оценка переносимости препаратов азитромицин и Экомед (комбинация азитромицина и лактулозы) у детей в возрасте 3–14 лет с острым бактериальным риносинуситом. Исследование показало существен-

ное отличие профилей микробиоты на фоне терапии препаратами азитромицин и Экомед. Наблюдаемые эффекты были разделены на несколько качественных направлений: **ингибирование, стимулирование и сохранение микробиоты**. Установлено, что общая доля микроорганизмов, подвергающихся воздействию препаратов, составляет порядка 20–25%. По результатам анализа можно сделать вывод о том, что применение азитромицина вызывает дисбиоз кишечника по критериям отклонения профиля семейств, родов и видов микробиоты от исходного состояния, а также по диагностическим признакам клинической симптоматики. Важным наблюдением является тот факт, что даже спустя 2 месяца дисбиотическое состояние не пришло в норму. Прием азитромицина вызывает нарушение микробиоты кишечника по критериям значимого отклонения профиля семейств, родов и видов микробиоты от исходного состояния, рост условно-патогенных микроорганизмов, а также по диагностическим признакам клинической симптоматики.

Использование препарата Экомед, содержащего помимо азитромицина лактулозу, позволяет снизить нарушения кишечной микробиоты под действием азитромицина. Главными достоинствами являются предотвращение роста условно-патогенных микроорганизмов на фоне терапии азитромицином и сохранение представленности полезных и других микроорганизмов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Маянский А.Н., Чеботарь И.В. Стафилококковые биопленки: структура, регуляция, отторжение. *Журн микробиол*, 2011, 1: 101-108.
2. Бехало В.А., Бондаренко В.М., Сысолятина Е.В., Нагурская Е.В. Иммунобиологические особенности бактериальных клеток медицинских биопленок. *Журн Микробол*, 2010, 4: 97-105.
3. Peeters E, Nelis HJ, Coenye T. Evaluation of the efficacy of disinfection procedures against *Burkholderia cenocepacia* biofilms. *J Hosp Infect*, 2008, 70: 361-368.
4. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*, 2002, 15: 167-193.
5. Turck D, Bernet J-P, Marx J, Kempf H, Giard P, Walbaum O, Bloch K. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2003, 37(1): 22-26.
6. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med*, 2002, 346: 334-339.
7. Barakat Maha, El-Kady Zeinab, Mostafa Mohamed, Naglaa Ibrahim and Hamdy Ghazaly. Antibiotic-associated Bloody Diarrhea in Infants: Clinical, Endoscopic and Histopathologic Profiles. *JPGN*, 2011 Jan, 52(1).
8. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World Journal of Gastroenterology*, 2016, 22(11): 3078-3104. doi: 10.3748/wjg.v22.i11.3078.
9. Esposito C, Roberti A, Turrà F, Cerulo M, Severino G, Settini A, Escolino M. Frequency of Antibiotic-Associated Diarrhea and Related Complications in Pediatric Patients Who Underwent Hypospadias Repair: a Comparative Study Using Probiotics vs Placebo. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2017 Sep 4. doi: 10.1007/s12602-017-9324-4.
10. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on human gut microbiota, as revealed by 16s rRNA sequencing. *PLoS Biol*, 2008, 6: 2383-2400.
11. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, van den Brandt PA, Stobbering EE. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*, 2006 Aug, 118(2): 511-521.
12. Effects of the gut microbiota on obesity and glucose homeostasis, Thomas Greiner and Fredrik Backhed Sahlgrenska Center for Cardiovascular and Metabolic Research/Wallenberg Laboratory, Department of Molecular and Clinical Medicine, University of Gothenburg, S-413 45 Gothenburg, Sweden *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2011 April, 22(4).
13. Mbakwa CA, Scheres L, Penders J, Mommers M, Thijs C, Arts ICW. Early Life Antibiotic Exposure and Weight Development in Children. *The Journal of Pediatrics*, 2016. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.06.015.
14. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, Zuckerbraun BS. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *The American Journal of Gastroenterology*, 2013, 108(4): 478-498. quiz 499. doi: 10.1038/ajg.2013.4.
15. Schutze GE, Willoughby RE, Committee on Infectious Diseases, & American Academy of Pediatrics. *Clostridium difficile* infection in infants and children. *Pediatrics*, 2013, 131(1): 196-200.
16. Floch MH, Walker WA, Sanders ME, Nieuwdorp M, Kim AS, Brenner DA, Brandt LJ. Recommendations for Probiotic Use – 2015 Update: Proceedings and Consensus Opinion. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2015, 49(Suppl 1): 69-73.
17. Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pe-diatric antibiotic-associated diarrhea a. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015, 12: CD004827. doi: 10.1002/14651858.CD004827.pub4.
18. 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.
19. Köll P. Characterization of Oral *Lactobacilli* as Potential Probiotics for Oral Health. *Oral microbiology and immunology*, 2008, 23(2): 139–47.
20. Simark-Mattsson C, Jonsson R, Emilson 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.
21. 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.
22. Zoetendal EG, Raes J, van den Bogert B, Arumugam M, Boonjink 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.

ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ РЕБЕНКА ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ НА ЕГО РАЗВИТИЕ

В статье представлены современные данные о влиянии микробиоты на состояние здоровья и развитие детей первого года жизни, рассматривается процесс становления кишечного микробиоценоза у новорожденных. Обсуждается влияние микробиоты кишечника на возникновение и течение таких патологических состояний, как младенческие кишечные колики и некротизирующий энтероколит, а также использование препаратов с пробиотическим действием для профилактики и коррекции дисбиотических нарушений.

Ключевые слова: микробиота, дети, нормальные младенческие кишечные колики, некротизирующий энтероколит, пробиотики, Бифиформ.

N.L. PAKHOMOVSKAYA, PhD in medicine, M.M. VENEDIKTOVA, PhD in medicine

National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of Russia, Moscow

IMPACT OF EARLY-LIFE MICROBIOTA ON THE DEVELOPMENT OF INFANTS

The article presents present-day knowledge on the impact of microbiota on the health and development of infants, and considers the process of the microflora formation in newborns. It discusses the impact of the gut microbiota on the onset and course of such pathological conditions as infant intestinal colic and necrotizing enterocolitis, and the use of probiotic preparations for the prevention and correction of dysbiotic disorders.

Keywords: microbiota, children, normal infant intestinal colic, necrotizing enterocolitis, probiotics, bifiform.

В последнее десятилетие широко обсуждается роль микробиоты в патогенезе различных заболеваний и функционировании органов и систем макроорганизма. Микроорганизмами заселены все органы человека, сообщаемые с внешней средой. Различают микробиоту кожи, слизистых оболочек, влагалища и т. д. Однако самая населенная часть тела – это кишечник, где общий вес микроорганизмов составляет около 1,5 кг. В среднем в 1 мл кишечного содержимого локализуются 1 млн микробов [1, 2].

Желудочно-кишечный тракт представляет собой открытую систему, которая находится в постоянном контакте с окружающим миром, что приводит к формированию относительно устойчивого микробиоценоза кишечника. Кроме этого, каждый человек имеет индивидуальные кишечные сообщества, состав которых на протяжении жизни претерпевает существенные изменения. Микробиоценоз кишечника здорового человека характеризуется значительным разнообразием и способностью противостоять влиянию негативных факторов. При заболеваниях или под воздействием агрессивной окружающей среды (курение, плохая экология) разнообразие видового состава микробиоты уменьшается, нарастает количество патобионтов, а число полезных бактерий снижается [3].

Качественное и количественное изменение бактериальной флоры кишечника обозначают термином «дисбактериоз», который ввел немецкий ученый А. Нисле в 1916 г. О влиянии гнилостных и бродильных процессов в кишечнике на здоровье и процессы старения писал еще

И.И. Мечников в начале прошлого века, он же предложил использовать бактерии, населяющие пищеварительный тракт, в качестве лекарственных препаратов.

Современный термин для обозначения нарушений баланса микробиоты – «дисбиоз». Дисбиоз кишечника является одним из значимых факторов, влияющих на тяжесть течения и частоту рецидивов таких заболеваний желудочно-кишечного тракта, как язвенный колит, аллергический колит, постинфекционный синдром раздраженного кишечника. Нарушение баланса микробиоты также играет роль в патогенезе новообразований толстой кишки. Обсуждается взаимосвязь дисбаланса кишечной микробиоты с некоторыми мультифакториальными патологиями, при которых наследственная предрасположенность может манифестировать как результат совместного влияния различных факторов, в том числе микрофлоры кишечника. Примером такой патологии могут быть некоторые аутоиммунные заболевания.

М. Kalliomaki было показано снижение количества бифидобактерий в составе кишечной микрофлоры у детей, впоследствии страдающих ожирением, что, возможно, является ранним предиктором развития метаболических нарушений. Однако нельзя исключить влияние пищевых привычек на развитие избыточного веса [4].

На сегодняшний день установлено, что нормальная микробиота кишечника выполняет следующие функции:

- предотвращение колонизации пищеварительного тракта патогенными микроорганизмами (прямая конкуренция с патогенными бактериями за питательный субстрат и среду обитания);

- участие в регуляции моторики ЖКТ;
- формирование местного и системного иммунитета (в качестве антигена), а также формирование пищевой толерантности;
- детоксикация неабсорбированных эндогенных и экзогенных субстратов и метаболитов;
- кишечная микробиота абсорбирует токсические вещества и элиминирует их с кишечным содержимым либо утилизирует для собственных нужд [5];
- участие в обмене холестерина в процессе энтерогепатической циркуляции желчных кислот;
- участие в синтезе витаминов В, К, биологически активных веществ и др. Бифидобактерии синтезируют витамины группы В и играют роль в метаболизме витаминов С и D, а выработка витамина К осуществляется микроорганизмами из группы бактероидов [6].

Микробиота кишечника опосредованно влияет на формирование иммунной системы ребенка, а следовательно, на состояние его здоровья в целом, развитие и течение заболеваний. Представители микробного сообщества, особенно некоторые виды микроорганизмов, обладают достаточно высокой иммуногенностью, что стимулирует развитие не только местного, но и системного иммунитета. Активация местного звена иммунитета осуществляется за счет усиления синтеза секреторного IgA, в свою очередь, бактериальная нагрузка на лимфоидный аппарат кишечника стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет [7].

В настоящее время общепризнанным является факт становления иммунного ответа организма под влиянием бактерий. Микробиота, создавая антигенную нагрузку на лимфоидный аппарат кишечника, участвует в формировании пищевой толерантности или развитии пищевой аллергии.

Исследования, в которых изучался состав микробиоты новорожденных из группы риска по атопии и у младенцев с отсутствием риска развития аллергических реакций, выявили достоверные различия в количественном и качественном составе кишечной микробиоты [8]. При изучении микробиоценоза кишечника у детей с атопическим дерматитом, дебютировавшим на фоне поливалентной пищевой аллергии, было выявлено значительное снижение защитной бифидофлоры и повышенное вегетирование штаммов *Staphylococcus aureus*, бактерий рода *Klebsiella*, *Priteus*, гемолизирующей кишечной палочки, грибов рода *Candida* [9].

К последствиям нарушения микробиоты кишечника относятся явления интоксикации, склонность к развитию бродильных и гнилостных процессов в кишечнике, повышение проницаемости кишечного барьера, утяжеление течения аллергического процесса. Показано, что у детей, имеющих проявления атопии в период новорожденности, в составе кишечной микрофлоры отмечалось повышенное содержание клостридий и снижение количества бифидобактерий [10]. У здоровых детей чаще встречаются *Bifidobacterium breve*, *B. infantis* и *B. longum*, у детей с атопией преобладают *B. adolescentis*, более типичные для микробиоценоза кишечника взрослых [10, 11].

В исследовании *Fujimura KE* с соавт. (2016) выявлено достоверное снижение количества *Bifidobacterium*, *Lacto-*

bacillus, *Faecalibacterium*, *Akkermansia* и более высокие титры грибов рода *Candida* у детей первых 3 месяцев жизни с развитием атопии, в том числе бронхиальной астмы, после достижения ими 2-летнего возраста по сравнению со здоровыми детьми [12].

Очевидно, что нарушения состава кишечной микробиоты в раннем неонатальном периоде могут являться триггерным механизмом, запускающим каскад реакций, приводящий к развитию атопии в детском возрасте. В свою очередь, развитие аллергического воспаления в слизистой оболочке кишечника изменяет условия обитания кишечных микроорганизмов, что отражается на составе микрофлоры.

Независимо от того, приводят ли дисбиотические сдвиги к развитию аллергических реакций или являются их следствием, микробный дисбаланс в кишечнике неизбежно влияет на функционирование макроорганизма, и в частности усугубляет течение аллергических заболеваний.

Долгое время считалось, что желудочно-кишечный тракт новорожденного стерилен, а его заселение микроорганизмами начинается сразу после рождения. В настоящее время использование молекулярно-генетических методов исследования позволило обнаружить микробные ДНК в меконии и доказать, что колонизация пищеварительного тракта новорожденного происходит уже в антенатальном периоде. Клеточные структуры кишечных бактерий выявлены в плаценте и амниотической жидкости до начала родов без разрыва оболочек плодного пузыря [13]. Преобладающие бактерии в меконии – *Staphylococcus* и *Enterobacteria*, при этом обнаружены корреляции между количеством микроорганизмов и сроками гестации [14].

Состав микробиоты плода во многом определяется характером питания и образом жизни матери, фактом приема антибактериальных и гормональных препаратов во время беременности.

Механизм родоразрешения является одним из наиболее важных факторов, влияющих на микробный пейзаж пищеварительного тракта новорожденного. Состав фекальной микрофлоры младенцев, рожденных естественным путем, сходен с микробиоценозом влагалища матери и отличается доминированием бифидобактерий *B. longum* и *B. catenulatum* spp., тогда как после кесарева сечения кишечник новорожденного колонизирован бактериями с кожи и слизистых медицинского персонала [15]. Микробиота кишечника у детей после оперативных родов отличается меньшим разнообразием, показана задержка колонизации кишечника «защитными» штаммами бактерий *Bifidobacteria* и *Bacteroides fragilis* и более высокий уровень колонизации *Clostridium perfringens* [16].

Различия, связанные со способом родоразрешения, постепенно уменьшаются к 12 мес., однако скудность микробного пейзажа, задержка колонизации *Bacteroides* и снижение Th1-ответа сохраняются в течение первых 2 лет жизни [11].

В постнатальном периоде на состав микрофлоры кишечника новорожденного ребенка доминантную роль оказывает способ вскармливания. В настоящее время при

помощи генно-инженерных методов идентифицировали микроорганизмы, населяющие материнское молоко. В молоке содержится около 100 видов бактерий, при этом микробиота грудного молока формируется при проникновении микроорганизмов через лимфоидную ткань кишечника (энтеромолочный путь) либо путем эндоцито-за за счет повышения проницаемости слизистой кишечника во время родов [17]. Видовой спектр микроорганизмов грудного молока зависит от стадии лактации. Так, в молозиве преобладают лактобациллы, в дальнейшем присоединяются стафилококки и стрептококки, а в зрелом молоке большинство микроорганизмов представлено молочнокислыми бактериями. Материнское молоко обладает симбиотическими свойствами и содержит вещества-пребиотики – неперевариваемые олигосахариды, лизоцим, факторы роста, иммуномодулирующие и противовоспалительные вещества, которые способствуют размножению бактерий комменсалов и ингибируют рост патогенной флоры.

Благодаря пробиотическим свойствам женского молока, в составе кишечной флоры детей, находящихся на грудном вскармливании, преобладают бактерии-пробиотики *Lactobacillus johnsonii/L. gasseri*, *B. longum*, тогда как у детей на искусственном вскармливании преобладают энтеробактерии *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter spp.*, *C.difficile* и *Bacteroides* [18]. Интересно, что на первой недели жизни состав микробного пейзажа новорожденных на смешанном и грудном вскармливании практически идентичен, но уже к 4 мес. жизни различия становятся достоверны [19].

Таким образом, микробиота новорожденного, получающего материнское молоко, отличается разнообразием и по функциональным свойствам сходна с материнской флорой, а прекращение грудного вскармливания влечет за собой приближение состава микробиоты к «взрослому» типу.

Первыми бактериями, колонизирующими кишечник, являются факультативные анаэробные бактерии, их функция состоит в потреблении кислорода и создании условий для заселения облигатными анаэробами, в дальнейшем в составе микробиоты вновь преобладают факультативные анаэробы. Эта смена доминирующих видов, вероятно, связана с особенностями рациона новорожденного – вскармливанием грудным молоком или смесью.

Период интенсивной колонизации бактериями желудочно-кишечного тракта новорожденного совпадает с моментом манифестации кишечных колик. Младенческие кишечные колики проявляются эпизодами беспокойства и плача и служат наиболее частым поводом обращения за медицинской помощью в первые месяцы после рождения. Дебют колик обычно приходится на 2–3 неделю жизни, а после 3 мес. жизни у большинства детей жалобы отсутствуют. В подавляющем числе случаев около 90–95% младенческих кишечных колик имеют функциональную природу и лишь у 10% причиной беспокойства могут быть какие-либо органические причины [20].

Согласно международному консенсусу 2006 г. (Римские критерии III), определены диагностические критерии кишечных колик:

- приступы беспокойства и плача ребенка возникают без явной причины и прекращаются самостоятельно;
- продолжительность крика и беспокойства составляет не менее 3 ч в день; приступы наблюдаются не реже 3 дней в течение 1 недели;
- физическое и психомоторное развитие ребенка не страдает.

Младенческие кишечные колики – полиэтиологичное заболевание, в их генезе играют роль такие факторы, как гастроинтестинальная аллергия, функциональная незрелость пищеварительного тракта, моторные нарушения и др. В настоящее время все больше данных свидетельствуют о заинтересованности микробиоты в развитии кишечных колик. Микробиота детей, у которых колики отсутствуют или их проявления менее выражены, достоверно отличается от микробиоты новорожденных, страдающих коликами. В составе микробиоты кишечника последних выявлено снижение лактобацилл и увеличение количества газообразующих колиформ [21]. Избыточное газообразование вызывает перерастягивание кишечника, моторные нарушения и, как следствие, болевой синдром. Продукты жизнедеятельности некоторых бактерий нарушают продвижение эффективной перистальтической волны и вызывают тонические спазмы толстой кишки [22].

У детей с коликами в составе кишечной микробиоты повышено содержание *C. difficile*, что может оказывать негативное воздействие на кишечник, приводить к нарушению моторики [23].

В целом микробный пейзаж кишечника новорожденного с коликами менее разнообразен и стабилен, чем у здорового ребенка.

Diamond B. предложена теория «временного окна» – этапа онтогенеза, на протяжении которого микрофлора кишечника влияет на дальнейшее формирование и функции энтеральной и центральной нервной системы. Патологические импульсы от энтеральной нервной системы, нарушение ее взаимодействия с ЦНС могут приводить к неэффективной перистальтике или спазмам кишечника, обуславливая болевой синдром [24].

Косвенно участие микробиоты в патогенезе кишечных колик подтверждает тот факт, что начало кишечных колик приходится на период активной постнатальной колонизации кишечника новорожденного, а окончание – на возраст, когда формируется уже относительно устойчивый индивидуальный биоценоз конкретного ребенка.

В то же время зависимость состава микробиоты от частоты, а также тяжести кишечных колик остается недостаточно изученной. Вопрос вторичности нарушений состава микробиоты под влиянием моторных нарушений рассматривается рядом авторов [25].

В последнее время активно изучается роль микробиоты кишечника в патогенезе некротизирующего энтероколита (НЭК) у новорожденных, а также возможности применения пробиотиков для профилактики НЭК. НЭК – тяжелое заболевание периода новорожденности, инфекционно-воспалительной этиологии, вызванное гипоксически-ишемическим повреждением, образованием язв и

некрозом кишечной стенки [26]. Частота НЭК в среднем составляет 1–5 случаев на 1000 новорожденных детей, родившихся живыми, среди них 80–90% составляют глубоко недоношенные дети [27].

Общая смертность от НЭК составляет 20–30%; среди детей, перенесших хирургическое вмешательство, – до 50%, но у детей с наиболее тяжелой формой заболевания приближается к 100% [28].

НЭК – полиэтиологичное мультифакторальное заболевание, основным predisposing фактором которого является недоношенность. Функциональная незрелость моторной, дигестивной и барьерной функций кишечника недоношенных, а также несовершенство местного и системного иммунитета являются факторами, predisposing к развитию НЭК [29].

НЭК у недоношенных маловесных детей не только может привести к таким серьезным последствиям, как рецидивирующий сепсис или послеоперационный синдром короткой кишки, но и является основной причиной смертности.

Риск развития НЭК наиболее высок у детей, получающих заменители грудного молока, по сравнению с новорожденными, получающими исключительно материнское молоко [30]. При НЭК происходит неконтролируемый рост условно-патогенной микрофлоры, а грудное молоко содержит естественные антимикробные и пробиотические субстанции, способствующие адекватной колонизации кишечника [31]. Протективная роль грудного молока также обусловлена содержанием в его составе субстанций, влияющих на способность энтероцитов препятствовать диффузии макромолекул через стенку кишечника, и индукцией синтеза секреторного IgA. На фоне грудного вскармливания частота тяжелых форм НЭК снижается примерно на 50% [32]. Микробиота кишечника у недоношенных детей, получающих специализированные смеси, отличается малым разнообразием, вследствие чего у них повышен риск контаминации госпитальной флорой, в частности *Enterobacter sakazaki*. В составе микрофлоры кишечника у детей с НЭК выявлено преобладание таких микроорганизмов, как *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonadaceae*, и снижение количества *Firmicutes*. Согласно данным *Mai V. et al.*, ранняя колонизация тонкой кишки некоторыми видами энтеробактерий и клостридий может быть предиктором последующего развития НЭК [33]. Избыточный рост бактериальной флоры – один из обязательных механизмов патогенеза НЭК. Ферменты бактерий действуют непосредственно на ткани стенки кишки, вызывая пневматоз кишечника, активируют воспалительные медиаторы слизистой, а короткоцепочечные жирные кислоты, продукты метаболизма многих бактерий, повреждают эпителиальный барьер. Качественное изменение состава микрофлоры кишечника у недоношенных детей и количественный сдвиг в пользу преобладания грамотрицательных палочек могут быть связаны с ограничением грудного вскармливания, контаминацией кишечника новорожденного госпитальной флорой, использованием антибактериальных препаратов широкого спектра действия.

В исследовании *Morowitz M.J. et al.* у детей первых 9 дней жизни, у которых впоследствии отмечено развитие

НЭК, было показано достоверное снижение *Propionibacterium* в пробах по сравнению с детьми контрольной группы. Полученные результаты позволили расценивать отсутствие выделения с калом *Propionibacterium* у детей первой недели жизни как фактор, predisposing к развитию НЭК [34].

При выхаживании недоношенных младенцев зачастую врачи вынужденно применяют эмпирически антибактериальные препараты широкого спектра действия, что вызывает необратимые сдвиги в составе кишечной микробиоты и уменьшает разнообразие микробного пейзажа. Установлено, что каждый день приема антибиотиков повышает риск развития НЭК [35].

Кроме того, раннее назначение антибактериальных препаратов, приводящее к дисбалансу микробиоты и, как следствие, нарушению созревания иммунной системы и нервно-регуляторного аппарата энтеральной и центральной нервной системы, нарушениям метаболического гомеостаза, может повлечь за собой развитие различных заболеваний в отсроченной перспективе. Нарушения становления микробиоты на ранних этапах онтогенеза могут способствовать в дальнейшем развитию атопии, бронхиальной астмы, ожирения. В настоящее время широко обсуждается роль микробиоты кишечника в патогенезе аутизма [36].

Восстановление микробного пейзажа после лечения антибиотиками происходит в течение длительного времени, в этот период ребенок наиболее уязвим к оппортунистическим инфекциям в связи с низким содержанием полезных микроорганизмов, необходимых для подавления патогенов.

От состава кишечной микробиоты у ребенка раннего возраста зависит эффективность переваривания пищи и всасывание витаминов и микроэлементов, а следовательно, полноценность дальнейшего психоневрологического и физического развития ребенка. В связи с этим для воздействия на процесс колонизации пищеварительного тракта широко применяются пробиотики – препараты, содержащие живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах оказывают положительное влияние на кишечный микробиоценоз и вызывают улучшение здоровья организма-хозяина. Использование пробиотических препаратов оправданно также в периоды, которые могут спровоцировать дисбаланс микробиоты, когда ребенок наиболее восприимчив к внешним воздействиям. К ним относятся любые стрессы для ребенка, прорезывание зубов, введение прикорма, отлучение от груди и т. д.

Пробиотические штаммы бактерий оказывают благоприятное влияние на макроорганизм, включая уменьшение газообразования и нормализацию моторики пищеварительного тракта, снижение интенсивности и продолжительности диареи, улучшение переносимости лактозы. При этом эффекты пробиотиков реализуются как за счет прямого действия содержащихся в них бактериальных штаммов на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, так и опосредованно через стимуляцию местного кишечного звена иммунитета (стимулирование секре-

ции IgA, индукция синтеза эндогенного интерферона), а также за счет их нормализующего действия на численность и состав кишечной микробиоты.

В настоящее время изучено множество микроорганизмов, которые могли бы использоваться в качестве пробиотиков, но далеко не все официально признаются таковыми.

Пробиотические штаммы должны соответствовать ряду критериев согласно современным требованиям [37]:

- быть человеческого или животного происхождения в зависимости от их предполагаемого назначения;
- не должны разрушаться желудочным и кишечным соками (быть кислото- и желчустойчивыми);
- обладать антагонизмом к патогенным бактериям;
- обладать адгезивностью (должны активно фиксироваться на кишечном эпителии);
- должны стимулировать иммунную систему.

В качестве пробиотиков наиболее широко используют микроорганизмы из семейства *Bifidobacterium*, так как они обеспечивают колонизационную устойчивость кишечника по отношению к патогенным бактериям [38].

В исследовании *Saavedra J.M. et al.*, включавшем 209 детей, применение штаммов *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4*, по сравнению с плацебо и симетиконом, уже на 7-е сутки терапии приводило к сокращению времени плача и беспокойства, при этом максимальный эффект достигался только через 21 день лечения. Штаммы *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4* сокращали время плача в среднем на 1 ч, побочных эффектов при этом не наблюдалось [39]. Таким образом, влияние на процесс колонизации пищеварительного тракта новорожденного, в частности использование пробиотиков, штаммов *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus*, может способствовать купированию колик или уменьшить тяжесть их клинических проявлений.

Согласно некоторым исследованиям, назначение пробиотиков, содержащих штаммы *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4*, снижает риск развития НЭК. По данным *Deshpande G. et al.*, у новорожденных, родившихся до 33 нед. гестации, получавших пробиотики (штаммы *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4*), отмечался меньший риск развития НЭК и смертности от НЭК – на 53 и 64% соответственно по сравнению с контрольной группой [40]. На основании этого был сделан вывод, что вышеуказанные штаммы бактерий снижают риск развития НЭК и смертности у недоношенных детей.

Мы имеем собственный опыт использования комбинации штаммов бактерий *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4* в амбулаторной практике на базе консультативного отделения ФГАУ НМИЦ здоровья детей МЗ РФ. Штаммы бактерий *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4* назначались детям 1 года жизни с диагнозами «младенческие колики», «дисахаридазная (лактазная) недостаточность» и/или «гастроинтестинальная форма пищевой аллергии», с жалобами на метеоризм, учащение дефекаций или нарушение характера стула.

По результатам наблюдений прием *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4* приводит к уменьшению выраженности метеоризма, уменьшению частоты дефекаций и улучшению характера стула (нормализация консистенции и уменьшение содержания слизи) к 7–10-му дню терапии.

Одним из представителей комбинации бактерий *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4* является пробиотик Бифиформ® Бэби. Действие препарата направлено на нормализацию количественного и качественного состава микробиоты кишечника.

В состав этого препарата входят штаммы *Bifidobacterium BB-12* 1×10^8 КОЕ и *Streptococcus thermophilus TH-4* 1×10^7 КОЕ. Одним из преимуществ данного пробиотика является отсутствие в составе лактозы, что позволяет использовать препарат у детей с ее непереносимостью.

Согласно рекомендациям ВОЗ, Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) и Организации по продуктам питания и сельскому хозяйству ООН (FAO), пробиотики считаются безопасными и имеют GRAS-статус (Generally Regarded As Safe – «в целом оцениваются как безопасные»). В частности, стоит подчеркнуть, что безопасность штаммов BB-12 и TH-4 подтверждена в многочисленных клинических исследованиях.

Согласно ряду исследований использование пробиотиков при младенческих коликах сокращает время плача и беспокойства ребенка. Эффективность пробиотика *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4* подтверждена в клинических исследованиях. По данным *J.M. Saavedra*, добавление *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4* в состав молочной смеси, по сравнению с плацебо, достоверно уменьшало частоту и продолжительность эпизодов кишечных колик у вскармливаемых детей [41].

Пробиотическая эффективность комбинации *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4* также подтверждается в исследовании Беляевой И.А с соавт. Комбинация штаммов *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4* назначалась недоношенным детям, родившимся на сроке 34 нед. гестации и менее, в возрасте 5–6 дней, с антибиотико-ассоциированным дисбиозом и риском развития некротизирующего энтероколита. В группе детей, получавших данный пробиотик, было отмечено более быстрое восстановление первоначальной массы тела, а у большинства детей этой группы к 8–9-м дню лечения были купированы функциональные нарушения пищеварения и нормализовались показатели копрологического анализа кала. При оценке количественного и качественного состава микробиоты было отмечено достоверное увеличение числа бифидо- и лактобактерий и снижение концентрации выделяемого энтерококка в пробах фекалий [42].

Комбинация штаммов *B. lactis BB-12* и *S. thermophilus TH4* показала свою эффективность в профилактике нозокомиальных диарей у стационарных пациентов с хроническими заболеваниями, а также при лечении пациентов с уже развившейся диареей. При вскармливании новорожденных смесями, которые имели в своем составе штаммы

указанных пробиотиков, эпизоды диареи были менее тяжелыми и протекали с меньшим обезвоживанием [43].

При включении пробиотиков, имеющих в своем составе *Bifidobacterium BB-12* 1×10^8 КОЕ и *Streptococcus thermophilus TH-4* 1×10^7 КОЕ, в комплексную терапию недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, получающих антибактериальную терапию, достигается снижение частоты пищеварительных дисфункций, достоверно более быстро происходит достижение полного энтерального питания и удовлетворительной прибавки массы тела, что позволяет сократить сроки стационарного лечения [44].

Таким образом, микробиота пищеварительного тракта новорожденного оказывает значимое влияние на здоровье детей 1-го года жизни и их дальнейшее развитие. Представители микробиоты участвуют в процессах пищеварения, а также предотвращают колонизацию ЖКТ новорожденного патогенными бактериями, участвуют в становлении местного и системного иммунитета, уменьшают риск развития аллергических реакций.

Разнообразие и стабильность микробного пейзажа оказывают положительное влияние на дальнейшее развитие ребенка, снижают вероятность развития атопии и ряда хронических заболеваний в течение всего периода детства, выполняют протективную роль, препятствуя колонизации пищеварительного тракта патогенными бактериями, таким образом, снижая частоту инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста.

На основании этого можно сделать вывод о необходимости применения пробиотиков, содержащих в своем составе штаммы *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4*, что способствует уменьшению выраженности и продолжительности младенческих кишечных колик, а также приводит к снижению риска развития нозокомиальных диарей у детей 1-го года жизни. Кроме этого, назначение штаммов *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4* приводит к снижению риска развития НЭК и смертности у недоношенных детей.

При поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации»



ЛИТЕРАТУРА

- Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Потехина Т.В. Младенческие колики – новый взгляд на старую проблему. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*, 2015, 1: 137-144.
- Корниенко Е.А., Мазанкова Л.Н., Горелов А.В., Ших Е.В., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А. Применение пробиотиков в педиатрии: анализ лечебного и профилактического действия с позиций доказательной медицины. *Лечащий врач*, 2015 сентябрь, 9.
- Chan YK, Estaki M, Gibson DL, et al. Clinical consequences of diet-induced dysbiosis. *Ann Nutr Metab*, 2013, 63(Suppl 2): 28-40.
- Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, et al. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 107(1): 129-134.
- Кешишян Е.С. Микрофлора кишечника при вскармливании детей первых месяцев жизни. *Вопросы практической педиатрии*, 2010, 5(3): 56-59.
- Allen SJ, Okoko B, Martinez, et al. Probiotics for treating infectious diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, 2.
- Sillivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis*, 2001, 1(2): 101-104.
- Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med*, 2016, 22(10): 1187-1191.
- Макарова С.Г., Боровик Т.Э. *Вопросы современной педиатрии*, 2008, 7(2).
- 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(3): 534-538.
- Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Митиш М.Д., Потехина Т.В., Харитонов Н.А. Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушений детского здоровья. *Вопросы современной педиатрии*, 2017, 16(1): 29-38.
- Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med*, 2016, 22(10).
- DiGiulio DB. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin Fetal Neonatal med*, 2012, 17(1): 2-11.
- Collado MC, Rautava S, Aakko J, et al. Human gut colonization may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep*, 2016, 6: 23129. doi: 10.1038/srep23129.
- Backhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(6): 852. doi: 10.1016/j.chom.2015.05.012.
- Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroides colonization and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut*, 2014, 63(4): 559-566.
- 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(3): 544-551. doi: 10.3945/ajcn.112.037382.
- Fernandez L, Langa S, Martin V, et al. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res*, 2013, 69(1): 1-10.
- Bezirtzogiou E, Tsiotsias A, Welling GW. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe*, 2011, 17(6): 478-482.
- Беляева И.А. Пробиотические добавки для коррекции младенческих колик: перспективы использования. *Эффективная фармакотерапия*, 2015, 41: 2-7.
- Anabress J, Indrio F, Paes B, AlFaleh K. Probiotics for infantile colic: a systematic review. *BMC Pediatr*, 2013 Nov 15, 13: 186. doi: 10.1186/1471-2431-13-186.
- De Weerth C, Fuentes S, Puylaert P, de Vos WM. Intestinal microbiota of infants with colic: development and potential signatures. *Pediatrics*, 2013, 131(2): 588-591.
- Sung V, Hiscok H, Tang M et al. Probiotics to improve outcomes of colic in the community: protocol for the Baby Biotics randomized controlled trial. *BMC Pediatr*, 2012, 12(135).
- Diamond B, Huerta PT, Tracey K, Volpe BT. It takes guts to grow a brain: Increasing evidence of the important role of the intestinal microflora in neuro- and immune-modulatory functions during development and adulthood. *Bioessays*, 2011, 33(8): 95-99.
- Indrio F, Riezzo G, Raimondi F et al. Effects of probiotic and prebiotic on gastrointestinal motility in newborns. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2009, 60(Suppl. 6): 27-31.
- Holman RC, Stoll BJ, Curns AT et al. Necrotizing enterocolitis hospitalizations among neonates in the United States. *Pediatr. Perinat. Epidemiol.*, 2006, 20: 498-506.
- Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J. Pediatr. Surg.*, 2009, 44: 1072-1076.
- Berrington JE, Hearn RI, Bythell M et al. Deaths in preterm infants: changing pathology over 2 decades. *J. Pediatr.*, 2012, 160(1): 49-553.
- Yee WH, Soraisham AS, Shan VS, et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics*, 2012, 129(2).
- Yee WH, Soraisham AS, Shah VS et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics*, 2012, 129(2): 298-304.
- Eds Buonocore G, Bracci R, Weindling M. A Practical Approach to Neonatal Diseases. Italia: Springer-Verlag, 2012. 1348 p.
- Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Харитонов Н.А., Потехина Т.В., Садчиков П.Е. Клинико-патогенетические и микробиологические параллели при некротизирующем энтероколите у недоношенных новорожденных. Доказательные возможности профилактики. *Российский педиатрический журнал*, 2016, 19(3): 166-173.
- Mai V, Young CM, Ukhanova M et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS One*, 2011, 6.
- Morowitz MJ, Deneff VJ, Costello EK, et al. Strain-resolved community genomic analysis of gut microbial colonization in a premature infant. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, 108: 1128-1133.
- Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J. Pediatr*, 2011, 159(3): 392-397.
- Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(5): 553-564.
- Borchers AT et al. Probiotics and immunity. *J. Gastroenterol*, 2009, 4: 26-46.
- Patel B, Shan J. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: A systematic review. *ISRN Gastroenterol*, 2012, 2012: ID 562594. doi:10.5402/2012/562594.
- Saaverda JM, Abi-Hanna A, Moore N et al. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotics bacteria: tolerance and safety. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004, 79(2): 261-267.
- Deshpande G et al. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomized controlled trials. *Lancet*, 2007, 369: 1614-1620.
- Saaverda JM, Abi-Hanna A, Moore N et al. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotics bacteria: tolerance and safety. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004, 79(2): 261-267.
- Беляева И.А., Митиш М.Д., Катосова Л.К. Эффективность использования пробиотиков у недоношенных детей. *РМЖ*, 2009, 17(15): 1000-1004.
- Thibault H, Aubert-Jacquin C, Goulet O. Effects of long-term consumption of a fermented infant formula on acute diarrhea in healthy infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2004, 39: 147-152.
- Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Турти Т.В. и др. Кишечная микробиота у недоношенных детей: современное состояние проблемы (обзор литературы). *Педиатрическая фармакология*, 2015, 12(3): 296.

ЛИХОРАДКА У ДЕТЕЙ:

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ, КРИТЕРИИ, ТАКТИКА ВРАЧА-ПЕДИАТРА. КАК ПРАВИЛЬНО НАЗНАЧИТЬ АНТИПИРЕТИКИ?

Лихорадка относится к самым частым симптомам, по поводу которых родители больного ребенка обращаются к врачу. В подавляющем большинстве случаев лихорадка не является признаком тяжелого заболевания, тем не менее вызывает большое беспокойство со стороны родственников. Назначение антипиретиков ребенку с лихорадкой не только обусловлено повышением температуры, но и направлено на улучшение самочувствия ребенка. При выборе антипиретиков педиатр учитывает возраст ребенка, способ введения, допустимые дозы, кратность приема, возможные осложнения у детей групп риска. Кроме монотерапии, антипиретики могут назначаться в форме комбинированных препаратов, способных не только снизить температуру, но и ликвидировать состояние дискомфорта, облегчить состояние ребенка на фоне острого респираторной инфекции (ОРИ).

Ключевые слова: лихорадка, антипиретики, дети, острая респираторная инфекция, температура.

I.N. ZAKHAROVA, MD, Prof., A.N. GORYAINOVA, PhD in medicine

Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia

FEVER IN CHILDREN: DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE, CRITERIA, TACTICS USED BY PEDIATRICIANS. HOW TO MANAGE FEVER WITH ANTIPIRENETICS CORRECTLY?

Fever is one of the most common symptoms for sick children being brought by their parents to the doctor. In the vast majority of cases, fever is not a sign of a serious illness; nevertheless it increases parents' concern for their child. The antipyretics are prescribed to a child with fever not only due to a rise in temperature, but also to improve the child's well-being. When choosing antipyretics, the paediatrician takes into account the child's age, route of administration, permissible doses, the frequency of intake, potential complications in children at risk. Apart from the monotherapy, antipyretics can be prescribed in the form of combined drugs that can not only keep the fever down, but also eliminate discomfort and relieve the condition of the child against the background of acute respiratory infection (ARI).

Keywords: fever, antipyretics, children, acute respiratory infection, fever

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Лихорадка является наиболее частой жалобой, с которой родители больного ребенка обращаются к врачу, и первым симптомом многих детских болезней [10]. Причины, вызывающие лихорадку, в подавляющем большинстве случаев не имеют отрицательных последствий для ребенка. Тем не менее лихорадка вызывает беспокойство у окружающих и заставляет прибегать к медицинской помощи.

Лихорадка и ее продолжительность приобретают особое значение, когда необходимо исключить тяжелые бактериальные инфекции, составляющие в среднем 15,8% среди всех причин лихорадки [9]. В том случае, когда у ребенка нет признаков тяжелого заболевания, рекомендуются назначение антипиретиков и проведение лечения на дому. В 2007 и 2013 гг. Национальным институтом здоровья Великобритании [5] предложен алгоритм факторов риска развития тяжелого заболевания у детей младше 5 лет с лихорадкой, который подразумевает выделение 3 групп больных: группа «Green» (зеленая) соответствует низкой степени риска развития тяжелого состояния, «Amber» (янтарная) – средней степени, «Red» (красная) – высокой степени (табл. 1).

Ребенок, имеющий все признаки «зеленой» группы, как правило, имеет лихорадку, вызванную вирусной

инфекцией, и может оставаться дома для проведения амбулаторного лечения.

Лихорадка и ее продолжительность приобретают особое значение, когда необходимо исключить тяжелые бактериальные инфекции, составляющие в среднем 15,8% среди всех причин лихорадки

Критерии лихорадки. До настоящего времени нет четкого определения лихорадки. Существует несколько точек зрения на определение лихорадки, которые не всегда совпадают [1]. Однако анализ литературных данных показывает, что для большинства практикующих врачей главным критерием лихорадки является повышение температуры в аксиллярной области более 38 °C [1]. Основные вопросы, которые должен решить врач-педиатр, остаются неизменными:

- когда нужно назначать антипиретики?
- как нужно поступить, если у ребенка лихорадка?

В настоящее время у детей используются несколько способов измерения температуры (табл. 2).

Что должен делать врач-педиатр при лихорадке у ребенка? Ребенок с лихорадкой должен быть осмотрен педиатром как можно раньше, если его возраст меньше

Таблица 1. Факторы риска развития тяжелого состояния у ребенка [5]

	Green – низкий риск	Amber – риск средней степени	Red – высокая степень риска
Окраска кожного покрова	Нормальная окраска кожи, губ, языка	Со слов родителей или няни ребенок стал бледным	Бледность кожного покрова Мраморность Серые кожные покровы Цианоз
Активность ребенка	Поведение соответствует возрасту. С удовольствием общается, улыбается. Просыпается бодрым, отсутствует сонливость. К осмотру относится спокойно, если плачет, то громко	Неохотно общается. Длительное пробуждение от сна. Снижение активности. Не улыбается	Не вступает в контакт с окружающими. Производит впечатление больного ребенка на человека, имеющего медицинское образование. Невозможно разбудить, если просыпается, то старается лечь. Слабый, пислявый и длительный плач
Характеристика дыхания	Нарушений нет	Затруднено носовое дыхание. Тахипноз: частота дыхания более 50/мин у детей в возрасте 6–12 мес., более 40/мин – у детей старше года. Сатурация кислорода $\leq 95\%$. Хрипы	Хрипы, тахипноз ≥ 60 /мин, втяжение уступчивых мест грудной клетки
Тургор тканей	Нормальный тургор кожи и глаз. Слизистые влажные	Сухие слизистые. Пониженного питания. Восстановление капиллярного кровотока ≥ 3 сек. Уменьшение диуреза	Тургор тканей снижен
Другие признаки	Никаких признаков, соответствующих состоянию средней тяжести или тяжелому	Лихорадка более 5 дней. Отечность (пастозность) мягких тканей или суставов. Просится на руки, отказывается ходить самостоятельно. Появление новых лимфоузлов более 2 см	Температура $\geq 38^\circ\text{C}$ у ребенка первых 3 мес. жизни. Температура $\geq 39^\circ\text{C}$ у ребенка первых 3–6 мес. жизни. Сыпь. Рвота фонтаном. Менингеальные симптомы. Эпистатус. Локальные неврологические признаки. Локальные судороги. Рвота с примесью желчи

3 мес., в любом возрасте, если лихорадка продолжается более 3 дней или если подъем температуры отмечается у ребенка с хроническим заболеванием.

К обязательным методам первичного обследования больного с лихорадкой относят: термометрию в 3–5 точках, клинический анализ крови, биохимический анализ крови (СРБ), общий анализ мочи. Дополнительные исследования у ребенка с лихорадкой проводятся в зависимости от жалоб и выявленных симптомов в процессе динамического наблюдения.

К обязательным методам первичного обследования больного с лихорадкой относят: термометрию в 3–5 точках, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи

Показания для госпитализации детей с лихорадкой:

- неонатальный период;
- наличие симптомов токсикоза, заторможенность ребенка;
- подозрение на тяжелую бактериальную инфекцию;
- наличие длительной лихорадки в анамнезе или лихорадки неясной этиологии;

Таблица 2. Область измерения температуры, используемая родителями и рекомендуемая врачами-педиатрами [1]

Область измерения температуры	Используется родителями (%)	Рекомендуется врачами (%)
Аксиллярная	82	80,8
Ректальная	16	8,1
Паховая	1,8	6,6
Оральная	1,0	0
Аурикулярная	6,7	1,8
Лобная с помощью пластиковых пластинок	7,9	2,2

- появление диареи, болезненности живота при пальпации;
- наличие петехиальной сыпи;
- появление фебрильных судорог;
- наличие тахипноза, шумного дыхания, головной боли, рвоты, сыпи;

- появление сомнений в возможности доверить родителям уход за ребенком;
- лейкоцитоз в общем анализе крови и ускорение СОЭ;
- наличие изменений в клинических анализах мочи.

Антипиретическая терапия необходима детям групп риска, имеющих хронические заболевания сердечно-сосудистой и бронхолегочной системы, метаболические и неврологические нарушения, а также здоровым детям в возрасте от 6 мес. до 5 лет с риском развития фебрильных судорог

В каких случаях необходимо назначение антипиретиков. Антипиретики назначаются детям с лихорадкой с целью не только быстрого и эффективного снижения температуры, но и улучшения состояния ребенка, обеспечения нормальных условий жизни, препятствования развитию частого спутника лихорадки – болевого синдрома [1, 5, 8].

В подавляющем большинстве случаев лихорадка с температурой $<39^{\circ}\text{C}$ у соматически здорового ребенка с ОРИ не требует лечения. Тем не менее если температура повышается и ребенок испытывает состояние дискомфорта, терапия лихорадки становится резонной. Антипиретическая терапия необходима детям групп риска, имеющим хронические заболевания сердечно-сосудистой и бронхолегочной системы, метаболические и неврологические нарушения, а также здоровым детям в возрасте от 6 мес. до 5 лет с риском развития фебрильных судорог.

Правила, которые рекомендуется соблюдать при назначении антипиретиков [5]:

- антипиретики не должны использоваться как средство профилактики фебрильных судорог;
- обтирание ребенка теплыми губками не рекомендуется для лечения лихорадки;
- дети с лихорадкой не должны быть тепло одеты или укутаны;
- считать необходимым назначение парацетамола или ибупрофена детям с лихорадкой, испытывающим состояние дискомфорта;
- не использовать антипиретики у детей с лихорадкой с единственной целью снизить температуру тела;
- в случае использования парацетамола или ибупрофена у детей с лихорадкой:
 - продолжать терапию до тех пор, пока ребенок испытывает состояние дискомфорта;
 - переходить к назначению других средств, если ребенок не испытывает облегчения;
 - не назначать парацетамол и ибупрофен одновременно;
 - можно чередовать парацетамол и ибупрофен, если состояние дискомфорта имеет персистирующее течение или состояние ребенка ухудшается до приема очередной дозы антипиретика.

По многим причинам назначение лекарственных средств детям чревато некоторыми последствиями. Это связано с тем, что большинство медикаментов, использу-

емых у детей, проходит тестированный контроль только у взрослых. Кроме этого, имеются различные способы дозировки, а также гетерогенность возрастных групп (от новорожденных до подростков). При этом необходимо учитывать физиологические особенности ребенка, прежде всего желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), при пероральном назначении антипиретиков.

С целью предупреждения осложнений со стороны ЖКТ создаются сложные лекарственные формы, такие как пеллеты, пеллеты в капсулах, ородисперсные таблетки и растворы. Использование пеллет обеспечивает безопасность приема медикамента, целевое действие активного ингредиента и ликвидацию лихорадки. Достоинством ородисперсных таблеток и растворов является всасывание активного компонента уже в ротовой полости, что обеспечивает быстрый эффект. Детям старше 6 лет можно назначать порошки для приготовления раствора для приема внутрь. В состав порошков для приготовления растворов могут входить антипиретик, аскорбиновая кислота и блокатор гистаминовых H_1 -рецепторов фенирамин (препарат Фервекс).

Сочетание парацетамола, аскорбиновой кислоты и антигистаминного средства позволяет более эффективно справиться не только с лихорадкой и синдромом дискомфорта, но и с другими проявлениями ОРИ

Критерии выбора лекарственных форм антипиретических средств у детей с лихорадкой:

- хорошая переносимость (с учетом физиологических особенностей детей);
- отсутствие токсических компонентов;
- хорошие вкусовые и другие органолептические качества (например, приятный запах);
- единый расчет дозы;
- легкость и безопасность использования;
- приемлемость для данного социально-культурного слоя населения;
- полная и четкая информация о способах применения и составе данного препарата;

Рисунок. Отсутствие симптомов (%), ассоциированных с лихорадкой, у детей в первые 24 часа назначения парацетамола и ибупрофена [4]

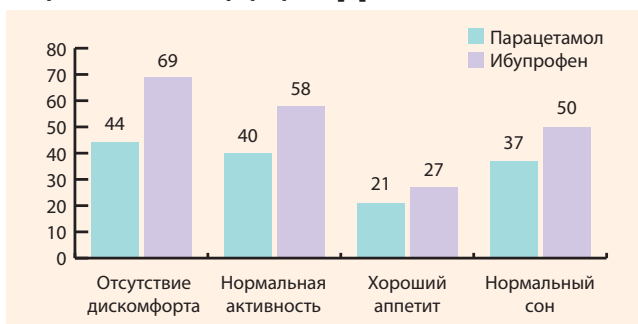


Таблица 3. Ключевые моменты, которые необходимо учитывать при назначении парацетамола и ибупрофена [4]

Ключевые моменты	Парацетамол	Ибупрофен
Стандартный терапевтический интервал между приемами антипиретика	4 ч	6 ч
Способ введения	Per os, если возможно, в виде суспензии с приятным вкусом	Per os, если возможно, в виде суспензии с приятным вкусом
Эффективность	Эффективен	Эффективен
Безопасность для особых групп пациентов	Более предпочтителен у детей с гастроинтестинальной инфекцией	Риск раздражения гастроинтестинального тракта. При кратковременном использовании может протекать бессимптомно
	Более предпочтителен у детей с высоким риском гастроинтестинальных кровотечений	Риск гастроинтестинальных кровотечений существует, но встречается редко
	Нарастает риск развития бронхиальной астмы при неблагоприятном семейном анамнезе	Более предпочтителен у детей с астмой (но не с аспирином-ассоциированной)
	Более предпочтителен у детей с ветряной оспой	Риск серьезных осложнений со стороны кожного покрова у детей с ветряной оспой и Herpes zoster
	Риск гепатотоксичности потенциально серьезен, но встречается редко	Более предпочтителен, когда имеется риск передозировки
	Более предпочтителен, когда имеются синдром дегидратации, предтерминальная стадия болезней почек, полиорганная недостаточность	Риск токсического поражения почек потенциально серьезен, но встречается редко

■ прием медикамента ребенком по времени должен быть подходящим для родителей.

Согласно рекомендациям ВОЗ, наиболее оптимальным для детей является использование жидких форм антипиретиков (суспензий и растворов). Прежде всего это касается детей младше 5 лет, испытывающих трудности при приеме таблеток и капсул. Новорожденным и детям первых 2 лет жизни рекомендуется ректальное введение антипиретика. Как указывается в консенсусе «Fever and antipyretic use in children» (2012), любое назначение медикаментов детям младше 6 мес. должно проводиться только после осмотра врачом. Длительность использования антипиретиков при самостоятельном назначении родителями не должна превышать 3 дней, а далее необходима консультация педиатра.

Согласно рекомендациям ВОЗ, наиболее оптимальным для детей является использование жидких форм антипиретиков (суспензий и растворов)

В педиатрии для ликвидации лихорадки и связанного с ней состояния дискомфорта чаще всего используются два активных компонента: парацетамол (ацетаминофен) и ибупрофен. Опросы родителей показывают, что в течение первых суток после назначения антипиретиков состояние дискомфорта ликвидируется чаще у детей, получающих ибупрофен [3, 4, 7] (рис. 1). В то же время до 87,8% родителей используют при лихорадке у ребенка парацетамол [6]. Парацетамол и ибупрофен имеют свои особенности, которые необходимо учитывать при назначении антипиретика (табл. 3, 4).

Таблица 4. Сравнительная характеристика побочных эффектов при использовании парацетамола и ибупрофена у детей с лихорадкой [2]

Побочные эффекты	Парацетамол N = 52	Ибупрофен N = 52	Парацетамол + ибупрофен N = 52
Диарея	10 (19,2%)	9 (17,3%)	12 (23,1%)
Рвота	6 (11,5%)	3 (5,8%)	2 (3,8%)
Сыпь	2 (3,8%)	2 (3,8%)	1 (1,9%)
Кашель	2 (3,8%)	0	1 (1,9%)
Холодная кожа при прикосновении	0	3 (5,8%)	2 (3,8%)

Стандартные дозы парацетамола и ибупрофена.

Существуют стандартные дозы парацетамола и ибупрофена, использование которых рекомендуется у детей с лихорадкой в амбулаторных условиях (табл. 5). В некоторых странах рекомендуется назначение антипиретиков из расчета на массу тела: для ибупрофена стандартной дозой является 5–10 мг/кг на прием, для парацетамола – 10–15 мг/кг на прием [1, 3, 4, 8].

Препараты комбинированного действия, содержащие антипиретики. Как правило, назначаются детям старше 6 лет с острыми респираторными заболеваниями в качестве симптоматической терапии. Кроме антипиретиков в состав наиболее распространенного препарата комбинированного действия входят аскорбиновая кислота и блокатор гистаминовых H₁-рецепторов фенирамина

Таблица 5. Рекомендуемые дозы парацетамола и ибупрофена у детей с лихорадкой в амбулаторных условиях [4]

Парацетамол		Ибупрофен	
Возраст	Стандартные дозы	Возраст	Стандартные дозы
1–3 мес.	60 мг, повторно 60 мг через 4–6 ч при отсутствии эффекта, не более 2 доз/сут	3–5 мес.	50 мг х 3 р/сут, не назначать более 24 ч
3–6 мес.	60 мг каждые 4–6 ч, не более 4 р/сут	6–12 мес.	50 мг х 3–4 р/сут
6–24 мес.	120 мг каждые 4–6 ч, не более 4 р/сут	1–4 года	100 мг х 3 р/сут
2–4 года	180 мг каждые 4–6 ч, не более 4 р/сут	4–7 лет	150 мг х 3 р/сут
4–6 лет	240 мг каждые 4–6 ч, не более 4 р/сут	7–10 лет	200 мг х 3 р/сут
6–8 лет	250 мг каждые 4–6 ч, не более 4 р/сут	10–12 лет	300 мг х 3 р/сут
8–10 лет	375 мг каждые 4–6 ч, не более 4 р/сут	12–16 лет	200–400 мг х 3–4 р/сут
10–16 лет	500 мг каждые 4–6 ч, не более 4 р/сут		

Соблюдение правил назначения парацетамола и ибупрофена (основных средств ликвидации лихорадки и дискомфорта у детей) позволяет добиться более выраженного положительного эффекта и избежать возможных осложнений при проведении симптоматической терапии

Таблица 6. Препарат комбинированного действия, содержащий антипиретики, аскорбиновую кислоту и блокаторы гистаминовых H₁-рецепторов, разрешенный к использованию у детей

Название	Форма выпуска – порошок для приготовления раствора для приема внутрь	Содержание активного вещества		
		Парацетамол, мг	Аскорбиновая кислота, мг	Блокатор гистаминовых H ₁ -рецепторов, мг
Фервекс (детям старше 6 лет)	3,0 г – малиновый	280	100	10 Фенирамина малеат

малеат или хлорфенамина малеат (табл. 6). Сочетание парацетамола, аскорбиновой кислоты и антигистаминного средства позволяет более эффективно справиться не только с лихорадкой и синдромом дискомфорта, но и с другими проявлениями ОРИ. Известно, что аскорбиновая кислота участвует в синтезе глюкокортикостероидов и коллагена, снижает проницаемость капилляров, обладает иммуностимулирующим действием. Блокатор гистаминовых H₁-рецепторов уменьшает выраженность таких симптомов ОРИ, как заложенность носа, ринорея, слезотечение.

При отсутствии факторов риска развития тяжелого заболевания у ребенка с лихорадкой симптоматическая терапия, в частности назначение антипиретиков, занимает ведущее место в лечении, помогая справиться с гипертермией и синдромом дискомфорта, который сопутствует подъему температуры. Выбирая тактику лечения, врач-педиатр должен учитывать возраст детей, фармакологические особенности антипиретиков, вероятность осложнений, дозы, кратность и способ введения препарата. Соблюдение правил назначения парацетамола и ибупрофена (основных средств ликвидации лихорадки и дискомфорта у детей) позволяет добиться более выраженного положительного эффекта и избежать возможных осложнений при проведении симптоматической терапии.



ЛИТЕРАТУРА

- Chiappini E, Venturini E, Principi N et al. Parental and medical knowledge and management of fever in Italian pre-school children. *BMC Pediatrics*, 2012, 12: 97. <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/12/97>.
- Hay AD, Costelloe C, Redmond NM et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. *BMJ*, 2008, 337: a1302.
- Kanabar D. A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children. *Inflammopharmacol*, 2017, 25: 1-9.
- Kanabar D. A Practical Approach to the Treatment of Low-Risk Childhood Fever. *Drugs R D*, 2014, 14: 45-55.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Feverish illness in children, NICE clinical guideline 160. 2013. <http://guidance.nice.org.uk/CG160> Accessed May 2014.
- Raffaelli G, Orenti A, Gambino M et al. Fever and Pain Management in Childhood: Healthcare Providers' and Parents' Adherence to Current Recommendations. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2016, 13(499). doi: 10.3390/ijerph13050499.
- Saleh E, Swamy GK, Moody MA et al. Parental approach to the prevention and management of fever and pain following childhood immunizations: a survey study. *Clin Pediatr (Phila)*, 2017 May, 56(5): 435-442. doi: 10.1177/0009922816675116.
- Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics*, 2011, 127: 580-587.
- Thompson M, Van den Bruel A, Verbakel J et al. Systematic review and validation of prediction rules for identifying children with serious infections in emergency departments and urgent-access primary care. *Health Technol Assess*, 2012, 16(15): 1-100. doi: 10.3310/hta16150.
- Лихорадка у детей: руководство. Под ред. А. Саиба Эль-Радхи, Дж. Кэрролла, Н. Клейна. Пер. с англ. под ред. В.К. Таточенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 400 с.

ФЕРВЕКС®

ДЛЯ ДЕТЕЙ



ПАРАЦЕТАМОЛ



ФЕНИРАМИН



АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА



Малиновый вкус



1 упаковка — полный курс*



Для детей с 6 лет



С МАЛИНОВЫМ ВКУСОМ



* для детей от 6 до 12 лет

11-17-RUS-035-FER

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

НАРУШЕНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ДЕТЕЙ:

ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ, ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ

В статье представлены основные причины возникновения дисбиотических нарушений кишечной микробиоты у детей, дана характеристика пробиотических препаратов для ее коррекции, обосновано включение в комплекс терапии БАД Наринэ в различных фармакологических формах с целью устранения нарушений кишечной микробиоты.

Ключевые слова: дети, нарушение микробиоты кишечника, БАД Наринэ.

V.K. KOTLUKOV, PhD in medicine, N.V. ANTIPOVA

Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health, Moscow

DYSBIOSIS OF THE INTESTINAL MICROBIOTA IN CHILDREN: IMPACT ON HEALTH, POSSIBILITIES OF CORRECTION

The article presents the main causes of the dysbiotic disorders of the intestinal microbiota in children, provides the characteristics of probiotics for its correction, and justifies the use of Narine dietary supplement through various types of dosage form in the combined therapy in order to eliminate dysbiosis of the intestinal microbiota.

Keywords: children, dysbiosis of the intestinal microbiota, Narine dietary supplement.

Хорошо известна роль нормальной микробной флоры кишечника человека в поддержании его здоровья, т. к. она принимает участие в обмене веществ, синтезе витаминов и ряда биологически активных соединений, обладает антагонистической активностью по отношению к патогенным и условно-патогенным бактериям, выполняя тем самым защитную функцию в организме. Очень важна роль микробной флоры кишечника в формировании иммунобиологической реактивности организма.

За последние годы полученные данные исследований молекулярных основ здоровья человека подтверждают тот факт, что темпы роста, развития, здоровье, продолжительность жизни главным образом зависят от взаимоотношения между хозяином и его микробиотой [1, 2]. Важнейшим фактором поддержания гомеостаза организма является микрофлора кишечника, которая является чувствительным индикатором, реагирующим на изменения в организме хозяина [1–3].

У здорового человека в кишечнике насчитывается около 300 видов различных микроорганизмов, большую часть из которых составляют представители т. н. облигатной микрофлоры (бифидобактерии, лактобактерии, непатогенная кишечная палочка и др.). На 92–95% микрофлора кишечника состоит из облигатных анаэробов. Состав кишечной микрофлоры достаточно индивидуален и формируется в первые дни жизни ребенка. Важнейшим фактором формирования нормальной микрофлоры является естественное вскармливание, т. к. женское молоко содержит ряд веществ (т. н. бифидум-факторы), которые способствуют заселению кишечника определенными видами микроорганизмов в определенных количествах. Микроорганизмам, обитающим у хозяина, отводится большая роль в физиологических, биохимических, иммунологических и прочих процессах. Микробная флора,

заселяющая желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), принимает самое непосредственное участие в метаболизме белков, углеводов, жиров и других веществ, поступающих в организм либо образующихся в процессе пищеварения. Установлена детоксицирующая роль микроорганизмов по отношению как к эндогенным, так и экзогенным субстратам. Действие микробной флоры особенно возрастает, когда отмечается избыточное поступление ксенобиотиков, что немаловажно в условиях экологического неблагополучия. Продуцируя витамины, гормоны, некоторые биологически активные вещества, микроорганизмы дополняют или поддерживают функциональные возможности макроорганизма [4].

С первых суток жизни новорожденного ребенка начинается формирование его микробиоценоза. Если ребенок получает грудное вскармливание, то у здоровых доношенных детей уже в течение первых нескольких суток толстый кишечник заселяется бифидобактериями. Их число достигает 10⁹–10¹⁰ живых микроорганизмов в 1 г фекалий, т. е. в норме у новорожденных примерно 90% микробиоценоза толстого кишечника составляет бифидофлора, удельный вес других облигатных микроорганизмов – кишечных палочек, молочнокислых палочек, стрептококков, энтерококков и стафилококков – в сумме не превышает 10–15%. У взрослых количество бифидобактерий несколько ниже – 10⁸–10⁹ в 1 г кала. При достаточном содержании бифидобактерий снижается высеваемость кишечных палочек с измененными ферментативными свойствами, гемолизирующих и лактозонегативных эшерихий, стафилококков и других патогенных микроорганизмов. Если же количество бифидобактерий значительно ниже нормы, то у детей наблюдаются кишечные дисфункции; у детей первого полугодия жизни в особенности развиваются диспепсические явления.

В современных условиях из-за неблагоприятных изменений состояния окружающей среды, широкого применения антибиотиков, лучевой и химиотерапии, возрастания стрессорных воздействий незначительное неблагоприятное состояние ЖКТ, способно вызвать тяжелые, трудно корректируемые в дальнейшем нарушения биоценоза кишечника.

Дисбиоз кишечника проявляется в кишечных симптомах и синдромах, системных нарушениях, обусловленных транслокацией кишечной микрофлоры и ее токсинов во внутреннюю среду макроорганизма, нарушением процессов всасывания, иммунными нарушениями и др.

Формирование кишечных проявлений обусловлено тремя механизмами:

Первый связан с продукцией органических кислот, которые повышают осмоларность кишечного содержимого и снижают внутрипросветный уровень pH, что приводит к задержке жидкости в просвете кишки. Клиническими проявлениями данного механизма являются метеоризм, колики, боли в животе, осмотическая диарея, потеря массы тела. *Второй* – бактериальная деконъюгация желчных кислот, гидроксирование жирных кислот, с которыми связывают стимуляцию интестинальной секреции воды и электролитов, а также химическое повреждение слизистой оболочки. Клиническими проявлениями данного механизма являются секреторная диарея, воспаление и эрозии слизистой оболочки, развитие лактазной недостаточности.

Третий механизм связан с моторными расстройствами кишечника, клиническими проявлениями которых являются гипермоторная дискинезия с наличием поносов; гипомоторная дискинезия с наличием безболевых запоров; гипомоторная дискинезия с эпизодами интестинальной псевдообструкции (интенсивные боли в животе, колики, тошнота, рвота, метеоризм); спастическая дискинезия толстой кишки с развитием запоров с бобовидным калом, коликами, болями в животе. Кроме того, наличие условно-патогенной микрофлоры (УПМ) в тонкой и толстой кишке может приводить к развитию воспалительных процессов.

Системные поражения при дисбактериозе кишечника обусловлены повреждением кишечного барьера и транслокацией кишечной микрофлоры и ее токсинов во внутреннюю среду организма. Этому способствует присутствие в кишечнике УПМ и их токсинов. В патологический процесс при транслокации кишечных бактерий могут вовлекаться лимфатические узлы (мезадениты), мочевыводящая система (бактериурия, пиелонефрит), печень и билиарная система, в которых могут формироваться стеатогепатит, неспецифический реактивный гепатит, внутрипеченочный холестаз, печеночно-клеточная дисфункция, воспалительные процессы внепеченочного билиарного тракта.

Большое значение придается циркуляции в крови и накоплению в тканях бактериальных токсинов с активацией гуморальных иммунных реакций и формированием перекрестной иммунологической реактивности, что приводит к развитию аллергических дерматозов, пищевой псевдоаллергии.

Определенная роль в формировании клинической картины дисбактериоза отводится развитию гиповитаминозов, нарушениям обмена макро- и микроэлементов.

Для профилактики и коррекции нарушений кишечной микрофлоры используются несколько групп препаратов: сорбенты (Смекта, Энтеросгель), пробиотики и пребиотики [5–7].

Наибольшего внимания заслуживает применение пробиотиков, т. к. пробиотики – живые микроорганизмы, которые способствуют благоприятному балансу собственной микрофлоры ЖКТ и улучшают его барьерную функцию. Современные пробиотики можно разделить на две группы в зависимости от технологии их производства: сухие (лиофилизаты) и жидкие пробиотики [8].

Однако наибольшее распространение сегодня среди пробиотиков первой группы, произведенных с использованием метода лиофильной сушки субстрата живых активных клеток. Препараты выпускают в форме порошка, таблеток, капсул, леденцов, пастилок или свечей (Наринэ, Бифиформ, Линекс, Энтерол, Аципол). Эти формы имеют длительные сроки годности (до 1 года и даже до 2 лет) и не требовательны к непродолжительным изменениям температуры хранения. Их удобно использовать как в стационарных условиях, так и в путешествиях.

При выборе пробиотика для использования в период антибиотикотерапии или терапии другими препаратами, негативно влияющими на кишечную стенку, предпочтительно выбирать пробиотики, которые содержат антибиотикоустойчивые штаммы бактерий кишечной микрофлоры, доказавшие свою эффективность. Препаратом выбора может служить БАД Наринэ в форме капсул и порошка для разведения [8, 9]. Данный пробиотик вырабатывается с применением чистой культуры молочнокислых бактерий *Lactobacillus* sp., штамм n.v. Ep 317/402 Narine. Многолетние исследования показали, что штамм является пробиотической культурой и по культуральным и морфологическим свойствам строго отличается от других культур ацидофильных бактерий. Современные фармацевтические технологии позволили осуществить процесс лиофилизации живой бактериальной культуры и получить живые споры Наринэ. *Lactobacillus* sp., штамм n.v. Ep 317/402 Narine, нормализует микрофлору кишечника, в укороченные сроки восстанавливает анаэробную флору (лактобактерии и бифидобактерии), повышает активность нормальной кишечной палочки и антиоксидантный потенциал организма [7, 9].

Наринэ обладает высокой колониальной активностью в ЖКТ и комплексным противовоспалительным действием, активизирует процесс очищения организма, нейтрализует токсины и побочные действия пищевых и лекарственных веществ, антибиотиков, обладает высокой витаминобразующей способностью, синтезируя в организме до 70% витаминов, характеризуется устойчивостью к антибиотикам, химиотерапевтическим и антисептическим препаратам, высокой антимикробной и ферментативной активностью по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам.

Наринэ стимулирует выработку собственного интерферона, который играет определяющую роль в противовирусной активности организма, способствует восстановлению иммунной системы организма, сам продуцирует значительное количество безвредных, но сильнодействующих антибиотических веществ в организме, сочетается с любыми медицинскими препаратами и пищевыми продуктами, выделяет ферменты, способствующие полноценному перевариванию белков, жиров и углеводов и усвоению микроэлементов, вырабатывает незаменимые аминокислоты, восстанавливает обмен веществ, повышает уровень гемоглобина в крови.

Проведенные исследования показали целесообразность и более высокую по сравнению с аналогами эффективность использования БАД Наринэ (капсулы, порошок) для оптимизации устранения нарушений кишечной микрофлоры у детей с желудочно-кишечными заболеваниями [10]. Применение данного пробиотика позволяет достоверно ускорить положительную клиническую динамику течения заболевания и сроки восстановления кишечной микрофлоры у детей по сравнению с пациентами, получавшими в коррекции кишечной микрофлоры другие пробиотики (Аципол, Бифиформ, Линекс, Лактофлор и др.). Наринэ обладают наиболее выраженным бифидогенным эффектом. Биопроduct быстрее и эффективнее других пробиотиков способствует нормализации количества кишечной палочки, уменьшению или исчезновению ее патогенных форм, снижению содержания кокковых форм, исчезновению протей и клебсиеллы [10]. Использование исследованного пробиотика не сопровождается развитием побочных явлений, в т. ч. и при вторичной лактазной недостаточности. Положительный результат достигался за 12–14 дней применения препарата. Может быть рекомендован к длительному применению, т. к. не только эффективен, но и, самое главное, безопасен при применении у детей.

Пробиотик Наринэ рекомендован новорожденным детям, рожденным при осложненном течении беременности и родов у матери; от рожениц, имевших бактериальный вагиноз, а также в тех случаях, когда у матерей развивались клинические симптомы мастита; при позднем прикладывании детей к груди; при низкой оценке по шкале Апгар; при морфофункциональной незрелости ребенка; при моторной дисфункции кишечника; при присоединении вирусных и бактериальных инфекций [11].

Наринэ может применяться у детей раннего возраста при преждевременном переводе на искусственное вскармливание; диспептических проявлениях; наличии дефицитных состояний (рахит, анемия, хронические расстройства питания); нарушениях в психоневрологическом статусе ребенка.

У детей дошкольного и школьного возраста БАД Наринэ может быть рекомендована при нерациональном питании; длительном нахождении в закрытых коллективах; наличии хронических заболеваний, имеющих признаки вегетососудистой дистонии; в период полового созревания (гормональная перестройка организма); эндокринопатии.

Кроме того, детям всех возрастных групп БАД Наринэ показана при стрессовых воздействиях; в диспансерной группе часто и длительно болеющих детей; острых инфекционных заболеваниях; при проведении антибактериальной терапии; применении гормональных и нестероидных лекарственных средств; химио- и лучевой терапии; оперативных вмешательствах [11].

Препарат рекомендован пациентам в возрастной категории 0–6 мес. в лекарственной форме в виде порошка 200 мг. Порошок удобен для применения благодаря растворимости в жидкостях, употребляемых ребенком (вода, сок, морс и т. д.). Продолжительность приема 2 недели перед едой по ½ пакетика 2 раза в день. Рекомендуется растворять в 30–40 мл вышеперечисленных жидкостей. Через 2 месяца возможен повторный курс:

■ пациентам в возрастной категории 6 мес. – 5 лет рекомендовано использование Наринэ в виде порошка 200 мг перед едой по 1 пакету 2 раза в день;

■ детям и подросткам в возрасте от 5 до 12 лет рекомендовано назначение Наринэ в форме капсул 180 мг. Продолжительность приема 2 недели 2 раза по 1 капсуле в день за 15–20 мин до еды;

■ пациентам с 12 лет и взрослым рекомендовано использование препарата в форме капсул по 180 мг 3 раза в день по 1 капсуле за 15–20 мин до еды. Продолжительность приема до 20 дней.

Таким образом, БАД Наринэ способствует эффективной нормализации кишечной микрофлоры у детей при различных желудочно-кишечных заболеваниях, улучшению обменных процессов при соматических заболеваниях и существенному улучшению качества жизни пациентов, получавших данный продукт.



ЛИТЕРАТУРА

- Шендеров Б.А. Роль питания и кишечной микрофлоры в программировании и реализации эпигенома здоровых и больных людей. *Вестник восстановительной медицины*, 2013, спецвыпуск: 102–107.
- Бондаренко В.М., Рыбальченко О.В. Анализ профилактического и лечебного действия пробиотических препаратов с позиции новых научных технологий. *Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии*, 2015, 2: 90–104.
- Бисенева Н.М., Абжалимов А.Б., Митус Н.М., Тулеубаева Э.А., Ергалиева А.С. Динамика выделения условно-патогенных энтеробактерий при дисбактериозе кишечника. *Национальные приоритеты России*, 2009, 2: 235–236.
- Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н. Микробная флора кишечника и пробиотики. Методическое пособие. 2-е изд. М.: Ферросан Интернейшнл А/С, 2001.
- Корниенко Е.А. Современные принципы выбора пробиотиков. *Детские инфекции*, 2007, 3: 64–69.
- Михайлов И.Б., Корниенко Е.А. Применение про- и пребиотиков при дисбактериозе кишечника у детей. Методическое пособие для врачей-педиатров. СПб., 2004. 13 с.
- Сафонова М.А., Кузнецов О.Ю. Пробиотические препараты для коррекции микробиологических нарушений кишечника. *Вестник Ивановской медицинской академии*, 2012, 17(1): 49–54.
- Александрович Н.Ж., Пирогова З.И. Нарушения микробного пейзажа человека и пути их коррекции. *Клиническое питание*, 2005, 3: 32–34.
- Корниенко Е.А. Актуальные вопросы коррекции кишечной микрофлоры у детей: Методическое пособие для врачей. СПб.: МЗСР РФ ГОУ ВПО СПбГПМА, 2006. 33 с.
- Пирогова З.И. Оптимизация профилактики и коррекции дисбиозов у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Педиатр*, 2013, 4(1): 21–25.
- <http://narine.su/probiotik-narine/>.

М.И. ПЫКОВ¹, д.м.н., профессор, В.В. БАЛАШОВ², д.м.н., Е.А. ФИЛИПОВА³, д.м.н., В.Ю. БОСИН¹, д.м.н., профессор, Ч.М. ХИЗРОЕВА⁴, д.м.н.

¹ Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования Минздрава России, Москва

² Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы

³ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

⁴ Республиканский перинатальный центр «Мама Патимат», Махачкала

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА НЕКРОТИЧЕСКОГО ЭНТЕРОКОЛИТА

Некротический энтероколит (НЭК) остается основным заболеванием, приводящим к смертности преимущественно недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела. Процент новорожденных с НЭК за последние годы имеет тенденцию к увеличению, что связано с интенсивным развитием неонатологии и реаниматологии. Высокая распространенность заболевания и сопровождающая его летальность среди недоношенных детей остаются на высоком уровне, несмотря на многочисленные исследования по оптимизации принципов выхаживания и лечения, и в подавляющем большинстве случаев встречаются у детей на стадии мекониевого перитонита, возникающего на фоне перфорации стенки кишки.

Диагностика на ранних стадиях начавшегося патологического процесса в желудочно-кишечном тракте у маловесных детей крайне затруднена. Распознавание ранних признаков грозного заболевания является одной из первых задач детских хирургов и неонатологов. Лучевая диагностика служит наиболее достоверным диагностическим методом при появлении клинической картины НЭК. Определение наиболее значимых ультразвуковых симптомов НЭК остается важной задачей для врачей ультразвуковой диагностики, неонатологов и детских хирургов.

Ключевые слова: некротический энтероколит, неонатология, ультразвуковая диагностика.

M.I. PYKOV, MD¹, Prof., V.V. BALASHOV², MD, E.A. FILIPPOVA³, MD, V.Y. BOSIN¹, MD, Prof., CH.M. KHIZROEVA⁴, MD

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

² State budgetary health care institution «Bashlyeva Children's City Clinical Hospital», Moscow

³ Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

⁴ State budgetary institution «The Republican Perinatal Center – «Mother Patimat»

ULTRASOUND DIAGNOSIS OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS

The necrotizing enterocolitis remains the basic disease leading to a mortality of mainly prematurely born children with low and extremely low body weight. The percent of newborns with a necrotizing enterocolitis in recent years tends to increase that is connected with intensive development of a neonatology and resuscitation. The high prevalence of the necrotizing enterocolitis and the lethality accompanying it among prematurely born children remain at the high level, despite numerous researches on optimization of the principles of nursing and treatment, and in most cases meets at children at a stage of perforation of a wall of a gut and meconialny peritonitis. Diagnostics at early stages of the begun pathological process in digestive tract at small children is extremely complicated. Recognition of precursory symptoms of a terrible disease is one of the first tasks of children's surgeons and neonatolog. Radiodiagnosis serves as the most reliable diagnostic method at emergence of a clinical picture of a necrotizing enterocolitis. Definition of the most significant ultrasonic symptoms of a necrotizing enterocolitis remains an important task for ultrasonographers, neonatolog and children's surgeons.

Keywords: necrotizing enterocolitis, neonatology, ultrasound diagnosis.

ВВЕДЕНИЕ

Некротический энтероколит (НЭК), или некротизирующий энтероколит плода и новорожденного (Код(ы) МКБ-10: P77), – неспецифическое воспалительное заболевание, вызываемое инфекционными агентами на фоне незрелости механизмов местной защиты и гипоксически-ишемического повреждения слизистой кишечника, склонное к генерализации с развитием системной воспалительной реакции [1]. Распространенность НЭК среди недоношенных новорожденных, поступающих в отделение реанимации и интенсивной терапии (7,2%), сопровождается высокой летальностью (26%), и в подавляющем большинстве случаев (80%) это дети с III-перфоративной стадией НЭК [2, 3]. Часто встречающимися сопутствующими патологиями у детей с НЭК являются: постгипоксиче-

ское перинатальное поражение центральной нервной системы (ЦНС) (церебральная ишемия – 45%, внутрижелудочковые кровоизлияния – 19%), врожденные пороки сердца (ВПС) встречаются в 50% случаев (открытое овальное окно (23,8%), открытый артериальный проток (21,4%), бронхолегочная патология (пневмония – у 21,4% детей, синдром дыхательных расстройств – у 16%, бронхолегочная дисплазия – у 7%)) [2]. Высокий уровень летальности среди детей, развивших хирургическую стадию, выявлен в группе детей с сочетанной соматической, хирургической и инфекционной патологией. Среди детей с летальным исходом перфоративный перитонит встречается в 80% случаев, синдром полиорганной недостаточности – в 63,3%, сепсис – в 45% [2]. Отмечается повышение риска неблагоприятного исхода при наличии недоношенности, патологии бронхолегочной системы,

врожденных пороков сердца [3, 4]. Некротическим энтероколитом заболевают, по данным отечественных ученых, около 5–8% новорожденных, поступающих в отделения интенсивной терапии по поводу различных неотложных состояний. Бурное развитие неонатологии и реаниматологии сделало возможным выживание детей, родившихся глубоко недоношенными, перенесших гипоксию в родах, имеющих признаки внутриутробного или интранатального инфицирования, а также родившихся с тяжелыми врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС), сопровождающимися стрессом. Подавляющее большинство этих детей (90%) – недоношенные с массой тела менее 1500 г, поэтому НЭК называют «болезнью выживших недоношенных».

В странах, где уровень рождения недоношенных детей низкий (Япония, Швейцария), НЭК встречается реже [3, 5].

Однако стоит отметить, что у новорожденных с гестационным возрастом 37 недель и массой при рождении 2500 г и более при наличии у них врожденных аномалий развития, в том числе аномалий развития ЖКТ, ВПС и хромосомных аномалий, в 23% случаев развивается клиническая картина НЭК. В 8% случаев тяжесть состояния приводит к хирургическому лечению и смертности. Врожденные аномалии развития присутствуют почти в половине случаев развития НЭК у 2500-граммовых новорожденных. Смертность увеличивается с развитием клинической картины сепсиса и перфорации стенки кишки [4, 6].

Известно, что частота встречаемости патологии и уровень летальности прямо пропорциональны степени зрелости новорожденного. В настоящее время показатели смертности неамного лучше, чем при первом описании данного заболевания W. Heinrich в 1944 г. Так, несмотря на интенсивные совместные усилия неонатологов, детских хирургов, анестезиологов-реаниматологов, а также развитие современных технологий диагностики, выхаживания и лечения новорожденных, уровень летальности колеблется от 28 до 60% [7].

В 1944 г. W. Heinrich (Швейцария) описал 62 случая некротического энтероколита у новорожденных; все дети умерли, этиология заболевания не раскрыта [7]. Лишь в 1969 г. в Детройте J. Lloyd высказал предположение, что развитие болезни связано с неонатальной гипоксией [7]. До сих пор причина и патогенез этого грозного заболевания до конца не изучены, поэтому, по определению Д. Клоэрты (2002), НЭК новорожденных – острый некротический кишечный синдром неясной этиологии. В его патогенезе в качестве ведущего звена следует рассматривать гипоксию и нарушение мезентериального кровотока, приводящие к нарушению барьерной функции слизистой кишечника, транслокацию микробов в кровеносное русло, воспаление, запускаящее каскад цитокиновых реакций, изъязвление слизистой, некроз и ее перфорацию [7–9]. При этом возникает ряд вопросов: ишемия ли запускает все вышеописанные процессы или воспаление, которое посредством провоспалительных цитокинов

вызывает вазоконстрикцию и далее приводит к перфорации стенки кишки? Почему не описано ни одного случая внутриутробного некротического энтероколита (при наличии хронической внутриутробной гипоксии плода) и, наконец, если первопричина в ишемии, почему заболевание развивается на 7–14-е сутки жизни ребенка, а не в наиболее критическую точку ишемии – внутриутробно, интранатально и в ранний неонатальный периоды [7, 10].

Некротическим энтероколитом заболевают, по данным отечественных ученых, около 5–8% новорожденных, поступающих в отделения интенсивной терапии по поводу различных неотложных состояний

По мнению отечественных и зарубежных ученых, ишемия представляется в большинстве случаев не единственным инициирующим фактором в развитии НЭК, но она играет важную роль на всех стадиях развития НЭК. Резкие изменения гемодинамики после рождения и незрелая система контроля мезентериального кровообращения, особенно у недоношенных новорожденных, делают брыжеечные сосуды уязвимыми. Послеродовой стресс легко нарушает функцию эндотелия, что приводит к микроциркуляторным нарушениям в кишечнике, проявляющимся вазоконстрикцией артериол, нарушением эндотелиального барьера в капиллярах, воспалительной клеточной инфильтрацией стенки кишечника. При длительном воздействии повреждающих факторов нарушение микроциркуляции прогрессирует до коагуляционного некроза, определяя в конечном счете направленность течения НЭК [11]. Экспериментальные исследования на культурах клеток из резецированных препаратов кишечника новорожденных с НЭК позволили установить, что у плодов и недоношенных новорожденных имеется чрезмерная воспалительная реакция на послеродовую микробную колонизацию, сопровождающуюся повреждением эпителиальных клеток кишечника. Исследования колоний бактерий кишечника выявили многочисленные разновидности микроорганизмов, проживающих в теле новорожденных. Микробиом – совокупность всех микроорганизмов, обитающих в теле человека, вероятно, переходит от матери к новорожденному, а также к плоду. Перекрестная связь между плодом и эмбриональным микробиомом происходит непрерывно, для того чтобы сформировать уникальную иммунную систему новорожденного к моменту рождения [12]. Современная гипотеза подчеркивает роль незрелости ЖКТ и иммунной системы у недоношенных новорожденных, приводящей к уязвимости стенки кишечника. Чрезмерное повреждение стенки кишечника в результате неадекватного воспалительного ответа, связанного с аномальной кишечной флорой, в настоящее время считается наиболее вероятной основой патогенеза НЭК [11, 13].

На данный момент наиболее часто используется классификация НЭК M. Bell в модификации M. Walsh и R. Kliegman [1, 10].

СТАДИИ ТЕЧЕНИЯ НЕКРОТИЧЕСКОГО ЭНТЕРОКОЛИТА

Стадия 1 – «подозреваемый некротический энтероколит», или продромальная:

- 1А – характеризуется следующими симптомами: неустойчивая температура тела – гипотермия, апноэ, брадикардия, вялость; незначительное вздутие живота; рентгенологически кишечные петли выглядят обычно или слегка расширены, возможно появление горизонтальных уровней;
- 1Б – характеризуется примесью яркой красной крови в каловых массах.

Стадия 2 – «явный некротический энтероколит» характеризуется двумя составляющими:

- 2А – «обратимая стадия», появление признаков 1-й стадии + парез кишечника + рентгенологический пневматоз кишечника;
- 2Б – «необратимая стадия», те же симптомы + рентгенологически газ в портальной системе.

Стадия 3 – «прогрессирующий некротический энтероколит»:

- 3А – признаки перитонита, расширение кишечных петель, множественные горизонтальные уровни, пневматоз кишечной стенки;
- 3Б – генерализованный перитонит с его осложнениями (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, синдром полиорганной недостаточности, сепсис), пневмоперитонеум.

Ранние симптомы НЭК неспецифичны и вариабельны – от признаков непереносимости к энтеральному питанию до катастрофического течения с клинической картиной сепсиса, шока и перитонита. Доминируют синдром угнетения ЦНС, апноэ и признаки нарушенной перфузии тканей – положительный симптом «белого пятна», периферический цианоз, ацидоз, гипергликемия, температурная нестабильность, склонная к гипотермии. Нарушения со стороны ЖКТ – метеоризм, задержка эвакуации желудочного содержимого, диарея, стул с примесью крови. Прогрессирование болезни проявляется эритемой и отеком брюшной стенки, растущим напряжением абдоминальных мышц, выраженной интоксикацией и декомпенсацией со стороны органов и систем. У недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела клиническая картина еще более неспецифична [7, 9]. Данное обстоятельство требует более внимательного и трепетного отношения к недоношенным детям и для предотвращения грозных осложнений приводит к необходимости систематизировать накопленные данные и оптимизировать диагностические критерии патологических процессов, происходящих в брюшной полости у больных с НЭК.

На сегодняшний день наиболее информативным дооперационным методом диагностики перфорации кишки у недоношенных детей с подозрением на НЭК является ультразвуковая диагностика (УЗД, эхография) [14–16]. Серошкальная эхография существенно превосходит данные пальпации и перкуссии в определении топографии патологического процесса, его органной принадлежности независимо от глубины и расположения

исследуемых тканей [17]. При сравнении возможностей рентгенографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и эхографии в диагностике патологических изменений УЗД не уступает двум первым методам и превосходит их по простоте, доступности и дешевизне. Одними из главных положительных характеристик эхографии являются полное отсутствие ионизирующей радиации, неинвазивность УЗИ без необходимости введения диагностических средств, проведение позиционного сканирования в реальном режиме времени. Также УЗД выгодно отличается от других методов диагностики возможность мгновенно получить качественные и количественные характеристики кровотока в пораженном органе, что значительно помогает оценить степень ишемии тканей, определить взаимоотношение очага поражения с окружающими тканями [17].

В 1984 г. С. Merritt, J. Goldschnuth и M. Sharp описали наличие газа в воротной вене у 12 новорожденных с НЭК, диагностированным с помощью УЗИ. У 5 из этих детей отсутствовали рентгенологические признаки заболевания. Авторы описали два признака, характерных для этой патологии: высокоэхогенные частицы (микропузырьки) в воротной вене и высокоэхогенные «бляшки» в печеночной паренхиме [9].

Наибольшей чувствительностью при НЭК обладают следующие ультразвуковые признаки: повышение эхогенности и утолщение до 2–3 мм стенки петель кишечника, интрамуральные пузырьки газа, газ в системе воротной вены, наличие свободной жидкости в брюшной полости, отсутствие или снижение перистальтики, вздутие петель кишечника, заполненных жидкостным содержимым (рис. 1) [13].

Утолщение стенки кишки с повышением эхогенности определяется при наличии у больного отека петель, покрытых рыхлым фибрином, с участками некроза или перфорациями. При легком течении заболевания, когда процесс останавливается на I стадии, выявление феномена газа в сосудах печени сочетается только со снижением перистальтики или пневматозом кишечной стенки – мел-

Рисунок 1. Недоношенный новорожденный 15 дней

Продольное сканирование в правой мезогастральной области. Жидкий химус в просвете восходящей ободочной кишки. Перистальтика в кишке ослаблена. Свободная однородная жидкость в межпетлевых пространствах



Рисунок 2. Недоношенный новорожденный 17 дней. НЭК

Гиперэхогенные (белые) включения по ходу ветвей воротной вены, обусловленные газом

**Рисунок 3. Тот же ребенок**

Симптом «пневматоза» – гиперэхогенные (белые) мелкие включения в утолщенной стенке кишки (газ). Свободная жидкость между петлями кишки



кими пузырьками газа по всей окружности кишечной петли или фрагментарно. Следует отметить, что при закрытых перфорациях эхографические изменения минимальны, а небольшое количество свободной жидкости в брюшной полости (5–10 мл) при ультразвуковом исследовании может не определяться [16]. Ультразвуковой признак «газ в системе воротной вены» выявляется у 20% больных НЭК, чаще при II стадии (50%), в виде отдельныхдвигающихся пузырьков в просвете ствола вены и ее ветвей, линейной формы эхогенных включений в периферических отделах паренхимы без четкой акустической тени или феномена хвоста кометы (рис. 2). Газ в толще кишечной стенки встречается гораздо реже у больных НЭК II стадий (рис. 3) [18, 19].

Ультразвуковой симптом «газ в системе воротной вены» не позволяет судить о тяжести заболевания, так как встречается и при начальных стадиях, и при наличии некроза, перфорации стенки кишки. Однако наличие у больного одновременно нескольких ультразвуковых симптомов НЭК: газ в воротной вене, свободная жидкость в брюшной полости, снижение или отсутствие перистальтики и утолщение стенки петель кишечника – говорит в

пользу НЭК II–III стадий [19]. Вздутые петли кишечника, заполненные жидкостным содержимым с ослабленной перистальтикой или ее отсутствием, – признак пареза кишечника (рис. 4).

Эхогенный неоднородный выпот в брюшной полости – признак перфорации стенки кишки. Наличие кальцинатов в стенке кишки и (или) на париетальном листке брюшины – признак перенесенного перитонита [15].

В 77% случаев у детей с НЭК выявляются диффузные изменения печени в виде мелких эхогенных включений, что расценивается как признак внутриутробной инфекции. Изменения желчного пузыря в виде утолщения стенки, перифокального отека и неоднородного содержимого определяются у 21% больных, чаще при НЭК II стадии (рис. 5).

Для III стадии течения НЭК характерны структурные изменения стенки петель кишечника (нарушение дифференцировки слоев, наличие интрамурально пузырьков газа, гемодинамические нарушения вплоть до отсутствия кровотока в стенке пораженной кишки (рис. 6), газ в системе воротной вены, снижение и (или) отсутствие перистальтики в петлях кишок, свободная жидкость в брюшной полости или эхогенный выпот). Данные эхоимптомы встречаются в большинстве случаев при НЭК II–III стадиях, на стадиях перфорации стенки кишки и перитоните.

Рисунок 4. Ребенок 15 дней. НЭК

Петли кишечника растянуты, стенки их отечны, перистальтика практически отсутствует (а), но сохраняется кровообращение в стенке кишки при исследовании в режиме цветового доплеровского картирования (б)

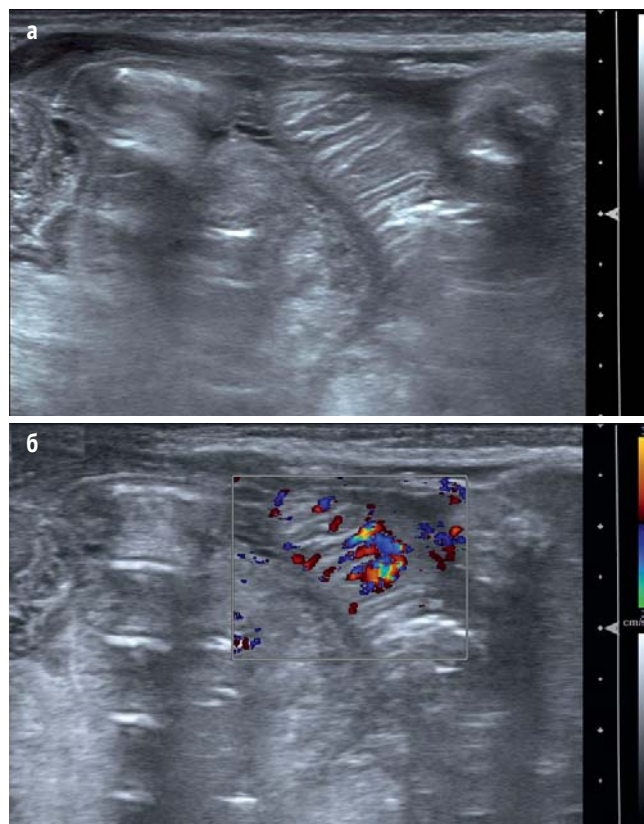
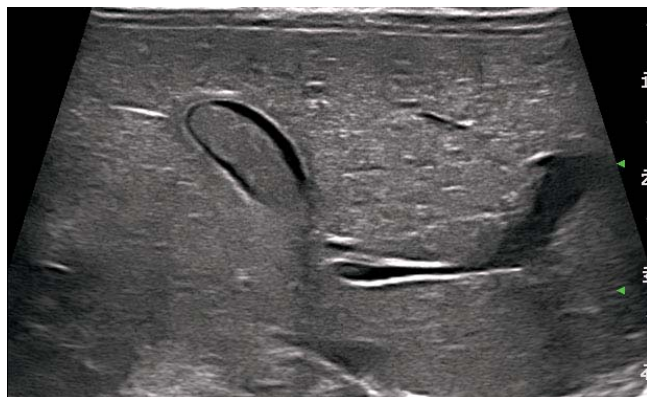


Рисунок 5. Больной Д. 17 дней

Продольное сканирование в области правого подреберья. Желчный пузырь правильной формы, стенки ровные, утолщены, небольшой отек парапузырной клетчатки. В просвете желчного пузыря большое количество плотного осадка, который заполняет практически всю полость

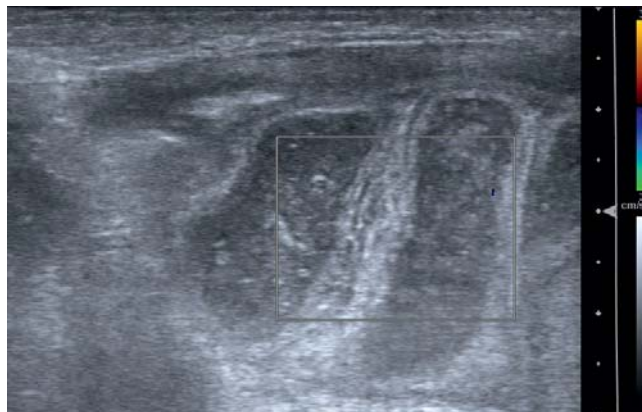


Тромботические массы в левой долевой ветви воротной вены с сохранением проходимости сосуда выявляются у больных с I стадией, а в сочетании с признаками флебита пупочной вены – при III стадии НЭК [18]. Анализ соответствия клиническим проявлениям стадиям НЭК и ультразвуковым симптомам болезни приведен в *таблице 1*.

Таким образом, на основании проведенного нами анализа соответствия ультразвуковых изменений клиническим проявлениям НЭК можно сделать вывод, что наибольшее значение ультразвуковое исследование органов брюшной полости имеет при II–III стадиях НЭК, предперфорации и перфорации стенки кишки с развитием пери-

Рисунок 6. Ребенок 15 дней. НЭК

Петли кишки растянуты, стенки их отечны, перистальтика отсутствует. При цветовом доплеровском картировании отсутствует кровоток в стенке кишки – некроз



тонита. В начальном развитии заболевания ультразвуковые признаки неспецифичны и могут быть выявлены при других состояниях.

Необходимо отметить, что до недавнего времени основным диагностическим методом, отражающим стадию патологического процесса в брюшной полости при НЭК, являлось рентгеновское исследование. При появлении клинической картины заболевания назначалось динамическое рентгенологическое обследование в течение первых суток с интервалом 6-8 ч, затем снимки выполнялись по показаниям. Рентгенологические признаки НЭК: неравномерное вздутие кишечных петель,

Таблица 1. Анализ соответствия ультразвуковых изменений клиническим проявлениям НЭК

Клиническая картина НЭК I стадии Симптомы со стороны ЖКТ	Ультразвуковая картина НЭК I стадии (неспецифична)
- Вздутие живота - Вялая перистальтика кишечника - Появление и увеличение отделяемого по желудочному зонду срыгивания - Задержка стула - Изменение характера стула, появление примесей (слизи или крови)	- Мозаичная перистальтика (участки с нормальной, участки с вялой перистальтикой) - Расширение петель кишки до 2 см и более - Незначительное количество свободной жидкости (до 2–4 мм во всех отлогах местах) - Утолщение стенки более 2 мм
Клиническая картина НЭК II стадии Симптомы со стороны ЖКТ	Ультразвуковая картина НЭК II стадии
- Вздутие живота нарастает - Отек и гиперемия передней брюшной стенки, цианотическая окраска - Отсутствие перистальтики кишечника - Застойное отделяемое по желудочному зонду/срыгивания - Задержка стула или увеличение патологических примесей	- Пневматоз стенки кишки - Появление газа в системе воротной вены (непостоянный признак, может уйти за 2–4 ч) - Умеренное количество свободной жидкости в брюшной полости - Участки кишки без видимой перистальтики
Клиническая картина НЭК III стадии Симптомы со стороны ЖКТ	Ультразвуковая картина НЭК III стадии
- Напряжение и вздутие живота - Отек и гиперемия передней брюшной стенки, цианотическая окраска - Контурирование подкожной венозной сети - Отсутствие перистальтики кишечника - Появление рентгенологических и ультразвуковых признаков некроза и перфорации кишечника: асцит, неравномерное вздутие, паралич кишечника, свободный газ в брюшной полости	- Гемодинамические нарушения вплоть до отсутствия кровотока в стенке пораженной кишки - Асцит (при перфорации стенки кишки появляется эхогенная взвесь на фоне асцита) - Отсутствие перистальтики в большей части петель кишечника - Пневматоз стенки кишки

пневматоз кишечной стенки, газ в системе воротной вены, наличие гипостатичной петли кишки, пневмоперитонеум, наличие жидкости в брюшной полости. Пневматоз и газ в воротной системе печени – самые частые рентгенологические признаки НЭК.

Для I стадии характерна лишь повышенная пневматизация кишечных петель (перерастяжение газом петель кишок). При прогрессировании заболевания (стадия II) определяется увеличение расстояния между кишечными петлями, что свидетельствует о появлении отека кишечной стенки. Кишечные петли четко контурируются благодаря повышенному газонаполнению, контуры их выпрямляются вследствие отека и ригидности (рис. 7). Пневматоз кишечника (скопление пузырьков газа в толще ткани кишечной стенки) – один из характерных признаков НЭК. Микроскопически газовые пузырьки определяются в интерстициальной ткани кишечной стенки, а также по ходу лимфатических сосудов и мелких ветвей воротной вены, макроскопически могут быть обнаружены под висцеральной брюшиной. Пневматоз, как правило, ассоциирован с локальным инфарктом кишечной стенки и участками предперфорации и перфорации. Обычно это явление сопровождается симптомами генерализованного перитонита. При прогрессировании пневматоза кишечника газовые пузырьки определяются по ходу ветвей воротной вены, что также отражает наличие трансмурального инфаркта.

Газ в портальной системе печени ассоциируется с плохим прогнозом. Наличие растянутой газом «неподвижной» петли кишечника на серии рентгенограмм свидетельствует о ее некрозе (стадия III НЭК). Перфорация кишки или желудка проявляется снижением пневматизации кишечных петель и появлением свободного газа в брюшной полости. На рентгенограммах

свободный газ определяется в виде «серпа» под правым и левым куполом диафрагмы в вертикальном положении пациента, скопления под передней брюшной стенкой на боковых рентгенограммах в положении пациента лежа.

Отсутствие на рентгенограмме свободного газа в брюшной полости может наблюдаться в случае «прикрытой» перфорации, нетипичной локализации отверстия в сальниковой сумке. Асцит в виде затемнения в отлогах местах брюшной полости сопровождается развитием перитонита и является очень неблагоприятным признаком. К рентгенологическим признакам наличия жидкости в брюшной полости относятся: сильное вздутие живота при сниженном газонаполнении кишечных петель; концентрация переполненных газом петель кишечника в центре брюшной полости; увеличение расстояния между петлями кишечника (табл. 2) [1, 9, 10].

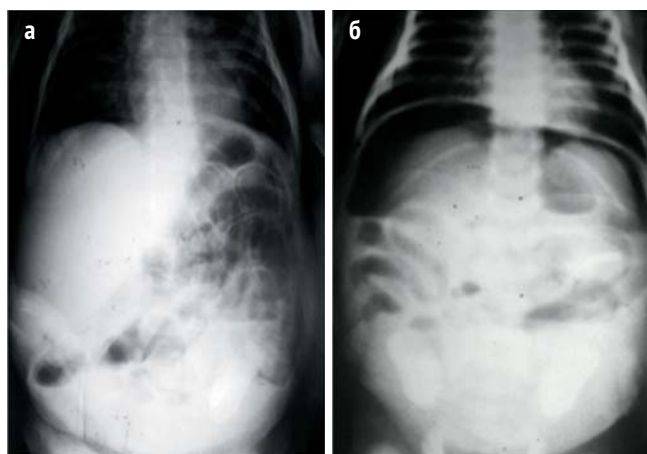
Таблица 2. Классификация НЭК по Беллу (рентгенографические симптомы)

Стадии течения НЭК	Рентгеновские симптомы
НЭК I стадия	• Норма • Перерастяжение кишечных петель
НЭК II стадия	• Вздутие кишечных петель • Кишечный пневматоз/газ в системе воротной вены • Кишечная непроходимость
НЭК III стадия	• Пневмоперитонеум • Асцит

Таким образом, информативность УЗД в сравнении с рентгенологическим исследованием в диагностике НЭК очень высока, а порой и превосходит рентгенографию. Ультразвуковой метод обладает высокой чувствительностью в диагностике воспалительных изменений органов брюшной полости: определение свободной жидкости в брюшной полости, деструктивных изменений стенки кишечника, наличие газа в стенке кишки и системе воротной вены, гемодинамических нарушений кишечника, нарушение перистальтики в петлях кишок. Структурные изменения стенки петель кишечника (нарушение дифференцировки слоев, наличие интрамурально расположенных пузырьков газа, гемодинамические нарушения вплоть до отсутствия кровотока в стенке пораженной кишки), газ в системе воротной вены, снижение и (или) отсутствие перистальтики в петлях кишок, свободная жидкость в брюшной полости или экзогенный выпот встречаются в большинстве случаев при НЭК II–III стадии, на стадиях перфорации стенки кишки и перитоните. При НЭК I стадии ультразвуковые симптомы менее выражены и неспецифичны: свободная жидкость в брюшной полости определяется в небольшом количестве, перистальтика прослеживается, но вялая или отсутствует в каком-либо отделе кишечника, определяется выраженное газонаполнение петель кишечника.

Рисунок 7. Ребенок 16 дней. НЭК

(а) Выраженное вздутие кишечных петель преимущественно слева с явлениями пневматоза (двухслойности) кишечной стенки с горизонтальными уровнями. Резкое снижение газонаполнения кишечных петель в проекции правых отделов брюшной полости. (б) Пневмоперитонеум – свободный газ под обоими куполами диафрагмы, обусловленный перфорацией кишечной стенки. Отсутствие газонаполнения петель в нижних отделах брюшной полости. Асцит



ОБСУЖДЕНИЕ

Хотя возможности диагностики и лечения НЭК в основном неизменны, понимание процессов патофизиологии НЭК продолжает развиваться. Современные клинические исследования позволили глубоко исследовать иммунологические особенности, связанные с контаминацией кишечника недоношенных детей патогенными микроорганизмами. Однозначно единственным патологическим микроорганизмом, ответственным за развитие болезни, не выявлено, однако иммунологические исследования в настоящий момент сосредоточены на микробиоме. Определение времени начальной микробной колонизации ЖКТ плода и новорожденного – актуальный предмет интереса. Недавние исследования выявили многочисленные бактериальные разновидности, проживающие в теле новорожденных, и их роль в развитии заболевания у недоношенных детей. Микробиом, вероятно, переходит от матери к новорожденному, а также к плоду. Перекрестная связь между плодом и эмбриональным микробиомом происходит непрерывно, для того чтобы сформировать уникальную иммунную систему новорожденного к моменту рождения. Продолжающиеся исследования в скором будущем позволят выявить причину формирования патологического процесса в иммунной системе плода и ее потенциальное участие в отношении развития НЭК. Современная гипотеза подчеркивает роль незрелости ЖКТ и

иммунной системы у недоношенных новорожденных, приводящих к уязвимости стенки кишечника. Однако в настоящее время чрезмерное повреждение стенки кишечника в результате воспалительного процесса считается наиболее вероятной основой патогенеза НЭК.

Современные клинические исследования позволили глубоко исследовать иммунологические особенности, связанные с контаминацией кишечника недоношенных детей патогенными микроорганизмами

В основании данного суждения первоочередной задачей для врача УЗИ становится поиск у больного ультразвуковых признаков воспаления и перфорации стенки кишечника: свободной жидкости и определение характера выпота в брюшной полости, деструктивных изменений стенки кишечника, наличие газа в стенке кишки и системе воротной вены, нарушение перистальтики и микрогемодинамики стенки кишечника. На основании проведенного анализа можно сделать вывод, что наибольшее значение ультразвуковое исследование органов брюшной полости имеет на II–III стадиях прогрессирования болезни, т. е. при далеко зашедшем процессе поражения кишечника.



Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кучеров Ю.И., Жиркова Ю.В., Шишкина Т.Н., Михалев И.А., Арса А.В., Чеботаева Л.И. Диагностика и лечение некротического энтероколита у недоношенных. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2014, 6: 18-25.
2. Нассер М.М.А.М. Заболеваемость и лечебно-диагностическая тактика ведения новорожденных с язвенно-некротическим энтероколитом. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*, 2014, 4(5). ID: 2014-05-4-T-3811.
3. Bhatt D, Travers C, Patel RM, Shinnick J, Arps K, Keene S, Raval MV. Predicting Mortality or Intestinal Failure in Infants with Surgical Necrotizing Enterocolitis. *J. Pediatr*, 2017 Dec, 191: 22-27.
4. Zhang LP, Lei XP, Luo LJ, Dong WB. Risk factors for necrotizing enterocolitis in very preterm infants: a case-control study in southwest China. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017 Nov, 2: 1-6.
5. Frost BL, Modi BP, Jaksic T, Caplan MS. New Medical and Surgical Insights Into Neonatal Necrotizing Enterocolitis: A Review. *JAMA Pediatr*, 2017 Jan 1, 171(1): 83-88.
6. Velazco CS, Fullerton BS, Hong CR, Morrow KA, Edwards EM³, Soll RF, Jaksic T, Horbar JD, Modi BP. Morbidity and mortality among «big» babies who develop necrotizing enterocolitis: A prospective multicenter cohort analysis. *J Pediatr Surg*, 2017 Oct 12. pii: S 0022-34 (17) 30650-4.
7. Parigi GB. Pathogenesis and treatment of necrotizing enterocolitis. Lecture. Dept. of Paediatric Surgery. University of Pavia and «S. Matteo». Research Hospital: Pavia, 2010, 11.
8. Федоров Д.А. Хирургическое лечение некротизирующего энтероколита у новорожденных с синдромом интраабдоминальной гипертензии (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Омск 2012, 23.
9. Katherine M, Moss L. Necrotizing enterocolitis. *Clinics in perinatology*, 2012: 387-401.
10. Караваева С.А. СПб. Некротический энтероколит – диагностика и лечение. http://www.medico.ru/articles/surgery/article_003.htm.
11. Дамиров О.Н. Обоснование тактики лечения хирургического лечения язвенно-некротического энтероколита у новорожденных: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2015, 23.
12. Choi YS, Song IG. Fetal and preterm infant microbiomes: a new perspective of necrotizing enterocolitis. *Korean J Pediatr*, 2017 Oct, 60 (10): 307-311.
13. Esposito F, Mamone R, Di Serafino M, Mercogliano C, Vitale V, Vallone G, Oresta P. Diagnostic imaging features of necrotizing enterocolitis: a narrative review. *Quant Imaging Med Surg*, 2017 Jun, 7(3): 336-344.
14. Hashem RH, Mansi YA, Almasah NS, Abdelghaffar S. Doppler ultrasound assessment of the splanchnic circulation in preterms with neonatal sepsis at risk for necrotizing enterocolitis. *J Ultrasound*, 2017 Jan 23, 20(1): 59-67.
15. Staryszak J, Stopa J, Kucharska-Miśsik I, Osuchowska M, Guz W, and Witold. Usefulness of Ultrasound Examinations in the Diagnostics of Necrotizing Enterocolitis. *Polish Journal of Radiology*, 2015, 80: 1–9.
16. Aliev MM, Dekhqonboev AA, Yuldashev RZ. Advantages of abdominal ultrasound in the management of infants with necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int*, 2017 Feb, 33(2): 213-216.
17. Пыков М.И., Гуревич А.И., Османов И.М., Галкина Я.А., Полещук Л.А., Балашов В.В. Детская ультразвуковая диагностика: Учебник. Том 1. Гастроэнтерология. Под ред. М.И. Пыкова. М.: Издательский дом Видар-М, 2014. 256 с.
18. Миронюк О.А., Пыков М.И. Ультразвуковые симптомы некротического энтероколита. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*, 2013, 4: 49-54.
19. Barczuk-Falecka M, Bombiński P, Majkowska Z, Brzewski M, Warchoń S. Hepatic Portal Venous Gas in Children Younger Than 2 Years Old - Radiological and Clinical Characteristics in Diseases Other Than Necrotizing Enterocolitis. *Pol J Radiol*, 2017 May 19, 82: 275-278.



XXIV ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ВЫСТАВОЧНОЙ
ЭКСПОЗИЦИЕЙ

«Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья»

3 –5 АПРЕЛЯ 2018 ГОДА



МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

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

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Министерство Здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Российское общество по контрацепции
- Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

ПРИ УЧАСТИИ:

- Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (ESC)
- Европейской Ассоциации по цервикальному раку (ECCA)
- Европейского общества гинекологов

По вопросам научной программы проф. Прилепская В.Н.

e-mail: v.prilepskaya@inbox.ru
тел.: +7 (495) 438-69-34

Отели, заказ авиа- и ж/д билетов

e-mail: hotel@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (105)
моб.: +7 (926) 095-29-02



Подробнее: www.mediexpo.ru

Участие в выставке

Терен Виолетта

e-mail: teren@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (106)
моб.: +7 (926) 611-23-75

Регистрация участников

Сизова Мария

e-mail: reg@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)
моб.: +7 (926) 095-29-02

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

- Амбулаторно-поликлиническая служба, новые направления, достижения и перспективы, роль в охране здоровья населения
- Стандарты, протоколы, рекомендации по оказанию акушерско-гинекологической помощи, вопросы внедрения новых медицинских технологий в амбулаторную практику
- Вопросы повышения доступности и качества медицинской помощи женщинам и детям
- Аборты: правовые, социальные, медицинские аспекты, профилактика абортов и их осложнений
- Современные достижения и перспективы в развитии методов контрацепции. Новое в контрацепции
- Контрацепция у женщин с отягощенным соматическим анамнезом
- Генитальные инфекции с позиции клиники, молекулярной биологии и морфологии
- Инфекции, передаваемые половым путем, новые возможности диагностики и лечения
- Папилломавирусная инфекция – с позиций гинеколога, иммунолога, вирусолога, онколога
- Заболевания шейки матки у женщин различного возраста: диагностика, лечение, профилактика
- Спорные вопросы акушерства и гинекологии
- Актуальные проблемы гинекологии (ВЗОМТ; миома матки, эндометриоз, гиперпластические процессы, нарушение менструального цикла, нейрообменно-эндокринный синдром и др.)
- Репродуктивная хирургия
- Актуальные проблемы акушерства: экстрагенитальные, инфекционные, онкологические заболевания и беременность, успехи и достижения в лечении и профилактике осложнений
- Подготовка к беременности
- Беременность и роды у женщин групп высокого риска: особенности предгравидарной подготовки, ведения беременности, родов, послеродового периода
- Аутоиммунные заболевания и их влияние на течение и исход родов
- Невынашивание беременности: современные тенденции, стандарты, протоколы
- Преэклампсия: прогнозирование, ранняя диагностика, тактика ведения
- Молекулярно-генетические исследования в перинатальной медицине, пренатальная диагностика
- Вспомогательные репродуктивные технологии в лечении бесплодия
- Вопросы андрологии, урогинекологии, сексологии – рекомендации специалистов на стыке дисциплин
- Заболевания молочных желез: профилактика, диагностика, лечение достижения и перспективы
- Амбулаторно-поликлинический этап медицинской реабилитации в современной гинекологии

Синекод®



№1 в лечении сухого кашля*

CHRS/CHSNCOD/0026/16b

- Достоверное снижение частоты и интенсивности сухого кашля уже через 30 минут после первого приема ($p < 0,001$)¹
- Продолжительность противокашлевого эффекта до 6 часов¹
- Возможность длительной терапии без развития лекарственной толерантности сроком до 16 дней¹
- Синекод в форме капель разрешен к применению у детей с 2-месячного возраста²

* Наиболее выписываемый врачами препарат по данным Ipsos Comcon (Prindex) от 07.2016 в категории сухой кашель

¹ Materazzi F., Capano R., D'Urso B., Visco A. Note terapeutiche sui butamirato citrato. Gazz. med. It. Arch. Sc. Med. 1984; 143: 229-232

² Инструкция по медицинскому применению препарата Синекод®: П N011631/01 от 01.04.2011, П N011631/02 от 22.04.2011.

ДОЗИРОВКА	Капли, 5 мг в 1 мл	Сироп, 15 мг в 10 мл
От 2 мес до 1 года	10 капель 4 раза в день	
От 1 года до 3 лет	15 капель 4 раза в день	
От 3 лет до 6 лет	25 капель 4 раза в день	5 мл 3 раза в день
От 6 лет до 12 лет		10 мл 3 раза в день
Старше 12 лет и взрослые		15 мл 3-4 раза в день



АО «ГлаксосмитКляйн Хелскер»
123112, г. Москва, Пресненская наб., д.10.
Тел.: +7 (495) 777 98 50

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СОТРУДНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

О.А. РЫЧКОВА¹, д.м.н., профессор, М.А. ГРАХОВА¹ Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России² Областная клиническая больница №1, г. Тюмень

ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ПОЛИОМИЕЛИТА:

ОТ ПЕРВОЙ ИНАКТИВИРОВАННОЙ ДО ПОСЛЕДНЕЙ ПЕРОРАЛЬНОЙ ВАКЦИНЫ, ИЛИ НАСКОЛЬКО БЛИЗОК «КОНЕЦ ИГРЫ»?

Вакцинация – наиважнейший инструмент борьбы с инфекционной заболеваемостью. Существует ряд основных управляемых инфекций, входящих в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации (последняя редакция регламентируется приказом Минздрава России № 175н от 13.04.2017). Как и прежде, полиомиелит является одной из 12 нозологий, входящих в его перечень [9]. А.Я. Кожевников впервые дал классическое описание этого заболевания как инфекционной болезни, «которая локализуется в тех или иных местах спинного мозга», поражает в основном детей, но встречается и у взрослых [5]. На данный момент полиомиелит описывают как высококонтагиозное, острое инфекционное заболевание, клинические проявления которого многообразны: от бессимптомной инфекции до тяжелых необратимых параличей. Колоссальное распространение, высокая смертность и рост заболеваемости сделали полиомиелит значимой проблемой общественного здравоохранения, что потребовало создания лекарства, которое бы отвечало всем требованиям безопасности и позволило решить задачу ликвидации заболевания в глобальном масштабе [1]. Создание живой пероральной вакцины явилось особо важным достижением в борьбе с полиомиелитом, но страны, достигшие ликвидации инфекции на своей территории, полностью перешли на использование инактивированной полиомиелитной вакцины (ИПВ) [14]. Поэтому к 2019 г. ВОЗ планирует полный отказ от использования живой пероральной полиомиелитной вакцины для закрепления успехов, достигнутых в борьбе с полиомиелитом [26].

Ключевые слова: полиомиелит, история создания полиомиелитной вакцины, живая полиомиелитная вакцина, инактивированная полиомиелитная вакцина, Глобальная инициатива, ликвидация полиомиелита, полимикс.

О.А. RYCHKOVA¹, MD, Prof., M.A. GRAKHOVA¹ Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia² Regional Clinical Hospital No.1, Tyumen

IMMUNOPROPHYLAXY OF POLYOMYELITIS: FROM THE FIRST INACTIVE TO THE LAST PERORAL VACCINE, OR HOW CLOSE IS THE «END OF THE GAME»?

Vaccination is the most important tool for combating infectious diseases. There are a number of major vaccine-preventable diseases included in the national calendar of preventive vaccinations Russian Federation (latest revision is regulated by Decree of the Russian Ministry of Health No. 175n of April 13, 2017). As before, poliomyelitis is one of the 12 nosologies on its list [9]. A. Ya. Kozhevnikov first gave a classic description of this disease as an infectious disease, «which is localized in certain places of the spinal cord», affects mainly children, but also occurs in adults [5]. At this stage, poliomyelitis is described as a highly contagious, acute infectious disease, the clinical manifestations of which are diverse: from asymptomatic infection to severe irreversible paralysis. The colossal dissemination, high mortality and increased incidence of poliomyelitis made poliomyelitis a significant public health problem, which required the creation of a drug that would meet all the safety requirements and would solve the problem of eliminating the disease on a global basis [1]. The creation of live oral vaccine was a particularly important achievement in the control of polio, but countries that had achieved the eradication of infection on their territory had completely switched to the use of inactivated poliomyelitis vaccine (IPV) [14]. Therefore, WHO intends to completely abandon the use of live oral poliomyelitis vaccine by 2019, in order to consolidate the progress made in the control of polio [26].

Keywords: poliomyelitis, history of polio vaccine creation, live poliomyelitis vaccine, inactivated poliomyelitis vaccine, Global Initiative, poliomyelitis eradication, polymyx.

ПРОГРАММА ГЛОБАЛЬНОЙ ЛИКВИДАЦИИ ПОЛИОМИЕЛИТА

Глобальная программа Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по искоренению полиомиелита поставила своей целью не только снижение заболеваемости до нулевого уровня, но и доказанное прекращение циркуляции дикого полиовируса [6]. К 2017 г. ВОЗ и Всемирной ассамблеей здравоохранения было сформулировано, принято, дополнено и пересмотрено несколько программ

по ликвидации полиомиелита. События, с этим связанные, можно разделить на несколько временных периодов:

■ 1988–2003 гг. – первая Глобальная программа ликвидации полиомиелита ВОЗ (принятие первого плана ликвидации полиомиелита).

■ 2004–2008 гг. – Декларация по ликвидации дикого вируса полиомиелита (Женева). Резолюция об увеличении финансирования Программы ликвидации полиомиелита и интенсификации работ (Консультативный комитет ВОЗ) [17].

■ 2009–2012 гг. – Глобальная инициатива по ликвидации полиомиелита с акцентом на прекращение циркуляции дикого штамма вируса не позже 2011 г. и завершение программы к 2013 г. (принятие второго плана ликвидации полиомиелита).

■ 2013–2018 гг. – Глобальная инициатива по ликвидации полиомиелита, «конец игры» (принятие третьего плана ликвидации инфекции) [25].

ПЕРИОД С 1988 ПО 2003 Г.

В 1988 г. на 41-й сессии ВОЗ была принята первая Программа глобальной ликвидации полиомиелита (Global Polio Eradication initiative, GPEI) [21]. Число зарегистрированных случаев полиомиелита к тому времени составляло 350 000, число эндемичных стран – 125. Реализация вакцинации в странах, которые не могли себе этого позволить, стала возможна благодаря принятию ВОЗ программы ликвидации. Сама программа предусматривала вакцинацию не менее 95% детского населения живой пероральной полиомиелитной вакциной (ОПВ), высокий уровень коллективного иммунитета и прекращение циркуляции дикого полиовируса уже к 2000 г. Достижению намеченной цели способствовали: предложенный график вакцинации детей в возрасте до 1 года не менее чем тремя дозами, дополнительная иммунизация с максимальным охватом детей в возрасте до 5 лет, иммунизация в районах повышенного риска инфицирования диким полиовирусом или в группах, где коллективный иммунитет находился на низком уровне. Полностью ликвидировать полиомиелит в 2000 г. так и не удалось. Но к концу намеченного периода Американский (1994) и Западно-Тихоокеанский регионы (2000) получили сертификаты как территории, свободные от полиомиелита. В 1999 г. в Индии был зарегистрирован последний случай полиомиелита, вызванного диким штаммом 2 типа вируса (WPV2), после которого, по данным ВОЗ, все случаи заболевания, вызванные данным штаммом, были результатом продолжающейся вакцинации трехвалентной ОПВ, и только летом 2015 г. Глобальная комиссия по сертификации ликвидации полиомиелита заявила о ликвидации WPV2 во всем мире. Это в перспективе и послужило толчком к переходу на бивалентную вакцину.

С 1961 г. эпидемия полиомиелита в нашей стране прекратилась, но только в июне 2002 г. (21.06.2002) Россия и Европейский регион получили сертификаты как территории, свободные от полиомиелита. Юго-Восточная Азия получила этот сертификат только в 2014 г.; Восточно-Средиземноморский и Африканский регионы до сих пор остаются территориями, эндемичными по полиомиелиту [14].

ПЕРИОД С 2004 ПО 2012 Г.

Ученые и эксперты столкнулись с тем, что реализация GPEI оказалась более сложной, чем это представлялось на начальном этапе ее выполнения. Трудности возникали по мере решения основных задач и были связаны с уве-

личением количества мигрантов и кочующих групп населения, появлением вакцинородственных и вакциноассоциированных случаев заболевания, снижением финансирования и уменьшения на этом фоне охвата населения прививками. Осуществление второго плана GPEI с акцентом на прекращение циркуляции дикого штамма вируса не позже 2011 г., запланированное на период 2009–2012 гг., также не увенчалось колоссальным успехом.

В 1996 г. в России была принята Национальная программа ликвидации полиомиелита, которая являлась частью Европейской региональной и Глобальной программы ликвидации этого заболевания. А в период с 1998 по 2009 г. проявления эпидемического процесса полиомиелита уже характеризовались возникновением спорадических случаев вакциноассоциированного полиомиелита (ВАПП) и отсутствием полиомиелита, вызванного диким штаммом вируса, что требовало в последующем уменьшения доли ОПВ и увеличения ИПВ в Национальном календаре профилактических прививок. Среднегодовой показатель заболеваемости ОПВ на тот период составлял в среднем 1,7 на 100 000 детей до 15 лет.

Выявление вирусоносителей в очагах инфекции – мероприятие дорогостоящее, поэтому вакцинация и на данный момент остается главным и решающим способом профилактики инфицирования

В 2010 г. ситуация в мире осложнилась вспышкой полиомиелита в Республике Таджикистан. Учитывая огромное количество приезжающих в нашу страну трудовых мигрантов, предотвратить завоз вируса не удалось, в связи с чем, по данным эпидемиологического надзора, в 8 субъектах России были зарегистрированы 14 случаев заболевания, вызванного диким штаммом вируса. Выявление вирусоносителей в очагах инфекции – мероприятие дорогостоящее, поэтому вакцинация и на данный момент остается главным и решающим способом профилактики инфицирования [15]. Только в 2012 г. в Нигерии был зарегистрирован последний случай заболевания, вызванного диким полиовирусом типа 3 (WPV3), а спустя год остались только случаи, связанные с диким штаммом полиовируса типа 1 (WPV1). Количество циркулирующих генотипов дикого полиовируса сократилось с 39 (1988 г.) до 4 (2012 г.).

ПЕРИОД С 2013 ПО 2018 Г.

Полиомиелит как инфекция имеет все предпосылки для ликвидации: антропонозный характер заболевания; биологическое разнообразие вируса, ограниченное тремя серологическими типами (1, 2, 3); наличие эффективной живой ОПВ. Поэтому идея, высказанная А. Сэбиным и М.П. Чумаковым на Международном симпозиуме 1960 г. в Москве, о ликвидации этой инфекции с помощью живой вакцины, на тот момент выглядела совершенно реально [12]. Прошло уже 58 лет, а в мире до сих пор

существуют эндемичные по полиомиелиту районы. В 2016 г. было зарегистрировано 37 случаев заболевания, вызванных WPV1, в трех эндемичных странах: Нигерии, Пакистане, Афганистане. По состоянию на июнь 2017 г. зарегистрировано 6 случаев полиомиелита, вызванного WPV1 (Афганистан – 4, Пакистан – 2) [7]. Пока существуют очаги дикого полиомиелита, остается риск завоза вируса на территорию России.

Особенностями плана стратегии ликвидации вируса полиомиелита с 2016 г. являются: переход с трехвалентной на бивалентную ОПВ (без 2 типа), в последующем планомерный отказ от применения ОПВ во всем мире (2019), а также окончательная ликвидация циркуляции WPV1 и вакцинородственных штаммов

Кроме того, существует еще ряд проблем на пути ликвидации заболевания:

- клиническое течение, имеющее в большинстве случаев бессимптомный характер;
- появление вакцинородственных штаммов;
- появление ВАПП;
- длительное выделение полиовируса лицами как с первичными, так и со вторичными иммунодефицитами (персистентное носительство);
- увеличение числа лиц с иммунодефицитами в целом;
- социальные и политические проблемы (снижение охвата вакцинацией, отказы родителей от вакцинации, необоснованные медицинские отводы, военные конфликты, миграция) [15].

Чтобы исправить ситуацию, в мае 2012 г. Всемирная ассамблея здравоохранения приняла третий план стратегии ликвидации вируса полиомиелита на 2013–2018 гг., носящий название «Конец игры» (Polio Eradication & Endgame Strategic plan 2013–2018, WHA), что символизирует конец длительного пути, который, по мнению специалистов, должен закончиться полной победой над этой инфекцией.

Задачами нового плана стратегии ВОЗ в период с 2013 по 2018 г. являются:

- Выявление и прерывание передачи полиовируса.
- Укрепление систем иммунизации, внедрение ИПВ и отказ от использования ОПВ.
- Сдерживание полиовируса и сертификация прерывания передачи.
- Стратегическое планирование [26].

ЖИВАЯ ПЕРОРАЛЬНАЯ ВАКЦИНА ОТ ПОЛИОМИЕЛИТА

В 1931 г. появились данные о первом применении ОПВ. М. Броди и А. Голдблум, используя субинфицирующие дозы живого вируса, а позже – смесь живого вируса с гипериммунной сывороткой, создали препарат, который вначале исследовали на небольшом числе макак-резусов, а затем среди взрослых и около 3000 детей. Спустя 4 года

Ж.А. Колмер привил 10 000 детей вакциной, полученной из живого аттенуированного вируса, у 10 привитых развились параличи [19]. В последующем для производства живой вакцины были лицензированы лишь штаммы А. Сэбина [13], которыми проводилась первая успешная профилактика полиомиелита в СССР (1959 г.).

Живую вакцину, произведенную Институтом полиомиелита из штаммов А. Сэбина, в течение 50 лет применяли в различных странах Европы, Африки и Юго-Восточной Азии, а на основании документации по изготовлению и контролю качества ОПВ ВОЗ были разработаны международные требования к производству и контролю качества вакцины, которые в своей основе остаются неизменными до настоящего времени [13, 20].

Но несмотря на это, ОПВ имеет ряд недостатков, которые не так просто устранить: ВАПП, носительство и выделение реверсировавшего вакцинного вируса (ВРПВ) [8]. Поэтому особенностями плана стратегии ликвидации вируса полиомиелита с 2016 г. являются: переход с трехвалентной на бивалентную ОПВ (без 2 типа), в последующем планомерный отказ от применения ОПВ во всем мире (2019), а также окончательная ликвидация циркуляции WPV1 и вакцинородственных штаммов [18].

ИНАКТИВИРОВАННАЯ ВАКЦИНА ОТ ПОЛИОМИЕЛИТА

Сообщения о создании первой 3-валентной ИПВ датируются 1953 г. В лаборатории провинции Коннахт (Ирландия) Й. Солк, используя 3 штамма вируса (1 тип – Махоней (Солк 1), 2 тип – MEF (MEF1), 3 тип – Саукетт (Saukett)) [23], выращенные в ткани почек макак-резусов, создал и опробовал первую вакцину. Доктор Т. Францис (Мичиганский университет) руководил первым клиническим исследованием вакцины. В 1954 г. этой вакциной были привиты примерно 2 млн детей в США, Канаде и Финляндии, а в 1955 г. вакцина прошла лицензирование [22].

Увеличение доли инактивированной вакцины, которой и является Полимикс, или полный переход на нее позволит полностью исключить инфицирование ребенка ВАПП, защитит его от появления полиовируса типа 2 и усилит гуморальный иммунитет против полиовируса 1 и 3 типов

В России через год после создания Института полиомиелита и вирусных энцефалитов (1956 г.) было освоено производство инактивированной вакцины против полиомиелита (вакцина Й. Солка, 3-валентная инактивированная полиомиелитная) [8]. К тому времени этот препарат уже широко применялся в США, где был «безопасным, мощным и эффективным», в 1957 г. его использование привело к снижению заболеваемости полиомиелитом на 90%, и уже к 1979 г. в Америке не было зафиксировано случаев заболевания [2].

В 2016 г. Белоруссия полностью перешла на ИПВ, после чего осталось 144 страны, применяющие ОПВ в своих схемах вакцинации.

Исследование в Индии показало, что даже однократная вакцинация ИПВ у детей раннего возраста и подростков, ранее неоднократно вакцинированных ОПВ, усиливает иммунитет в желудочно-кишечном тракте и снижает частоту вирусывыделения до 76% [2, 26].

В России на 2017 г. зарегистрировано три вакцины, содержащие инаktivированные штаммы вируса полиомиелита (одна моновакцина и две комбинированные) [10, 11, 14].

Полимилекс (компания «Нанолек») – первая в России инаktivированная полиомиелитная моновакцина, чье производство соответствует мировым стандартам качества и основано на современных технологиях, о чем говорит ряд партнерских проектов с крупнейшими международными компаниями («Санофи Пастер», «Аспен», «Эгис», «ТЕВА»). Полимилекс содержит инаktivированные вирусы полиомиелита 1, 2, 3 типов. Схема вакцинации в России (2 ИПВ + 4 ОПВ), к сожалению, не позволяет ликвидировать случаи ВАПП у непривитых контактных лиц. Увеличение доли инаktivированной вакцины, которой и является Полимилекс, или полный переход на нее позволит полностью исключить инфицирование ребенка ВАПП, защитит его от появления полиовируса типа 2 и усилит гуморальный иммунитет против полиовируса 1 и 3 типов. С учетом высокой безопасности данной вакцины ее применение также

показано детям, рожденным от матерей с ВИЧ-инфекцией, детям с ВИЧ-инфекцией и всем детям, находящимся в домах ребенка. Вакцину вводят внутримышечно, поскольку этот путь введения демонстрирует относительно низкую реактогенность по сравнению с подкожным введением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На 2016 г. 20% населения земного шара проживают на территории, охваченной полиомиелитом, и до тех пор, пока не будет изменен подход к иммунопрофилактике (полный переход на ИПВ, отказ от ОПВ), имеются эндемичные по полиомиелиту регионы [14] и лица – носители реверсирующего вируса полиомиелита [8], 24 октября, возможно, так и останется Всемирным днем борьбы с полиомиелитом (дата приурочена ко дню рождения Д. Солка – 28.10.1914 г.). Но не стоит отодвигать на второй план социальные факторы, ведь именно сейчас, на завершающей стадии глобальной ликвидации полиомиелита, особое значение приобретает контроль за состоянием коллективного иммунитета как показателя качества проводимой вакцинации и степени защищенности населения от возможной инфекции. В тот день, когда врачи, родители и общественность научатся действовать сообща, соблюдая требования нормативной документации и своевременно устраняя признаки эпидемиологического неблагополучия, появится реальный шанс переименовать этот день во Всемирный день победы над полиомиелитом.







Первая российская инаktivированная вакцина против полиомиелита (ИПВ)

- Один флакон 2,5 мл для 5 детей¹
- Содержит инаktivированные вирусы полиомиелита 1, 2 и 3 типов¹
- Применяется в соответствии с Национальным календарем прививок²

¹ Инструкция по применению препарата Полимилекс

² Приказ МЗ РФ (Минздрав России) от 21 марта 2014 г. N 125н г. Москва "Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям"

РУ ЛП-003979 Производитель ООО «Нанолек» 127055, г. Москва, Бутырский Вал, дом 68/70, стр.1 Тел.: +7 (495) 648-26-87 www.nanolek.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

ЛИТЕРАТУРА

- Белова О.Е. Эпидемия полиомиелита: достигнутый прогресс и риски. Переход на бивалентную вакцину. *Знание (Украина)*, 2016, 2-1(31): 17-23.
- Белова О.Е. Полиомиелит: состояние эпидемии и перспективы. *Живые и биокосные системы*, 2015, 13.
- Дроздов С.Г., Иванова О.Е. Полиомиелит. *Вопросы вирусологии*, 2012, 1: 76-90.
- Дроздов С.Г., Чумаков и ликвидация полиомиелита на земном шаре. *Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики*, 2002, 6(24): 8-9.
- Жданов В.М. Многоотомное руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней. Т. 8. Вирусные болезни и риккетсиозы. М.: Медицина, 1966. С. 128.
- Иванова О.Е. Полиомиелит сегодня: состояние Глобальной программы ликвидации и современная стратегия ВОЗ по иммунизации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2015, № 2(81): 73-80.
- Информационный бюллетень «Эпидемиологический надзор за ПОЛИО/ОВП в субъектах Российской Федерации (январь – май 2017 г.)» [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://fcgie.ru/page,7,koord_tsentr.html.
- Лашкевич В.А. История создания в 1959 г. живой вакцины из аттенуированных штаммов А. Сзбина и идея искоренения полиомиелита. *Вопросы вирусологии*, 2013, 1: 4-10.
- Приказ Минздрава России от 13.04.2017 № 175н «О внесении изменений в приложения № 1 и № 2 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (зарегистрировано в Минюсте России 17.05.2017 № 46745).
- Рычкова О.А., Шарух Г.В., Старостина О.В., Сенникова Н.П., Тимофеева Т.И. Безопасность вакцинации комбинированной вакциной ААКДС-ИПВ/ХИБ в сочетании с вакциной против гепатита В. *Вопросы практической педиатрии*, 2016, 11(5): 22-27.
- Рычкова О.А., Казакевич Н.В., Сенникова Н.П., Чемакина Д.С. Опыт применения комбинированной вакцины против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции типа у здоровых и детей с различными нарушениями здоровья. *Педиатрическая фармакология*, 2011, 8(4): 76-81.
- Сзбин А.Б. Что необходимо для искоренения полиомиелита. Материалы Международного симпозиума по живой вакцине против полиомиелита, 17–20 мая 1960 г., Москва. М., 1961: 5-11.
- Харит С.М., Покровский В.С., Рулёва А.А., Фридман И.В. Программа эрадикации полиомиелита ВОЗ: проблемы и решения. *Педиатрическая фармакология*, 2016, 13(3): 289-298.
- Чернявская О.П. Проблемы заключительного этапа ликвидации полиомиелита и современные подходы к вакцинопрофилактике. Материалы XVIII съезда педиатров России, 17 февраля 2017 г. М., 2017.
- Чернявская О.П. Эпидемиологический надзор за острыми вялыми параличами в период реализации программы ликвидации полиомиелита в Российской Федерации. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (14.02.02). ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора. М., 2012.
- Шувалова Е.П., Белозеров Е.С., Беляева Т.В., Змушко Е.И. Инфекционные болезни: учебник для вузов. СПб.: Спецлит, 2015. С. 727.
- Chandrakant L. Global eradication of polio: the case for «finishing the job». *Bulletin of the WHO*, 2007, 85(6): 421-500.
- Cochi SL, Hegg L, Kaur A et al. The Global Polio Eradication Initiative: Progress, lessons learned, and polio legacy transition planning. *Health Aff (Millwood)*, 2016, 35(2): 277-283.
- Kolmer JA. An Improved Method of Preparing the Kolmer Poliomyelitis Vaccine (Delivered before the Sixty-fourth Annual Meeting of the American Public Health Association in Milwaukee, Wis., October 8, 1935). *Am J Public Health Nations Health*, 1936, 26(2): 149-157.
- Collett MS, Hincks JR, Benschop K, Duizer E, van der Avoort H, Rhoden E, Liu H, Oberste MS, McKinlay MA, Hartford M. Antiviral Activity of POCAPAVIR in a Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Human Oral Poliovirus Vaccine Challenge Model. *J Infect Dis*, 2017, 1, 215(3): 335-343. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5393058>.
- Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of poliomyelitis vaccines (oral, live, attenuated). Replacement of Annex 1 of WHO Technical Report Series, No. 904, and Addendum to Annex 1 of WHO Technical Report Series, No. 910.
- Resolution of the 41st World Health Assembly WHA 41.28. Global Eradication of poliomyelitis by the year 2000. WHO, Geneva, 1988. <http://www.who.int/ihr/poliorelution4128en.pdf>.
- Salk JE. Poliomyelitis vaccine in the fall of 1955. *Am J Public Health Nations Health*, 1956, 46.
- Salk JE. Recent studies on immunization against poliomyelitis. *Pediatrics*, 1953, 12(5): 471-482.
- Sutter RW, Kew OM, Cochi SL, Aylward RB. Poliovirus vaccine-live In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Vaccines, 6th ed. Philadelphia. PA: Elsevier-Saunders, 2013: 598-645.
- World Health Organization. Global Polio Eradication Initiative. Polio Eradication & Endgame Strategic Plan 2013–2018.

Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

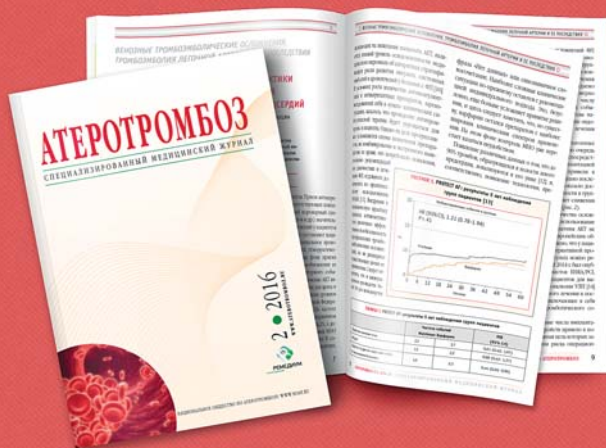
Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



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

О.А. ПРИТУЛО¹, д.м.н., профессор, Л.К. ЗНАМЕНСКАЯ¹, к.м.н., Марван Якин Нажи МАРАКАХ¹, к.м.н., И.В. РЫЧКОВА²¹ Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь² Клинический кожно-венерологический диспансер, Симферополь

ВЛИЯНИЕ СИНБИОТИКА, СОДЕРЖАЩЕГО LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG, НА КОНТРОЛЬ СИМПТОМОВ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА СРЕДНЕТЕЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ

В статье представлены результаты исследования влияния синбиотика, содержащего *Lactobacillus rhamnosus* GG, на контроль симптомов атопического дерматита (АтД) среднетяжелого течения у детей. В исследование были включены дети (n = 20) с АтД среднетяжелого течения. Исследуемые пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (n = 10) получала синбиотик, содержащий *Lactobacillus rhamnosus* GG, в сочетании с топической противовоспалительной терапией и гипоаллергенной диетой, 2-я группа (n = 10) получала топическую противовоспалительную терапию и гипоаллергенную диету. При сравнении данных, полученных в группе детей с включенным в лечение синбиотиком, содержащим *Lactobacillus rhamnosus* GG, и контрольной группы получено достоверное снижение индекса SCORAD к концу 2-й недели ($p_1 < 0,01$) в 1-й группе. Достоверная клиническая положительная динамика у пациентов 2-й группы зафиксирована только к концу 3-й недели.

Ключевые слова: атопический дерматит, пробиотики.

OA PRITULO¹, MD, Prof., LK ZNAMENSKAYA¹, PhD in medicine, Yakin Marwan Naji MARAKAH¹, PhD in medicine, IV RYCHKOVA²

¹ V.I. Vernadsky Crimean Federal University

² GBUZ RK «KKVD» Russia, Simferopol

INFLUENCE OF SYNBiotic CONTAINING *LACTOBACILLUS RHAMNOSUS* GG IN CONTROLLING THE SYMPTOMS OF ATOPIC DERMATITIS OF MODERATE SEVERITY IN CHILDREN

The article presents the results of research of influence of synbiotic containing *Lactobacillus rhamnosus* GG in controlling the symptoms of atopic dermatitis of moderate severity in children. The study included children (n = 20) with atoral dermatitis of moderate severity. The studied patients were divided into 2 groups: group 1 (n = 10) received synbiotic containing *Lactobacillus rhamnosus* GG in combination with topical anti-inflammatory therapy and the hypoallergenic diet group 2 (n = 10) received topical anti-inflammatory therapy and the hypoallergenic diet. When comparing the data obtained in the group of children treated with synbiotic containing *Lactobacillus rhamnosus* GG and the control group obtained a significant decrease of the SCORAD index by the end of 2 weeks ($p_1 < 0,01$) in group 1. Reliable clinical positive dynamics in patients of the 2nd group was mentioned only at the end of the 3rd week.

Keywords: atopic dermatitis, probiotics.

Атопический дерматит (АтД) – мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения.

Атопический дерматит является распространенным заболеванием (до 40% в структуре кожных заболеваний), встречающимся во всех странах, у лиц обоего пола и в разных возрастных группах.

Заболеваемость АтД за последние 16 лет возросла в 2,1 раза. Распространенность АтД среди детского населения составляет около 20%, среди взрослого населения – 1–3%. Важным является то, что у 20–43% детей с АтД в последующем возможно развитие бронхиальной астмы и аллергического ринита [1, 2].

Рост распространенности атопических заболеваний связывают с западным стилем жизни, который подразумевает снижение частоты вирусных и бактериальных инфекций. Была сформулирована так называемая гигиеническая гипотеза, согласно которой повышение частоты аллергических заболеваний обусловлено недостаточной стимуляцией незрелой иммунной системы в детском воз-

расте оппортунистическими микроорганизмами, присутствующими прежде в кишечнике [3, 4].

В ряде исследований была доказана ассоциация между видовым составом кишечной микрофлоры и аллергическими заболеваниями. Наиболее убедительно это было продемонстрировано в исследовании KOALA Birth Cohort Study, в котором была проанализирована кишечная микрофлора в 1 176 образцах фекалий детей в 1-й месяц жизни. Было установлено, что колонизация *C. difficile* в течение 1-го месяца жизни ассоциируется с возрастанием вероятности развития экземы, приходящей бронхообструкции и атопического дерматита. Колонизация *E. coli* более часто сочеталась с развитием экземы. При этом не было взаимосвязи между аллергическими заболеваниями и колонизацией *Bifidobacteria*, *B. fragilis* или *lactobacilli* [5]. Важнейшим из факторов, который определяет темпы развития АтД, особенно у детей раннего возраста, является нарушение микробиоты кишечника. Считается, что у 80–95% больных АтД отмечается дисбиоз кишечника, при этом, наряду с дефицитом лактобактерий и бифидобактерий, наблюдается избыточный рост *Staphylococcus aureus*, *E. coli* с измененными свойствами, грибов рода *Candida* [6].

В наших исследованиях было показано, что тяжелое течение АД ассоциируется с достоверным снижением уровня бифидобактерий и повышением уровня золотистого стафилококка [7]. Композиция микробиоты кишечника при АД у детей характеризуется медленной колонизацией, уменьшением разнообразия симбионтной флоры и высокой частотой («высоким патогенным давлением») условно-патогенной и патогенной микрофлоры. На фоне снижения количества бифидобактерий повышается проницаемость эпителиального барьера кишечника для макромолекул пищи, усиливается пищевая сенситизация и возникает дефицит IgA, что способствует формированию atopических болезней. Замедление колонизации кишечника обуславливает также изменение ответа Т-хелперов и развитие их по Th2-пути, что приводит к развитию атопии и утяжеляет ее течение. Микробному фактору принадлежит важная роль в регулировании содержания свободного гистамина. Нарушение эубиоза кишечника сопровождается значительным повышением в кишечном содержимом гистамина, что приводит к увеличению свободного гистамина в биологических жидкостях и тканях человека [8]. Кроме прямого влияния нарушений микробиоты кишечника на сенситизацию организма, выявлено также ее влияние на состав микробиоты кожи у больных АД: снижение количества лактобактерий в толстом кишечнике приводит к повышению уровня *S. epidermidis*, и особенно *S. aureus*, на коже, которые являются дополнительным источником аллергизации организма, так как определенные штаммы *S. aureus* выделяют токсины, которые, действуя как суперантигены, усиливают сенситизацию, способствуя торпидности течения АД [9].

Клинические исследования демонстрируют, что пробиотики, введенные в организм, способны развивать иммунные эффекты, подобные тем, которые развиваются под влиянием нормальной микрофлоры. Пробиотики способны коррегировать ряд кишечных дисфункций, включая нормализацию состава измененной микрофлоры, стабилизацию проницаемости кишечника, контроль роста и размножения патогенных бактерий и их конкурентную элиминацию из кишечника, снижение продолжительности диареи, повышение иммунных функций организма хозяина и метаболической активности микрофлоры. Лечебные штаммы могут оказывать прямое влияние на проницаемость кишечного барьера и звенья врожденного и приобретенного иммунитета. Адгезия микробов к клеточной поверхности – важное, но необязательное условие действия пробиотика на лимфоидную ткань и эпителий. Доказано, что пробиотики могут оказывать влияние без плотного контакта со слизистой оболочкой и без проникновения внутрь клетки. Микроорганизмы, их структурные компоненты, в том числе ДНК, полисахариды стенки бактерий, метаболиты могут влиять на клеточные сигнальные молекулы (NF- κ B, PPAR γ) [10].

Показательной является работа P. Kallomaki с соавт., которые в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показали снижение риска развития atopической экземы в течение первых двух лет жизни у детей из группы высокого риска по атопии, мате-

ри которых получали ежедневно *Lactobacillus rhamnosus* штамм GG (ATCC53103) за 2–4 недели до ожидаемых родов и продолжали прием до 6-месячного возраста ребенка (в случае перехода на искусственное вскармливание ребенку назначался пробиотик) по сравнению с плацебо-группой. К 2-летнему возрасту у детей были выявлены существенные различия: atopическая экзема развивалась у каждого второго в группе плацебо и у каждого 4-го в группе получавших LGG [11]. Таким образом, *Lactobacillus* GG эффективны в предупреждении ранних проявлений аллергии у детей из группы риска по атопии.

Подобные результаты были получены у детей раннего возраста с atopической экземой, которым проводилось кормление высокогидролизованной смесью с пробиотиками *Bifidobacterium lactis* Bb-12 или высокогидролизованной смесью с *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103). После 2 месяцев отмечено значительное улучшение состояния кожи, оцененное по SCORAD, у детей, получавших как *Bifidobacterium lactis* Bb-12, так и *Lactobacillus* GG, по сравнению с контрольной группой. Также в группе детей, получавших пробиотики, было выявлено снижение уровня CD4 в сыворотке и эозинофильного протеина X в моче [12].

Возможны следующие механизмы, посредством которых пробиотики модулируют аллергическое воспаление:

1. Изменение иммуногенности аллергенов путем протеолиза. Протеазы пробиотиков разрушают казеин коровьего молока, при этом изменяются иммуногенные свойства белка. Необходимо обратить внимание на тот факт, что казеин усиливает продукцию IL4 и снижает γ -INF у детей, сенситизированных к коровьему молоку, тогда как казеин, расщепленный *Lactobacillus* GG, снижает продукцию IL4 и не влияет на высвобождение γ -INF. Данная находка свидетельствует о возможности пробиотиков к подавлению синтеза IgE и активации эозинофилов [13].
2. Модуляция барьерной функции кишечника. В ряде исследований показано, что LGG значительно усиливают барьерную функцию кишечника, снижая транслокацию пищевых и инфекционных антигенов [14, 15].
3. Активация Toll-like-рецепторов, что приводит к стимуляции дендритных клеток и развитию иммунного ответа по Th1-типу [16]. Результаты исследований подтверждают, что пробиотические штаммы сдвигают иммунный ответ с Th2- к Th1-типу [17].

Lactobacillus rhamnosus GG подавляет опосредованную IgE-дегрануляцию тучных клеток, стимулируют T reg-клетки, повышают продукцию противовоспалительного ИЛ10, блокируя развитие аллергических реакций [18, 19].

Клинические исследования показывают, что пробиотические виды могут оказывать различный, подчас противоположный, эффект на здоровых людей и на людей с аллергией [20]. Дискутабельными являются вопросы относительно дозы и длительности применения пробиотиков. Поэтому необходимы дальнейшие исследования, которые бы позволили уточнить клинические эффекты различных пробиотических штаммов при различных стадиях различных заболеваний в различных возрастных группах.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние препарата Нормобакт L (*Lactobacillus rhamnosus* GG + фруктоолигосахариды) на контроль симптомов АтД средней степени тяжести.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 20 пациентов с АтД в возрасте от 2 до 13 лет, средний возраст которых составил $4,2 \pm 2,08$. Среди обследованных было 11 девочек и 9 мальчиков. Для верификации диагноза использовали диагностические критерии J.M. Hanifin, G. Rajka (1980).

Критериями включения в исследование были:

- 1) возраст от 2 до 13 лет,
- 2) индекс SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) 20–40 баллов,
- 3) стадия обострения – фаза выраженных клинических проявлений,
- 4) нормальные показатели общего IgE.

Критерии исключения:

- 1) подтвержденная пищевая аллергия,
- 2) гельминтозы, лямблиоз.

Комплекс обследования детей включал:

- Анамнез.
- Клинический осмотр.
- Лабораторные исследования: определение общего IgE, специфических sIgE к пищевым аллергенам, антител IgG к лямблиям и гельминтам методом иммуноферментного анализа. Диагностика *in vitro* проводилась в начале исследования однократно для исключения пациентов с пищевой аллергией и паразитарными инвазиями.

Все больные были методом простой рандомизации разделены на 2 клинические группы в соотношении 1:1.

Всем пациентам в течение 21 дня проводилось комплексное лечение, включающее:

- 1) назначение неспецифической гипоаллергенной диеты. Из пищевого рациона исключались продукты с высоким содержанием гистамина, тирамина, фенилэтиламина, а также продукты с выраженными гистаминолиберирующими свойствами. Проводилась беседа с пациентами и их родителями и выдавалась листовка со списком запрещенных продуктов;
- 2) проведение наружной противовоспалительной терапии: мазь такролимус 0,03% 2 раза в день на пораженные участки кожи до исчезновения симптомов, затем 2 раза в неделю. А также базовый уход за кожей, включающий ежедневное увлажнение эмоленом 2 раза в сутки после гигиенического душа.

Пациенты 1-й группы, помимо комплексной терапии, получали синбиотик Нормобакт L по 1 саше в день во время еды.

Синбиотики представляют собой смесь пробиотиков и пребиотиков, которые оказывают полезный эффект на здоровье организма хозяина, улучшая выживаемость в кишечнике живых бактериальных добавок и избирательно стимулируя рост и активацию метаболизма индигенных лактобактерий и бифидобактерий. В состав синбиотика

Нормобакт L входит пробиотик *Lactobacillus rhamnosus* GG и пребиотик – фруктоолигосахариды. Нормобакт L не содержит белков коровьего молока, глютен, лактозу, поэтому может применяться у лиц, страдающих непереносимостью этих веществ.

Сравнительную оценку уровня контроля симптомов АтД проводили по индексу SCORAD на I, II и III неделе лечения. Шкала SCORAD объединяет объективные: распространенность кожного процесса (A), интенсивность клинических проявлений (B) – и субъективные критерии (C), включающие интенсивность кожного зуда и нарушение сна. Общую сумму баллов по шкале SCORAD рассчитывают по формуле $A/5+7B/2+C$.

Статистическая обработка данных проводилась стандартными методами оценки вариационных рядов с определением среднего арифметического (M) и его стандартной ошибки (m). Значимость различий между значениями определялась при помощи непараметрических методов. Критерием достоверности оценок служил уровень значимости с указанием вероятности ошибочной оценки (p). Оценка разности средних считалась значимой при $p < 0,05$. Статистическая обработка выполнена с помощью программы Microsoft Excel 2007 из пакета Microsoft Office 2007.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как следует из данных, приведенных в таблице, в начале исследования в наблюдаемых группах достоверных различий интенсивности симптомов по шкале SCORAD не выявлено ($p > 0,05$).

Однако при сопоставлении результатов лечения детей 1-й и 2-й группы были выявлены достоверные различия в отношении регрессии симптомов АтД на фоне проводимой терапии. Анализ результатов лечения показал статистически значимые различия снижения балльной оценки по шкале SCORAD в 1-й группе при использовании синбиотика Нормобакт L по сравнению со 2-й группой. К концу периода наблюдения в 1-й группе индекс SCORAD снизился с $28,6 \pm 5,02$ до $4,7 \pm 4,08$ балла ($p < 0,001$), во 2-й группе – с $29,3 \pm 4,71$ до $12,9 \pm 2,81$ балла. Также важным

Таблица. Динамика индекса SCORAD на фоне лечения АтД

Период	Группа 1 (n = 10) SCORAD, баллы	Группа 2 (n = 10) SCORAD, баллы
Начало лечения	$28,6 \pm 5,02$	$29,3 \pm 4,71$ $p_2 > 0,05$
Через 1 неделю	$25,0 \pm 4,99$	$27,4 \pm 4,35$
Через 2 недели	$12,3 \pm 4,08$ $p_1 < 0,01$	$20,6 \pm 3,24$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$
Окончание лечения (через 3 недели)	$4,7 \pm 4,08$ $p_1 < 0,001$	$12,9 \pm 2,81$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$

p_1 – достоверность различий показателей в начале и в процессе лечения.

p_2 – достоверность различий показателей между 1 и 2 группой.

является факт, что интенсивность симптомов у пациентов 1-й группы уменьшалась гораздо быстрее. Уже к концу 2-й недели лечения состояние пациентов улучшилось, о чем свидетельствует достоверное снижение индекса SCORAD с $28,6 \pm 5,02$ до $12,3 \pm 4,08$ ($p_1 < 0,01$). У пациентов 2-й группы такой выраженной динамики не отмечалось. У пациентов 1-й группы индекс SCORAD достоверно ниже, чем у пациентов 2-й группы, к концу 2-й недели лечения ($p_2 < 0,01$).

Таким образом, достоверная клиническая положительная динамика у пациентов 1-й группы зафиксирована уже к концу 2-й недели лечения, в то время как у пациентов 2-й группы – только к концу 3-й недели.

Современная стратегия лечения АД, предложенная Международным консенсусом Европейских научных ассоциаций, рекомендует ступенчатый подход к терапии. В терапии АД должны применяться только препараты и методики, соответствующие I и II уровням доказательности [21]. Согласно принципам доказательной медицины не доказана эффективность длительных (более 8 недель) курсов антигистаминных препаратов, энтеросорбентов, гепатопротекторов, витаминов, ПНЖК, гомеопатических препаратов. Также на сегодняшний день недостаточно данных для обоснования применения пробиотиков в комплексной терапии АД. Группа исследователей из Национального университета Ян Мин в Тайбэе (Тайвань) провела метаанализ 6 исследований пробиотиков и пребиотиков в лечении АД (в общей сложности 369 детей). Исследования свидетельствуют, что применение синбиотиков приводит к повышению эффективности лечения АД. Несмотря на то что в метаанализе были получены обнадеживающие результаты, малое число вошедших в него исследований, неоднородность этих исследований снижает качество информации и уверенность в этих результатах [22]. Необходимы дальнейшие исследования для идентификации оптимальных бактериальных и пребиотических компонентов для лечения АД в зависимости от степени тяжести. Наши проведенные ранее исследования выявили различия в состо-

янии микробиоценоза в зависимости от степени тяжести АД. Так, при АД среднетяжелого течения было выявлено снижение количества бифидобактерий и тенденция к снижению лактобацилл, при этом частота высеваемости грибов рода *Candida* и золотистого стафилококка достигла 52,6%, кишечная палочка с гемолитическими свойствами обнаружена у 26,3% больных [7].

Целью настоящей работы являлась оценка на основе объективных клинических критериев влияния синбиотика, содержащего *Lactobacillus rhamnosus* GG, на контроль симптомов АД среднетяжелого течения у детей. Судя по динамике индекса SCORAD, в группе больных, леченных синбиотиком, содержащим *Lactobacillus rhamnosus* GG, происходило более раннее и более выраженное улучшение состояния по сравнению с больными детьми, которым проводилось только топическое противовоспалительное лечение и диетотерапия. Судя по всему, лечение с помощью синбиотика, содержащего *Lactobacillus rhamnosus* GG, способствует более быстрому купированию симптомов АД. Для более детального изучения этого вопроса желательно провести дополнительные исследования, включающие бактериологические исследования фекалий и более длительное наблюдение за состоянием больных.

Также в исследовании показана хорошая клиническая эффективность проведенного курса лечения синбиотиком Нормобакт L. Нежелательных явлений ни у одного пациента не зарегистрировано. Родители и дети положительно оценили удобный режим приема синбиотика.

ВЫВОДЫ

1. Введение в комплекс лечения детей с АД среднетяжелого течения синбиотика Нормобакт L приводит к значительной положительной динамике симптомов АД.
2. Применение синбиотика Нормобакт L позволяет в более короткие сроки привести к уменьшению симптомов АД среднетяжелого течения у детей.



ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015 г. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с.
2. Кубанова А.А. Анализ эпидемиологической ситуации и динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, болезнями кожи и подкожной клетчатки населения Российской Федерации по данным официальной государственной статистики. *Вестник дерматологии и венерологии*, 2008, 5: 8-18.
3. Langhendries JP. Allergy prevention: is the game over early at birth. *Arch. Pediatr.*, 2001, 8: 1037-1041.
4. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ*, 1989, 299: 1259-1260.
5. Kummeling I, Thijs C, Penders J et al. Etiology of atopy in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatr Allergy Immunol*, 2005, 16: 679-684.
6. Legatzki A, Rösler B, von Mutius E. Microbiome diversity and asthma and allergy risk. *Curr. Allergy Asthma Rep*, 2014, 14(10): 466.
7. Знаменская Л.К. Состояние микробиоценоза кишечника у пациентов с atopическим дерматитом в зависимости от степени тяжести заболевания. *Таврический медико-биологический вестник*, 2013, 1: 80-82.
8. Алешкин А.А., Афанасьев С.С., Караулов А.В. Микробиоценозы человека и здоровье человека. М., 2015, 547 с.
9. Zeeuwen PL, Kleerebezem M, Timmerman HM, Schalkwijk J. Microbiome and skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2013, 13(5): 514-520.
10. Delcenarie V, Martel D, Lamoureux M, et al. Immunomodulatory effect of probiotics in the intestinal tract. *Curr Issues Mol Biol*, 2008, 10: 37-54.
11. Kalliomaki M, Salminen S, Poussu A, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotic and prevention of atopic disease: 4-years follow-up of randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003, 361: 1869-1871.
12. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in management of atopic eczema. *Clinical and Experimental Allergy*, 2000, 30: 1604-1610.
13. Хавкин А.И. Микробиология кишечника и аллергия. *Лечащий врач*, 2003, 2: 14-16.
14. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997, 99: 179-185.
15. Johnson-Henry KC, Donato KA, Shen-Tu G, et al. *Lactobacillus rhamnosus* strain GG prevents enterohemorrhagic *E. coli* O157:H7-induced changes in epithelial barrier function. *Infect. Immune.*, 2008, 76: 1340-1348.
16. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Estémi-Yarzaneh F, et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*, 2004, 118: 229-241.
17. Oksaharji A, Kankainen M, Kekkonen RA et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* downregulates FCER1 and HRH4 expression in human mast cell. *World J. Gastroenterol.*, 2011, 17: 750-759.
18. Oksaharji A, Kankainen M, Kekkonen RA et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* downregulates FCER1 and HRH4 expression in human mast cell. *World J. Gastroenterol.*, 2011, 17: 750-759.
19. Pessi T, Sutas Y, Hurme M, Isolauri E. Interleukin-10 generation in atopic children following oral *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Clin. Exp. Allergy*, 2000, 30: 1804-1808.
20. Peltto L, Isolauri E, Lilius EM et al. Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk hypersensitive subject but have an immunostimulatory effect in healthy subject. *Clin. Exp. Allergy*, 1998, 28: 1474-1479.
21. Федеральные клинические рекомендации. *Аллергология*. М., 2014. 124 с.
22. http://medspecial.ru/for_dopctors/149/27847/

А.В. ДЕГТЯРЕВА^{1,2}, д.м.н., А.А. ПУЧКОВА¹, к.м.н., А.В. БОЛМАСОВА¹, к.м.н., М.А. МЕЛИКЯН³, к.м.н.

¹ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

³ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

ХОЛЕСТАЗ, ГИПОГЛИКЕМИЯ И НЕОБЫЧНЫЙ ФЕНОТИП

КАК ПРОЯВЛЕНИЯ ВРОЖДЕННОГО ГИПОПИТУИТАРИЗМА В СОСТАВЕ СИНДРОМА МОНОСОМИИ 18Р-

Синдром моносомии 18р- – крайне редкое заболевание (1:50000 новорожденных, родившихся живыми). Врожденный гипопитуитаризм является одним из проявлений данного синдрома в 13% случаев.

Редкость данной патологии обуславливает трудности ранней диагностики врожденного гипопитуитаризма в силу недостаточной осведомленности среди педиатров и неонатологов.

В данной статье представлен клинический случай врожденного гипопитуитаризма у девочки с синдромом моносомии 18р-, который проявился после рождения симптомами холестаза и гипогликемией.

Ключевые слова: синдром моносомии 18р-, врожденный гипопитуитаризм, синдром de Grouchy, неонатальный холестаз, гипогликемия.

A.V. DEGTYAREVA^{1,2}, MD, A.A. PUCHKOVA¹, PhD in medicine, A.V. BOLMASOVA¹, PhD in medicine, M.A. MELIKYAN³, PhD in medicine

¹ Kulakov Scientific Center for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health, Moscow

² Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia

³ Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow

CHOLESTASIS, HYPOGLYCEMIA AND UNUSUAL PHENOTYPE AS THE MANIFESTATIONS OF CONGENITAL HYPOPITUITARISM AS PART OF MONOSOMY 18P- SYNDROME

The monosomy 18p-syndrome refers to an extremely rare disorder (1:50,000 live-born infants). Congenital hypopituitarism is one of the manifestations of this syndrome in 13% of cases.

The rarity of this pathology causes difficulties in the early detection of congenital hypopituitarism due to lack of awareness among paediatricians and neonatologists.

The article presents a clinical case of congenital hypopituitarism in a girl with monosomy 18p-syndrome, which manifested itself after birth in the form of cholestasis and hypoglycaemia.

Keywords: monosomy 18p-syndrome, congenital hypopituitarism, De Grouchy syndrome, neonatal cholestasis, hypoglycaemia.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром моносомии короткого плеча 18-й хромосомы (18р- синдром, синдром de Grouchy) впервые был описан в 1963 г. французским генетиком Jean de Grouchy. Это редкое генетическое заболевание с частотой встречаемости 1:50000 живых новорожденных, которое чаще проявляется у девочек [1, 2]. Этиология данного заболевания связана с полной или частичной делецией короткого плеча 18-й хромосомы и в 2/3 случаев является de novo [3]. Беременность и роды обычно протекают без особенностей, однако пациенты с моносомией короткого плеча 18-й хромосомы могут иметь низкую массу тела при рождении. Проявления данного заболевания крайне вариабельны и могут сильно отличаться у разных пациентов. К очень частым симптомам относятся умственная отсталость (средний уровень IQ 69 (51–99)), задержка речи и роста [4]. К частым проявлениям данной патологии можно отнести голопроценцефалические пороки развития головного мозга, птоз, катаракту, плоскую спинку носа, широкий рот с короткой верхней

губой, микрогнатию, оттопыренные уши, короткую шею с крыловидными складками, кифосколиоз, вывих бедра, косолапость, воронкообразную грудную клетку, пупочную и паховую грыжу, кариес [5]. Из пороков внутренних органов чаще встречаются врожденные пороки сердца [6]. У отдельных пациентов описаны аутоиммунные заболевания, алопеция, мышечная дистония. Гипопитуитаризм встречается в 13% случаев и характеризуется дефицитом гормонов передней доли гипофиза [7]. При этом у пациентов на первый план могут выступать такие симптомы, как гипогликемия и холестаз. Своевременное назначение заместительной терапии способствует полной клинико-лабораторной ремиссии. Однако, учитывая неспецифичность данных симптомов, а также редкую частоту встречаемости врожденного гипопитуитаризма, постановка диагноза и начало заместительной терапии может быть значительно отсрочено, что непосредственно влияет на общий прогноз.

Цель: клиническое наблюдение ребенка с врожденным гипопитуитаризмом в составе редкого синдрома моносомии 18-й хромосомы.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Анамнез: Доношенная девочка родилась у женщины 39 лет, от 5-й беременности (1-я беременность в 1990 г., родился доношенный здоровый мальчик; 2-я беременность – 1993 г. и 3-я беременность – 1996 г. – медицинский аборт; 4-я беременность – 2008 г. – родился доношенный здоровый мальчик). Роды 3-е самопроизвольные в срок. Масса тела при рождении – 3210 г, длина – 50 см, оценка по шкале Апгар 6/8 баллов. Состояние при рождении расценивалось как тяжелое, обусловленное синдромом угнетения.

Анамнез заболевания: При рождении были выявлены особенности фенотипа: широкий рот, низко расположенные ушные раковины, плоская переносица (рис. 1). В течение первых 13 ч жизни тяжесть состояния была обусловлена синдромом угнетения, отмечался эпизод апноэ, который купирован тактильной стимуляцией. При измерении глюкозы крови показатель составлял 0,7 ммоль/л, в связи с чем проводилось внутривенное введение растворов глюкозы. У девочки отмечалась выраженная мышечная гипотония и нарушение сосательного рефлекса.

Рисунок 1. Пациентка в возрасте 1 месяца



Сочетание гипогликемии и синдрома холестаза может быть одним из ранних признаков эндокринных нарушений, и в том числе гипопитуитаризма

К концу первых суток жизни у ребенка появилась иктеричность кожных покровов, в связи с чем проводилась фототерапия. При динамическом обследовании на 2-е сутки жизни показатель билирубина определялся билитестом и был в пределах возрастной нормы, не более 256 мкм/л. В возрасте 3–4 суток жизни отмечалось усиление желтухи, в связи с чем фототерапию возобновили, однако сывороточный уровень билирубина не исследовался.

На 5-е сутки жизни в связи с сохраняющейся желтухой (несмотря на проводимую фототерапию), синдромом угнетения ЦНС ребенок переводится в детское отделение. При обследовании общий билирубин – 360 мкм/л, прямой – 46 мкм/л. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости выявлены диффузные изменения печени, малый размер желчного пузыря (10,9 x 2,4 мм) с утолщенными стенками; умеренное увеличение селезенки в размерах; свободная жидкость в области нижнего полюса селезенки. В возрасте 9 суток жизни с подозрением на атрезию желчевыводящих путей ребенок переведен в хирургическое отделение.

При обследовании в хирургическом отделении отмечалось умеренное увеличение размеров печени (+2,5 см из-под правой реберной дуги), увеличение селезенки

(+1,5 см из-под левой реберной дуги), стул – гипохолчный, моча светлая. Биохимическое исследование крови выявило легкое повышение уровня АСТ (55 Ед/л (норма до 40 Ед/л)), при нормальном уровне АЛТ (35 Ед/л (норма до 40 Ед/л)), гипербилирубинемия за счет прямой фракции (билирубин общий – 222,2 мкм/л, прямой билирубин – 49 мкм/л), повышение холестерина в 1,4 раза, триглицеридов в 1,6 раза. Другие биохимические маркеры холестаза: ЩФ, ГГТ оставались в пределах нормы. Уровень электролитов (натрий, калий) был в норме. Обращало на себя внимание снижение уровня глюкозы

крови до 2,6 мм/л. Маркеры системного воспалительного ответа были отрицательные. Обследование на вирусные гепатиты и TORCH-комплекс – отрицательные. В гемостазиограмме выявлены признаки умеренного дефицита витамин-К-зависимых факторов свертывания крови (умеренное снижение протромбина по Квику, удлинение протромбинового времени, увеличение МНО).

Таким образом, в течение первых 10 дней жизни у ребенка отмечались следующие симптомы: гипогликемия

с первых часов жизни, гипербилирубинемия за счет прямой фракции, умеренный синдром цитолиза, гиперлипидемия, малый размер желчного пузыря при УЗ-исследовании, гипохолчный стул при отрицательных маркерах воспаления и отсутствии признаков, свидетельствующих об инфекционной патологии. Выявленные изменения явились основанием для проведения дифференциального диагноза между врожденными метаболическими нарушениями, прежде всего галактоземией, тирозинемией, гликогенозами, а также атрезией желчных протоков.

Вместе с тем сочетание гипогликемии и неонатального холестаза может быть одним из ранних признаков эндокринных нарушений и в первую очередь врожденного гипопитуитаризма!

Патогенетический механизм холестаза при гипопитуитаризме обусловлен прежде всего дефицитом кортизола, который снижает экспрессию канальцевых транспортных протеинов (BSEP, MDR3, MRP 2), ответственных за секрецию желчи в желчные каналцы

Выявлен высокий уровень альфа-фетопroteина (АФП) >3000 нг/мл, что наиболее типично для тирозинемии. Однако в процессе дальнейшего обследования, включающего уровень тирозина крови и сукцинилacетона в моче тирозинемия была исключена. Уровень галактозы в крови на основании неонатального скрининга, а также активность фермента галактозо-1-фосфат уридилтрансферазы были в пределах нормы, что позволило исключить галактоземию. Кроме того, не выявлено данных за наследствен-

ные аминокислородопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального бета-окисления. Исследование кислотно-основного состояния было в пределах нормы. При УЗ-исследовании: печень умеренно увеличена, повышенной экзогенности; внутривенные желчные протоки не расширены; по доплерометрии – кровоток не изменен; желчный пузырь нормальных размеров, с перегибом, стенки утолщены. Селезенка нормальных размеров и экзогенности. УЗ-исследование почек: почки нормальных размеров, дифференцировка сохранена, экзогенность коркового слоя повышена; ЧЛС не расширена, уплотнена. Гепатобилиарная скintiграфия: накопительная функция гепатоцитов не нарушена, выделительная снижена. С целью диагностики врожденного заболевания печени девочке была проведена краевая биопсия печени, по результатам которой выявлены неспецифические признаки хронического перипортального гепатита низкой степени гистологической активности без учета склероза. Индекс гистологической активности по Knodell – 4–6 баллов. Индекс склероза по Desmet – 0–1 балл (низкий).

Стул за время пребывания в хирургическом отделении постепенно стал окрашенным. Полученные результаты, наряду с окрашенным стулом, явились основанием для исключения атрезии желчных протоков. При рентгене грудного отдела позвоночника отмечалось расщепление тел позвонков в грудном отделе, что характерно для синдрома Алажилль, однако других характерных изменений не было. Выявлена переднекапсулярная врожденная катаракта слева. При эхокардиографическом исследовании (ЭхоКГ) выявлен дефект межпредсердной перегородки. При исследовании кариотипа выявлен несбалансированный кариотип (моносомия по короткому плечу 18-й хромосомы) с заинтересованностью центральной области 46 XX del (18) (p11.1; p 11.32).

Гипогликемический синдром, который, как правило, имеет место более чем в 90% случаях при врожденном гипопитуитаризме, появляется с первых дней жизни и может иметь персистирующее течение

При исследовании гормонального статуса: ТТГ – 1,8 мМЕд/л (норма 0,88–5,42 мМЕд/л), Т4 св. – 7,37 пмоль/л (норма 10,96–20,57 пмоль/л), нулевой уровень кортизола, следовые количества СТГ (0,02 нг/мл при норме 0,5–3,96 нг/мл), нормальный уровень пролактина и инсулина. Однако данные изменения не были расценены как патологические, ребенку установлен диагноз: Гепатит неуточненной этиологии. Моносомия по короткому плечу 18-й хромосомы. Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС. Задержка моторного развития. Проводилось зондовое питание в связи со слабостью сосательного рефлекса, введение 10%-ной глюкозы каждые 2 ч, желчегонная терапия препаратом урсодезокси-холевой кислоты (Урсофальк, суспензия, фирма Dr. Falk Pharma GmbH (Германия)) (20 мг/кг/сут). В возрасте 1-го месяца выписана под наблюдение участкового педиатра.

За период от 1 до 2 месяцев ребенок дважды поступал в стационар по месту жительства: первый раз в связи с течением инфекционного процесса, второй раз в связи с обильными срыгиваниями, отсутствием прибавки в весе. При обследовании отмечался низкий уровень гликемии 2,8–2,9 ммМ/л, несмотря на дробное введение 10%-ной глюкозы через зонд, проводилась симптоматическая терапия.

В нашем Центре ребенок впервые обследован в возрасте 2,5 месяцев. При осмотре отмечалась задержка физического развития (рост 52 см ($p < 2$) SDS = -3,65; вес 3,79 кг ($p < 2$), ИМТ = 14,02 кг/м², SDS ИМТ = -4,48), выраженная мышечная гипотония, отсутствие сосательного рефлекса. Ребенок получал кормление через зонд смесью НАН безлактозный. Кожные покровы субиктеричные, печень не увеличена, селезенка увеличена (+2 см из-под левого реберного края). В биохимическом анализе крови выявлено повышение общего билирубина до 76,32 мкмМ/л за счет прямой фракции -23 мкмМ/л (30%); умеренный синдром цитолиза: АСТ-214,4 Ед/л (5,4 N) АЛТ-83,5 Ед/л (2,1N); легкое повышение ГГТ (1,2 N), триглицеридов (1,8 N), повышение калия (5,71 ммМ/л), повышение сывороточного железа (1,4 N), ЩФ и холестерин были в пределах нормы. АФП резко повышен: 10000 нг/мл (100 N). При проведении УЗ-исследования отмечались диффузные изменения печени, желчный пузырь правильной формы, нормальных размеров с пристеночными наложениями, увеличение размеров селезенки.

Уровень гликемии через 3 ч после кормления составлял 2,6 ммМ/л, после увеличения интервала между кормлениями до 4,5 ч – 1,1 ммМ/л.

Таким образом, сочетание гипогликемии, синдрома холестаза и синдрома цитолиза, задержка физического и психомоторного развития, выявление моносомии по короткому плечу 18-й хромосомы, резкое снижение СТГ и нулевой уровень кортизола свидетельствовали о высокой вероятности врожденного гипопитуитаризма в сочетании с хромосомной патологией.

При проведении повторного гормонального обследования был получен низкий уровень кортизола (менее 11 нмоль/л (при норме 185–624 нмоль/л)), сниженный уровень АКТГ 6,05 пг/мл (норма 46–100 пг/мл), отмечалось снижение уровня свободного Т4 до 7,37 пмоль/л (1 норма 0,9–20,57 пмоль/л) при ТТГ 1,6 мМЕд/л (норма 0,85–5,42 мМЕд/л), уровень пролактина оставался в пределах нормы. По данным МРТ головного мозга ткань гипофиза достоверно не определялась.

Ребенку был установлен диагноз: Хромосомная патология: моносомия по короткому плечу 18-й хромосомы: врожденный гипопитуитаризм. Вторичный гипотиреоз. Вторичный гипокортицизм.

Назначена заместительная терапия препаратом левотироксин (L-тироксин) в дозировке 25 мкг/сут и гидрокортизоном в дозировке 1, 25 мг x 3 р/сут (15 мг/м²) с последующим уменьшением до 0,8 мг x 3 р/сут (10 мг/м²). Продолжено лечение препаратом урсофальк (суспензия) из расчета 30 мг/кг/сут. В качестве основного питания ребенок начал получать лечебное питание, содержащее

среднепочечные триглицериды (СЦТ), которое показано при наличии синдрома холестаза. Всасывание СЦТ в кишечнике осуществляется без участия желчи.

На фоне заместительной терапии гипогликемия купировалась сразу после начала лечения, синдром холестаза – в течение 1,5 месяцев, синдром цитолиза в течение 3 месяцев, уровень альфа-фетопротеина нормализовался в течение 3 месяцев от начала лечения.

В наборе веса отмечалась небольшая положительная динамика, повысился мышечный тонус. Однако темпы роста ребенка оставались низкими.

В возрасте 2 лет отмечалась выраженная задержка роста (рост 61 см (р <2) (SDS = -8,24), при проведении рентгенографии кистей рук «костный возраст» соответствовал 16 месяцам. Учитывая наличие у ребенка синдромальной патологии, гипопитуитаризма, задержки роста и отставания «костного возраста» у ребенка был установлен диагноз СТГ-дефицит и начата заместительная терапия рекомбинантным гормоном роста из расчета 0,033 мг/кг/сут. За 1 год терапии гормоном роста прибавка роста составила 17 см (SDS роста = -5,55) (рис. 2, 3).

При оценке неврологического статуса в динамике у ребенка отмечается задержка психомоторного развития, задержка речи.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем наблюдении у ребенка после рождения одним из ведущих симптомов была гипогликемия, которая клинически проявлялась апноэ и мышечной гипотонией. С конца первых суток жизни отмечалась гипербилирубинемия. Синдром холестаза, умеренный синдром цитолиза имел место уже в первые 2 недели жизни, наряду с УЗ-изменениями в виде гипоплазии желчного пузыря и диффузными изменениями печени, в связи с чем проводилась дифференциальная диагностика с атрезией желчных протоков, а также врожденными метаболическими нарушениями (галактоземия, тирозинемия, гликогенозы и др.) [8]. Вместе с тем сочетание гипогликемии и синдрома холестаза может быть одним из ранних признаков эндокринных нарушений, и в том числе гипопитуитаризма. Уже в 2 недели жизни при исследовании гормонов крови выявлен глубокий дефицит кортизола, СТГ, повышение Т4 свободного, однако данные изменения не были должным образом трактованы.

Как известно, врожденный гипопитуитаризм более чем в 30% случаев может протекать с синдромом холестаза [9]. Патогенетический механизм

холестаза при гипопитуитаризме обусловлен прежде всего дефицитом кортизола, который снижает экспрессию канальцевых транспортных протеинов (BSEP, MDR3, MRP 2), ответственных за секрецию желчи в желчные канальцы. Другие гормоны, СТГ и/или ИФР 1 и/или Т4 свободный участвуют в запуске и персистенции холестаза за счет снижения синтеза и экскреции желчных кислот, а также нарушения регуляции канальцевого транспортного протеина Mrp2, ответственного за экскрецию билирубина [9, 10].

Гипогликемический синдром, по обобщенным литературным данным, разрешается уже в течение первых дней от начала заместительной терапии, что и имело место в нашем клиническом случае

Гипогликемический синдром, который, как правило, имеет место более чем в 90% случаях при врожденном гипопитуитаризме, появляется с первых дней жизни и может иметь персистирующее течение. Патогенез гипогликемии также связан с дефицитом тропных контринсулярных гормонов, в частности с дефицитом СТГ и АКТГ, в норме повышающих уровень глюкозы в ответ на гипогликемию [11, 12].

В нашем случае гипогликемический синдром имел место сразу после рождения, с возрастом ребенка гипогликемия выявлялась только при увеличении голодного промежутка. Синдром холестаза и гипогликемия имеют хороший прогноз при своевременном начале заместительной терапии глюкокортикоидами и тироксином. Гипогликемический синдром, по обобщенным литературным данным, разрешается уже в течение первых дней от начала заместительной терапии, что и имело место в нашем клиническом случае. Синдром холестаза купиру-

Рисунок 2. Динамика роста пациента (ГР (СТГ)-гормон роста)

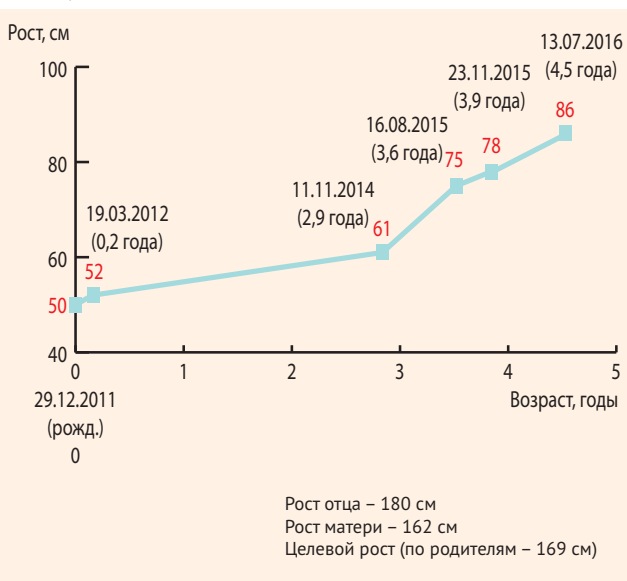


Рисунок 3. Пациентка в возрасте 4,5 лет



ется более медленно, по данным литературы, от 42 до 150 дней [9], в нашем случае через 45 дней. Более длительно сохранялся синдром цитолиза. В нашем клиническом случае с целью исключения врожденного заболевания печени была проведена биопсия, которая выявила неспецифические изменения. По данным литературы, биопсия с последующим морфологическим исследованием проводится с целью исключения других заболеваний, протекающих с синдромом холестаза, и, как правило, при врожденном гипопитуитаризме находят неспецифические морфологические изменения: гигантоклеточный гепатит, признаки перипортального воспаления [10].

Помимо патогенетически обусловленной заместительной гормональной терапии, важным компонентом является коррекция синдрома холестаза и его осложнений. Обязательным является применение препарата Урсофальк-сuspензии, который обладает желчегонным, гепатопротективным эффектом и предотвращает формирование фиброза печени [9, 13]. Дополнительно назначаются жирорастворимые витамины (А, Д, Е, К) под контролем сывороточного содержания [8].

По данным литературы, биопсия с последующим морфологическим исследованием проводится с целью исключения других заболеваний, протекающих с синдромом холестаза, и, как правило, при врожденном гипопитуитаризме находят неспецифические морфологические изменения: гигантоклеточный гепатит, признаки перипортального воспаления

Описанная нами девочка имела специфический фенотип, что позволило искать синдромальную форму

патологии. Выявлена моносомия по короткому плечу 18-й хромосомы. В исследовании Hasi-Zogai M et al. было показано что фенотипические проявления синдрома моносомии 18p- зависят от того, затрагивает ли область делеции центромерный регион. Так, у пациентов с деле-

Помимо патогенетически обусловленной заместительной гормональной терапии, важным компонентом является коррекция синдрома холестаза и его осложнений

цией в центромерном регионе, чаще в неонатальном периоде, наблюдается мышечная гипотония, респираторный дистресс-синдром, проблемы с кормлением, а также гипопитуитаризм, пороки сердца, птоз, рецидивирующие отиты, страбизм и аномалии ЦНС [6].

У нашей пациентки делеция затрагивала область центромеры (46 XX, del (18)(p 11.1; p 11.32), и ее фенотип включал лицевой дисморфизм, ВПС, врожденную катаракту, мышечную гипотонию, гипопитуитаризм, задержку психомоторного развития.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ребенку с гипогликемией и холестазом в неонатальном периоде, особенно в сочетании с другими врожденными пороками и/или проявлениями синдромальной патологии, необходимо проводить гормональное обследование, включающее кортизол, АКТГ, ТТГ, Т4 свободный, ИФР-1. Исключительно важным для дальнейшего прогноза и неосложненного течения данной патологии является своевременная диагностика и раннее начало заместительной терапии.



ЛИТЕРАТУРА

- de Grouchy J, Lamy M, Thieffry S, Arthuis M, Salmon CH: Dysmorphie complexe avec oligophrenie: deletion des bras courts d'un chromosome 17-18. *C R Acad Sci*, 1963, 258: 1028.
- de Grouchy J. The 18p, 18q and 18 syndromes. *Birth defects Orig Art Ser*, 1969, V: 74-87.
- Nusbaum C, Zody MC, Borowsky ML, Kamal M, Chinappa D, Kodira, Todd D. Taylor et al. DNA sequence and analysis of human chromosome 18. *Nature*, 2005, 437: 551-555.
- Sebold C, Soileau B, Heard P, Carter E, O'Donnell L, Hale DE, et al. Whole arm deletions of 18p: Medical and developmental effects. *Am J Med Genet Part A*, 2015, 167A: 313-325.
- Turleau C. Monosomy 18p. *Review Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2008, 3: 4.
- Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. КМК, Авторская академия, Москва 2007.
- Hasi-Zogai M, Sebold C, Heard P, Carter E, Soileau B, Hill A, et al. A Review of 18p Deletions. *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)*, 2015, 169C: 251-264.
- Дегтярева А.В., Мухина Ю.Г., Дегтярев Д.Н. Синдром холестаза у новорожденных детей. Пособие для врачей. М: 4ТЕ АРТ, 2011. 36 с.
- Mauvais F-X, Gonzales E, davit-Spraul A, Jacquemin E, Brauner R. Cholestasis Reveals Severe Cortisol Deficiency in Neonatal Pituitary Stalk Interruption Syndrome. *PLOS ONE*, 2016, February 1. DOI:10.1371/journal.pone.0147750.
- Braslavsky D, Keselman A, Galoppo M, Lezama C, Chiesa A, Galoppo C et. AL. Neonatal cholestasis in congenital pituitary hormone deficiency and isolated hypocortisolism: characterization of liver dysfunction and follow-up. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2011, 55/8.
- Lammoglia J, Eyzaguirre F, Unanue N, Román R, Codner E., Cassorla F. et al. Hipopituitarismo congénito: experiencia en 23 casos. *Rev Méd Chile*, 2008, 136(8): 996-1006.
- De León D, Stanely C, Sperling M. Hypoglycemia in Neonates and Infants. En: Sperling M. *Pediatric Endocrinology*. 3 ed. Filadelfia: Saunders. 2008: 710-5.
- Дегтярева А.В., Пучкова А.А., Мухина Ю.Г., Лукина Л.И., Кыштымов М.В. Урсодезоксихолевая кислота в комплексной терапии неонатального холестаза. *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*, 2006, 3(2): 27-31.

ДЕФИЦИТ ЛИЗОСОМНОЙ КИСЛОЙ ЛИПАЗЫ: БОЛЕЗНЬ НАКОПЛЕНИЯ ЭФИРОВ ХОЛЕСТЕРИНА У РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Дефицит лизосомной кислой липазы – орфанное заболевание, интерес к которому в последние годы обусловлен возможностью проведения ферментной заместительной терапии. В статье представлен клинический случай верификации дефицита лизосомной кислой липазы в виде частой ее формы – болезни накопления эфиров холестерина у ребенка 5-летнего возраста.

Ключевые слова: дефицит лизосомной кислой липазы, болезнь накопления эфиров холестерина, болезнь Вольмана, себелипаза альфа.

S.A. LOSKUTOVA, MD, T.V. BELOUSOVA, MD, Prof., A.B. NIKULINA

Novosibirsk state medical University

THE DISEASE IS THE ACCUMULATION OF CHOLESTEROL ESTERS DUE TO DEFICIT OF LYSOSOMAL ACID LIPASE. CLINICAL CASE OF LYSOSOMAL ACID LIPASE DEFICIENCY IS DESCRIBED IN THIS ARTICLE

Lysosomal acid lipase deficiency (LAL D) is an orphan disease connected with accumulation of cholesterol esters in different organs, interest to this disease increased due to the possibility of enzyme replacement therapy. The article presents a clinical case of verification of LAL D in a child 5 years of age.

Keywords: Lysosomal acid lipase deficiency, cholesterol ester storage disease, Wolman disease, Sebelipase alfa.

Распознавание, проведение дифференциального диагноза среди болезней накопления и заболеваний, связанных с лизосомными ферментами (лизосомные болезни накопления), приобретает особое значение, поскольку в последние годы ферментзаместительная терапия (ФЗТ) этих болезней успешно развивается.

Болезнь накопления эфиров холестерина (CESD; база данных «Менделевское наследование у человека», MIM 278000) – одна из двух форм дефицита лизосомной кислой липазы – это наследственная аутосомно-рецессивная лизосомная болезнь накопления, вызываемая мутациями в гене, ответственном за лизосомную кислую липазу (ЛКЛ), вследствие чего значительно сокращается активность этого фермента. Недостаточная активность ЛКЛ приводит к прогрессирующему лизосомному накоплению эфиров холестерина и – в меньшей степени – к накоплению триглицеридов, главным образом в гепатоцитах, надпочечниках, кишечнике и клетках макрофагально-моноцитарной системы по всему организму. Вовлечение тканей тесно коррелирует с их относительным участием в рецептор-опосредованном эндоцитозе, а также в распаде липопротеинов в лизосомах [1]. Клинические проявления ДЛКЛ бывают в виде двух основных форм: болезни Вольмана (БВ), начинающейся в младенческом возрасте, и болезни накопления эфиров холестерина (БНЭХ), начинающейся в более позднем возрасте, которые были впервые описаны в 1956 и 1963 гг. соответственно [2, 3].

БВ – это редкий фульминантный подтип заболевания, начало которого приходится на период младенчества, при котором ЛКЛ отсутствует или активность фермента составляет менее 1% от нормальной активности ЛКЛ. Это ведет к массивному лизосомному накоплению эфиров холестерина и триглицеридов, преимущественно в печени, надпочечниках, селезенке, костном мозге, лимфатических узлах и в макрофагах по всему организму, особенно в ворсинках кишечника. У детей раннего возраста, страдающих этим заболеванием, к двух- или четырехмесячному возрасту появляется рвота, диарея и выраженная гепатомегалия [4]. Трудности при вскармливании и синдром мальабсорбции сопровождаются развитием выраженной нутритивной недостаточности, задержкой психомоторного и физического развития, которые вместе с тяжелым заболеванием печени приводят к летальному исходу в период от 3 до 12 месяцев жизни пациентов [4].

В отличие от БВ, БНЭХ – это часто нераспознанный, начинающийся в более позднем возрасте подтип заболевания, возникающего в младенческом, детском или взрослом возрасте, в зависимости от остаточной активности ЛКЛ in vitro, которая, как правило, находится в диапазоне от 1 до ~12% от нормальной активности. Прогрессирующее накопление эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах ведет к развитию характерных патологических преобразований в печени, повыше-

нию активности трансаминаз и повышению в сыворотке крови уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов при нормальном или низком уровне холестерина липопротеинов высокой плотности (дислиппротеинемия IIb-типа). Преждевременная смерть наступает вследствие печеночной недостаточности и (или) ускоренного развития атеросклероза, вторичного по отношению к хронической гиперлипидемии.

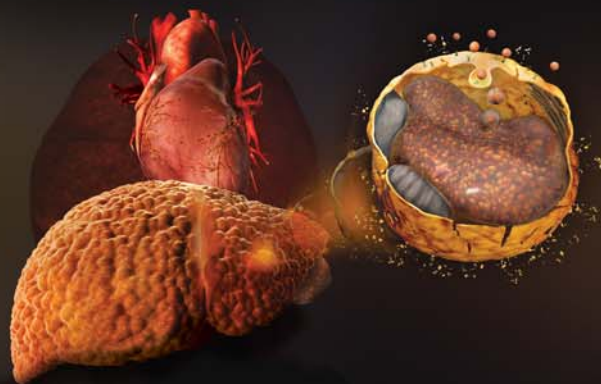
Дефект фермента ЛКЛ приводит к снижению гидролиза эфиров холестерина и триглицеридов и к их массивному депонированию, особенно в лизосомах клеток Купфера и гепатоцитов, а также в других клетках макрофагально-моноцитарной системы. Недостаток свободного холестерина вследствие лизосомного захвата эфиров холестерина приводит к снижению ингибирования по типу обратной связи 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А (HMG-CoA) редуктазы и к повышенному синтезу холестерина, а также к активации рецепторов липопротеинов низкой плотности на клеточных мембранах. Такая неуправляемая экспрессия гена АТФ-связывающего кассетного переносчика 1 способствует сокращению холестерина липопротеинов высокой плотности, подобно тому, как это происходит при болезни Ниманна – Пика типа C1. Такие метаболические нарушения сопровождаются повышением общего уровня холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов в сыворотке крови, а также снижением холестерина липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови, т. е. диагнозом «дислипидемия IIb-типа». Повышенное содержание холестерина липопротеинов низкой плотности вызывает ускоренное развитие атеросклероза; имеются сообщения о пациентах с БНЭХ с ранним атеросклерозом, ишемией, инсультами и операциями коронарного шунтирования [1, 3, 5].

Болезнь накопления эфиров холестерина (CESD; база данных «Менделевское наследование у человека», MIM 278000) – одна из двух форм дефицита лизосомной кислой липазы – это наследственная аутосомно-рецессивная лизосомная болезнь накопления, вызываемая мутациями в гене, ответственном за лизосомную кислотную липазу, вследствие чего значительно сокращается активность этого фермента

Кроме того, описан определенный диапазон клинических проявлений БНЭХ. Следует обратить внимание, что лишь у некоторых пациентов диагноз верифицируется в детстве, тогда как у других заболевание остается не диагностированным до взрослого возраста. У пациентов с тяжелым поражением клиническая картина может вернуться в младенческом возрасте в виде проявлений, напоминающих БВ, таких как диарея, задержка развития, рвота, вздутие живота и даже кальцификация надпочечников, но такие пациенты могут дожить до детского или даже до взрослого возраста [2]. У пациентов, как правило, имеется гепатомегалия и нарушение функции печени

ДЛКЛ: УГРОЖАЮЩЕЕ ЖИЗНИ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ С ПРОГРЕССИРУЮЩИМ ПОРАЖЕНИЕМ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ, ВКЛЮЧАЯ ПЕЧЕНЬ, СЕЛЕЗЕНКУ, КИШЕЧНИК, СОСУДЫ И ДР., ПРИВОДЯЩЕЕ К ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ СМЕРТИ¹

ПРОГРЕССИРУЮЩЕЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ПЕЧЕНИ? ПОДУМАЙТЕ О ДЕФИЦИТЕ ЛИЗОСОМНОЙ КИСЛОЙ ЛИПАЗЫ (ДЛКЛ).



ДЛКЛ ТРЕБУЕТ ПРОВЕДЕНИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И АКТИВНОГО МОНИТОРИНГА В СВЯЗИ С РАЗВИТИЕМ ГУБИТЕЛЬНЫХ И НЕПРЕДСКАЗУЕМЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ²

Литература:

1. Bernstein DL, et al. *J Hepatol.* 2013;58:1230-43. doi:10.1016/j.jhep.2013.02.014.
2. Reiner Ž, et al. *Atherosclerosis.* 2014;235:21-30. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003.

RU/UNB-LAL/16/0019
ООО «Алексон Фарма»
143421 Московская обл.,
Красногорский муниципальный район,
сельское поселение Ильинское,
26 км автодороги «Балтия»,
бизнес-центр «Рига Ленд»,
строение Б2 Блок Б, этаж 2.
Тел. +7 (495) 280 17 01

ALEXION®

и/или дислипопроотеинемия IIb-типа. Как правило, при наличии гепатомегалии и формирующейся печеночной недостаточности проводят биопсию печени. При данном заболевании макроскопически печень имеет яркий желто-оранжевый цвет, гистологическая же картина характеризуется наличием увеличенных гепатоцитов, заполненных липидами, и клеток Купфера, также характерным признаком является микровезикулярный стеатоз. Диагноз, поставленный только на основании биопсии печени, может быть неправильно классифицирован, в частности как неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит или криптогенное заболевание печени. Прогрессирующее отложение липидов ведет к развитию фиброза, микронодулярного цирроза и в итоге к развитию и прогрессированию печеночной недостаточности. Повышение сывороточных трансаминаз, аланинаминотрансферазы (АлАТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в сочетании с гепатомегалией является ранним признаком нарушения функции печени при данном заболевании [6–8].

ФЗТ применяется с целью улучшения метаболизма липидов и уменьшения накопления эфиров холестерина и триглицеридов у пациентов всех возрастов при выявлении дефицита лизосомной кислой липазы

До определенного момента лечебные мероприятия включали в себя назначение колестирамина и статинов (для пациентов в возрасте более 18 лет) с целью понижения уровня холестерина и синтеза аполипопротеина В (АпоВ), а также (при сформировавшихся показаниях) трансплантацию печени.

Вместе с тем в настоящее время проведены доклинические исследования замены ЛКЛ в человеческих фибробластах и в моделях заболевания на мышах, которые продемонстрировали «доказательство правильности концепции» ФЗТ. В настоящее время во многих странах мира одобрен к применению препарат себелипаза альфа (Канума) для ФЗТ [9, 10].

Описание клинического случая. Больная Д., возраст 5 лет, проживающая на территории Новосибирской области, госпитализирована в педиатрическое отделение старшего возраста Государственной Новосибирской областной клинической больницы в июне 2017 г. В поле зрения врачей девочка попала в связи с рецидивами мочевого синдрома в виде лейкоцитурии и выявленной при проведении УЗИ аномалии развития левой почки. При рентген-урологическом обследовании выявлен пузырно-мочеточниковый рефлюкс III степени в нижнюю половину почки слева, кистозная дисплазия с уретероцеле, полное удвоение левой почки. Наряду с указанной патологией, обращало на себя внимание наличие у ребенка гепатомегалии, спленомегалии, параклинически был выявлен синдром цитолиза в сочетании с гиперлипидемией. В целом в биохимическом анализе крови регистрировались следующие изменения: уровень АсТ 175 ед/л, АлТ 198 ед/л, общий

билирубин 30 мкмоль/л, щелочная фосфатаза 680 ед/л, ГГТП 64 ед/л, общий холестерин 12,75 ммоль/л, ХС ЛПНП 8,2 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,7 ммоль/л, ТГ 2,85 ммоль/л. Учитывая указанные изменения, была назначена терапия урсодезоксихолевой кислотой. С целью уточнения генеза поражения печени и гиперлипидемии был расширен объем обследования и исключены вирусные гепатиты В, С, ЦМВ-инфекция, аутоиммунный гепатит, первично-склерозирующий холангит, болезнь Вильсона – Коновалова. По данным МСКТ брюшной полости с контрастированием не выявлены сосудистые и врожденные аномалии печени (в частности, синдром Кароли), а по данным ЯМРТ брюшной полости исключены гипоплазия, стриктура желчных протоков, но описан фиброз печени 3-й степени, признаки портальной гипертензии 1-й степени. Параллельно с этим проводилось обследование на наследственные болезни обмена: болезнь Нимана – Пика типа С, болезнь Гоше, мукополисахаридозы, гликогенозы, дефицит лизосомной кислой липазы. На базе лаборатории молекулярной генетики ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ России выполнена энзимодиагностика на установление дефицита лизосомной кислой липазы. Получен результат: активность ЛКС < 0,001 нмоль 4 МУ/диск/1 ч (при нормативных значениях > 0,07), что свидетельствовало о резком снижении активности данного фермента. Методом прямого автоматического секвенирования исследованы кодирующие экзоны (2-10) гена LIPA, а также прилегающие интронные области. Выявлены мутации: с 894G > A (гетерозигота) и с 796G > T (гетерозигота).

Таким образом, ребенку был выставлен клинический диагноз «Дефицит лизосомной кислой липазы. Болезнь накопления эфиров холестерина. Фиброз печени 3-й степени. Портальная гипертензия 1-й степени. Дисфункция билиарного тракта на фоне деформации желчного пузыря. Полное удвоение левой почки. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс III степени в нижнюю половину почки слева, кистозная дисплазия с уретероцеле. Вторичный хронический обструктивный пиелонефрит, рецидивирующее течение, стадия клинко-лабораторной ремиссии, ХБП С1». Далее динамическое наблюдение и инициация ФЗТ проводились в условиях ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» г. Москвы. Принимая во внимание прогрессирующий характер течения заболевания, а также единственный вариант патогенетического лечения, по жизненным показаниям и с добровольного согласия опекунов был назначен для постоянного применения препарат себелипаза альфа в дозе 1 мг/кг 1 раз в 2 недели в/в. Первые инфузии препарата проведены на базе ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», которые пациентка перенесла удовлетворительно, при этом отмечалась положительная лабораторная динамика в виде снижения уровня общего холестерина до 8,45 ммоль/л и трансаминаз (АлТ 78 ед/л, АсТ 94 ед/л). В настоящее время терапия проводится по месту жительства.

Таким образом, возможность постановки диагноза редкого орфанного заболевания, его верификации и даже проведение ФЗТ лекарственным препаратом, не

зарегистрированным на территории РФ, являются на сегодняшний день вполне реальным событием для пациентов, независимо от региона их проживания в РФ.

Пациентам с ДЛКЛ показана пожизненная ферментная заместительная терапия рекомбинантной лизосомной кислотой липазой. Рекомбинантная кислотная липаза (себелипаза альфа) зарегистрирована в Европе, США (2015 г.), а в России лекарственный препарат на стадии регистрации. Однако для российских пациентов уже доступно патогенетическое лечение в рамках клинических исследований и доступ к терапии по жизненным показаниям. Ранее проведенные исследования показали высокую эффективность и безопасность применения себелипазы альфа при ДЛКЛ. При БНЭХ препарат назначается из расчета 1 мг/кг 1 раз в 2 недели в/в капельно, при БВ доза может составлять 3 мг/кг, и препарат в некоторых случаях вводится еженедельно [7, 8].

ФЗТ применяется с целью улучшения метаболизма липидов и уменьшения накопления эфиров холестерина и триглицеридов у пациентов всех возрастов при выявлении дефицита лизосомной кислотной липазы. ФЗТ назначают при подтверждении диагноза дефицита лизосомной кислотной липазы и наличии хотя бы одного симптома заболевания. Проводимая пожизненная терапия обеспечивает устойчивое улучшение состояния пациентов с БНЭХ: нормализует уровни трансаминаз, объем печени и селезенки, объем жира в печени, улучшает прогноз в отношении выживаемости и качества их жизни.



ЛИТЕРАТУРА

1. Jeon TI, Osborne TF. SREBPs: metabolic integrators in physiology and metabolism. *Trends Endocr Metab*, 2012, 23: 65-72.
2. Begrich K, Massart J, Robin MA, Borgne-San chez A, Fromenty B. Drug-induced toxicity on mitochondria and lipid metabolism: mechanistic diversity and deleterious consequences for the liver. *J Hepatol*, 2011, 54(4): 773-94.
3. Reynolds T. Cholesteryl ester storage disease: a rare and possibly treatable cause of premature vascular disease and cirrhosis. *J Clin Pathol*, 2013, 66: 918-23.
4. Bernstein DL, Hülkova H, Bialer MG, Desnick RJ. The disease is the accumulation of cholesterol esters: a review of observations identified 135 patients with rarely diagnosed disease. *Journal of Hepatology*, 2013, 58: 1230-1243.
5. Scott SA, Liu B, Nazarenko I, Martis S, Kozlitina J, Yang Y et al. Frequency of the cholesteryl ester storage disease common LIPA E85M mutation (c.894G>A) in various racial and ethnic groups. *Hepatology*, 2013, 58: 958-65.
6. Thelwall PE, Smith FE, Leavitt MC, Canty D, Hu W, Hollingsworth KG et al. Hepatic cholesteryl ester accumulation in lysosomal acid lipase deficiency: non-invasive identification and treatment monitoring by magnetic resonance. *J Hepatol*, 2013, 33: 2909-14.
7. Burton BK, Balwani M, Feillet F et al. A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *N Engl J Med*, 2015 Sep 10, 373(11): 1010-20.
8. Valayannopoulos V, Malinova V, Honzik T et al. Sebelipase alfa over 52 weeks reduces serumtransaminases, liver volume and improves serum lipids in patients with lysosomal acidlipase deficiency. *J Hepatol*, 2014, November, 61(5): 1135-1142.
9. Союз педиатров России. Федеральные клинические рекомендации. Дефицит лизосомной кислотной липазы, 2013, 24 с.
10. Balwani M, Breen C, Enns GM et al. Clinical Effect and Safety Profile of Recombinant Human Lysosomal Acid Lipase in Patients with Cholesteryl Ester Storage Disease. *Hepatology*, 2013 September, 58(3): 950-957.

Амбулаторная ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ



Журнал отличается четкая практическая направленность и наглядность в описании новых (рациональных) методик лечения

**ИНФОРМАЦИОННОЕ
И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ
В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ**

- 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.

Реклама



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

ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ГОРТАНИ У ДЕТЕЙ

В статье рассмотрена проблема диагностики предраковых заболеваний гортани, в частности папилломатоза гортани. Отдельно внимание сконцентрировано на ювенильном респираторном папилломатозе, который, не являясь предраковым состоянием в детском возрасте, в ряде случаев предшествует папилломатозу взрослых. Описаны современные методы хирургического лечения папилломатоза с использованием новых технологий.

Ключевые слова: предраковые заболевания гортани, ювенильный папилломатоз гортани, эндоларингеальная хирургия, контактная эндоскопия.

I.I. NAZH穆DINOV, PhD in Medicine, T.I. GARACHENKO, MD, Prof., D.P. POLIAKOV, PhD in Medicine, I.Yu. SEREBRYAKOVA, PhD in Medicine, I.G. GUSEYNOV

Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation

PRECANCEROUS LARYNX DISEASES IN CHILDHOOD

The article considers the problem of diagnostics of precancerous larynx diseases, in particular, laryngeal papillomatosis. Separately attention is concentrated on juvenile respiratory papillomatosis, which, not being a precancerous condition in childhood, in some cases precedes adult papillomatosis. Modern methods of surgical treatment of papillomatosis with the use of new technologies are described.

Keywords: precancerous larynx diseases, larynx juvenile papillomatosis, endolaryngeal surgery, contact endoscopy.

Предраковые заболевания гортани (ПЗГ) – это ряд болезней, вызывающих патоморфологически пограничное изменение состояния слизистой оболочки гортани с высоким риском малигнизации эпителиоцитов. Начало опухолевого роста связано с обязательными предопухолевыми изменениями в слизистой оболочке гортани, а предраковые патоморфологические изменения являются так называемой облигатной фазой развития рака. Таким образом, каждому раку предшествует свой предрак [5, 19].

Данные заболевания связаны с известным спектром профессиональных, социальных, экологических и генетических факторов риска.

К ПЗГ относят хронический гипертрофический ларингит, пахидермию гортани, лейкоплакию гортани, дисплазию слизистой оболочки, гиперкератоз слизистой оболочки, полипы голосовых складок и папилломатоз гортани.

Выделяют две большие группы предраковых заболеваний гортани: облигатный и факультативный предрак.

Облигатные предраковые заболевания гортани – это заболевания, с течением времени обязательно переходящие в злокачественное заболевание гортани. К ним относятся: хронический гиперпластический ларингит (ХГЛ), дискератозы (лейкоплакия, лейкокератоз, пахидермия и т. д.), папилломатоз гортани (при некоторых типах вируса) [5, 9, 10, 19].

Факультативные предраковые заболевания гортани – заболевания, при которых малигнизация возможна, но не является обязательной. К ним относятся: контактные гранулемы, рубцовые изменения гортани. Особое внимание следует обратить на случаи, когда заболевание сопровождается дисплазией слизистой оболочки (т. е. структурными изменениями эпителия).

При лечении ПЗГ в настоящее время используется органосохраняющий принцип, который применим только при раннем выявлении данной категории заболеваний. Новые знания о физиологии голосообразования диктуют новые требования к технике и способу хирургического вмешательства.

Для детей из этой группы заболеваний характерен только рецидивирующий папилломатоз гортани (РПГ). Следует отметить, что для подросткового возраста, как правило, риска его озлокачествления нет, что не снижает тяжесть течения самого РПГ. Следует учитывать тот факт, что на сегодняшний день к детскому возрасту отнесены пациенты до 21 года, таким образом, вероятность озлокачествления папилломатоза в детском возрасте возрастает [1, 2].

Папиллома (от лат. papillus – сосок) – доброкачественное образование, развивающееся из плоского или переходного эпителия, определяющееся в виде сосочкового разрастания, выступающего над поверхностью окружающих тканей.

Папилломатоз гортани может проявляться как у взрослых, так и у детей. Различают две формы папилломатоза гортани – детский, или ювенильный (ЮРП), при котором дебют заболевания возникает до 12 лет (рис. 1), и РПГ взрослых.

Считается, что ювенильный папилломатоз более агрессивен, однако агрессивная форма папилломатоза также может встречаться и у взрослых [23, 24]. По разным данным, среди доброкачественных опухолей гортани папилломы составляют 15,9–57,5%.

ЮРП – это одновременно самое частое доброкачественное заболевание гортани у детей и вторая по частоте причина детской охриплости. Лечение данного забо-

левания зачастую представляет большую проблему из-за его тенденции к частым рецидивам и распространению по верхним дыхательным путям. Хотя наиболее часто вовлекаемым анатомическим образованием является гортань, и прежде всего голосовой отдел, рецидивирующий папилломатоз может поражать не только все верхние, но и нижние дыхательные пути и пищевод. Течение заболевания вариабельно – у некоторых пациентов наблюдаются длительные ремиссии, у других – агрессивный рост, требующий множественных хирургических вмешательств в течение многих лет [12, 17, 26]. Под «агрессивным» подразумевается такое течение болезни, при котором частота хирургических вмешательств равна или превышает 3–4 в год или выполняется более 10 операций в течение жизни, а также требуется трахеостомия [13]. Факторами риска агрессивного течения ЮРП являются дебют заболевания в возрасте до 3 лет; этиологическая роль HPV-11; изначально мультифокальное поражение [1, 7].

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель заболевания – вирус папилломы человека, ДНК-содержащий вирус, безоболочечный икосаэдральный (20-сторонний) вирусный капсид, содержащий дважды свернутую циркулярную ДНК из 7900 базовых пар семейства паповавирусов [14, 15]. К настоящему времени определено около 100 типов этого вируса.

Роль вируса папилломы человека в образовании папиллом гортани давно признана. Датские исследователи доказали, что при исследовании в 95% единичных папиллом гортани была обнаружена позитивная ДНК HPV и его гибриды [6, 8, 27, 28]. Исследователи из Гонконга обнаружили в 59% папиллом гортани вирусы HPV6; HPV11; HPV16; HPV18 с преимуществом HPV6- и HPV11-серотипов вируса [11, 30]. Поражение вирусом папилломы 11-го серотипа более ассоциируется с дистальным поражением воздухоносных путей в отличие от поражения вирусом 6-го типа. Клинически такое проявление заболевания в течение трех лет служит важным признаком того, что в дальнейшем болезнь может распространяться дальше от первичного очага поражения [21, 29, 31]. В большинстве случаев рецидивирующий папилломатоз гортани является следствием поражения HPV6 и HPV11, а резервуаром для данной разновидности вируса служит аногенитальный тракт [24, 8]. Аногенитальный вирус папилломы человека преимущественно передается половым путем и проявляется клинически развитием генитальной кондиломы, определяющейся как «верхушка айсберга» вирусного поражения. Koutsky LA с соавт. продемонстрировал, что от 10–20% населения Соединенных Штатов в возрасте от 15 до 49 лет имеют молекулярное

Рисунок 1. Ювенильный рецидивирующий папилломатоз гортани



подтверждение поражения вирусом, а остальные 60% – клиническую манифестацию. В гинекологических клиниках Соединенного Королевства было более 81 000 сообщений о случаях генитального папилломатоза в 2005 г., и распространенность данного заболевания возрастает каждый год. Такой высокий фон заболеваемости указывает на то, что возникает риск заражения детей от матери в момент родов, особенно если были выявлены генитальные кондиломы [25]. При неосложненных родах через естественные пути мать с HPV имеет высокий процент риска передачи вируса ребенку: от 1:80–1:1,500 (в среднем 1:400). В одной группе детей, страдающих ЮРП, 54% имели твердое подтверждение анамнеза заражения вирусом в процессе родов. В других исследованиях показано, что у 11% детей, матери которых имели кондиломы в период беременности, позднее был диагностирован ЮРП [23]. Пути передачи, вероятно, различаются при ЮРП и при РПГ взрослых. Симптомы этого заболевания убеждают нас в необходимости динамического контроля.

При лечении ПЗГ в настоящее время используется органосохраняющий принцип, который применим только при раннем выявлении данной категории заболеваний. Новые знания о физиологии голосообразования диктуют новые требования к технике и способу хирургического вмешательства

Исследования показали, что у взрослых заражение вирусом более вероятно может проходить половым путем (оральный секс), чем в группе контроля. Поражение детей в родах, вероятнее всего, случается у юных матерей (при первых родах), страдающих генитальным папилломатозом. Кроме того, более высокая частота развития ЮРП коррелирует с невысоким социально-экономическим уровнем [30].

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ

Ведущим клиническим симптомом является охриплость, появляется одышка при физической нагрузке. При этом чем младше ребенок, тем в большей степени на первое место выходит клиника стеноза гортани, который может стремительно нарастать. Это связано с малым поперечным сечением голосовой щели и подскладочного пространства. Как правило, сначала возникает инспираторный, а затем двухфазный стрidor. Часто даже обычные игры на свежем воздухе приводят к выраженной недостаточности дыхания у детей, страдающих ЮРП. Постепенно, с развитием заболевания, одышка нарастает, просвет гортани резко сужается папилломатозными мас-

сами и развивается стеноз – дыхательная недостаточность, вплоть до острой асфиксии.

Заболевание характеризуется достаточно бурным течением, склонностью к рецидивам. Частое развитие рецидивов вынуждает к выполнению неоднократных хирургических вмешательств, в связи с чем в большинстве случаев у пациентов развиваются рубцовые деформации гортани, иногда приводящие к сужению ее просвета и ухудшению голосовой функции. В среднем в детском и подростковом периодах жизни пациенты с ЮРП переносят около 20 хирургических вмешательств, а у 19% детей число операций превышает 40 [28]. У детей возможно развитие пневмонии. Распространение папиллом в трахею у детей диагностируют в 17–26%, в бронхи и легкие – в 5% случаев. К дистальному распространению папиллом предрасполагает начало болезни до 3-летнего возраста; более короткое время между дебютом и первой операцией; более частые операции, и прежде всего выполнение трахеостомии [21]; инфицирование HPV-11. Несмотря на тот факт, что малигнизация при ЮРП в детском возрасте не описана и возможна не ранее чем через 15 лет после дебюта болезни [2, 5], дистальное распространение процесса остается фактором риска малигнизации во взрослом возрасте [19, 27].

ЛЕЧЕНИЕ

Заболевание сопровождается иммунным дисбалансом, дисфункцией гуморального звена, изменениями гормонально-метаболического статуса. В связи с этим одно время широко использовалась интерфероновая иммунотерапия [2–4, 8, 10]. В связи с тем, что в качестве монолечения не было достигнуто достоверно значимых результатов, на сегодняшний день иммунотерапия используется в комплексе с хирургическим лечением и подбирается персонализированно – после углубленного иммунологического обследования ребенка.

Роль вируса папилломы человека в образовании папиллом гортани давно признана. Датские исследователи доказали, что при исследовании в 95% единичных папиллом гортани была обнаружена позитивная ДНК HPV и его гибриды

Основным методом лечения папилломатоза гортани при стенозе является хирургический [16, 18]. Целью оперативного вмешательства является полное удаление патологических образований с минимальным повреждением слизистой оболочки гортани. Основные задачи хирургического лечения: увеличение межрецидивного периода и максимальное сохранение функционального состояния слизистой оболочки гортани (восстановление дыхания и голосовой функции).

Эндоларингеальное удаление папиллом возможно под наркозом или местной анестезией при прямой или непрямой микроларингоскопии, с использованием современных технологий. Удаление папиллом классическим «холодным»

инструментом приводит к рубцеванию просвета гортани с последующим развитием рубцовых стенозов при определенной грубости манипулирования. Следует отметить тот факт, что удаление папиллом под местной анестезией при непрямой ларингоскопии не отвечает поставленной цели и задачам, т. к. врач не имеет достаточного обзора и возможности к манипуляции, а в педиатрической практике и вовсе не представляется возможным.

В среднем в детском и подростковом периодах жизни пациенты с ЮРП переносят около 20 хирургических вмешательств, а у 19% детей число операций превышает 40. У детей возможно развитие пневмонии. Распространение папиллом в трахею у детей диагностируют в 17–26%, в бронхи и легкие – в 5% случаев

По мнению ряда авторов, поскольку патогенез заболевания многофакторный, многочисленные методы неоперативного лечения папилломатоза гортани характеризуются индивидуальной избирательностью и у ряда больных неэффективны. К концу XX в. не было разработано ни одного абсолютно эффективного этиотропного лечения. В связи с этим все имеющиеся в настоящее время нехирургические методы лечения рассматриваются как адъювантные. На сегодняшний день создано 2 вакцины для профилактики заболевания, но, т. к. представлены единичные нерандомизированные исследования, не отвечающие критериям достоверности, рассматривать применение вакцинации в широкой практике не приходится. Наиболее популярная вакцина носит название Гардасил и применяется в более чем 50 странах [21, 29]. Это четырехвалентная вакцина, содержащая смеси высокоочищенных вирусоподобных частиц (рекомбинантного основного капсидного белка (L1) ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18.) В ее состав входит дрожжевой белок как белковый стабилизатор, полностью безвредный для пациентов [20].

Большинство из существующих методов используются как подготовительные к применению деструктивных методик, направленных на физическую ликвидацию опухоли, и продолжают после хирургического лечения. Повторные хирургические вмешательства производят при рецидивах, которые возникают, как правило, тем чаще и интенсивнее, чем младше ребенок. Ранее удаление папиллом производили при помощи специально адаптированных щипцов при непрямой (у взрослых) и прямой (у детей) ларингоскопии. С развитием метода микрохирургической видеотехнологии оперативные вмешательства стали более щадящими и эффективными, однако и этот метод не предотвращает рецидивов.

В настоящее время для хирургического лечения РПГ используют низкоэнергетический углекислотный лазер. Оперативное вмешательство должно быть ограничено локализацией опухоли, а островки нормальной слизистой оболочки, расположенные между отдельными удаляемыми папилломами, должны быть сохранены как центры будущей эпителизации. Папилломы должны быть удалены

Рисунок 2. Слизистая оболочка голосовой складки при папилломатозе. Граница между папилломой и здоровой тканью. Контактная эндоскопия, увел. 60



Рисунок 3. Папиллома слизистой оболочки голосовой складки. Контактная эндоскопия, увел. 60



достаточно радикально, но в пределах их «сращения» с подлежащими тканями, чтобы уменьшить риск возникновения рецидива и рубцового стеноза гортани. Особое внимание уделяют папилломам, расположенным в передней комиссуре, поскольку именно здесь возможны спаечные процессы, ведущие к сращению передних частей голосовых складок. Некоторые авторы рекомендуют, особенно при оперировании детей, оставлять в этой области

небольшие участки папилломы для уменьшения риска возникновения спаечного процесса.

Нами было прооперировано 119 взрослых с РПГ и 39 детей с ЮПГ. Именно полное удаление патологической ткани увеличивает межрецидивный период, что было нами доказано на примере взрослых больных, которым проводилась фотодинамическая терапия и повторное иссечение пораженных участков слизистой оболочки гортани, выявленных фотодинамическим воздействием. У детей мы используем контактную эндоскопию интраоперационно для выявления распространенности патологического процесса, что расширяет возможность выявления границ здоровой ткани по сравнению с традиционной микроларингоскопией (рис. 2, 3).

Нами был разработан способ лечения папилломатоза гортани (патент № RU 2445027 от 20.03.2012). Особенность методики заключается в одномоментном сочетании мукозэктомии и абляции слизистой оболочки гортани расфокусированным лучом лазера с постепенным изменением мощности от 3,5 до 8 Вт (рис. 4, 5).

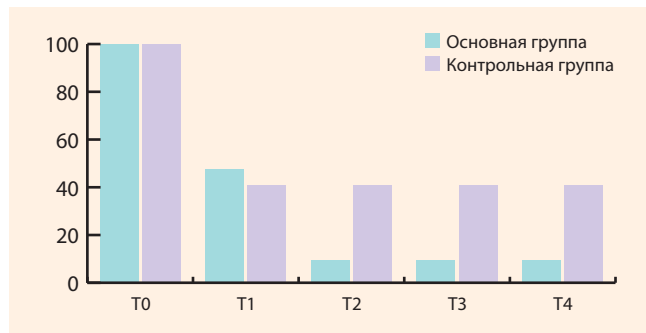
Рисунок 4. Ребенок 5 лет, ЮПГ. Прямая ларингоскопия, до операции



Рисунок 5. Ребенок 5 лет, ЮПГ. Прямая ларингоскопия после удаления папиллом с помощью CO2-лазера



Рисунок 6. Сравнительная характеристика динамики функционального состояния гортани (в баллах) у больных ЮПГ в течение визитов Т0-Т4



Сравнительная характеристика групп больных ЮПГ, оперированных по разработанной нами методике и группы сравнения, получавших традиционное хирургическое

пособие, представлена на рисунке 6 (визиты Т0-Т4 – обследование через месяц, 3 месяца, год после лечения).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предварительные результаты использования CO₂-лазера в сочетании с контактной эндоскопией у больных РПГ всех возрастных групп, в том числе и детей, позволяют прогнозировать некоторое увеличение межрецидивного периода и уменьшение риска развития ятрогенных рубцовых изменений в гортани. Тем не менее необходимы дальнейшие рандомизированные мультиполярные исследования и анализ полученных данных в этом направлении.

Остается актуальным поиск этиотропных методов лечения рецидивирующего папилломатоза гортани совместными усилиями отоларингологов, иммунологов и вирусологов.



ЛИТЕРАТУРА

- Вергейчик Г.И. Папилломавирусная инфекция верхних дыхательных путей и аногенитальной зоны у детей. Пути передачи и возможности профилактики. *Вестник оториноларингологии*, 2010, 2: 74-78.
- Гаращенко Т.И., Маркова Т.П., Чувилов Д.Г. Исследование иммунологических показателей у детей с папилломатозом гортани и возможные пути иммунокоррекции. *Вестн. оторинолар.*, 1996, 4: 15-18.
- Давыдова М.Г. Опыт лечения рецидивирующего папилломатоза гортани. *Российская оториноларингология*, 2013, 3: 32-34.
- Каримова Ф.С. Противорецидивное лечение папилломатоза гортани. СПб. Материалы XVI Съезда оториноларингологов РФ «Оториноларингология на рубеже тысячелетий», Сочи, 21-24 марта 2001: 469-473.
- Нажмудинов И.И., Саидов М.З., Дайхес Н.А. и др. Патоморфологические и иммуногистохимические особенности исследования операционного и биопсийного материала при предраковых заболеваниях гортани. *Astana Medical Journal. Специальный выпуск*, 2016, 1: 200-204.
- Свиштушкин В.М. Папилломатоз гортани. *Вестник оториноларингологии*, 2013, 2: 79-85.
- Солдатский Ю.Л. Частота инфицированности слизистой оболочки глотки вирусами папилломы человека у детей, страдающих папилломатозом гортани. *Российская оториноларингология*, 2008, 6: 128-133.
- Чирешкин Д.Г. Папилломатоз как причина хронической обструкции гортани у детей. *Журн. ушных, носовых и горловых болезней*, 1993, 3: 43-50.
- Pfister H. Human papillomavirus and skin cancer. *J. Natl. Cancer. Inst. Monogr.*, 2003, 31: 52-56.
- Abdulkarim B, Sabri S, Deutsch E, et al. Antiviral agent cidofovir restores p53 function and enhances the radiosensitivity in HPV-associated cancers. *Oncogene*, 2002, 21: 2334-2346.
- Chu NR, Wu HB, We T, et al. Immunotherapy of a human papillomavirus (HPV) type 16 E7-expressing tumour by administration of fusion protein comprising Mycobacterium bovis bacille Calmette-Guerin (BCG) hsp65 and HPV16 E7. *Clin Exp Immunol*, 2000, 121: 216-225.
- Coleman N, Birley HDL, Renton AM et al. Immunological events in regressing genital warts. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1994, 102: 768-774.
- Doyle DJ, Gianoli GJ, Espinola T, Miller RH. Recurrent respiratory papillomatosis: juvenile versus adult forms. *Laryngoscope*. 1994;104 (5 Pt 1):523-7.
- Florin L, Sapp C, Streeck RE and Sapp M. Assembly and translocation of papillomavirus capsid proteins. *J. Virol.*, 2002, 76: 10009-10014.
- Guillou L, Sahli R, Chabert P, Monnier P, Cuttat JF, Costa J. Squamous cell carcinoma of the lung in a nonsmoking, nonirradiated patient with juvenile laryngotracheal papillomatosis. Evidence of human papillomavirus-11 DNA in both carcinoma and papillomas. *Am J Surg Pathol*, 1991, 15(9): 891-8.
- Hartnick CJ, Boseley ME, Franco RA, et al. Efficacy of treating children with anterior commissure and true vocal fold respiratory papilloma with the 585-nm pulsed-dye-laser. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 133: 127-130.
- Kalantari M, Calleja-Macias IE, Tewari D et al. Conserved methylation patterns of human papillomavirus type 16 DNA in asymptomatic infection and cervical neoplasia. *J. Virol.*, 2004, 78: 12762-12772.
- Lindeberg H, Elbrond O Laryngeal papillomas: clinical aspects in a series of 231 patients. *Clin Otolaryngol*, 1989, 14: 333-342.
- Papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*, 2007, 356: 1944-1956.
- Penalzoza-Plascencia M, Montoya-Fuentes H, Flores-Martinez SE, Fierro-Velasco FJ, Penalzoza-Gonzalez JM, Sanchez-Corona J Molecular identification of 7 human papillomavirus types in recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, 126: 1119-1123.
- Monnier P. Pediatric Airway Surgery. 2011.
- Quiney RE, Wells M, Lewis FA, Terry RM, Michaels L, Croft CB Laryngeal papillomatosis: correlation between severity of disease and presence of HPV 6 and 11 detected by in situ DNA hybridisation. *J Clin Pathol*, 1989, 42: 694-698.
- Rees CJ, Halum SL, Wijewickrama RC, et al. Patient tolerance of in-office pulsed dye laser treatments to the upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 134: 1023-1027.
- Rees CJ, Postma GN, Koufman JA. Cost savings of unsedated office-based laser surgery for laryngeal papillomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2007, 116: 45-48.
- Rimell FL, Shoemaker DL, Pou AM, et al. Pediatric respiratory papillomatosis: prognostic role of viral subtyping and cofactors. *Laryngoscope*, 1997, 107: 915-918.
- Siegel SE, Cohen SR, Isaacs HJ, Stanley P Malignant transformation of tracheobronchial juvenile papillomatosis without prior radiotherapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1979, 88: 192-197.
- Smith EM, Pignatari SS, Gray SD, et al. Human papillomavirus infection in papillomas and nondiseased respiratory sites of patients with recurrent respiratory papillomatosis using the polymerase chain reaction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1993, 119: 554-557.
- Venkatesan NN, Pine HS, Underbrink MP. Recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am*, 2012, 45(3): 671-94.
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*, 2005, 6: 271-278.
- Weiss MD, Kashima HK Tracheal involvement in laryngeal papillomatosis. *Laryngoscope*, 1983, 93: 45-48.
- zur Hausen H, de Villiers EM Human papillomaviruses. *Annu Rev Microbiol*, 1994, 48: 427-447.

Инструкция: Выберите один правильный ответ.

1. Количество мочеиспусканий в сутки у ребенка семилетнего возраста в норме:

- А. 2–3 раза
- Б. 4–6 раз
- В. 8–10 раз
- Г. 11–14 раз
- Д. 14–16 раз

2. Для здорового ребенка 10 лет колебания относительной плотности мочи составляют:

- А. 1001–1003
- Б. 1002–1012
- В. 1009–1019
- Г. 1010–1020
- Д. 1020–1030

3. Допустимое количество остаточной мочи в мочевом пузыре у ребенка 10 лет:

- А. 20–30 мл
- Б. 50–60 мл
- В. 100 мл
- Г. Более 100 мл
- Д. До 150 мл

4. Кисотно-щелочное равновесие поддерживается почками путем:

- А. Образования и секреции ионов водорода канальцами
- Б. Реабсорбции глюкозы
- В. Повышенного выделения канальцами натрия
- Г. Увеличения выделения электролитов, реабсорбции бикарбонатов
- Д. Повышенного выделения аминокислот

5. На функцию почечных канальцев непосредственно влияет:

- А. Альдостерон
- Б. Тироксин
- В. Инсулин
- Г. Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)
- Д. Тестостерон

6. Селективность протеинурии определяют для оценки состояния:

- А. Петли Генле
- Б. Дистальных канальцев
- В. Мембраны клубочков
- Г. Нефрона
- Д. Проксимальных канальцев

7. Место выработки простагландинов в почке:

- А. Нефрон
- Б. Мембрана клубочков
- В. Интерстициальная ткань
- Г. Проксимальные канальца
- Д. Петля Генле

8. Снижает артериальное давление путем изменения водно-электролитного баланса:

- А. Гидрохлортиазид
- Б. Дибазол
- В. Натрия нитропруссид
- Г. Моксонидин (Физиотенз)
- Д. Ганглиоблокаторы

9. Собирать мочу для посева рекомендуется методом:

- А. Пункцией мочевого пузыря
- Б. Из средней струи
- В. Из анализа мочи по Амбурже
- Г. Из утренней порции мочи пробы Зимницкого
- Д. Из утренней порции

10. Для диагностики тубулоинтерстициального нефрита достоверным является:

- А. Биохимическое исследование мочи
- Б. Определение концентрационной способности почек
- В. Определение С-реактивного белка в моче
- Г. Клинический и биохимический анализ крови
- Д. Анализ ферментурии

11. Бета-2 микроглобулин определяется в моче для оценки состояния:

- А. Мембраны клубочков
- Б. Канальцев
- В. Нефрона
- Г. Собирательных трубочек
- Д. Интерстициальной ткани

12. Проведение цистоскопии у детей в экстренном порядке показано при:

- А. Почечной колике
- Б. Макрогематурии
- В. Олигурии
- Г. Острой задержке мочи
- Д. Гипертоническом кризе

13. Наиболее информативным исследованием выявления патологии сосудов почек является:

- А. Контрастная компьютерная томография
- Б. Динамическая нефросцинтиграфия
- В. Ультразвуковое исследование почек
- Г. Статическая нефросцинтиграфия
- Д. Экскреторная урография

14. Почечный кровоток оценивается методом:

- А. Экскреторной урографии
- Б. Ультразвукового исследования почек методом Допплера
- В. Динамической нефросцинтиграфии
- Г. Ультразвукового исследования до и после микции
- Д. Статической нефросцинтиграфией

15. Функция почечных канальцев определяется:

- А. Динамической нефросцинтиграфией
- Б. Статической нефросцинтиграфией
- В. Ультразвуковым исследованием почек
- Г. Экскреторной урографией
- Д. Компьютерной томографией

Инструкция:

Установите соответствия 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.

Заболевание	Характер ферментурии
А. Гломерулонефрит	1. Глутамилтрансфераза
Б. Тубулоинтерстициальный нефрит	2. Холинэстераза
	3. Щелочная фосфатаза
	4. Бета-глюкуронидаза

17.

Группы препаратов	Механизм действия
А. Глюкокортикоиды	1. Противовоспалительный
Б. Антигистаминные препараты	2. Мембраностабилизирующий
В. Нестероидные противовоспалительные средства	3. Блокада гистаминовых рецепторов
	4. Иммуносупрессивный
	5. Жаропонижающий
	6. Стимуляция глюконеогенеза

18.

Группы лекарственных средств:	Название препаратов:
А. Ингибиторы АПФ	1. Нифедипин
Б. Бета-блокаторы	2. Бисопролол (Конкор)
В. Блокаторы кальциевых каналов	3. Эналаприл
	4. Каптоприл
	5. Амлодипин

19.

Группы лекарственных препаратов:	Название препаратов:
А. Глюкокортикостероиды	1. Метипред
Б. Нестероидные противовоспалительные средства	2. Кетопрофен
В. Антигистаминные препараты	3. Бетаметазон
	4. Нимесулид
	5. Эриус
	6. Фенистил
	7. Цетиризин

20.

Группы лекарственных препаратов:	Название препаратов:
А. Диуретики	1. Триампур
Б. Антигистаминные препараты	2. Цетиризин (Зиртек)
В. Гипотензивные	3. Эналаприл
	4. Спиронолактон
	5. Каптоприл

21.

Группы лекарственных средств	Названия препаратов
А. Андрогены	1. Метандростенолон
Б. Глюкокортикостероиды	2. Триамсинолон
В. Бета-блокаторы	3. Дезоксикортикостерон ацетат
Г. Минералокортикоиды	4. Бетаметазон
	5. Пропранолол

Ситуационная задача

У мальчика в возрасте 8 месяцев появилась рвота, температура 39 °С, беспокойство при мочеиспускании. В анализе мочи 0,125 г/л белка, эритроциты до 10 в поле зрения, лейкоциты до 80 в поле зрения.

Инструкция: Выберите один наиболее правильный ответ

1.1. Ваш предварительный диагноз:

- А. Нефротический синдром
- Б. Острый нефрит
- В. Пиелонефрит
- Г. Обострение хронического цистита
- Д. Острый цистит

1.2. При ультразвуковом исследовании можно ожидать:

- А. Увеличение размеров почек
- Б. Уплотнение и слоистость собирательной системы почек
- В. Дольчатость контуров почек
- Г. Гиперэхогенность пирамидок
- Д. Отсутствие патологических изменений

1.3. Ребенку показано лечение:

- А. Назначение Канефрона
- Б. Назначение Флемоксина солютаб
- В. Назначение минеральной воды «Донат магния», антиоксидантов
- Г. Парентеральное введение Карбопенема
- Д. Назначение Нетилмицина и Канефрона



Тесты и задачи составлены д.м.н., профессором И.Н. Холодовой, РМАНПО

Эталоны ответов к тестам и задачам по теме «Болезни мочевой системы» см. на сайте <http://www.med-sovet.pro/jour/pages/view/2018-2>